

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

**ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ
И ЭКОЛОГИИ**
**PROBLEMS OF HEALTH
AND ECOLOGY**

Издается с сентября 2004 года

Выходит один раз в квартал

№ 2 (36)
Апрель-июнь 2013

Учредитель — учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Главный редактор Лызикив Анатолий Николаевич

Редакционная коллегия: В. В. Аничкин (Гомель), С. Б. Мельнов (Минск), М. Е. Абраменко (Гомель), А. Д. Наумов (Гомель), В. Н. Беляковский (Гомель), И. А. Новикова (Гомель), В. Н. Бортовский (Гомель), Ю. П. Островский (Минск), Н. А. Васильков (Гомель), Э. С. Питкевич (Витебск), А. И. Грицук (Гомель), В. В. Потенко (Гомель), В. П. Дейкало (Витебск), З. А. Дундаров (Гомель), Н. Ф. Сорока (Минск), А. Н. Стожаров (Минск), Э. А. Надыров (Гомель), А. Л. Калинин (Гомель) — зам. главного редактора, А. Н. Окороков (Витебск), С. И. Третьяк (Минск), И. А. Карпов (Минск), С. В. Федорович (Минск), Ю. В. Крылов (Витебск), В. М. Лобанков (Гомель), В. Я. Латышева (Гомель), Е. И. Михайлова (Гомель), Т. М. Шаршакова (Гомель) — зам. главного редактора, И. А. Чешик — ответственный секретарь.

Редакционный совет: А. Амброзайтис (Литва), И. И. Абабий (Молдова), А. Ю. Барышников (Россия), Бенджамин Бонна (США), А. Е. Доросевич (Россия), А. И. Ковалев (Россия), Н. Комодо (Италия), А. И. Крюков (Россия), Я. Э. Кенигсберг (Беларусь), В. С. Новиков (Россия), М. И. Михайлов (Россия), Уильям Нейлсон (США), В. В. Нечаев (Россия), Д. К. Новиков (Беларусь), А. В. Рожко (Беларусь), Н. Такамура (Япония), А. Н. Косинец (Беларусь), Г. И. Сидоренко (Беларусь), В. П. Трошин (Россия), В. В. Чумак (Украина), В. Е. Шевчук (Беларусь), С. Ямасита (Япония).

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны: главного редактора — 74-10-62,

заместителей главного редактора — 74-21-60, 74-17-80

ответственный секретарь — 74-21-78

E-mail: onmi.ggmu@mail.ru

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).

Издатель — Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Секретариат: А. В. Пиун

Редактор: Т. А. Соколова

Компьютерная верстка: С. Н. Козлович

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

Подписано в печать 01.07.2013. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 18,14. Тираж 200 экз. Заказ 223.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009. Ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

В. В. Коваленко, С. Д. Денисов Развитие рельефа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в эмбриогенезе (обзор литературы).....	7
В. М. Шейбак, М. В. Горецкая, А. Ю. Павлюковец Биологическая роль цинка при алкогольном и вирусном поражениях печени (обзор литературы).....	14
К. А. Кидун, Т. С. Угольник Митохондриальная дисфункция сперматозоидов в патогенезе патоспермий при окислительном стрессе (обзор литературы).....	20
Е. Ф. Мицура, Л. И. Волкова Наследственные гемолитические анемии у детей: принципы диагностики и лечения (лекция).....	25
Н. В. Мановицкая, Г. Л. Бородина, Т. А. Войтко Динамика клинического статуса взрослых пациентов с муковисцидозом в Республике Беларусь.....	29
И. Ф. Крот, Т. Н. Захаренкова, Е. А. Эйныш Современные подходы к профилактике и лечению акушерских кровотечений.....	34

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Е. И. Козорез, В. В. Кармазин, Е. Л. Красавцев, О. Л. Тумаиш, В. Н. Бондаренко Структура СПИД-индикаторных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией в Гомельской области.....	40
Д. В. Осипенко, А. В. Марочков Блокада поверхностного шейного сплетения как компонент общей комбинированной анестезии при операциях на сонных артериях.....	44
И. М. Сквиря Психологические рецидивоопасные клинические ситуации у лиц с алкогольной зависимостью при формировании компенсированной терапевтической ремиссии.....	51
Г. Н. Романов, Н. Ф. Чернова, Т. И. Москвичева Эффективность применения генерических препаратов аллендроновой кислоты у пациентов с остеопорозом.....	56
В. В. Вершинин, Н. И. Сергеенко, И. А. Худяков Динамика показателей variability сердечного ритма в предоперационном периоде с использованием различных методов премедикации.....	61
А. М. Майбогин, М. К. Недзьведь Морфологические изменения гиппокампа при циррозе печени в исходе хронического вирусного гепатита С.....	65
Е. В. Цитко, А. В. Коротаев, Е. П. Науменко, С. В. Кудласевич Особенности вегетативной регуляции и структурно-функциональных параметров сердца при диффузном токсическом зобе через три месяца после тиреоидэктомии.....	70
О. В. Мурашко, О. К. Кулага Эндокринные расстройства у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными кистозными опухолями яичников в сочетании с хроническими воспалительными заболеваниями репродуктивных органов.....	75
О. Ю. Самоховец Влияние псориаза на минеральную плотность кости у лиц молодого и среднего возраста.....	82

<i>С. И. Вершинина, И. А. Новикова, В. В. Железко</i> Структурно-функциональные свойства эритроцитов при рецидивирующих инфекциях различной этиологии.....	89
---	----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

<i>С. Л. Зыблев, З. А. Дундаров, А. И. Грицук</i> Состояние антиоксидантной активности крови при геморрагическом шоке в эксперименте	93
<i>Ж. А. Чубуков, Т. С. Угольник, Л. А. Будько</i> Изменение показателей кардиоинтервалографии у девушек-гребцов после тренировочного стресса.....	97
<i>О. Г. Хоров, В. А. Новоселецкий, В. В. Яничкин, А. С. Балыкин</i> Сравнение звукопроводимости некоторых протезов цепи слуховых косточек, применяемых в отохирургии.....	100
<i>Н. И. Дроздова, Ю. М. Жученко</i> Экспериментальное моделирование биологической активности почв в промышленной зоне г. Гомеля	105
<i>М. А. Шабалева, Н. И. Булко, А. К. Козлов</i> Оценка средней дозы внутреннего облучения организма человека за счет лесной пищевой продукции на территории Гомельской области	113
<i>Д. В. Чарнаштан, В. И. Николаев, Э. А. Надыров</i> Трибологические характеристики модифицированного сверхвысокомолекулярного полиэтилена и его влияние на синовиальную среду сустава (экспериментальное исследование).....	118
<i>М. В. Олизарович</i> Компьютерное моделирование поясничных позвонков в предоперационном периоде.....	125
<i>Д. В. Тапальский, В. А. Осипов, Г. Н. Сухая, М. А. Ярмоленко, А. А. Рогачев, А. В. Рогачев</i> Биосовместимые композиционные антибактериальные покрытия для защиты имплантатов от микробных биопленок.....	129
<i>А. Г. Скуратов, Д. Р. Петренев, А. Н. Кондрачук, Е. В. Воропаев</i> Фенотипические изменения мезенхимальных стволовых клеток при их дифференцировке в гепатоцитарном направлении.....	134

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

<i>И. В. Лях, Е. М. Дорошенко, В. М. Шейбак</i> Спектр нейроактивных аминокислот в стриатуме крысят при хроническом введении динила и ацетата свинца	139
<i>А. А. Лабуда, Л. А. Чунихин</i> Методическая основа эколого-гигиенического картирования территории по степени радоноопасности	142

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>В. Н. Тищенко, Г. В. Тищенко</i> Болезнь Фара при патологоанатомическом исследовании (случай из практики).....	146
<i>О. В. Конопляник, М. Ю. Жандаров, Л. А. Мартемьянова</i> Вторичный гемохроматоз у пациента с миелодиспластическим синдромом (случай из клинической практики)	151

C O N T E N T S

REVIEWS AND LECTURES

V. V. Kovalenko, S. D. Denisov Development of relief formations of the duodenal mucosa in embryogenesis (literature review).....	7
V. M. Sheibak, M. V. Goretskaya, A. Yu. Pavliukovets Biological role of zinc in alcoholic and viral liver lesion (literature review).....	14
K. A. Kidun, T. S. Ugolnik Mitochondrial dysfunction of spermatozoa in the pathogenesis of pathosperm cells in oxidative stress (literature review).....	20
E. F. Mitsura, L. I. Volkova Hereditary haemolytic anaemia in children: principles of diagnosis and treatment (lecture).....	25
N. V. Manovitskaya, G. L. Borodina, T. A. Voytko Dynamics of clinical status of adult patients with mucoviscidosis in the Republic of Belarus.....	29
I. F. Krot, T. N. Zakharenkova, E. A. Einysh Modern approaches to prevention and treatment for obstetric hemorrhage.....	34

CLINICAL MEDICINE

E. I. Kozorez, V. V. Karmazin, E. L. Krasavtsev, O. L. Tumash, V. N. Bondarenko The structure of AIDS-indicative diseases in HIV-positive patients in Gomel region.....	40
D. V. Osipenko, A. V. Marochkov Cervical plexus blockade as a component of general combined anesthesiology in surgery of carotid arteries.....	44
I. M. Skvira Psychological relapse-dangerous clinical situations in alcohol addicts in the formation of compensated therapeutic remission.....	51
G. N. Romanov, N. F. Chernova, T. I. Maskvichiova Efficacy of generic alendronate acid in patients with osteoporosis.....	56
V. V. Vershinin, N. I. Sergeyenko, I. A. Hudyakov Dynamics of heart rate variability in the preoperative period using various methods of premedication.....	61
A. M. Maybogin, M. K. Nedzvedz Morphological changes of hippocampus in patients with HCV viral liver cirrhosis.....	65
E. V. Tsitko, A. V. Korotayev, E. P. Naumenko, S. V. Kudlasevich Features of vegetative regulation and structural functional parameters of heart in diffusion toxic craw three months later after thyroidectomia.....	70
O. V. Murashko, O. K. Kulaga Endocrine disorders in women of reproductive age with non-malignant cystic tumors of ovaries combined with chronic inflammatory diseases of reproductive organs.....	75
O. Yu. Samokhovets Influence of psoriasis on bone mineral density in young and middle aged people.....	82
S. I. Vershinina, I. A. Novikova, V. V. Zhelezko Structural functional properties of erythrocytes in recurrent infections of different etiology.....	89

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

S. L. Zylev, Z. A. Dundarov, A. I. Gritsuk The state of antioxidant blood activity in hemorrhagic shock in experiment.....	93
--	----

Z. A. Chubukov, T. S. Ugolnik, L. A. Budko Change of cardiointervalography values in female rowers after training stress.....	97
O. G. Khorov, V. A. Novoseletskiy, V. V. Yanichkin, A. S. Balykin Comparison of sound transmission of some prostheses of the ossicular chain applied in otosurgery.....	100
N. I. Drozdova, Yu. M. Zhuchenko Experimental modelling of biological activity of soils in the industrial zone of Gomel.....	105
M. A. Shabaleva, N. I. Bulko, A. K. Kozlov Estimation of internal dose accumulated in human body from forest food production	113
D. V. Charnashtan, V. I. Nikolayev, E. A. Nadyrov Influence of modified ultrahigh molecular weight polyethylene on synovial environment of joints in vivo (experimental study)	118
M. V. Olizarovich Computer modeling of the lumbar vertebrae in the preoperative period.....	125
D. V. Tapalskiy, V. A. Osipov, G. N. Sukhaya, M. A. Yarmolenko, A. A. Rogachiov, A. V. Rogachiov Biocompatible composite antibacterial coatings for protection of implants against microbial biofilms	129
A. G. Skuratov, D. R. Petrenyov, A. N. Kondrachuk, Y. V. Voropayev Phenotypic changes of mesenchymal stem cell in their differentiation in hepatocytic direction	134

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

I. V. Liakh, E. M. Doroshenko, V. M. Sheibak Spectrum of neuroactive amino acids in the striatum of rats after chronic administration of lead acetate and dinil.....	139
A. A. Labuda, L. A. Chunikhin Methodological basis for ecologic hygienic mapping of the territory according fo radon hazard degree.....	142

CLINICAL CASE

V. N. Tishchenko, G. V. Tishchenko Fahr disease in postmortem examination (case report)	146
O. V. Konoplyanik, M. Yu. Zhandarov, L. A. Martemyanova Secondary hemochromatosis in a patient with myelodysplastic syndrome (case from clinical practice)	151

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 611.342:611.013.395

**РАЗВИТИЕ РЕЛЬЕФА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ
(обзор литературы)**¹В. В. Коваленко, ²С. Д. Денисов¹Гомельский государственный медицинский университет
²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Проведен детальный анализ отечественных и зарубежных публикаций по вопросам, касающимся эмбрионального морфогенеза структурных элементов стенки двенадцатиперстной кишки. Изложены суждения различных авторов о сроках формирования, эмбриональном строении и дифференцировке рельефных образований ее слизистой оболочки. Представлены результаты исследований, отражающие роль эпителио-мезенхимальных взаимоотношений и механизмы их реализации в ходе формирования ворсинок, крипт, складок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. В результате сопоставления альтернативных позиций авторов выявлены разноречивые суждения по вопросам структурной организации двенадцатиперстной кишки на этапах пренатального онтогенеза.

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка, ворсинки, крипты, складки, эпителий, мезенхима.

**DEVELOPMENT OF RELIEF FORMATIONS
OF THE DUODENAL MUCOSA IN EMBRYOGENESIS
(literature review)**¹V. V. Kovalenko, ²S. D. Denisov¹Gomel State Medical University
²Belarusian State Medical University, Minsk

The review analyzes national and foreign literature on the questions concerning embryonal morphogenesis of the structural elements of duodenum wall. It presents the views of various authors about terms of formation, embryonal composition and differentiation of relief formations of its mucosa. The results of the research reflect the role of epithelial mesenchymal interactions and mechanisms of their realization during formation of fibers, crypts, folds of duodenal mucosa. The comparison of the authors' alternative positions revealed contradictory judgments concerning the structural organization of duodenum at the stages of prenatal ontogenesis.

Key words: duodenum, villi, crypts, folds, epithelium, mesenchyme.

Двенадцатиперстная кишка (ДПК) развивается в ходе дифференциации первичной кишки на 4–5 неделе пренатального онтогенеза [1–6]. Границы ее закладки впервые ясно определяются у эмбрионов 12–14 мм теменно-копчиковой длины, когда происходит закладка головки поджелудочной железы [6].

Закладка ДПК представляет собой отрезок первичной кишечной трубки с исходящими из него энтодермальными зачатками печени и поджелудочной железы, расположенный непосредственно под веретенообразным расширением закладки желудка [1, 3, 5, 7, 8, 9]. Подтверждением данных о взаимосвязи развития ДПК и поджелудочной железы служит определение единого гена-предшественника дифференцировки этих 2-х органов [10].

При этом ряд исследователей считают, что ДПК формируется только из переднего отдела

первичной кишки [1, 3]. По мнению других авторов, только начальная ее часть, включающая печеночный дивертикул, является производной каудального отдела передней кишки, а участок ниже уровня впадения протоков развивается из средней кишки [4].

По имеющимся литературным данным, на 4–5 неделе эмбриогенеза ДПК отличается большим диаметром. Стенка ее состоит из 2-х слоев: внутреннего эпителиального и наружного мезенхимного, покрытого однослойным целомическим эпителием. [1, 3, 4, 6, 11–15]. Энтодермальный эпителий в дальнейшем служит источником развития железистых элементов кишечной стенки, а также поджелудочной железы и печени. Соединительнотканная основа слизистой, подслизистой и серозной оболочек, элементы мышечной оболочки и кровеносные сосуды дифференцируются из комплекса мезенхимных клеток [1, 4].

Данные литературы, касающиеся структурной организации эпителиального пласта, разноречивы. Некоторые исследователи утверждают, что на самых ранних стадиях развития он представлен одним слоем малодифференцированных энтодермальных элементов, которые затем приобретают кубическую или призматическую форму. Ядра клеток располагаются базально, в 1–2 ряда [3, 13, 14].

По мнению других авторов, эпителиальный слой стенки ДПК образован двух-, трех- или многорядным цилиндрическим эпителием. [6, 12]. Появление многорядности, по-видимому, свидетельствует о повышении пролиферативной активности эпителия, которая обусловлена возникновением кровеносных сосудов и улучшением трофики в стенке ДПК [2].

Наружный слой стенки ДПК представлен плотным скоплением мезенхимных клеток, в которое погружены эпителиальные зачатки печени и поджелудочной железы [3, 6].

В дальнейшем закладка ДПК подвергается существенной перестройке, которая характеризуется интенсивной пролиферацией клеточных элементов, прежде всего, эпителия. Литературные данные об особенностях этого процесса, сроках его начала и завершения неоднозначны.

Большинство исследователей считают, что первые признаки пролиферации энтодермального эпителия, проявляющиеся повышением митотической активности клеток, наблюдаются на стадии 4–5 недель внутриутробного развития [2, 6, 16]. По мнению других, процесс интенсивного размножения клеток эпителиальной выстилки ДПК начинается несколько позже — на стадии 6–7 недель [5, 12, 13].

Разноречивы суждения, касающиеся морфологической перестройки эпителия в ходе его пролиферации. По некоторым данным, процесс активного митотического размножения клеточных элементов сопровождается трансформацией однорядного эпителия в многорядный. При этом ядра смещаются в апикальные части клеток и образуют от 2–3 до 4–8 рядов внутри эпителиального пласта. [2, 4, 11, 12, 17].

С точки зрения других авторов, под многорядностью эпителия подразумевается наложение клеток друг на друга в несколько рядов. Вместе с тем отмечается, что многорядность пласта является ложной, так как местами границы клеток прослеживаются от апикальной поверхности до базальной мембраны [3, 6, 13, 18]. При этом эпителий характеризуется как однослойный, поскольку не имеет морфологически различных слоев. В силу этого, вопрос о том, является ли временная многорядность эпителия истинной или ложной, не имеет принципиального значения [13].

На стадии 4–5 недель просвет ДПК еще выражен достаточно хорошо и полностью про-

ходим [6, 19]. Выстилающий его эпителий обладает выраженной полярностью и вертикальной анизоморфностью. Над базально расположенными высокопризматическими клетками лежат кубические клетки, а еще ближе к центру кишки располагаются клеточные элементы на разных стадиях деструкции. На этой стадии не представляется обоснованным говорить о характеристике эпителиального пласта по признакам отношения клеток к базальной мембране и их расположения по отношению друг к другу [16].

Интенсивно пролиферирующий эпителий постепенно заполняет просвет ДПК. Это приводит к сужению кишечного канала. В некоторых местах наступает его полная облитерация, формируются так называемые эпителиальные «пробки», которые наблюдаются в период с 5 до 6–7 недель внутриутробного развития [2, 3, 5, 11–13, 18–20].

Облитерация просвета наиболее выражена под устьями дорсального и вентрального (главного) протоков поджелудочной железы и в двенадцатиперстно-тощекишечном изгибе [6, 21, 19]. Помимо активной пролиферации эпителия образованию эпителиальных «пробок» в этих местах способствует спирализация ДПК вследствие поворотов желудка и кишечной петли в противоположных направлениях. Сужение просвета ДПК и образование «пробки» под устьем дорсального зачатка поджелудочной железы обусловлено поворотом желудка по часовой стрелке у зародышей 8–10 мм ТКД. У эмбрионов 12–13 мм ТКД эпителиальная облитерация в области вентрального протока железы происходит в связи с поворотом ее вентрального зачатка. Спирализация двенадцатиперстно-тощекишечного изгиба, связанная с поворотом кишечной петли против часовой стрелки, создает условия для образования в нем эпителиальной «пробки» [6].

Таким образом, по разным сведениям, на стадии 5–7 недель закладку ДПК отличает выраженный физиологический стеноз, местами переходящий в физиологическую атрезию (фетальную окклюзию) [6, 11, 19].

Фетальная окклюзия способствует приспособлению эмбриона к развитию в окружении амниотической жидкости. Эпителиальные «пробки» в полости ДПК предохраняют ее от проникновения околоплодных вод, которые могут оказать неблагоприятное влияние на развитие и дифференцировку структурных элементов слизистой оболочки [22].

Однако следует заметить, что в литературных источниках встречаются сведения, отрицающие стадию «сплошного тяжа» при формировании просвета ДПК у эмбрионов крыс [23].

Физиологическая облитерация ДПК сопровождается одновременным образованием

единичных мелких полостей резорбции [3, 6, 16, 19]. Они представляют собой результат физиологической гибели эпителиоцитов, потерявших связь как с базальной мембраной, так и с подлежащим слоем мезенхимы, обеспечивающим механизмы трофики [3, 6, 18].

На 5 неделе развития происходит слияние отдельных мелких полостей с последующим расширением их объема. В результате у эмбрионов 14–15 мм длины эпителиальные «пробки» в области устьев протоков и в двенадцатиперстно-тощекишечном изгибе канализованы и содержат 2–4 крупные полости. Между соседними полостями видны эпителиальные перегородки (балки), совокупность которых формирует своеобразную эпителиальную «решетку» [6, 16, 19].

Структура эпителиальных перегородок постоянно изменяется. По мере увеличения просвета они истончаются, перегруппировываются. При этом становятся другими форма и величина полостей внутри кишки [11].

У зародышей 18 мм ТКД полость нисходящей части ДПК оказывается разделенной продольной эпителиальной перегородкой на латеральный и медиальный каналы. В медиальный канал впадают протоки поджелудочной железы и общий желчный проток [6].

Несмотря на канализацию просвета, устья протоков некоторое время изолированы от полости ДПК локальными скоплениями эпителиальных клеток. У зародышей 19–20 мм они истончаются и образуют эпителиальные мембраны, которые у некоторых эмбрионов могут отсутствовать [11].

Реканализацию ДПК усложняет начинающийся морфогенез кишечных ворсинок и формирующиеся дуоденальные сосочки, поскольку способствуют сужению кишечной полости [6].

Разрыв эпителиальных перегородок и полная реканализация просвета ДПК по разным данным наблюдается у зародышей 17,5–24 мм ТКД, что соответствует 7–8 неделям эмбриогенеза [11, 12, 18, 19].

Следует отметить, что в некоторых литературных источниках при описании процесса реканализации указывается, что физиологическая гибель эпителиоцитов происходит путем вакуолизации разрастающегося эпителия [20, 21]. Согласно другим наблюдениям, эпителий кишки не подвергается дегенерации путем вакуолизации клеточных элементов [11, 15].

Разрешение физиологической облитерации ДПК, в конечном счете, приводит к открытию протоков печени и поджелудочной железы и возникновению ворсинок [11].

Таким образом, в основе пролиферации и последующей реканализации лежат эпителиомезенхимные (эпителиостромальные) взаимоотношения, проявляющиеся сопряженными изменениями и перемещениями кишечного эпителия и

мезенхимы в процессе закладки органа. При этом в становлении эпителиостромальных взаимоотношений ключевую роль играет формирующееся капиллярное русло. Первичные сосуды обеспечивают трофику эпителиоцитов, способствуя их активной пролиферации. Вместе с тем, капилляры выполняют и дренажную функцию, которая заключается в резорбции погибшего эпителия и утилизации продуктов распада в ходе реканализации просвета ДПК [6].

Процесс реканализации и формирования вторичного просвета на протяжении ДПК происходит неравномерно и имеет отчетливо выраженный проксимо-дистальный и брыжеечно-дистальный градиенты [12, 14].

Многочисленные исследования подтверждают тот факт, что появление первых признаков рельефа слизистой оболочки ДПК непосредственно связано с образованием кишечных ворсинок [6, 11, 16]. Еще в период реканализации просвета формируются первичные неровности рельефа слизистой оболочки путем погружения базальной мембраны эпителия в подлежащую мезенхиму [18]. Однако существуют указания на то, что после восстановления полости кишки ее внутренняя поверхность совершенно разглаживается еще до появления зачатков ворсинок [21].

Образование зачатков ворсинок совпадает с периодом формирования иннервации и кровоснабжения кишечной стенки, а также с закладкой кругового мышечного слоя [3, 6, 12, 21, 24].

По данным различных исследований, первые зачатки ворсинок двенадцатиперстной кишки возникают в период 6–8 недель внутриутробного развития [18, 6, 5, 17, 13, 12, 3].

По мнению большинства авторов, приоритетное значение в формировании ворсинок приобретает мезенхима, подлежащая эпителиальному слою кишечной стенки [3, 5, 6, 12, 13]. Многочисленные исследования подтверждают активную роль мезенхимы в гистогенезе кишечной стенки и указывают на то, что она является ведущей интегративной тканью. В ходе развития происходит трансформация мезенхимы в эмбриональную соединительную ткань, которая обеспечивает трофику эпителия, гладкой мышечной и нервной тканей, участвует в формировании базальных мембран [25].

Тем не менее, в литературных источниках встречаются данные, указывающие на тесную взаимосвязь процессов, происходящих в эпителиальном зачатке органа и окружающей его мезенхиме. Эпителий оказывает первичное индуктивное воздействие на дифференцировку подлежащей мезенхимы. В свою очередь, увеличение объема мезенхимы является формообразующим фактором, определяющим выпячивание эпителия в просвет кишки [26, 27].

Инициация образования ворсинок связана с повышением активности клеточных элемен-

тов мезенхимы, которая проявляется их размножением и образованием плотных скоплений, выпячивающих покрывающий их эпителий. Изначально в таких скоплениях обнаруживаются сосуды, которым издавна приписывалась важная роль в образовании рельефа слизистой оболочки [3].

Некоторые исследователи в своих работах отмечают, что возникновению первичных ворсинок предшествует появление продольной складчатости на внутренней поверхности слизистой оболочки. Продольные складки имеют форму гребней, их верхушки нередко соединяют эпителиальные мостики. На поперечном срезе эти складки имеют треугольную форму. Основу их образуют утолщения подэпителиального слоя мезенхимы, содержащие многочисленные кровеносные капилляры. Граница между эпителием и мезенхимой представлена четко контурированной базальной мембраной, приобретающей волнообразный характер, обусловленный наличием складок [6, 16, 12].

Процесс образования ворсинок происходит путем врастания эпителия верхушки продольной складки в подлежащую мезенхиму. В реализации этого механизма принимает участие формирующийся круговой мышечный слой. Мышечная оболочка выравнивает наружное смещение неоднородного внутреннего слоя ДПК по периметру, способствуя боковым перераспределениям стромального материала в поиске более податливых участков эпителия. Это способствует образованию мезенхимных сосочков, которые появляются в участках с наименьшей пролиферативной активностью кишечного эпителия [6].

Во многих работах возникновение продольной складчатости при образовании ворсинок не описывается. При этом указывается, что зачатки ворсинок имеют вид мезенхимных бугорков или сосочков, приподнимающих покрывающий их эпителий. В их толще обнаруживаются кровеносные сосуды, имеющие направленность к вершине этих сосочков. Новообразование ворсинок реализуется посредством 2-х механизмов: роста эпителиомезенхимного бугорка в просвет кишки и путем расщепления уже образовавшихся ворсинок по направлению от верхушки к основанию [2, 11, 12, 13].

Результаты более поздних исследований указывают на то, что первые неровности рельефа слизистой оболочки ДПК формируются в период реканализации ее просвета путем погружения базальной мембраны эпителия в подлежащую мезенхиму. В этом случае иницирующая роль отводится эпителию. Образование первичных ворсинок происходит после формирования просвета кишки и дифференцировки энтодермального эпителия как единого пласта. В этом процессе первоочередное зна-

чение приобретают преобразования подэпителиального слоя мезенхимы. Происходит увеличение ее объема с последующим выпячиванием базальной мембраны эпителия в просвет ДПК [16].

Существует точка зрения, характеризующая процесс образования ворсинок в дистальном отделе ДПК, как результат разрыва эпителиальных перегородок вследствие редукции физиологической атрезии. При этом отмечается, что в протоковом отрезке кишки ворсинки возникают как выпячивания подлежащей мезенхимы. Такие особенности механизма образования ворсинок объясняются происхождением указанных участков ДПК из различных отделов кишечной трубки [11].

Процесс образования зачатков ворсинок сопряжен не только с возникновением мышечной оболочки, но и с периодом формирования иннервации и кровоснабжения кишечной стенки. Уже у зародышей 20 мм ТКД отростки клеток спинальных ганглиев проникают через брыжейку в стенку кишки, где образуют мелкопетлистую сеть, составляющую основу межмышечного нервного сплетения. Одновременное и быстрое развитие сосудов преимущественно в брыжеечном крае ДПК обуславливает более раннее и обильное развитие ворсинок именно с брыжеечной стороны кишки [2, 12, 24].

Таким образом, в основе морфогенеза кишечных ворсинок ключевую роль играют эпителиомезенхимальные взаимоотношения, проявляющиеся сопряженными изменениями и перемещениями эпителия и стромы при участии мышечной оболочки, нервных элементов, кровеносных и лимфатических сосудов стенки двенадцатиперстной кишки [2, 6, 24].

Согласно данным большинства исследователей, на стадии 7–8 недель развития, появившиеся ранее неровности слизистой оболочки, реализуются в первичные ворсинки конической, бугорковидной, пирамидальной формы, покрытые эпителием различной степени дифференцировки. На верхушках ворсинок определяется уменьшение рядности эпителия с формированием в отдельных зонах одного ряда высокопризматических клеток. На боковой поверхности и в области основания ворсинок признаки многорядности эпителиального пласта сохраняются [2, 5, 6, 12, 13, 16, 17].

Основу первичных ворсинок образуют своеобразные мезенхимные сосочки, в составе которых определяются продольно ориентированные кровеносные сосуды, содержащие клетки крови [12, 16]. Часто они образуют на вершинах ворсинок под эпителием многослойные петли, в промежутках между которыми глубоко внедряется эпителий [3]. Клетки эндотелия будущих кровеносных капилляров дифференцируются из веретенообразных клеток мезенхимы еще у зароды-

шей 10–12 мм, т. е. задолго до начала процесса формирования ворсинок и намного раньше, чем туда прорастают кровеносные сосуды. И только у эмбрионов 35–50 мм капиллярная сеть ворсинок соединяется с сосудами брыжейки [2, 28].

В возрастном промежутке от 8 до 9 недель развития продолжается рост ворсинок в длину. Особенно интенсивно растут их верхушки, вследствие чего сами ворсинки нередко принимают булавовидную форму. Более зрелые ворсинки отличаются большей толщиной, высотой и более широким основанием. Рост ворсинок сопровождается дальнейшей дифференцировкой выстилающего их эпителия. Отмечается снижение рядности эпителиального пласта на телах и верхушках ворсинок, при этом здесь он становится однослойным призматическим [18].

Одновременно за счет роста стенки происходит увеличение просвета ДПК. В результате появляются выраженные промежутки между формирующимися ворсинками, на которых определяются зачатки новых ворсинок. Они имеют вид выпячиваний эпителия вместе с подстилающей ее мезенхимой в просвет кишки [3, 18].

В этот период развития впервые удастся видеть формирование отдельных вторичных ворсинок из крупных первичных ворсинок путем погружения базальной мембраны и углубления эпителия их верхушек по направлению к основанию. В этом случае формирование двух ворсинок из одной свидетельствует о приоритетной роли именно эпителия в этом процессе [16].

Учитывая тот факт, что процессы роста и новообразования ворсинок протекают параллельно, в одном поле зрения можно наблюдать ворсинки разных генераций [3]. Причем некоторые из них анастомозируют между собой в области верхушек или боковых поверхностей. Анастомозы не являются остатками физиологической облитерации кишки. Они образуются позже вследствие большой реактивности тканей [2].

На стадии 9–10 недель внутриутробного развития продолжается рост ворсинок. За счет разделения крупных первичных ворсинок формируются вторичные ворсинки, высланные однослойным высокопризматическим эпителием. Наряду с этим, происходит новообразование первичных ворсинок путем выпячивания эпителия с подстилающей его мезенхимой в области межворсинчатых промежутков. При этом вторичные ворсинки, как правило, выстилаются однослойным высокопризматическим эпителием, а формирующиеся первичные ворсинки покрыты 2–3-рядным однослойным эпителием [12, 16].

Таким образом, в период 9–10 недель развития высота и количество ворсинок значительно увеличиваются [3, 6, 17, 18]. При этом они имеют различную форму: булавовидную, конусовидную, цилиндрическую, почковидную,

двурогую. Описаны также ворсинки пальцевидной и язычковидной формы [3, 6, 16].

По данным некоторых исследований, в этот период обнаруживаются первые признаки специализации эпителия ворсинок. В нем различают каемчатые и бокаловидные клетки [12, 13].

В возрасте 10–12 недель продолжается дифференцировка вторичных ворсинок. Их форма, а также характер эпителиального покрова зависят от принадлежности к различным генерациям. Так, малодифференцированные ворсинки имеют конусовидную форму, их тела и верхушки высланы двухрядным эпителием. Наиболее дифференцированные ворсинки имеют вытянутую цилиндрическую или язычковидную форму и полностью покрыты однослойным высокопризматическим эпителием. Только в зоне межворсинчатых промежутков эпителии сохраняет признаки многорядности [6, 16].

На этой стадии в сформированных ворсинках четко определяется продольно ориентированный кровеносный сосуд, по ходу которого заметны дифференцирующиеся гладкомышечные клетки. Вместе с тем, в мезенхиме между базальной мембраной и мышечной оболочкой в отдельных участках стенки кишки обнаруживаются группы гладкомышечных клеток, что позволяет говорить о начальных этапах формирования самостоятельной мышечной пластинки [18].

К 12 неделе развития в ДПК определяется закладка 4-х оболочек стенки кишки, хотя дифференцировка подслизистой основы, собственной и мышечной пластинок слизистой еще не завершены. Внутренний контур кишки имеет выраженную звездчатую форму за счет вдающихся в ее просвет ворсинок [18]. На этом этапе развития кишечные ворсинки имеют пальцевидную или язычковидную форму. У плодов 15–20 недель некоторые кишечные ворсинки приобретают листовидную форму [6].

На стадии 11–12 недель эмбриогенеза возникает горизонтальная анизоморфность кишечного эпителия, то есть клетки приобретают специализацию (каемчатые, бокаловидные базальнозернистые). Это связано с началом процессов всасывания содержимого кишечной полости [13].

В литературных источниках имеются указания на то, что после канализации ДПК в ее полость может поступать амниотическая жидкость. О возможности всасывания кишечного содержимого свидетельствует формирование щеточной каемки и бокаловидных клеток в кишечном эпителии у эмбрионов 7–8 недель. Однако фактов непосредственного влияния амниотической жидкости на процессы дифференцировки элементов кишечной стенки и специализацию эпителия не выявлено [6, 11, 12, 17, 21].

Необходимо отметить, что гистогенетические процессы, лежащие в основе морфогенеза

кишечных ворсинок, имеют выраженный краинио-каудальный градиент и идут в направлении от брыжеечного края ДПК к ее свободно-му краю. Это обусловлено более ранним появлением сосудистых и нервных элементов в проксимальных отделах кишки, а также вращанием кровеносных сосудов и нервов со стороны брыжейки [12, 29, 3, 21].

Рельеф слизистой оболочки ДПК определяют не только кишечные ворсинки, но и кишечные крипты [6].

В отличие от ворсинок иницирующая роль в процессе образования крипт отводится эпителию, мезенхима вовлекается в процесс позже и ее дифференцировка происходит по типу ретикулярной соединительной ткани [6, 25].

Сведения из литературных источников о сроках появления зачатков кишечных крипт разноречивы. Ряд исследователей указывает на то, что первые признаки начала формирования крипт появляются на 8-й неделе внутриутробного развития в проксимальной части двенадцатиперстной кишки [3].

По мнению других авторов, зачатки крипт обнаруживаются не ранее 9–10 недели эмбриогенеза [6, 21]. В отдельных работах отмечаются еще более поздние сроки их появления, соответствующие 11–12 неделе внутриутробного развития [5, 12, 17].

В зонах формирования крипт многорядный призматический эпителий межворсинчатых промежутков вначале утолщается и уплотняется, затем вырастает в подлежащую соединительную ткань, образуя углубления, по форме напоминающие ямки. В возрасте 10–11 недель они приобретают форму трубочек разной длины с узким просветом. В криптах обнаруживаются те же виды клеток, что и на ворсинках: каемчатые, бокаловидные, базальнозернистые [6, 12, 17, 21].

Наиболее активно крипты растут в длину с момента появления их зачатков и до 19–20 недели развития, когда формирующаяся мышечная пластинка слизистой оболочки ограничивает их рост [3, 21]. У плодов 7–8 см их длина колеблется в диапазоне 61–114 мкм. Затем наступает замедление роста крипт, и у плодов 20–30 см даже самые крупные из них имеют длину в пределах 51–160 мкм. В конце эмбрионального периода крипты опять начинают интенсивно удлиняться и некоторые из них достигают 165–345 мкм [2].

С момента возникновения крипт процесс их новообразования осуществляется посредством впячивания эпителия в подлежащий слой дифференцирующейся мезенхимы. С 12 недели внутриутробного развития новые генерации крипт возникают за счет деления (разветвления) уже существующих. В зрелом и пожи-

лом возрасте новые крипты образуются редко и исключительно способом разветвления и деления [3, 12, 21].

После появления крипт присущая кишечному эпителию ворсин и межворсинчатых промежутков многорядная структура полностью исчезает. Только клеточные элементы крипт сохраняют признаки многорядности. В дальнейшем эта область становится камбиальной зоной, в которой митотическая активность эпителия прослеживается на протяжении всей жизни [2, 6, 12, 13].

В местах залегания в стенке кишки лимфатических фолликулов крипты не развиваются. В зонах разрастающихся дуоденальных желез, где они лежат близко к поверхности слизистой оболочки, кишечные крипты короткие и немногочисленные [21].

У зародышей 30–36 мм ТКД (8–8,5 недель) на фоне формирующихся ворсинок уже ясно дифференцируется продольная складка слизистой оболочки [2, 6]. Она располагается на брыжеечном крае нисходящей части ДПК, где открываются протоки поджелудочной железы и общий желчный проток [6]. Эта складка постоянно и синхронно увеличивается вместе с двенадцатиперстной кишкой. Высота ее у плодов 20 см длины равняется длине 2–3 ворсинок [21].

Формирование продольной складки находится в непосредственной связи с развитием дуоденальных сосочков ДПК [21].

Трансформация мезенхимы в тканевые элементы большого дуоденального сосочка (БДС) происходит у эмбрионов 7–8 недель внутриутробного развития [6, 30].

Данные литературных источников о локализации БДС разноречивы и указывают на то, что расположение его зависит не только от стадии эмбриогенеза, но также определяется индивидуальными особенностями развития [6, 17, 30].

Во многих работах отмечено, что в процессе роста ДПК имеет место каудальное смещение зачатка БДС. Так, на 7–8 неделе развития БДС располагается на медиальной стенке в каудальном отделе верхней части ДПК. Интенсивный рост этого участка кишки в период с 9 по 12 неделю приводит к смещению БДС в начальный отрезок ее нисходящей части [17, 30, 31]. Во 2-й половине пренатального периода отмечается тенденция к постепенному смещению большого дуоденального сосочка в верхнюю треть нисходящей части двенадцатиперстной кишки. У новорожденных БДС локализуется на медиальной или переднемедиальной стенке нисходящей части на границе верхней и средней трети [17, 31].

Кроме того, в литературных источниках описаны варианты расположения БДС у плодов в области нижней части, или на границе нисходящей и нижней частей ДПК [17, 31].

Недостаточное внимание уделяется описанию внешнего строения БДС на протяжении всего периода внутриутробного развития. Встречаются сведения о наличии 3-х его форм: бугорковидной, плоскобугорковидной, острокопечной. При этом устье сосочка имеет воронковидную или криповидную форму [31]. Отверстие его зияет ввиду отсутствия внутри канала сосочка складок-клапанов, а также поперечных складок слизистой оболочки кишки, которые у взрослого человека создают своего рода заслонку. Диаметр выводного протока у 7-месячного плода варьирует от 0,5 до 1 мм и к моменту рождения достигает 2 мм [17].

Поверхность слизистой оболочки большого сосочка ДПК на всех этапах эмбриогенеза выстлана многоядным призматическим эпителием. Мышечный слой БДС является продолжением формирующейся мышечной оболочки стенки ДПК. На 10 месяце он представлен циркулярно и продольно ориентированными мышечными волокнами. Однако к моменту рождения мышечный слой БДС остается сравнительно слабо развитым [17].

Усложнение рельефа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки во 2-й половине эмбриогенеза обусловлено возникновением поперечных (вторичных) складок. Их появление связывают с формированием мышечной пластинки слизистой оболочки, и в частности, с дифференцировкой ее кругового слоя [6, 17].

Согласно некоторым данным, поперечные складки впервые обнаруживаются у плодов 19–20 недели развития (170–185 мм теменнокопчиковой длины) и ясно выражены у плодов 24–28 недель [6, 17].

По мнению других исследователей, поперечные складки становятся заметны в каудальном отделе кишки лишь у эмбрионов 23–30 см. У плодов 33–37 см (6–7 месяцев) они определяются краниальнее устьев протоков поджелудочной железы и печени. При этом направление их соответствует ходу крупных кровеносных сосудов кишечной стенки. В этот период складки немногочисленные, легко разглаживаются. У плодов 35–40 см при растяжении кишечной стенки они уже не изменяют свою форму [21].

В литературных источниках имеются указания на то, что в ходе эмбриогенеза сроки появления вторичных складок подвержены индивидуальным колебаниям. Так, отмечено отсутствие поперечных складок у значительного числа эмбрионов 32–35 см, а у некоторых плодов их слабое развитие даже в конце внутриутробного периода [17, 21].

Локализация и направленность поперечных складок в ходе развития также отличаются некоторой вариабельностью. В 83 % случаев в начальной части ДПК поперечных складок нет.

При этом здесь обнаруживается то или иное количество складок продольного направления, которые разглаживаются при растяжении кишечной стенки [2, 17].

В нисходящей и нижней частях ДПК вторичные складки имеют преимущественно поперечную ориентацию. Исключением являются единичные случаи, когда в верхней части кишки складки характеризуются поперечной направленностью, а в нижней приобретают продольное направление. При этом во всех случаях в нисходящей части ДПК вторичные складки располагаются только поперечно [17].

Процесс морфогенеза поперечных складок отличается асинхронностью. Наиболее интенсивное увеличение их числа и размеров отмечается в конце внутриутробного периода и в первые 3 года жизни. К моменту рождения высота поперечных складок ДПК составляет 1–1,8 мм, а их количество вдвое меньше, чем у взрослого индивида [21].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пэттен, Б. М. Эмбриология человека / Б. М. Пэттен. — М.: Медгиз, 1959. — 768 с.
2. Масевичюс, И. Ю. Гистогенез стенки двенадцатиперстной кишки на ранних стадиях эмбрионального развития человека / И. Ю. Масевичюс // Труды Каунасского государственного медицинского института: сб. науч. работ. — Каунас, 1957. — Т. 7. — С. 317–333.
3. Волкова, О. В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О. В. Волкова, М. И. Пекарский. — М.: Медицина, 1976. — С. 97–192.
4. Фалин, Л. И. Эмбриология человека: атлас / Л. И. Фалин. — М., 1976. — 544 с.
5. Станек, И. Эмбриология человека / И. Станек. — Братислава: Веда, 1977. — С. 191–235.
6. Петренко, В. М. Эмбриональные основы возникновения врожденной непроходимости двенадцатиперстной кишки человека / В. М. Петренко. — СПб.: СПбГМА, 2002. — 150 с.
7. Pancreatic development and maturation of the islet f3-cell studies of pluripotent islet cultures / O. D. Madsen [et al.] // Eur. J. Biochem. — 1996. — Vol. 242, № 3. — P. 435–445.
8. Sander, M. The cell transcription factors and development of the pancreas / M. Sander, M. S. German // J. Molecular Medicine. — 1997. — Vol. 75, № 5. — P. 327–340.
9. Rawdon, B. B. Morphogenesis and differentiation of the avian endocrine pancreas, with particular reference to experimental studies on the chick embryo / B. B. Rawdon // Microsc. Res. and Techn. — 1998. — Vol. 43, № 4. — P. 292–305.
10. PDX-1 is required for pancreatic outgrowth and differentiation of the rostral duodenum / M. F. Offield [et al.] // J. Development. — 1996. — Vol. 122, № 3. — P. 145–162.
11. Лобко, П. И. Физиологическая атрезия: эмбриогенез, функциональная анатомия / П. И. Лобко, Р. М. Петрова, Е. Н. Чайка. — Минск: Беларусь, 1983. — 254 с.
12. Хейсина, В. И. Гистогенез двенадцатиперстной кишки человека / В. И. Хейсина // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1957. — Т. 34, № 6. — С. 100–102.
13. Васильева, Н. Е. Гистогенез кишечного эпителия млекопитающих животных и человека / Н. Е. Васильева // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1967. — Т. 53, № 12. — С. 37–45.
14. Молдавская, А. А. Структурные преобразования производных пищеварительной трубки на этапах пренатального и раннего постнатального онтогенеза человека / А. А. Молдавская. — Астрахань, 1999. — 212 с.
15. Wille, K.-H. Über die präntale entwicklung der lamina epithelialis in der phase der vakuolisierung villärer epithelzellen. Untersuchungen am darm des rindes (Bos primigenius taurus L., 1758) / K.-H. Wille, Fr. Winkler // Anat., Histol., Embryol. — 1998. — Vol. 27, № 6. — P. 365–373.

16. Кочишвили, Х. А. Закономерности формирования рельефа слизистой и дифференцировки эпителия стенки двенадцатиперстной кишки в эмбриогенезе / Х. А. Кочишвили, И. Л. Глущенко, Н. О. Караулова // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины. — Тюмень, 2002. — С. 102–104.
17. Тавер, Р. А. Некоторые особенности гистотопографического строения двенадцатиперстной кишки у плодов человека / Р. А. Тавер // Научн. тр. Самарк. мед ин-та. — 1962. — Т. 20. — С. 113–120.
18. Глущенко, И. Л. Закономерности формирования рельефа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в эмбриогенезе / И. Л. Глущенко, Х. А. Кочишвили // Актуальные проблемы эволюционной и популяционной физиологии человека (материалы I Всероссийской конференции). — Тюмень, 2001. — С. 89–91.
19. Слободян, О. М. Физиологічна атрезія в ембріогенезі дванадцятипалої кишки / О. М. Слободян, О. П. Антонюк, В. В. Ольшевський // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2009. — Т. 8, № 4. — С. 34–37.
20. Embryogenesis of pancreaticobiliary maljunction inferred from development of duodenal atresia / A. Hisami [et al.] // J. Hepato - Biliary - Pancreatic Surgery. — 1999. — Vol. 6, № 1. — P. 50–54.
21. Масевичус, И. Ю. Развитие ворсинок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на ранних эмбриональных стадиях развития человека / И. Ю. Масевичус // Труды Каунасского государственного медицинского института: сб. науч. работ. — Каунас, 1957. — Т. 7. — С. 127–138.
22. Лобко, П. И. Эмбриональная окклюзия и врожденные пороки / П. И. Лобко // Морфология. — 2002. — Т. 121, № 2–3. — С. 93.
23. Cheng, W. Murine duodenum does not go through a «solid core» stage in its embryological development / W. Cheng, P.K.H. Tam // Eur. J. Pediatr. Surg. — 1998. — Vol. 8, № 4. — P. 212–215.
24. Гладкий, А. П. Развитие мышечной ткани стенки тонкой кишки человека / А. П. Гладкий // Архив АГЭ. — 1950. — Т. 33, № 4. — С. 51–60.
25. Добрынина, И. В. Развитие соединительной ткани стенки тонкой кишки у плодов / И. В. Добрынина // Российские морфологические ведомости. — 1999. — № 1–2. — С. 60–61.
26. Yasugi, S. Role of epithelial-mesenchymal interactions in differentiation of epithelium of vertebrate digestive organs / S. Yasugi // Dev. Growth and Differ. — 1993. — Vol. 35, № 1. — P. 1–5.
27. Scharfmann, R. Control of early development of the pancreas in rodents and humans: implications of signals from the mesenchyme / R. Scharfmann // J. Diabetologia. — 2000. — Vol. 43, № 9. — P. 1083–1092.
28. Развитие сосудов во внутренних органах эмбриона человека / В. А. Киясова [и др.] // Морфологические ведомости (приложение). — 2004. — № 1–2. — С. 49.
29. Dekaney, C. M. Mucosal morphogenesis and cytodifferentiation in fetal porcine small intestine / C. M. Dekaney, F. W. Bazez, L. A. Jaeger // Anat. Rec. — 1997. — Vol. 249, № 4. — P. 517–523.
30. Рябий, С. І. Морфогенез кровеносного русла великого сосочка дванадцятипалої кишки у раньому періоді онтогенезу людини / С. І. Рябий, Л. І. Гайдич // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 13–15.
31. Слободян, О. М. Анатомічні особливості дванадцятипалої кишки в перинатальному періоді онтогенезу / О. М. Слободян // Буковин. мед. вісник. — 2008. — Т. 12, № 4. — С. 111–115.

Поступила 01.02.2013

УДК 615.356:546.47]:616.36

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЦИНКА ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ И ВИРУСНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ (обзор литературы)

В. М. Шейбак, М. В. Горетская, А. Ю. Павлюковец

Гродненский государственный медицинский университет

Цинк — необходимый микроэлемент для нормального роста клеток, их развития и дифференциации, является компонентом каталитического центра более чем 300 ферментов, определяет структуру факторов транскрипции, участвуя, таким образом, в синтезе ДНК, РНК, делении клеток. Основным органом, участвующим в метаболизме цинка в организме, является печень. Эндогенная недостаточность цинка развивается при хронических заболеваниях печени: алкогольном стеатогепатите и хроническом вирусном гепатите В или С, особенно в случае развития цирроза печени. Многочисленными исследованиями показана целесообразность включения препаратов цинка в стандартные протоколы лечения гепатита. Назначение цинка в комбинации с пегилированными интерферонами более эффективно при хроническом вирусном гепатите С, чем лечение одним интерфероном.

Ключевые слова: цинк, печень, алкогольный стеатогепатит, хронический гепатит С и В.

BIOLOGICAL ROLE OF ZINC IN ALCOHOLIC AND VIRAL LIVER LESION (literature review)

V. M. Sheibak, M. V. Goretskaya, A. Yu. Pavliukovets

Grodno State Medical University

Zinc being a microelement necessary for normal cell growth, its development and differentiation is a component of the catalytic site of more than 300 enzymes and determines the structure of transcription factors, thereby participating in the synthesis of DNA, RNA, and cell division. Liver is the main organ involved in the metabolism of zinc. The endogenous zinc deficiency develops in chronic liver diseases such as alcoholic steatohepatitis, chronic viral hepatitis B or C and, especially in liver cirrhosis. Numerous studies have shown the advisability of including zinc supplements to standard hepatitis treatment protocols. Zinc combined with pegylated interferon and prescribed to patients with chronic viral hepatitis C is more effective, than interferon by itself.

Key words: zinc, liver, alcoholic steatohepatitis, chronic hepatitis C and B.

Цинк — необходимый микроэлемент для нормального роста клеток, их развития и дифференциации. Он участвует в синтезе ДНК, транскрипции РНК, делении клеток и их активации. Цинк важный структурный компонент многих белков/ферментов, включая транскрипционные факторы. Рекомендуемое потребление цинка составляет 8 мг/день для женщин и 11 мг/день для мужчин старше 19 лет. Всасывание цинка зависит от его концентрации в тонком кишечнике, главным образом, в тощей кишке. При циррозе печени всасывание нарушено и одновременно повышена экскреция цинка [1]. Из общего пула цинка в организме приблизительно 10 % метаболически активно. Печень является основным органом, участвующим в метаболизме цинка. Среди основных гормонов, регулирующих обмен цинка — инсулин, глюкагон и глюкокортикоиды. В зависимости от особенностей физиологической ситуации гормоны осуществляют регуляцию метаболизма цинка в клетках печени, в ряде случаев приводящую к развитию последующей его недостаточности в плазме крови.

Внутриклеточный уровень цинка относится к одной из гомеостатических констант организма и поддерживается в относительно узких пределах. Физиологически значимые изменения пулов свободного цинка Zn^{2+} или модуляция количества цинка, связанного со специфическими лигандами, могут происходить без существенного колебания его клеточной концентрации. Катионы цинка являются гидрофильными и не могут пересекать мембрану путем пассивной диффузии. Кинетика их транспорта имеет насыщаемую и ненасыщаемую компоненту в зависимости от концентрации Zn^{2+} . В изолированных гепатоцитах полный оборот цинка происходит в течение 30 ч. Образцы печени человека содержат в среднем 2,36 мкг/мг N цинка в норме и 1,27 мкг/мг N при циррозе [2].

Абсорбция цинка, транспорт и экскреция осуществляются двумя большими классами транспортеров, которые оказывают противоположное действие (ZnT и Zip соответственно) [3, 4]. Семейство Zip транспортеров переносит цинк из внеклеточного пространства в цитоплазму клетки. Так, $Zip4$ играет важную роль в интестинальной абсорбции цинка, и отсутствие этого транспортера вызывает энтеропатический акродерматит. В физиологических условиях развитию недостаточности цинка, включая повышенную абсорбцию и сниженную экскрецию путем изменения количества и активности транспортеров цинка, препятствует множество механизмов [5]. Гормоны воспаления/стресса могут снижать уровень цинка в сыворотке с внутренним (межорганным) перераспределением цинка. Подобные стресс-

реакции часто сопровождаются гипоальбуминемией. Альбумин является основным цинк-связывающим белком, но концентрация цинка в сыворотке может снижаться при воспалении даже при отсутствии гипоальбуминемии [6]. Это происходит, в частности, из-за изменения активности и количества транспортеров цинка, особенно индукции синтеза $Zip14$ и печеночного металлотионеина [7]. Металлотионеин является металл-связывающим белком, который помимо транспорта цинка, является антиоксидантом и модулятором абсорбции цинка [8]. Показана тесная взаимосвязь между обеспеченностью цинком и секрецией ИЛ-6. Цинк влияет на синтез белков острой фазы в печени, глюконеогенез, образование радикалов кислорода, оксида азота. Кроме того, он регулирует активность транспортера цинка $Zip14$ в печени, внося вклад в развитие гипоцинкемии в процессе реакции острой фазы.

Обусловленные недостаточностью цинка в организме изменения метаболизма, наблюдаются при многих типах поражения печени, включая алкогольную болезнь печени и вирусное поражение печени. Среди причин развития недостаточности цинка — снижение его потребления с пищей, повышенное выведение с мочой, активация некоторых транспортеров цинка, индукция синтеза в печени металлотионеина. Недостаточность цинка может проявляться при заболеваниях печени поражениями кожи, нарушениями заживления ран и скорости регенерации печени, изменением психического статуса или нарушениями иммунитета [9].

Особой выраженности нарушения гомеостаза цинка достигают при циррозе печени. Цирроз печени — это изменения в паренхиме печени, характеризующиеся двумя основными признаками: некрозом и регенерацией. Первоначальной причиной поражения является потеря гепатоцитов вследствие апоптоза и некроза. Иммунная система может способствовать гибели гепатоцитов путем индукции апоптотических механизмов или непосредственно осуществляя разрушение клеток печени [10]. При регенерации гепатоцитов внеклеточный матрикс подвергается ремоделированию вследствие продолжающегося действия воспалительных факторов, что приводит к ненормальному отложению коллагена, к фиброзу паренхимы и нарушениям строения долек печени [11].

Гепатоциты находятся в не-пролиферирующем состоянии, но они приобретают высокую способность к регенерации в течение нескольких часов после повреждения. В свою очередь регенерирующие клетки печени в течение короткого периода времени требуют большого количества цинка. Эта потребность реализуется в самой начальной стадии регене-

рации путем индукции белка, связывающего цинк и медь, металлотионеина. Этот белок переносит цинк к различным металлоферментам и факторам транскрипции. У металлотионеинокаутных мышей нарушена регенерация печени [12, 13]. Хотя металлотионеин считается цитоплазматическим белком, он может локализоваться и в ядрах гепатоцитов. Высокие уровни металлотионеина в ядрах клеток могут отражать повышенную потребность в цинке для металлоферментов, транскрипционных факторов во время быстрого роста клеток. Функцией ядерных металлотионеинов может быть защита клетки от повреждения ДНК и апоптоза, а также регуляция экспрессии генов во время соответствующих стадий клеточного цикла [14].

Все типы клеток, присутствующие в печени, вероятно, принимают активное участие в воспалительном процессе и, следовательно, в прогрессировании фиброза [15, 16]. Печеночный фиброз является динамическим процессом, где фазы прогресса и регресса могут существовать одновременно и на разных стадиях [17]. Результатом этого является процесс тканевого ремоделирования, который в конечном итоге приводит к появлению коллагена различных типов и необратимым изменениям в печеночной паренхиме. В течение этого процесса образуется новый матрикс, который может одновременно и утилизироваться. Этот баланс регулируют протеазы, ингибиторы и ростовые факторы. Основную роль в формировании и деградации матрикса играют металлопротеазы — класс цинк- и кальций-зависимых ферментов [18].

Матриксные металлопротеиназы — это большое семейство кальций-зависимых, цинк-содержащих эндопептидаз, которые осуществляют деградацию белков внеклеточного матрикса. Как и многие другие протеазы, они синтезируются в неактивной форме в виде зимогенов, и их активация осуществляется после высвобождения из клетки [19]. Основной структурной единицей металлопротеиназ является цинк-содержащий каталитический домен. В зимогенных формах каталитический сайт, содержащийся в этом домене, нечувствителен к субстрату. При активации фермента про-пептид отщепляется и каталитический центр становится активным. Помимо этого большинство металлопротеиназ обладает различными аллостерическими доменами, расположенными рядом с каталитическим центром. Это позволяет металлопротеиназам специфическим образом взаимодействовать с их ингибиторами (TIMPs, тканевые ингибиторы металлопротеиназ). TIMPs связываются с металлопротеиназами по двум различным сайтам, один сайт локализован на эмопексин-подобных доменах, другой непосредственно является каталитическим центром. Отдельную группу пред-

ставляют мембраносвязанные металлопротеиназы (MT-MMPs). Представители этой подгруппы обладают дополнительной трансмембранной последовательностью и интрацитоплазматическим С-терминальным концом. Достаточная обеспеченность организма цинком, позволяет эффективно осуществлять синтез ферментов, участвующих в регенерации печени и в ремоделировании ее структуры [15].

Алкогольное поражение печени является результатом комплексного взаимодействия возникающей дисфункции кишечника, иммунной системы и печени. В частности, хроническое потребление алкоголя приводит к повышению проницаемости интестинального барьера кишечника. Потребление алкоголя приводит к снижению концентрации цинка в тощей кишке, что ассоциируется с накоплением свободных радикалов. Даже небольшой дефицит цинка усиливает разрушающий эффект этанола на эпителиальный барьер [20]. Недостаточность цинка неоднократно показана у пациентов с алкогольным циррозом и при экспериментальной хронической алкогольной интоксикации животных. Так, уровень цинка в сыворотке крови у пациентов с хроническим алкоголизмом составлял 7,52 мкмоль/л, что было значительно ниже, чем в контрольной группе — 12,69 мкмоль/л [21]. Более того, снижение уровня цинка в крови коррелировало с прогрессированием поражения печени. Пациенты с алкогольным циррозом имели более низкий уровень цинка в сыворотке (80 мкг%), чем пациенты без цирроза (97 мкг%), то есть снижаясь на -37 и -24 % соответственно по сравнению со здоровыми лицами (127 мкг%). Добавки цинка уменьшают вызываемое алкоголем поражение печени [2, 22]. Цинк препятствует разрушению интестинального барьера, предупреждая эндотоксемию, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов и окислительный стресс [23, 24].

Добавки цинка:

— могут снижать окислительный стресс, индуцируя синтез металлотионеина, а также посредством других механизмов, таких как ингибирование ФНО- α и модуляция активности множества ферментов;

— в моделях алкогольного поражения печени снижают степень ультраструктурных и гистопатологических изменений, уменьшают подъем активности аминотрансфераз в сыворотке крови и уровень в печени ФНО- α ;

— препятствуют накоплению активных форм кислорода и последующему повреждению печени;

— предупреждают вызываемое этанолом снижение концентрации восстановленного глутатиона и активность глутатионперокси-

дазы и повышают активность глутатионредуктазы в печени [26].

Назначение препаратов цинка тормозит стимуляцию алкоголем активности цитохрома P450 2E1, но одновременно повышают активность алкогольдегидрогеназы в печени [25].

Апоптоз является основным механизмом гибели гепатоцитов при алкогольном поражении печени. Дополнительное введение цинка уменьшает интенсивность развития алкогольного гепатита и тормозит повышение активности каспаз [27]. Уровни мРНК ФНО- α , ФНО-R1, FasL, Fas, FAF-1 и каспазы-3 в печени под действием алкоголя повышаются, чему препятствует назначение цинка. Таким образом, добавки цинка препятствуют повышению факторов, инициирующих развитие апоптоза [27]. В одном из исследований пациенты с хроническим алкоголизмом, не имеющие цирроза (1 группа) или имеющие цирроз печени (2 группа), получали цинка сульфат в дозе 600 мг/день в течение 10 (1 группа) или 30 и 60 дней (2 группа) (102). Концентрация цинка в сыворотке увеличивалась во всех группах. Повышалось содержание цинка и в биоптатах печени пациентов с циррозом. За этот короткий период назначения цинка не было отмечено побочных реакций [28]. Длительный прием цинка (200 мг в день на протяжении 2–3 мес.) пациентами с циррозом, включая алкогольный цирроз, оказывал благоприятное действие как на метаболическую функцию печени, так и другие параметры гомеостаза. В частности, после назначения цинка в сыворотке крови на 30 % повышался уровень инсулиноподобного ростового фактора-1 [29].

Одним из основных патогенетических механизмов в развитии дисфункции печени является связь гомеостаза цинка с функционированием иммунной системы. Низкие концентрации цинка оказывают стимулирующее действие на различные параметры иммунных клеток *in vitro*, тогда как более высокие концентрации — цитотоксическое действие на эти популяции клеток. Цинк влияет на Т- и В-лимфоциты, а также на NK клетки и моноциты [30, 31]. Он выполняет специфические функции в антиген-зависимом иммунном ответе (Т-лимфоцит-зависимый клеточный иммунитет и синтез антител антиген-стимулированными В-лимфоцитами), а также принимает участие в неспецифических иммунных механизмах (фагоцитоз, активация комплемента) [32], на что не способны какие-либо другие микроэлементы. Цинк влияет на связывание сигнального белка p56lck с CD4+ или CD8+ и, следовательно, незаменим для активации Т-лимфоцитов [18]. Связываясь с рецептором на NK клетке, «киллер-ингибирующий D-рецептор (KIR2D)», цинк регулирует активность NK клеток. Недоста-

точность цинка снижает число Т-лимфоцитов и нарушает их функцию, сдвигает Th клеточный ответ в сторону доминирования Th2 [31, 33].

Уровень цинка часто снижен у пациентов с вирусным гепатитом С, что коррелирует с негативным прогнозом течения заболевания [34]. Нарушенный противовирусный иммунный ответ приводит к постоянной активации секреции провоспалительных цитокинов и пролонгации действия неспецифических эффекторных механизмов. Это приводит к повреждению гепатоцитов, фиброгенезу и злокачественной трансформации [35]. Дисбаланс между клеточным и гуморальным иммунитетом при вирусном гепатите С является следствием дисбаланса между цитокинами, секретируемыми Th1 и Th2 лимфоцитами. Jarousse et al. [16] показал, что соли цинка в кератиноцитах ингибируют экспрессию толл-рецепторов. Стимуляция толл-рецепторов агонистами ЛПС ограничивает экспрессию транспортеров цинка в дендритных клетках, приводя таким образом к уменьшению свободного внутриклеточного цинка.

Имеются важные предпосылки для назначения препаратов цинка при вирусном гепатите С: 1) антиоксидантная функция, 2) регуляция дисбаланса в секреции цитокинов Th1 и Th2 клетками, 3) повышение противовирусного эффекта интерферона, 4) ингибирующее действие на репликацию вируса гепатита С, 5) гепатопротекторное действие цинк-содержащего белка металлотионеина. Цинк улучшает эффект стандартной противовирусной терапии. Он способствует торможению развития фиброза. При назначении поляпрецинка (N-(3-аминопропионил)-L-гистидинатоцинк) пациентам с вирусным гепатитом С в течение 3 лет в дозе 150 мг в день быстрее нормализовались биохимические показатели в крови, снижался риск развития гепатокарциномы [36].

Добавки цинка пациентам с хроническим гепатитом С снижают частоту осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, препятствуют снижению массы тела, потере волос и восстанавливают общий статус. Назначение цинка в комбинации с интерфероном более эффективно при хроническом вирусном гепатите С, чем лечение одним интерфероном.

Исследования Murakami et al. [37] показали, что назначение препаратов цинка пациентам с хроническим вирусным гепатитом С приводит к улучшению метаболической функции печени, что способствует снижению ее повреждения при лечении пегилированным интерфероном и рибавирином. Nimoto [36] также рекомендовал назначение цинка пациентам с хроническим гепатитом С, поскольку цинк снижает активность воспалительного процесса, уменьшая концентрацию железа. Возможно,

восполнение запасов цинка в организме ведет к уменьшению секреции провоспалительных цитокинов вследствие ингибирования активности ядерного фактора, который является важным элементом инициации окислительного стресса при острых воспалительных процессах, особенно в печени [38]. Помимо этого, цинк тормозит репликацию вируса гепатита С [39].

Снижение концентрации цинка в сыворотке крови часто наблюдается и при вирусном гепатите В, что ускоряет развитие цирроза. Важно отметить, что наличие исходной недостаточности цинка в организме снижает эффективность вакцинации против гепатита В [40].

У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой снижен уровень цинка в сыворотке крови. Одновременно у пациентов с циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой более низкий уровень металлотионеина, чем у пациентов с хроническим гепатитом или у здоровых людей [24]. В опухолевой ткани уровень цинка и металлотионеина значительно ниже, чем в окружающих опухоль здоровых тканях [41]. Причем в этих ситуациях определяется в основном только Cu-металлотионеин, а не Zn-металлотионеин, как это имеет место в здоровых тканях.

Franklin et al. [42] показал торможение экспрессии гена Zip14 и практически полное отсутствие транспортного белка в клетках гепатомы, что позволяет объяснить снижение внутриклеточной концентрации цинка в опухолевых клетках. Zip14 локализован на клеточной мембране нормальных гепатоцитов и обеспечивает поступление цинка в клетку. Поскольку цинк обладает противоопухолевыми свойствами, его недостаточность снижает эффективность противоопухолевого лечения [43].

Нарушения функции печени негативно влияют на гомеостаз цинка и способствуют возникновению его дефицита в организме. Это в свою очередь способствует развитию поражения других органов и систем организма. Недостаточность цинка особенно часто проявляется поражениями кожи. Энтеропатический акродерматит — одно из основных проявлений тяжелого дефицита цинка возникает в результате мутации гена SLC39A4 на плече хромосомы 8q24.3, кодирующей транспортер цинка у человека (Zip4) [44]. Пациенты с алкогольным гепатитом и другими формами поражения печени предрасположены к кожным проявлениям цинковой недостаточности. Акродерматит наблюдается иногда и у больных алкоголизмом без поражения печени, поскольку они получают неадекватное питание [45]. Кожные проявления недостаточности цинка при поражениях печени различной этиологии, в том числе при вирусном гепатите С хорошо поддаются терапии препаратами цинка [36].

Показано, что недостаточность цинка у человека сопровождается апатией или раздражительностью, которые снимаются назначением препаратов цинка. Печеночная энцефалопатия характеризуется нарушением функции мозга. Образующиеся в кишечнике токсины, такие как аммиак, меркаптаны, короткоцепочечные жирные кислоты, ложные нейротрансмитеры, метаболиты триптофана и другие соединения играют этиологическую роль в нарушении психического статуса [46]. Пациенты с циррозом имеют, как правило, низкий уровень цинка в плазме крови, особенно при наличии печеночной энцефалопатии. Цинк, вероятно, участвует в метаболизме аммиака, поскольку его недостаточность заметно снижает активность фермента цикла мочевины, орнитин-транскарбамилазы, а добавки цинка восстанавливают активность фермента. Подобным образом недостаточность цинка нарушает активность мышечной глутаминсинтетазы, что способствует развитию гипераммониемии [47]. Активность глутаминсинтетазы снижается у пациентов с печеночной энцефалопатией. В клинических рандомизированных исследованиях показано, что добавки поляпрецинка в дополнение к стандартной терапии в течение 6 мес. (по сравнению со стандартной терапией, ограничением белка в рационе, назначением аминокислот с разветвленной углеродной цепью, лактулозы) достоверно улучшают клинику энцефалопатии, снижают уровень аммиака в крови, повышают уровень альбумина в сыворотке и оптимизируют различные психофизиологические тесты [46].

У пациентов с хроническими заболеваниями печени и у лиц, злоупотребляющих алкоголем, может иметь место гипогонадизм. Эффект недостаточности цинка проявляется на уровне семенников [48]. У цинкдефицитных животных снижен базальный уровень тестостерона, масса семенников и других андроген-чувствительных органов по сравнению с контрольными животными. У добровольцев, получавших цинкдефицитный рацион, снижается либидо, понижается уровень тестостерона в сыворотке и существенно уменьшается уровень сперматозоидов [49]. Добавки цинка достоверно повышают уровень тестостерона в сыворотке у пожилых лиц с маргинальной недостаточностью цинка. Цинк также необходим для сохранения числа сперматозоидов, нормального сперматогенеза и подвижности половых клеток [50].

Таким образом, эндогенная недостаточность цинка наблюдается при наиболее распространенных типах поражения печени — алкогольном и вирусном, особенно при их тяжелом течении. Эффективность добавок цинка наиболее хорошо изучена в экспериментальных условиях алкогольного поражения печени,

где они блокируют механизмы повреждения печени, включая повышение проницаемости кишечника, препятствуют развитию эндотоксемии, окислительному стрессу, избыточной продукции провоспалительных цитокинов и апоптозу гепатоцитов. Недостаточность цинка может в определенной степени тормозить полноценный противовирусный эффект терапии вирусного гепатита С.

Пациентам с недостаточностью цинка рекомендуется назначать препараты цинка при его уровне в сыворотке < 10 мкмоль/л в дозе 15 мг/день, при уровне < 8 мкмоль/л — 30 мг/день. Мониторинг уровня цинка необходимо проводить через 6–8 недель. После нормализации концентрации цинка назначение препаратов можно прекратить. В настоящее время доступны многие соли цинка, включая цинка сульфат, цинка глюконат, цинка аспарат, цинка пиколинат, цинка ацетат и другие. Большинство солей цинка обладает побочными эффектами в виде тошноты и рвоты, более в эпигастральной области, но употребляя цинк с пищей или в виде добавок, можно уменьшить проявление этих симптомов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Zinc metabolism in alcoholic liver disease. / C. J. McClain, [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1986. — Vol. 10. — P. 582–589.
2. Boyett, J. D. Zinc and collagen content of cirrhotic liver / J. D. Boyett, J. F. Sullivan // *Dig. Dis.* — 1970. — Vol. 15, № 9. — P. 797–803.
3. Zinc homeostasis and signaling in health and disease / T. Fukada [et al.] // *J Biol. Inorg. Chem.* — 2011. — Vol. 16. — P. 1123–1134.
4. Wang, X. Dietary zinc absorption: a play of Zips and ZnTs in the gut / X. Wang, B. Zhou // *Life.* — 2010. — Vol. 62, № 3. — P. 176–182.
5. King, J. C. Zinc: an essential but elusive nutrient / J. C. King // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2011. — Vol. 94. — P. 679–684.
6. Effects of endotoxin on zinc metabolism in human volunteers / L. Gaetke [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 272. — P. 952–956.
7. Molecular dissection of the structural machinery underlying the tissue-invasive activity of MT1-MMP / X. Y. Li [et al.] // *Mol. Biol. Cell.* — 2008. — Vol. 19. — P. 3221–3233.
8. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors during hepatic tissue repair in the rat / T. Knittel [et al.] // *Histochem. Cell. Biol.* — 2000. — Vol. 113. — P. 443–453.
9. Шейбак, Л. Н. Биологическая роль цинка и перспективы медицинского применения цинк-содержащих препаратов: монография / Л. Н. Шейбак, В. М. Шейбак. — Гродно, 2003. — С. 82.
10. Jacobson, B. P. M. Immunopathogenesis of hepatitis C viral infection: Th1/Th2 responses and the role of cytokines / B. P. M. Jacobson, M. G. Neuman // *Clin. Biochem.* — 2001. — Vol. 34. — P. 167–171.
11. McClain, C. J. Zinc deficiency in the alcoholic / C. J. McClain, L.-C. Su // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1984. — Vol. 7. — P. 5–10.
12. Cherian, M. G. Metallothionein and Liver Cell Regeneration / M. G. Cherian, Y. J. Kang // *Exp. Biol. Med.* — 2006. — Vol. 231. — P. 138–144.
13. Oliver, J. R. Impaired hepatic regeneration in metallothionein-II knockout mice after partial hepatectomy / J. R. Oliver, T. W. Mara, M. G. Cherian // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). — 2005. — Vol. 230, № 1. — P. 61–67.
14. Cherian, M. G. Nuclear localization of metallothionein during cell proliferation and differentiation / M. G. Cherian, M. D. Apostolova // *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* — 2000. — Vol. 46, № 2. — P. 347–356.
15. Matrix metalloproteinases and their inhibitors as markers of inflammation and fibrosis in chronic liver disease / M. Consolo [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* — 2009. — Vol. 24. — P. 143–152.
16. Zinc salts inhibit in vitro Toll-like receptor 2 surface expression by keratinocytes / V. Jarousse [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* — 2007. — Vol. 17. — P. 492–496.
17. Reinhold, D. Zinc regulates DNA synthesis on IL-2, IL-6, and IL-10 production of PWM-stimulated PBMC and normalizes the peripheral cytokine concentration in chronic liver disease / D. Reinhold, S. Ansoorge, K. Grungreiff // *J. Trace. Elem. Exp. Med.* — 1997. — Vol. 10. — P. 19–27.
18. Zinc is essential for binding of p56lck to CD4 and CD8alpha / R. S. Lin [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273. — P. 878–882.
19. Metallothionein expression and concentrations of copper and zinc are associated with tumor differentiation in hepatocellular carcinoma / T. Tashiro-Itoh [et al.] // *Liver.* — 1997. — Vol. 17. — P. 300–306.
20. The role of zinc deficiency in alcohol-induced intestinal barrier dysfunction / W. Zhong [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2010. — Vol. 298, № 5. — P. 625–633.
21. Godde, H. F. Relation between zinc status and hepatic functional reserve in patients with liver disease / H. F. Godde, J. Kelleher, B. E. Walker // *Gut.* — 1990. — Vol. 31. — P. 694–697.
22. Preservation of hepatocyte nuclear factor4alpha is associated with zinc protection against TNF-alpha hepatotoxicity in mice / Z. Zhou [et al.] // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* — 2007. — Vol. 232, № 5. — P. 622–628.
23. Oxidative stress markers in the brain of patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy / B. Gorg [et al.] // *Hepatology.* — 2011. — Vol. 54, № 1. — P. 204–215.
24. Gurusamy, K. Trace element concentration in metastatic liver disease: a systematic review / K. Gurusamy, B. R. Davidson // *J. Trace. Elem. Med. Biol.* — 2007. — Vol. 21. — P. 169–177.
25. Пронько, С. П. Влияние цинка на метаболизм алкоголя в организме животных / С. П. Пронько, В. М. Шейбак // Медицинские и социально-психологические проблемы алкогольной и наркотической зависимости мат. 1-й Российско-Белорусской конф. — Витебск, 2002. — С. 101–103.
26. Kang, Y. J. Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease / Y. J. Kang, Z. Zhou // *Mol. Aspects Med.* — 2005. — Vol. 26, № 4. — P. 391–404.
27. Zinc supplementation inhibits hepatic apoptosis in mice subjected to long-term ethanol exposure / Z. Zhou [et al.] // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* — 2008. — Vol. 223, № 5. — P. 540–548.
28. Serum and tissue concentrations of zinc after oral supplementation in chronic alcoholics with or without cirrhosis / J. P. Zarski [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1987. — Vol. 11. — P. 856–860.
29. Nutritional effects of oral zinc supplementation in cirrhosis / G. P. Bianchi [et al.] // *Nutr. Res.* 2000. — Vol. 20. — P. 1079–1089.
30. Beier, J. I. Advances in alcoholic liver diseases / J. I. Beier, G. E. Arteel, C. J. McClain // *Curr. Gastro. Rep.* — 2011. — Vol. 13, № 1. — P. 56–64.
31. Rink, L. Zinc homeostasis and immunity / L. Rink, H. Haase // *Trends Immunol.* — 2007. — Vol. 28. — P. 1–4.
32. Шейбак, В. М. Влияние цинк аспарата, таурина и «тауцина» на фагоцитарную активность нейтрофилов крови крыс / В. М. Шейбак, И. В. Данильчик // Актуальные проблемы медицины: сб. ст. — Гродно, 2009. — С. 327–329.
33. Шейбак, В. М. Иммуногепатология. Роль печени в иммунной системе / В. М. Шейбак, М. В. Горещкая. — М.: Пальмир, 2010. — 256 с.
34. Moneib, H. A. Evaluation of zinc level in skin of patients with encrolytic acral erythema / H. A. Moneib, S. A. Salem, M. M. Darwish // *Br. J. Dermatol.* — 2010. — Vol. 163, № 3. — P. 476–480.
35. Spengler, U. Immunopathogenesis of hepatitis C cirrhosis / U. Spengler, J. Nattermann // *Clin. Sci.* — 2007. — Vol. 12. — P. 141–155.
36. Efficacy of zinc administration in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease / T. Himoto [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 1078–1087.
37. Zinc supplementation prevents the increase of transaminase in chronic hepatitis C patients during combination therapy with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin / Y. Murakami [et al.] // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* — 2007. — Vol. 53. — P. 213–218.
38. Sun, B. NF-B signaling, liver disease and hepatoprotective agents / B. Sun, M. Karin // *Oncogene.* — 2008. — Vol. 27. — P. 6228–6244.
39. Zinc is a negative regulator of hepatitis C virus RNA replication / K. Yuasa [et al.] // *Liver. Int.* — 2006. — Vol. 26. — P. 1111–1118.
40. Serum zinc as a factor predicting response to interferon-alpha2b therapy in children with chronic hepatitis B / E. Ozbal [et al.] // *Biol. Trace. Elem. Res.* — 2002. — Vol. 90, № 3. — P. 31–38.
41. Evaluation of distribution patterns for copper and zinc in metallothionein and superoxide dismutase in chronic liver diseases

and hepatocellular carcinoma using high-performance liquid chromatography (HPLC) / S. Kubo [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* — 2005. — Vol. 28, № 7. — P. 1137–1141.

42. Franklin, R. B. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers / R. B. Franklin, L. C. Costello // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2007. — Vol. 463. — P. 211–217.

43. Zip4 (Slc39a4) expression is activated in hepatocellular carcinomas and functions to repress apoptosis, enhance cell cycle and increase migration / B. P. Weaver [et al.] // *PLoS. One.* — 2010. — Vol. 5, № 10. — P. 131–158.

44. Congenital zinc deficiency from mutations of the SLC39A4 gene as the genetic background of acrodermatitis enteropathica / C. H. Park [et al.] // *J. Korean. Med. Sci.* — 2010. — Vol. 25, № 12. — P. 1818–1820.

45. Chronic zinc deficiency syndrome in a beer drinker with a Billroth II resection / K. Weismann [et al.] // *Int. J. Dermatol.* — 1976. — Vol. 15. — P. 757–761.

46. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy / Y. Takuma [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 32, № 9. — P. 1080–1090.

47. Dejong, C. H. Muscle ammonia and glutamine exchange during chronic liver insufficiency in the rat / C. H. Dejong, N. E. Deutz, P. B. Soeters // *J. Hepatol.* — 1994. — Vol. 21. — P. 299–307.

48. Kumari, D. Effect of dietary zinc deficiency on testes of Wistar rats: morphometric and cell quantification studies / D. Kumari, N. Nair, R. S. Bedwal // *J. Trace. Elem. Med. Biol.* — 2010. — Vol. 25, № 1. — P. 47–53.

49. Zinc status and serum testosterone levels of healthy adults / A. S. Prasad [et al.] // *J. Nutrition.* 1996. — Vol. 12, № 5. — P. 344–348.

50. Croxford, T. P. Moderate zinc deficiency reduces testicular Zip6 and Zip10 abundance and impairs spermatogenesis in mice / T. P. Croxford, N. H. McCormick, S. L. Kelleher // *J. Nutr.* — 2011. — Vol. 141, № 3. — P. 359–365.

Поступила 08.02.2013

УДК 616–003.263–092:576.311.347(092.9)

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПАТОСПЕРМИЙ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ (обзор литературы)

К. А. Кидун, Т. С. Угольник

Гомельский государственный медицинский университет

Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы о роли митохондриальной дисфункции сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия. Проанализирована связь между окислительным стрессом и митохондриальной дисфункцией сперматозоидов в развитии различных видов патоспермии.

Ключевые слова: мужское бесплодие, митохондриальная дисфункция, сперматогенез, патоспермия, активные формы кислорода, антиоксидантная система, окислительный стресс, мутации митохондриальной ДНК.

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION OF SPERMATOZOA IN THE PATHOGENESIS OF PATHOSPERM CELLS IN OXIDATIVE STRESS (literature review)

K. A. Kidun, T. S. Ugolnik

Gomel State Medical University

The authors of the article have reviewed national and foreign literature on the role of mitochondrial dysfunction of spermatozoa in the pathogenesis of male infertility and analyzed the correlation between oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the development of various pathosperm cells.

Key words: male infertility, mitochondrial dysfunction, pathosperm cells, spermatogenesis, reactive oxygen species, antioxidant system, oxidative stress, mutation of mitochondrial DNA.

Введение

Под бесплодием понимается отсутствие в течение 1 года и более беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства (ВОЗ) [1]. Частота данной патологии в мире составляет приблизительно 15 % [1, 2, 3]: в США бесплодных браков 20 % [3], в России — 17,5 %, в Республике Беларусь — около 14,5 % [4]. Несмотря на проводимое лечение, 5 % пар остаются бездетными. Примерно в 20 % случаев бесплодие обусловлено только мужским фактором, а в 30 % имеет место снижение фертильности у обоих партнеров [1, 2, 5]. Таким образом, нарушение сперматогенеза, проявляющееся отклонениями в параметрах эякулята, наблюдается у половины бездетных пар [1, 6].

В последние десятилетия отмечается снижение показателей активности сперматогенеза у мужчин в различных странах [6–9]. Количественная оценка сперматогенной функции здоровых мужчин более чем за 50-летний период показывает, что снижение показателей сперматогенеза происходит со скоростью примерно 2 % в год [6–10].

Качественные и количественные изменения параметров спермы — патоспермии выявляются у 70–88 % мужчин с диагнозом «Бесплодие» [11]. При этом в анализе эякулята можно выявить уменьшение количества сперматозоидов (олигоспермия), снижение их подвижности (астеноспермия), появление большого количества сперматозоидов с измененной формой (тератозооспермия). Достаточно часто наблюдается одновременное наличие сочетан-

ных изменений (олигоастеноспермия, олигостенотератозооспермия).

Патоспермии клинически выявляются с разной частотой при многих заболеваниях: варикоцеле — 15 %, орхиты, эпидидимиты, простатиты и другие урогенитальные инфекции — 8,0 %, общие и системные заболевания — 3 % [1, 12]. По данным разных авторов, в 25–70 % случаев мужского бесплодия причина не установлена (идиопатическое бесплодие) [1, 2]. Отсутствие изменений в эякуляте наблюдается лишь у 6–27 % мужчин с идиопатическим бесплодием [11].

В последние годы особое внимание уделяется влиянию свободнорадикального окисления на мужскую фертильность [13]. Нормальное функционирование сперматозоидов, в частности, гиперактивация и акросомальная реакция [14] требует присутствия физиологического количества активных форм кислорода (АФК), основным источником которых являются митохондрии. Развитие митохондриальной дисфункции сперматозоидов приводит к низкоэнергетическому состоянию, а также гиперпродукции АФК, вызывая окислительный стресс [15].

Митохондриальная дисфункция сперматозоидов

Митохондриальные дисфункции — это обширная группа патологических состояний, обусловленных генетическими, структурными, биохимическими дефектами митохондрий, приводящими к нарушению синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и гиперпродукции АФК [16, 17]. В большей степени страдают наиболее энергозависимые органы и ткани: нервная система (энцефалопатии, полинейропатии), мышечная система (миопатии), сердце (кардиомиопатии), почки, печень, эндокринная система [17, 18]. Исследования последних лет показывают значимость митохондриальных дисфункций сперматозоидов в развитии мужского бесплодия [18].

Выделяют 2 вида митохондриальной дисфункции: первичную, как следствие врожденного генетического дефекта, и вторичную, возникающую под действием различных факторов: гипоксии, ишемии, окислительного стресса и т. д. [16, 17, 18].

Митохондрии играют ключевую роль в обеспечении энергией двигательной активности сперматозоидов (одного из основных факторов, определяющих мужскую фертильность) [19, 20, 21]. Основными источниками АТФ являются митохондриальное окислительное фосфорилирование и анаэробный гликолиз. Известно, что в зависимости от вида млекопитающего значение того или иного пути выработки АТФ различно. Так, в человеческих сперматозоидах в отличие от сперматозоидов быков и мышей анаэробный гликолиз играет более значимую роль, чем окислительное фос-

форилирование [22]. Человеческая сперма получает большую часть АТФ за счет гликолиза, но тем не менее сперматозоиды могут оставаться подвижными в средах с низким содержанием глюкозы и за счет окислительного фосфорилирования [23, 24]. В исследованиях J. M. Nascimento было показано, что ингибирование окислительного фосфорилирования (антимицином А или ротеноном) не снижает подвижность сперматозоидов, но при этом наблюдается снижение силы движения [22]. Сила движения сперматозоидов отражает их способность к оплодотворению и определяется методом лазерной ловушки (лазерного пинцета). При этом сперматозоиды, захватываются лазерным лучом, затем его мощность постепенно снижается до момента, когда сперматозоиды способны избежать этой ловушки (мощность лазерного выхода прямо пропорциональна силе движения сперматозоидов).

Известно, что в физиологических условиях уровень АФК контролируется главным образом комплексом I дыхательной цепи. В условиях развития митохондриальной дисфункции сперматозоидов происходит увеличение степени восстановленности NAD⁺, что способствует повышению скорости образования АФК и снижению энергообеспечения клетки, а также увеличению проницаемости пор митохондриальных мембран. Таким образом, митохондриальная дыхательная дисфункция приводит к развитию различных патоспермий, и, в первую очередь, к олиго- и астеноспермии [25, 26, 27].

Митохондрии и окислительный стресс

Одним из наиболее важных патогенетических механизмов развития мужского бесплодия в настоящее время считают окислительный стресс. Его причиной является усиление продукции молекул, содержащих кислород в невосстановленной форме — АФК, превышающих уровень антиоксидантной защиты организма [13, 14, 15, 28, 29].

Антиоксидантная система сперматозоидов

Антиоксидантная система сперматозоидов представлена тремя основными группами [2, 14, 28]:

- ферментативная: супероксиддисмутаза, каталаза, ферменты метаболизма глутатиона;
- неферментативная: витамины (токоферолы, каротиноиды, аскорбиновая кислота), аминокислоты (таурин, гипотаурин), карнитин, флавоноиды и др.;
- белки-хелаторы: трансферрин, лактоферрин, церулоплазмин. Белки-хелаторы связывают металлы с переменной валентностью, способные инициировать образование АФК.

Антиоксидантная система определяет антиоксидантную емкость клеток, тканей и биологических жидкостей. Дефицит антиоксидантной емкости сперматозоидов в условиях повышен-

ной выработки АФК приводит к окислительному стрессу. Показано, что в 30–80 % случаев мужского бесплодия патоспермии обусловлены высоким уровнем АФК в семенной плазме [11, 30]. Причины повышения уровня АФК в семенной плазме могут быть экзо- или эндогенной природы.

Экзогенные причины повышения уровня АФК в семенной плазме

Существуют многочисленные экзогенные причины, приводящие к продукции АФК в семенной плазме в патологическом количестве. Они включают:

— промышленные соединения: фталат (соединение часто встречается при производстве пластмасс и косметики, вызывает повреждения ДНК сперматозоидов и снижает сперматогенез); тяжелые металлы (свинец), пестициды и некоторые пищевые консерванты (диоксид серы — E220) повышают риск окислительного стресса в яичках [5, 14, 31, 32];

— алкоголь: увеличивает образование АФК в сперме, снижая антиоксидантный потенциал семенной жидкости [33, 34]. В эксперименте на крысах с введением этанола в дозе 1,6 г/кг веса/день в течение четырех недель показано, что окислительный стресс, обусловленный повышением уровня свободных радикалов и снижением антиоксидантной активности, приводит к АФК-индуцированному апоптозу в семенниках и наблюдается, в первую очередь, в сперматоцитах и сперматогониях [35]. Таким образом, развивается атрофия семенников, клинически проявляющаяся олигоспермией;

— курение: как активное, так и пассивное приводит к снижению концентрации сперматозоидов (дозозависимо, в среднем на 22 %), их подвижности и антиоксидантной емкости [14, 31, 36];

— травмы спинного мозга: потеря нейроэндокринной регуляции половой функции и прежде всего со стороны системы «кора головного мозга – гипоталамус – гипофиз – яички» нередко ведет к олиго- или азооспермии [31, 37];

— лекарственные средства могут вызывать окислительный стресс в семенной плазме за счет увеличения активности цитохрома P450 (аспирин и парацетамол) либо в результате повышения уровня малонового диальдегида и снижения каталазы в яичках (циклофосфамид) [38];

— инфекции мочеполовой системы приводят к увеличению количества лейкоцитов в семенной плазме и повышению продукции АФК (например, при хроническом бактериальном простатите уровень АФК увеличивается, в среднем, в 8 раз) [13];

— варикоцеле: развивающиеся при данной патологии тепловой стресс, гипоксия яичка, окислительный стресс (увеличение АФК в 1,5 раза при отсутствии антиспермальных антител) могут приводить к повреждению ДНК и апоптозу сперматозоидов, вызывая олигоспермию [31, 39];

— действие ионизирующего излучения [35];

— различные виды стресса: локальный тепловой стресс в яичках, психосоциальный и т. д. [34, 40].

Эндогенные причины повышения уровня АФК в семенной плазме

— аутоиммунные реакции: антиспермальные антитела приводят к увеличению в семенной плазме провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α , IL-1b, IL-12) и активируют продукцию АФК лейкоцитами в среднем в 7,7 раза [13, 38, 41];

— старение: в эксперименте на крысах с использованием модели мужского репродуктивного старения показано, что сперма старых животных производит больше свободных радикалов, чем молодых и имеет более низкую активность ферментов антиоксидантной системы, это обуславливает увеличение АФК-опосредованного повреждения ДНК сперматозоидов [38];

— наследственные синдромы, при которых наблюдается крипторхизм: синдром Прадера — Вилли (делеция 15q12 на X-хромосоме, наследуемой от отца), синдром Нунана (аутосомно-доминантный тип наследования) и другие. Крипторхизм сопровождается тепловым и окислительным стрессом в яичках, снижением уровня супероксиддисмутазы и активности каталазы, в результате повышается уровень апоптоза сперматозоидов с развитием олиго- или азооспермии [42, 43].

В структуре мужского бесплодия достаточно большой процент составляет идиопатическое бесплодие. По сравнению со здоровыми у мужчин с данной патологией значительно выше продукция АФК семенной жидкости на фоне снижения антиоксидантного потенциала как при наличии патоспермии, так и с нормоспермией [38].

Несмотря на достаточно большое количество причин, вызывающих окислительный стресс сперматозоидов, существует 2 основных источника продукции АФК в семенной плазме.

Источники АФК в семенной плазме

Сперма млекопитающих состоит из различных типов клеток, таких как зрелые и незрелые сперматозоиды, на различных стадиях сперматогенеза, лейкоцитов и эпителиальных клеток. Из них лейкоциты и незрелые сперматозоиды являются основными источниками АФК.

Лейкоциты являются преобладающим источником АФК в сперме и производят в 1000 раз больше АФК, чем сперматозоиды. Кроме того, уровни АФК прямо коррелируют со степенью контаминации спермы лейкоцитами [13, 15, 31, 32].

Незрелые сперматозоиды. Во время сперматогенеза почти вся цитоплазма сперматиды элиминируется. Сперматозоиды с избытком цитоплазмы считаются незрелыми и функционально дефектными. Сохранившаяся цитоплазма активирует NADPH-систему, которая через каскад реакций инициирует образование АФК [32, 44].

В целом существуют 2 системы, с помощью которых сперматозоиды производят АФК:

1) NADPH-оксидазы плазматической мембраны;

2) митохондриальные NADH-зависимые оксидоредуктазы.

Система «митохондриальные NADH-зависимые оксидоредуктазы» является основным источником АФК у пациентов с мужским бесплодием [14, 15, 32, 44, 45].

Клетки сперматогенеза наиболее чувствительны к окислительному стрессу, и снижение активности антиоксидантной системы семенной жидкости на фоне повышения продукции АФК может приводить к повреждению различных структур, включая ДНК, мембраны и различные внутриклеточные белки. Наиболее чувствительным к действию АФК является митохондриальный геном в связи с его непосредственным расположением внутри основного источника продукции АФК — митохондрий.

Окислительный стресс и мутации митохондриальной ДНК (мтДНК) в развитии митохондриальной дисфункции сперматозоидов

МтДНК человека представляет собой кольцевую двухцепочечную молекулу, состоящую из 16569 пар нуклеотидов, которые кодируют 37 генов: 22 гена транспортных РНК, 2 гена рибосомальных РНК и 13 субъединиц комплексов дыхательной цепи: субъединицы NADH дегидрогеназного комплекса I (ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5 и ND6), комплекса III (цитохром b), цитохром-с-оксидазного комплекса IV (CO1, CO2 и CO3) и АТФ-азного комплекса V (АТФ-аза 6 и 8) [19, 20, 21]. Ядерным геномом кодируются остальные субъединицы, а также протеины, которые участвуют в формировании и регуляции работы митохондрий. В идеальных условиях все митохондрии в клетке имеют одинаковую копию ДНК — гомоплазмью. Однако митохондриальный геном отличается выраженной нестабильностью и мутабельностью, что в первую очередь связано с повышенным количеством АФК, образующихся в процессе дыхания. С возрастом происходит накопление мутантных ДНК. Вследствие параллельного существования мутантной и нормальной мтДНК возникает гетероплазмия.

Отличительной особенностью мтДНК является почти полное отсутствие интронных последовательностей во всех генах, она быстро реплицируется без эффективного проверочного считывания и механизмов репарации, а высокое содержание оксидантов в ее окружении приводит к мутациям в мтДНК с частотой в 10–20 раз большей, чем в ядерной ДНК [26, 47].

В настоящее время описано более 100 различных точечных мутаций мтДНК сперматозоидов. Наиболее широко распространена в

популяции делеция мтДНК сперматозоидов человека — del4977-bp, которая не встречается у здоровых фертильных мужчин [21, 48, 49]. В сперме пациентов с патоспермией, в том числе с астеноспермией и олигоспермией часто обнаруживается делеция 7436-bp и 260-bp дублирование в D-петли мтДНК. Мутации мтДНК обычно происходят в процессе сперматогенеза. Трехнитчатая мтДНК, формирующаяся при репликации как промежуточное звено очень восприимчива к крупным делециям в результате «проскальзывания» при ошибочном спаривании. На данном этапе репликации митохондриальный геном наиболее подвержен действию АФК [45, 48].

Накопление в сперматозоидах большого количества как точечных мутаций, так и делеций фрагментов мтДНК может приводить к нарушению структуры митохондрий и индуцировать митохондриальную дыхательную дисфункцию с развитием патоспермий [45]. Любой дефект митохондриальной дыхательной активности влияет на сперматогенез, особенно на стадии пахитены в мейозе. Митохондриальная дисфункция приводит к снижению энергопродукции и вызывает мейотический арест во время сперматогенеза. Одним из механизмов, нарушающих мейотическое деление половых клеток, является нарушение формирования синаптонемного комплекса в зиготене (ранней пахитене профазы I мейоза) [47, 49]. Формируются асинаптические и гетеросинаптические комплексы между негомологичными хромосомами, в том числе и с вовлечением половых хромосом. Это способствует экспрессии определенных генов [49], транскрипция которых на стадии пахитены нарушает мейотический цикл, и может приводить к частичному блоку сперматогенеза [47].

Сперматоциты в условиях дисфункции дыхательной цепи не могут завершить мейоз и удаляются путем апоптоза. Сперматоциты, имеющие меньшее количество мутантной мтДНК, заканчивают мейоз и превращаются в гаплоидные сперматиды. Они могут обнаруживаться в сперме, но большинство из них имеют аномалию шейки, ядра и низкую двигательную активность. Последние исследования показали, что сперматозоиды с нарушениями моторики имеют большее число копий мтДНК на клетку по сравнению с прогрессивно подвижными сперматозоидами. Увеличение числа копий мтДНК возникает вследствие того, что мтДНК с делециями реплицируются быстрее, чем нормальная мтДНК [45].

Заключение

Митохондриальная дисфункция сперматозоидов сопровождается увеличением продукции АФК в количествах, превышающих антиоксидантную емкость клеток, вызывая окислительный стресс. В результате образования сперматозоидов с митохондриальной дисфункцией и дефектами дыхательной цепи развивается астеноспермия [18, 27].

Окислительный стресс на ранних стадиях сперматогенеза вызывает мейотический арест и усиление апоптоза, что лабораторно выявляется как олигоспермия [48]. В свою очередь АФК вызывают мутации ДНК и повреждение клеточных структур с развитием тератозооспермии. Таким образом, окислительный стресс, обусловленный митохондриальной дисфункцией сперматозоидов, негативно отражается на мужской фертильности и может приводить к развитию различных патоспермий [45].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Guidelines on male infertility / A. Jungwirth [et al.]. — Arnhem (The Netherlands): European Association of Urology. — 2012. — 64 p.
- Гамидов, С. И. Мужское бесплодие: современное состояние проблемы / С. И. Гамидов, В. В. Иремашвили, Р. А. Тхагапсоева // Фарматека. — 2009. — № 9. — С. 12–17.
- Сухарева, И. А. Факторы мужского и женского бесплодия в бездетном браке / И. А. Сухарева, А. В. Фаритова // Таврический медицинский вестник. — 2011. — Т. 14, № 1 (53). — С. 154–158.
- Юшко, Е. И. Мужская infertility в бесплодных браках / Е. И. Юшко, А. В. Бондарев, А. В. Строцкий // Репродуктивное здоровье. — 2011. — № 4. — С. 108–114.
- Analysis of DNA damage and oxidative stress in human spermatozoa and some biochemical changes in seminal plasma and their correlation with semen quality of infertile men / T. Ghassan [et al.] // The Iraqi Postgraduate Medical Journal. — 2011. — Vol. 10, № 1. — P. 81–88.
- WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple / WorldHealthOrganization. — Cambridge.: Cambridge University Press. — 2000. — 134 p.
- Decreasing quality of semen / J. Carlsen [et al.] // BMJ. — 1993. — № 306. — P. 46–51.
- Merzenich, H. Decreasing sperm quality: a global problem? / H. Merzenich, H. Zeeb, M. Blettner // BMC Public Health. — 2010. — Vol. 10, № 24. — P. 1471–2458.
- Fisch, H. Declining worldwide sperm counts: disproving a myth / H. Fisch // Urol Clin North Am. — 2008. — № 35. — P. 137–146.
- Никитин, А. И. Факторы среды и репродуктивная система человека / А. И. Никитин // Морфология. — 1998. — № 6. — С. 7–16.
- Hamada, A. The role of contemporary andrology in unraveling the mystery of unexplained male infertility / A. Hamada, S. C. Esteves, A. Agarwal // Open Reprod Sci J. — 2011. — Vol. 3. — P. 27–41.
- European Association of Urology guidelines on male infertility: the 2012 update / A. Jungwirth [et al.] // European Urology. — 2012. — № 62. — P. 324–332.
- Причины окислительного стресса сперматозоидов / В. А. Божедомов [и др.] // Проблемы репродукции. — 2008. — № 6. — С. 67–73.
- Agarwal, A. Oxidative stress and antioxidants in male infertility: a difficult balance / A. Agarwal, S. A. Prabakaran, // Iranian Journal of Reproductive Medicine. — 2005. — Vol. 3, № 1. — P. 1–8.
- Relative impact of oxidative stress on the functional competence and genomic integrity of human spermatozoa / R. J. Aitken [et al.] // Biol Reprod. — 1998. — № 59. — P. 1037–1046.
- Лукьянова, Л. Д. Фармакология митохондриальных дисфункций / Л. Д. Лукьянова // Consilium Medicum. — 2007. — Т. 9, № 8. — С. 102–107.
- Клинический полиморфизм митохондриальной дисфункции у детей / О. В. Глоба [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2008. — № 4. — С. 52–53.
- Correlation of sperm motility with mitochondrial enzymatic activities / E. Ruiz-Pesini [et al.] // Clinical Chemistry. — 1998. — Vol. 44, № 8. — P. 1616–1620.
- Berdanier, C. D. Mitochondria in Health and Disease / C. D. Berdanier. — Boca Raton.: Taylor & Francis Group. — 2005. — 640 p.
- Scatena, R. Advances in Mitochondrial Medicine / R. Scatena, P. Bottoni, B. Giardina. — New York.: Springer. — 2012. — 461 p.
- Kumar, D. P. Mitochondrial DNA mutations and male infertility / D. P. Kumar, N. Sangeetha // Indian J Hum Genet. — 2009. — Vol. 15, № 3. — P. 93–97.
- Comparison of glycolysis and oxidative phosphorylation as energy sources for mammalian sperm motility, using the combination of fluorescence imaging, laser tweezers, and real-time automated tracking and trapping / J. M. Nascimento [et al.] // J Cell Physiol. — 2008. — Vol. 217, № 3. — P. 745–751.
- Williams, A. C. The role of glucose in supporting motility and capacitation in human spermatozoa / A. C. Williams, W. C. L. Ford // Journal of Andrology. — 2001. — Vol. 22, № 4. — P. 680–695.
- Ford, W. C. L. Glycolysis and sperm motility: does a spoonful of sugar help the flagellum go round? / W. C. L. Ford // Hum. Reprod. Update. — 2006. — Vol. 12, № 3. — P. 269–274.
- Xiao Sun. Mitochondria: transportation, distribution and function during spermiogenesis / Xiao Sun, Wan-Xi Yang // Adv Biosci Biotechnol. — 2010. — № 1. — P. 97–109.
- Mitochondrial functionality in reproduction: from gonads and gametes to embryos and embryonic stem cells / J. R. Santos [et al.] // Hum. Reprod. Update. — 2009. — Vol. 15, № 5. — P. 553–572.
- Altered ultrastructure of mitochondrial membranes is strongly associated with unexplained asthenozoospermia / F. Pelliccione [et al.] // Fertility and Sterility. — 2011. — Vol. 95, № 2. — P. 641–646.
- Antioxidant level in the seminal plasma of human subjects with different fertility potential / S. A. Shete [et al.] // RJPBCS. — 2012. — Vol. 3, № 2. — P. 653–659.
- Makker, K. Oxidative stress & male infertility / K. Makker, A. Agarwal, R. Sharma // Indian J. Med. Res. — 2009. — Vol. 129, № 4. — P. 357–367.
- Agarwal, A. Oxidative stress and antioxidants in male infertility: a difficult balance / A. Agarwal, S. A. Prabakaran, // Iranian Journal of Reproductive Medicine. — 2005. — Vol. 3, № 1. — P. 1–8.
- Free radicals: Their beneficial and detrimental effects on sperm function / S. Kothari [et al.] // Indian Journal of Experimental Biology. — 2010. — Vol. 48. — P. 425–435.
- Reactive oxygen species in human semen in relation to leukocyte contamination / I. Obama [et al.] // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. — 2009. — Vol. 153, № 1. — P. 53–58.
- Emanuele, M.A. Alcohol's Effects on Male Reproduction / M.A. Emanuele, N.V. Emanuele // Alcohol Health Res World. — 1998. — № 3, Vol. 22. — P. 295–301.
- Kefer, J. C. Role of antioxidants in the treatment of male infertility / J. C. Kefer, A. Agarwal, E. Sabanegh // International Journal of Urology. — 2009. — Vol. 16. — P. 449–457.
- Role of oxidative stress in ethanol induced germ cell apoptosis — an experimental study in rats / M. Maneesh [et al.] // Indian J Clin Biochem. — 2005. — Vol. 20, № 2. — P. 62–67.
- Smoking and infertility: a committee opinion / S. Pfeifer [et al.] // Fertility and Sterility. — 2012. — Vol. 98, № 6. — P. 1400–1406.
- Brackett, N. L. Male fertility following spinal cord injury: facts and fiction / N. L. Brackett, M. S. Nash, C. M. Lynne // Physical Therapy. — 1996. — Vol. 76, № 11. — P. 1221–1231.
- Tremellen, K. Oxidative stress and male infertility — a clinical perspective / K. Tremellen // Hum. Reprod. Update. — 2008. — Vol. 14, № 3. — P. 243–258.
- Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress / R. Smith [et al.] // Hum. Reprod. — 2006. — Vol. 21, № 4. — P. 986–993.
- Semen quality in fertile men in relation to psychosocial stress / A. L. Gollenberg [et al.] // Fertility and Sterility. — 2010. — Vol. 93, № 4. — P. 1104–1111.
- Айзикович, Б. И. Цитокиновый профиль семенной плазмы человека / Б. И. Айзикович, А. А. Останин, Е. П. Черных // Проблемы репродукции. — 2006. — № 6. — С. 65–74.
- Yan Cheng C. Molecular Mechanisms in Spermatogenesis / C. Yan Cheng. — New York.: Landes Bioscience and Springer Science+Business Media. — 2008. — 274 p.
- Extent of sperm DNA damage in spermatozoa from men examined for infertility. Relationship with oxidative stress / R. Smith [et al.] // Rev Med Chil, 2007. — Vol. 135, № 3. — P. 279–286.
- Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of mitochondrial DNA (mtDNA) mutations in male infertility / S. Venkatesh [et al.] // Indian J Med Res. — 2009. — Vol. 129. — P. 127–137.
- Mitochondrial DNA mutations in etiopathogenesis of male infertility / M. B. Shamsi [et al.] // Indian Journal Of Urology. — 2008. — Vol. 24, № 2. — P. 150–154.
- Mitochondrial disease and reduced sperm motility / T. Folger [et al.] // Hum. Reprod. — 1993. — Vol. 8, № 11. — P. 1863–1868.
- Курило, Л. Ф. Роль структурных хромосомных аномалий в развитии патозооспермии у мужчин с бесплодием / Л. Ф. Курило, Е. М. Гришина // Андрология и генитальная хирургия. — 2006. — № 4. — С. 36–40.
- Shu-Huei Kao. Mitochondrial deoxyribonucleic acid 4977-bp deletion is associated with diminished fertility and motility of human sperm / Shu-Huei Kao, Hsiang-Tai Chao, Yau-Huei Wei // Biology of reproduction. — 1995. — № 52. — P. 729–736.
- DNMT3L Is a Regulator of X Chromosome Compaction and Post-Meiotic Gene Transcription / N. M. Zamudio [et al.] // PLoS ONE. — 2011. — Vol. 6, № 3. — P. 1–12.

УДК 616.155.194.113-056.7-053.2

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ:
ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
(лекция)**¹Е. Ф. Мицура, ²Л. И. Волкова¹Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель
²Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

В статье приведена классификация наследственных гемолитических анемий (НГА), рассмотрены современные взгляды на их диагностику и лечение. Особое внимание уделено мембранопатиям (наследственный сфероцитоз и овалоцитоз), как наиболее часто встречающимся НГА детского возраста в Европейском регионе.

Ключевые слова: наследственные гемолитические анемии, диагностика, лечение.

**HEREDITARY HAEMOLYTIC ANAEMIA IN CHILDREN:
PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT
(lecture)**¹E. F. Mitsura, ²L. I. Volkova¹Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel
²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

The article presents the modern classification of hereditary haemolytic anemia (HHA) and reviews the present-day concepts of its diagnosis and treatment. Particular attention is paid to membranopathies (hereditary spherocytosis and elliptocytosis) being the most common inherited haemolytic anemia in Europe.

Key words: hereditary haemolytic anemia, diagnosis, treatment.

Введение

Главным признаком гемолитической анемии (ГА) является уменьшение продолжительности жизни эритроцитов (менее 100–120 дней). Ускоренное разрушение эритроцитов может быть обусловлено как внутриклеточными (патология мембраны, ферментов, гемоглобина), так и внеклеточными причинами [1, 2]. Для наследственных ГА характерны различные клеточные дефекты эритроцитов, а для приобретенных — экстракорпускулярные.

Причины развития наследственных ГА (НГА) вследствие аномалий эритроцитов (по [1, 2, в сокращ.]):

1. Дефект мембраны эритроцитов (мембранопатии):

А. Первичные мембранопатии со специфическими морфологическими нарушениями: наследственный сфероцитоз (НС), наследственный овалоцитоз, наследственный стоматоцитоз, врожденная ГА с дегидратацией эритроцитов.

Б. Изменение фосфолипидного состава мембраны.

В. Наследственная недостаточность АТФ-азы.

Г. Вторичные дефекты мембран эритроцитов: абетапопротеинемия.

2. Дефект ферментов эритроцитов (ферментопатии):

А. Нарушение анаэробного гликолиза: дефицит пируваткиназы, гексокиназы, фосфофруктокиназы, альдолазы и др.

Б. Нарушение пентозофосфатного шунта: дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, дефекты синтеза глутатиона и др.

В. Нарушение метаболизма нуклеотидов: дефицит аденилаткиназы и др.

3. Нарушение синтеза гемоглобина:

А. Нарушение синтеза гема: врожденная сидеробластная анемия, врожденная эритропоэтическая порфирия.

Б. Нарушение синтеза глобина: качественные гемоглобинопатии (аномальные гемоглобины), количественные гемоглобинопатии (талассемии).

Наиболее частым из перечисленных НГА в Европейском регионе является наследственный сфероцитоз (микросфероцитоз, болезнь Минковского-Шоффара). Частота его встречаемости — в среднем 1 на 5 тыс. населения, а у жителей Северной Европы и Северной Америки — 1 на 2 тыс. человек [3, 4]. Наследственный овалоцитоз (эллиптоцитоз) встречается с частотой 1:25000 человек [5]. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в мире встречается у 3 % населения, преобладает в Африке и у жителей Средиземноморья [7]. В настоящее время в связи с большой миграцией населения в Европе увеличилась частота гемоглобинопатий [8].

Диагностика наследственных гемолитических анемий

В диагностике НГА учитывают совокупность клинических проявлений заболевания,

характерных лабораторных изменений, выявление причины возникновения гемолиза [9].

Клинические признаки наличия гемолиза: бледность кожи и слизистых, их желтушность, темная моча, увеличение печени и (или) селезенки. Учитываются анамнестические данные: наличие ГА, желчнокаменной болезни или холецистэктомии у ближайших родственников, этническая принадлежность (патологический гемоглобин S у лиц негроидной расы, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у лиц еврейской национальности, талассемия у жителей Средиземноморья, Средней Азии, республик Кавказа).

Лабораторные показатели включают признаки повышенного разрушения эритроцитов с усилением катаболизма гемоглобина и усиления эритропоэза.

Скорость катаболизма гемоглобина зависит от типа гемолиза (внутриклеточный или внутрисосудистый). При внутриклеточном гемолизе повышается билирубин за счет непрямой фракции, увеличивается количество уробилина в кале и моче. При внутрисосудистом гемолизе повышается уровень свободного гемоглобина в плазме крови, наблюдается гемоглобинурия, гемосидеринурия, происходит снижение в плазме крови уровня гаптоглобина, увеличивается уровень метгемальбумина (соединение свободного гема с альбумином), метгемоглобина плазмы крови, ЛДГ и непрямого билирубина.

Усиление эритропоэза характеризуется ретикулоцитозом в периферической крови, расширением эритроидного ростка костного мозга, экспансией кроветворного костного мозга (деформация плоских костей скелета), наличием специфической морфологии эритроцитов.

Для исследования продолжительности жизни эритроцитов применяются несколько методов [10]: 1) метод дифференциальной агглютинации; 2) использование радиоактивных изотопов (^{59}Fe , ^{14}C -глицин, ^{51}Cr , ^{99}Tc , DF^{32}P и др.); 3) использование нерадиоактивных изотопов (^{15}N -глицин); 4) продукция угарного газа; 5) проточная цитометрия (клеточное биотинилирование и др.).

Для уточнения причины гемолиза необходимо проведение дополнительного обследования.

Диагностика мембранопатий [11]

Наиболее часто встречающимся заболеванием из этой группы является наследственный сфероцитоз (НС). Реже встречается наследственный эллиптоцитоз (НЭ, овалоцитоз), остальные варианты крайне редки. Самочувствие пациентов с НС и овалоцитозом обычно не страдает, хотя встречаются и случаи с выраженной клиникой заболевания уже при рождении. Часто удается установить наличие подобных патологий у ближайших родственников, однако считается, что 25 % НС являются спорадическими.

Ключевые особенности указанных мембранопатий — сфероциты или овалоциты в мазке крови (в количестве более 15 %) и повышенное количество ретикулоцитов с анемией или без нее. В эритроцитах наблюдается снижение их объема (MCV) и повышение концентрации в них гемоглобина (MCHC). Увеличивается и показатель распределения эритроцитов по объему (RDW — red blood cell distribution width). Характерно снижение осмотической стойкости эритроцитов, особенно через сутки инкубации, отрицательная прямая проба Кумбса. Уровень билирубина (неконъюгированного) часто повышен.

Тест на исследование осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ) по Dacie является необходимым для диагностики ГА. В то же время данный тест не является специфичным, может быть ложно негативным при наличии железодефицита или механической желтухи, его результаты сложно интерпретировать у новорожденных, которые имеют различный диапазон нормальных значений эритроцитов (новорожденные в норме могут иметь сфероциты, сохраняющиеся в течение нескольких месяцев). Для НС более специфичен тест криогемолиза. Нормальным считается уровень криогемолиза до 15 %, а при НС он всегда превышает 20 % [19].

Электрофорез эритроцитарных мембран (sodium dodecyl sulfate — polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE) позволяет установить количественно и качественно дефектные белки (таблица 1). Тест выполняется только в референс-лаборатории [19].

Таблица 1 — Соответствие дефекта белка мембраны эритроцита и вида НГА

Дефектный белок	НГА
α -спектрин	НЭ, НС, наследственный пиропойкилоцитоз
β -спектрин	НЭ, НС
Анкирин	НС
Белок полосы 3	НС, НЭ Юго-Восточной Азии, врожденная дизэритропоэтическая анемия II типа
Белок полосы 4.1	НЭ
Паллидин	НС
Стоматин	Наследственный стоматоцитоз
Гликофорин А	Врожденная дизэритропоэтическая анемия II типа
Гликофорин С	НЭ

Генетический анализ при НС позволяет определить локализацию и характер повреждения кодирующего гена, однако не влияет на терапевтическую тактику и выполняется редко [4, 12].

Новые подходы к диагностике мембранопатий

А. Эозин-5-малеимид (ЕМА) связывающий тест

Хотя тест ОРЭ уже давно считается золотым стандартом для диагностики мембранопатий (сфероцитоз, овалоцитоз и т.д.), он является трудоемким и для его выполнения требуется 48 часов, что удлиняет додиагностический период. В настоящее время более эффективным и быстрым является тест связывания эозин-5-малеимида (ЕМА) на основе проточной цитометрии [13]. Этот анализ основан на связывании ЕМА с белками поверхности эритроцитов и демонстрирует снижение связывания у пациентов с НС и овалоцитозом [14]. Тест может быть выполнен в пределах 2 часов, на небольшом количестве образца крови, имеет высокую чувствительность (92,7 %) и специфичность (99,1 %) для НС [15]. Однако отмечено, что у некоторых пациентов с дефицитом белка эритроцитов анкирина снижение связывания ЕМА не происходит [16]. При сравнении нескольких тестов (тест криогемолиза, ЕМА, тест осмотической резистентности, тест аутогемолиза и SDS-PAGE) было установлено, что для скрининга НС наиболее достоверно применять два: тест криогемолиза и ЕМА. Показатели теста ЕМА коррелируют с тяжестью болезни [17].

Б. Автоматизированная масс-спектрометрия

В последнее время разработана технология масс-спектрометрии, позволяющая анализировать белковый состав клеток. Это стало возможным благодаря достижениям в области тандемной масс-спектрометрии высокой пропускной способности и автоматизированных методов анализа данных [18]. При данном исследовании сложная смесь белков подвергается протеолизу для создания пептидных фрагментов, которые разделяются жидкостной хроматографией и анализируются с помощью тандемного масс-спектрометра. Идентификация белков производится с помощью мощных программных пакетов, которые сопоставляют наблюдаемые пептидные фрагменты с прогнозируемыми, заложенными в базу данных последовательностями. Методики тандемной масс-спектрометрии могут быть использованы для определения состава белков в образце (от сотен до тысяч), а также для быстрого скрининга образцов на конкретный набор белковых биомаркеров (от 10 до 20). Перспективно использовать данную методику для анализа белкового состава мембран эритроцитов [18].

Диагностика ферментопатий

Среди данной группы заболеваний преобладают дефицит ферментов глюкозо-6-фосфат-

дегидрогеназы (дефект сцеплен с X-хромосомой, наследуется рецессивно) и пируваткиназы (наследуется по аутосомно-рецессивному типу). Гемолитические кризы (внутрисосудистые) провоцируются приемом лекарственных препаратов, некоторых продуктов питания (конские бобы — «фавизм») либо инфекциями.

Картина крови может быть разнообразной в зависимости от выраженности гемолиза. В общем анализе крови часто имеются признаки гемолитической несфероцитарной анемии (снижение гемоглобина, гематокрита, повышенный ретикулоцитоз). Эритроциты нормохромны, их морфология разнообразна: нормоцитоз, реже макроцитоз, овалоцитоз, сфероцитоз, анизопокилоцитоз. Часто определяются тельца Гейнца. Как правило, осмотическая резистентность не изменена, аутогемолиз усилен и не корректируется добавлением глюкозы. В костном мозге наблюдается усиленный эритропоэз [19].

С помощью биохимических методов или метода флуоресцирующих пятен определяют (качественно или количественно) активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и других ферментов.

Диагностика гемоглобинопатий

Гемоглобинопатии могут быть как качественные (аномальные гемоглобины), так и количественные (талассемии). Для клиники талассемии характерны нарушения костной системы (деформация костей черепа, переломы и др.), выявляемые визуально или при помощи рентгенографического исследования.

Эти анемии характеризуются наличием гипохромной или нормохромной анемией. Выражен анизоцитоз эритроцитов, пойкилоцитоз, мишеневидные формы, базофильная пунктация. При серповидно-клеточной анемии выявляются серповидные эритроциты (дрепаноциты). Содержание ретикулоцитов значительно повышено, могут появляться эритро- и нормобласты. При талассемии осмотическая резистентность повышена, что является очень характерным признаком. Уровень железа и ферритина в сыворотке часто повышен. Содержание непрямого билирубина в крови увеличивается, развивается уробилинурия. Определение типа аномального гемоглобина производится с помощью электрофореза или высокоэффективной жидкостной хроматографии. Существует ряд проб для выявления нестабильных гемоглобинов, основанных на их термолабильности, выпадении в осадок в присутствии солей цинка или соединений ртути. Точно установить тип аномального гемоглобина можно путем исследования его первичной структуры (последовательности аминокислот) методом секвенирования или масс-спектрометрии.

Лечение наследственных гемолитических анемий

Бессимптомные, легкие и среднетяжелые формы (в состоянии вне криза) НГА лечения

не требуют, если нет угрозы развития желчекаменной болезни. Необходимо проводить УЗИ-контроль 1 раз в год. При типичных среднетяжелых формах при нарастании MCV более 5 фл от первоначального значения назначают фолиевую кислоту по 1–3 мг/сут. больным до 5-летнего возраста и по 5 мг/сут. — после 5 лет на 3 недели. При синдроме непрямого гипербилирубинемии назначается фенобарбитал в дозе 5–10 мг/кг в сутки. При тяжелых формах, во время гемолитического криза, проводится инфузионная терапия, назначаются глюкокортикостероиды, растворы витаминов E, A, C. Заместительная терапия эритроцитарной массой, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами (ЭМОЛТ), показана при гемолитическом или апластическом кризе ($Hb < 60$ г/л).

Основным и единственно эффективным методом лечения НС и овалоцитоза является спленэктомия, после которой анемия ликвидируется, значительно уменьшаются количество ретикулоцитов и уровень билирубина, нормализуется качество жизни пациентов [0, 0]. Изредка спленэктомия производится и при тяжелом течении других НГА. У пациентов после спленэктомии возрастает риск бактериальных инфекций: менингококковой, пневмококковой, гемофильной (тип В). Поэтому спленэктомию при этих заболеваниях выполняют больным в возрасте старше 5 лет при среднетяжелом течении и в возрасте старше 3 лет — при тяжелом течении заболевания. Разработана и методика субтотальной спленэктомии [22]. За 2 недели перед спленэктомией проводится вакцинация тремя вакцинами: пневмококковой, менингококковой и вакциной против *H. influenzae*. С целью профилактики этих инфекций (в первую очередь, стрептококкового сепсиса) назначаются длительно антибиотики (например, оральные формы пенициллина), как минимум, в течение 5 лет после спленэктомии [4, 5].

Хронический тяжелый гемолиз ассоциируется со значительным риском образования желчных камней, которые могут вызвать клинические симптомы уже в первые десять лет жизни человека [1, 2, 4]. Если у ребенка есть симптомы желчнокаменной болезни, большинство хирургов предпочитают удалить желчный пузырь во время спленэктомии, и наоборот, если ему требуется операция по поводу желчнокаменной болезни, осложняющей НС, одновременно должна быть удалена и селезенка [23].

При частых гемотрансфузиях возникает вторичная перегрузка железом, в таких случаях применяются хелаторные препараты (десферал и др.).

Заключение

НГА представляют собой нередкую группу заболеваний в детском возрасте. Врачам пе-

диатрам необходимо обращать внимание на признаки возможной НГА: семейный анамнез и этническая принадлежность пациента, наличие спленомегалии и желчнокаменной болезни в детском возрасте. Повышение непрямого билирубина у таких детей может быть ошибочно расценено как «синдром Жильбера». Легкие формы НГА могут протекать и с нормальными цифрами гемоглобина, однако уровень ретикулоцитов почти всегда повышен. При любой анемии необходимо исследовать ретикулоциты крови для раннего выявления гемолитических анемий.

К перспективным направлениям изучения НГА относятся разработка и внедрение точных, чувствительных и специфичных диагностических лабораторных тестов; установление критериев для оценки показаний для выполнения спленэктомии, определение времени ее проведения у детей с тяжелой формой заболевания и долгосрочных результатов субтотальной спленэктомии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сметанина, Н. С. Наследственные гемолитические анемии / Н. С. Сметанина // Практическое руководство по детским болезням. Т. 4. Гематология/онкология детского возраста / Под ред. А. Г. Румянцев, Е. В. Самочатовой. — М.: ИД МЕДИПРАКТИКА-М, 2004. — С.164–196.
2. *Lanzkowski, P.* Manual of pediatric hematology and oncology / P. Lanzkowski. — 4th ed. — Elsevier Inc., 2005. — P. 147–209.
3. Современные представления о наследственном микросфероцитозе / А. Г. Максимов [и др.] // Вестник гематологии. — 2009. — Т. 5, № 3. — С. 36–44.
4. *Bolton-Maggs, P. H. B.* Hereditary spherocytosis; new guidelines / P. H. B. Bolton-Maggs // Arch. Dis. Child. — 2004. — Vol. 89. — P. 809–812.
5. *Perrotta, S.* Hereditary spherocytosis / S. Perrotta, P. G. Gallagher, N. Mohandas // Lancet. — 2008. — Vol. 372. — P. 1411–1426.
6. *An, X.* Disorders of red cell membrane / X. An, N. Mohandas // British Journal of Haematology. — 2008. — Vol. 141. — P. 367–375.
7. *Modern Hematology: Biology and Clinical Management, Second Edition* / R. Munker [et al.] // Humana Press Inc.: Totowa, New Jersey. — 2007. — 498 p.
8. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview / B. Modell [et al.] // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2007. — Vol. 67. — P. 39–70.
9. *Окорков, А. Н.* Диагностика болезней внутренних органов: Т. 4. Диагностика болезней системы крови / А. Н. Окорков. — М.: Мед. лит., 2001. — 512 с.
10. *Franco, R. S.* The measurement and importance of red cell survival / R. S. Franco // Amer. J. Hematol. — 2009. — Vol. 84. — P. 109–114.
11. *Grace, R. F.* Disorders of the Red Cell Membrane / R. F. Grace, S. E. Lux // Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. — 7th ed. / S. H. Orkin [et al.]. — Elsevier, 2009. — Chap. 15. — P. 659–837.
12. *Логинский, В. Е.* Гемолитические анемии / В. Е. Логинский, Я. И. Выговская, А. Ф. Романова // Клиническая гематология / Под ред. А. Ф. Романовой. — Киев: Медицина, 2006. — Гл. 6. — С. 89–124.
13. Experience with eosin-5'-maleimide as a diagnostic tool for red cell membrane cytoskeleton disorders / P. S. Kedar [et al.] // Clin. Lab. Haematol. — 2003. — Vol. 25, № 6. — P. 373–376.
14. *King, M.-J.* Eosin-5-maleimide binding to band 3 and Rh-related proteins forms the basis of a screening test for hereditary spherocytosis / M.-J. King, J. Smythe, R. Mushens // Br. J. Haematol. — 2004. — Vol. 124. — P. 106–113.
15. Rapid flow cytometric test using eosin-5-maleimide for diagnosis of red blood cell membrane disorders / K. Tachavanich [et al.] // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. — 2009. — Vol. 40, № 3. — P. 570–575.
16. *Delaunay, J.* Abnormalities of the red cell membrane / J. Delaunay // Blood and bone marrow pathology. — 2nd ed. / Ed. by A. Porwit, J. McCullough, W. N. Erber. — Elsevier, 2011. — Chap. 7. — P. 114–120.

17. A prospective study to assess the predictive value for hereditary spherocytosis using five laboratory tests (cryohemolysis test, eosin-5'-maleimide flow cytometry, osmotic fragility test, autohemolysis test, and SDS-PAGE) on 50 hereditary spherocytosis families in Argentina / R. L. Crisp [et al.] // *Ann. Hematol.* — 2011. — Vol. 90. — P. 625–634.
18. Gygi, S. P. Mass spectrometry and proteomics / S. P. Gygi, R. Aebersold // *Curr. Opin. Chem. Biol.* — 2000. — Vol. 4, № 5. — P. 489–494.
19. Roper, D. Investigation of the hereditary haemolytic anaemias: membrane and enzyme abnormalities / D. Roper, M. Layton // *Dacie and Lewis Practical Haematology*, 11th ed. / Ed. by B. J. Bane [et al.]. — Elsevier Ltd., 2011. — P. 245–272.
20. Clinical and hematologic benefits of partial splenectomy for congenital hemolytic anemias in children / H. E. Rice [et al.] // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 237. — P. 281–288.
21. Splenectomy in Hereditary Spherocytosis: Review of 1,657 Patients and Application of the Pediatric Quality Indicators / F. Abdullah [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2009. — Vol. 52, № 7. — P. 834–837.
22. Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis / B. Bader-Meunier [et al.] // *Blood.* — 2001. — Vol. 97. — P. 399–403.
23. The role of prophylactic cholecystectomy during splenectomy in children with hereditary spherocytosis / A. Sandler [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 1999. — Vol. 34. — P. 1077–1078.

Поступила 22.03.2013

УДК 616.24-003.4

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

¹Н. В. Мановицкая, ²Г. Л. Бородина, ²Т. А. Войтко

¹Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, г. Минск
²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Изучены особенности клинического течения муковисцидоза у взрослых в РБ за период с 2004 по 2012 гг.

За время наблюдения произошло увеличение количества взрослых пациентов с 15 до 32 человек, их среднего возраста — с 20 до 24 лет. Улучшились средние показатели индекса массы тела (на 12 %), функции внешнего дыхания (ЖЕЛ — на 23 % и ОФВ₁ — на 31 %) у пациентов в 2012 г. по сравнению с 2004 г. Отмечено появление новых инфекционных агентов по данным микробиологического исследования мокроты — *Acinetobacter* и *Achromobacter* (15 %). Наиболее частыми осложнениями течения муковисцидоза у взрослых являлись кровохарканье (43 %) и полипозный риносинусит (40 %), редкими — сахарный диабет (5 %) и цирроз печени (13 %).

Ключевые слова: муковисцидоз, осложнения, индекс массы тела.

DYNAMICS OF CLINICAL STATUS OF ADULT PATIENTS WITH MUCOVISCIDOSIS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

¹N. V. Manovitskaya, ²G. L. Borodina, ²T. A. Voytko

¹Republican Research Center for Pulmonology and Phthisiatry, Minsk
²Belarusian State Medical University, Minsk

The features of the clinical course of mucoviscidosis were studied in adults in Belarus for the period from 2004 to 2012.

The follow-up revealed an increase in the number of adult patients from 15 to 32 with an average age of 20–24. The average body mass index (12 %), respiratory function (FVC — 23 % and FEV₁ — 31 %) improved in the patients in 2012 compared with those in 2004.

The study detected emergence of new infectious agents according to the microbiological tests of sputum, such as *Acinetobacter* and *Achromobacter* (15 %).

Hemoptysis (43 %) and polypoid sinusitis (40 %) were the most common complications of mucoviscidosis in adults, diabetes mellitus (5 %) and liver cirrhosis (13 %) were quite rare.

Key words: cystic fibrosis, complications, body mass index.

Введение

Известно, что прогресс в лечении муковисцидоза (МВ) привел к значительному увеличению продолжительности жизни пациентов, и доля взрослых пациентов в мире составляет около 30–50 % от общего числа [1, 2]. Согласно литературным данным, медиана выживаемости пациентов с МВ в США и в странах Западной Европы составляет от 27 до 40 лет и продолжает увеличиваться [3]. Наиболее частым и тяжелым проявлением МВ у взрослых

является поражение органов дыхания [2, 4]. Таким образом, проблема ведения пациентов с МВ в настоящее время актуальна не только для педиатров, но и для пульмонологов и терапевтов.

Благодаря применению современных технологий, в Республике Беларусь также растет число пациентов с МВ, достигших 18-летнего возраста.

Цель исследования

Оценка динамики клинического статуса пациентов с МВ за 8-летний период наблюдения с 2004 г., когда впервые был создан Рес-

публиканский центр для взрослых пациентов с МВ на базе пульмонологического отделения НИИ пульмонологии и фтизиатрии.

Материал и методы

В целом за период наблюдения с 2004 по 2012 гг. исследовано в динамике 40 взрослых пациентов с МВ (возраст 18–36 лет). В анализируемой группе незначительно преобладали лица женского пола: 22 (55 %) женщины и 18 (45 %) мужчин. Всем пациентам проведено комплексное исследование с использованием клинических, функциональных, лабораторных и рентгенологических методов. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки была выполнена 20 пациентам с МВ (8 мужчин и 12 женщин, средний возраст 22 года). С целью оценки толерантности к физической нагрузке 24 пациентов с МВ (средний возраст 22,5 года, соотношение мужчин и женщин 12/12) был проведен 6-минутный шаговый тест в соответствии со стандартными протоколами, пройденное расстояние сравнивали с должными величинами, рассчитанными по методике Enright, Sherill, 1998 [5].

Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных статистических программ «Statistica», 6.0. Для описания распределения переменных использовали методы непараметрической статистики, рассчитывали величины верхней ($p75$) и нижней квартилей ($p25$) и медианы (Me) в виде $Me [p25; p75]$. Статистическая значимость различий количест-

венных показателей между несвязанными группами определялись при помощи U-критерия Манна-Уитни. Для показателей, характеризующих качественные признаки, определялось абсолютное число и относительная величина в процентах. Сравнения независимых групп по качественному бинарному признаку проводились с использованием точного критерия Фишера (двусторонний тест). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все обследованные пациенты родились в Республике Беларусь, среди них городских жителей было 34 (85 %) человека, причем 20 (50 %) человек — жители г. Минска, сельских жителей — 6 (15 %) человек.

В подавляющем большинстве случаев (90 %) диагноз МВ пациентам устанавливался в детском возрасте, а 4 (10 %) пациентам — в возрасте старше 18 лет. У исследованных пациентов смешанная форма МВ наблюдалась в 37 (92 %) случаях, легочная форма — в 3 (8 %), что подтверждалось нормальным уровнем эластазы в стуле (> 200 мкг/г) (рисунок 1).

В результате проведенных исследований установлено, что в связи с улучшением качества диагностики и лечения МВ за 8 лет наблюдения с 2004 по 2012 гг. отмечается увеличение общего количества взрослых пациентов — с 15 до 32 человек и их среднего возраста — с 20 [18; 22] до 24 [21; 27] лет (рисунки 2, 3).

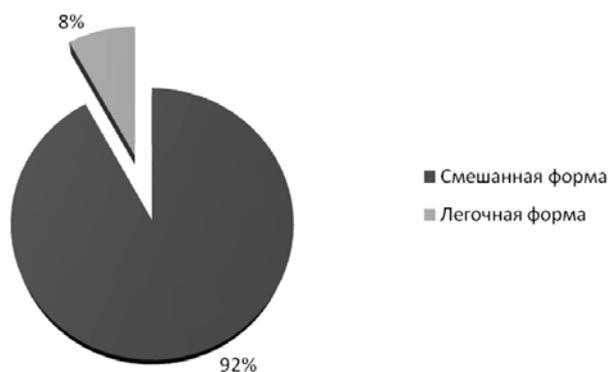


Рисунок 1 — Распределение пациентов с МВ по формам заболевания

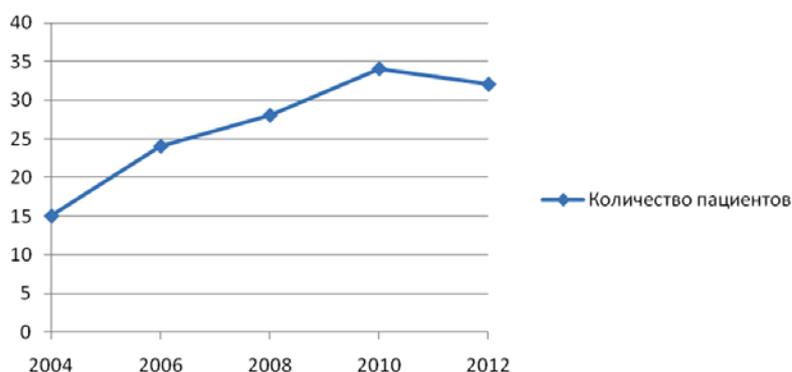


Рисунок 2 — Динамика общего количества взрослых пациентов с МВ в 2004–2012 гг.

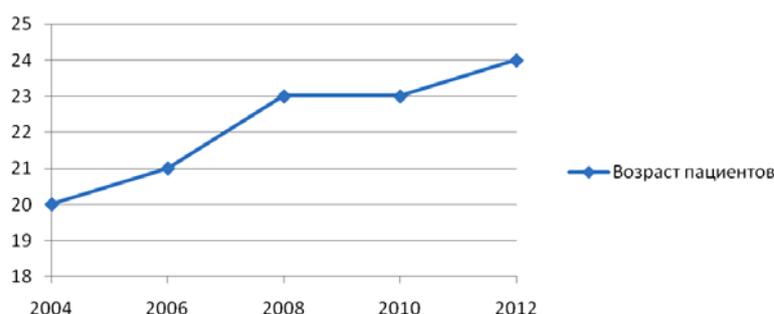


Рисунок 3 — Динамика среднего возраста взрослых пациентов МВ в 2004–2012 гг.

В 2004 г. под наблюдением находились 15 взрослых пациентов с МВ (7 мужчин и 8 женщин). Распределение пациентов по возрасту и полу приведено в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение пациентов по возрасту и полу (n = 15) в 2004 г.

Возраст пациентов	Пол		Всего пациентов (n)
	мужчины (n)	женщины (n)	
18–20 лет	5	4	9
21–24 года	2	3	5
25–29 лет	—	1	1

Все пациенты имели смешанную форму МВ. Наибольшее количество взрослых пациентов наблюдалось в возрастной группе 18–20 лет (9 человек) и наименьшее — в возрасте 25–29 лет (1 человек).

В 2012 г. под наблюдением находились 32 пациента (15 мужчин и 17 женщин), 29 пациен-

тов со смешанной формой и 3 — с легочной формой МВ. Распределение пациентов по возрасту и полу приведено в таблице 2. Наибольшее количество пациентов отмечено в возрасте 25–29 лет (13 человек), 3 пациента были в возрасте 30 лет и старше. Количество мужчин и женщин незначительно различалось во всех группах.

Таблица 2 — Распределение пациентов по возрасту и полу (n = 32) в 2012 г.

Возраст пациентов	Пол				Всего пациентов	
	мужчины		женщины		n	%
	n	%	n	%		
18–20 лет	4	12	5	16	9	28
21–24 года	4	12	3	9	7	21
25–29 лет	6	19	7	22	13	41
30–36 лет	1	3	2	6	3	10

В результате исследования было выявлено статистически значимое увеличение количества пациентов в возрастной группе 25–29 лет в 2012 г. по сравнению с 2004 г. (13 пациентов 95 % ДИ 23,6–57,6 и 1 пациент 95 % ДИ -5,9–19,3, p = 0,02).

За период наблюдения умерли 8 взрослых пациентов с МВ (20 %), в возрасте 26,5 [24,5; 28,5] года, 3 мужчин и 5 женщин. Из них у 7 пациентов причиной смерти было прогрессирование МВ, у 1 пациента — онкологическое заболевание.

Оценка клинического состояния пациентов с МВ согласно балльной шкале Швахмана [4] представлена в таблице 3. Установлено, что в 2012 г. по сравнению с 2004 г. статистически значимо увеличилось количество пациентов, состояние которых оценивалось как хорошее и удовлетворительное — 85–56 баллов (14 пациентов 95 % ДИ 26,6–60,9 и 2 пациента 95 % ДИ -3,9–20,5, p = 0,04). Это произошло за счет повзрослевших и поступивших под наблюдение из детского Центра пациентов.

Таблица 3 — Клиническая характеристика пациентов с МВ по шкале Швахмана

Оценка состояния	Число баллов	Количество пациентов		p
		2004 г., n = 15	2012 г., n = 32	
Хорошее и удовлетворительное	85–56	2	14 (44 %)	= 0,04
Средней тяжести	55–41	8	12 (38 %)	> 0,05
Тяжелое	40 и менее	5	8 (25 %)	> 0,05

Оценка нутритивного статуса показала, что индекс массы тела (ИМТ) у большей части пациентов в 2004 г. был снижен (нормальные значения ИМТ имели только 4/15 пациента) и в среднем составил 17,5 [16,0; 18,0]

кг/м². В 2012 г. 20/32 (63 %) пациентов имели нормальные показатели ИМТ, в среднем ИМТ составил 20,0 [17,1; 22,0] кг/м² ($p > 0,05$), средний показатель ИМТ увеличился на 12 % (рисунок 4).

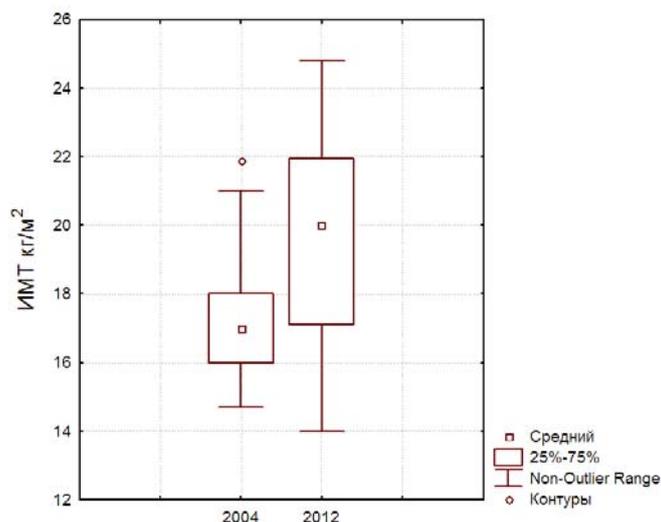


Рисунок 4 – Значение ИМТ у пациентов с МВ в 2004 и 2012 гг.

При оценке бактериологического пейзажа дыхательных путей у взрослых пациентов с МВ в 2004 г. установлено, что у 12/15 пациентов из мокроты при посевах выделяли синегнойную палочку (*Ps. aeruginosa*), из них у 7 — в сочетании с золотистым стафилококком (*Staph. aureus*), который определялся в посевах у 10/15 пациентов. В 2012 г. у 26 из 32 пациентов (81 %) имелось хроническое носительство *Ps. aeruginosa*, причем у 13 (50 %) из них были выявлены мукоидные формы. *Staph. aureus* определялся у 15 (47 %) пациентов, у 10 (31 %) - в ассоциации с *Ps. aeruginosa*. Различия между

группами по частоте колонизации *Ps. aeruginosa* и *Staph. aureus* не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$).

В 2012 г. у 5/32 (15 %) пациентов (только у тех, которые достигли возраста 18 лет и были переведены под наблюдение из детского Центра муковисцидоза в 2010–2012 гг.) определялись новые бактериальные агенты — *Acinetobacter* и *Achromobacter*. Их идентификация стала возможной при внедрении в практику современных бактериологических идентификационных систем. Результаты проведенного исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Микробный пейзаж дыхательных путей у пациентов с МВ

Микрофлора	Количество пациентов			
	2004 г., n = 15		2012 г., n = 32	
	n	%	n	%
<i>Ps. aeruginosa</i>	12	80	26	81
<i>Staph. aureus</i>	10	67	15	47
<i>Acinetobacter</i>	—	—	2	6
<i>Achromobacter</i>	—	—	3	9

Результаты исследования функции внешнего дыхания (ФВД) (лучшее значение ЖЕЛ и ОФВ₁ в году) у пациентов с МВ в 2004 и 2012 гг. представлены в таблице 5. У пациентов в 2012 г.

наблюдается увеличение средних показателей: ЖЕЛ — на 23 %, ОФВ₁ — на 31 %, однако различия показателей между группами не являются статистически значимыми ($p > 0,05$).

Таблица 5 — Показатели ФВД у пациентов с МВ в 2004 и 2012 гг.

Группы пациентов	Показатели ФВД, Me [25; 75]	
	ЖЕЛ, %	ОФВ ₁ , %
2004 г. (n = 15)	54 [37; 70]	46 [32; 69]
2012 г. (n = 32)	70 [60; 95]	67 [56; 94]

У взрослых пациентов с МВ выявляется довольно пестрая рентгенологическая картина, которая зависит от тяжести поражения бронхолегочной системы. Анализ частоты

различных признаков поражения легких не выявил значимых отличий в анализируемые периоды ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Частота признаков поражения легких по данным рентгенографии органов грудной клетки у пациентов с МВ

Признак	Количество пациентов			
	2004 г., n = 15		2012 г., n = 32	
	n	%	n	%
Очаговые и инфильтративные тени	12	80	26	81
Крупные очаги буллезной эмфиземы	5	33	9	28
Расширение, малоструктурность корней	7	47	14	44
Ателектазы	7	47	12	38
Ячеисто-буллезная трансформация легочного рисунка	10	67	12	37

Результаты КТ, приведенные на рисунке 5, показывают, что у всех 20 (100 %) исследованных пациентов определялись двусторонние полисегментарные бронхоэктазы и перибронхиальные утолщения. Распространенные фиброзные изменения выявлены у 17 (85 %) пациентов, слизистые (мукоидные) пробки в бронхах (непостоянные изменения) — у 10 (50 %)

пациентов, ателектазы и крупные буллезные изменения, которые являются осложнениями патологического процесса в легких — соответственно, у 8 (40 %) и 5 (26 %) пациентов. Наличие тонкостенных субплеврально расположенных булл имеет практическое значение, так как они могут приводить к развитию пневмоторакса.

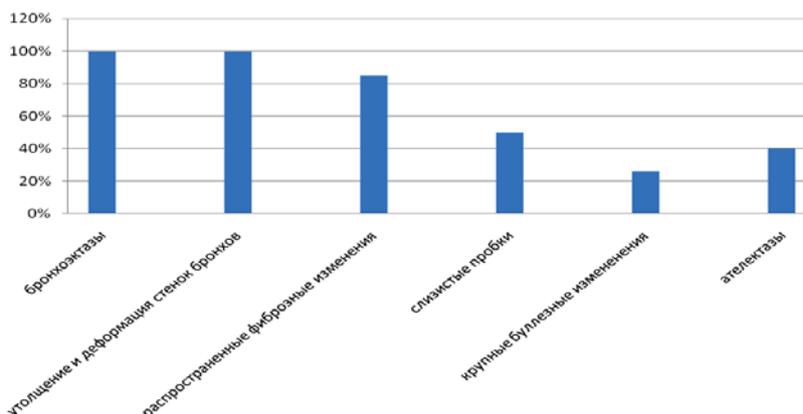


Рисунок 5 — Легочные проявления МВ по данным компьютерной томографии (n = 20)

При изучении распространенности осложнений течения МВ (n = 40) установлено, что наиболее частыми являлись кровохарканье, которое периодически отмечалось у 17 (43 %) пациентов, хронический полипозный риносинусит — у 16 (40 %). Пневмотораксы в анам-

незе отмечались у 8 (20 %) пациентов, желчно-каменная болезнь — у 7 (18 %) пациентов. Достаточно редкими осложнениями МВ у взрослых пациентов являлись сахарный диабет — у 2 (5 %) пациентов и цирроз печени — у 5 (13 %) (рисунок 6).

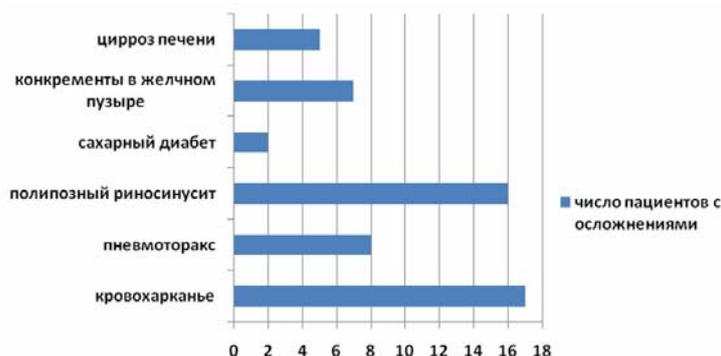


Рисунок 6 — Распространенность осложнений течения МВ

Деформации ногтевых пластин по типу «часовых стекол» и концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» как проявление хронической гипоксии определялись у 37 пациентов (93 %). Деформации грудной клетки и позвоночника выявлялись у 21 пациента (53 %).

По данным 6-минутного шагового теста, дистанция, пройденная пациентами, в среднем

составила 530 м (медиана), ДИ 95 % 510–620 м (рисунок 7), что оказалось меньше должных величин (в среднем 810 м). Наиболее низкие показатели 6-минутного теста определялись у 4 пациентов со значительным снижением показателей ФВД ($ОФВ_1 < 40\%$), эти пациенты во время проведения теста останавливались в связи с выраженной одышкой.

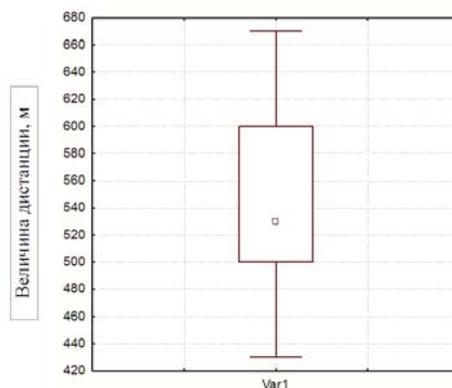


Рисунок 7— Величина пройденной дистанции, по данным 6-минутного теста у взрослых пациентов с МВ (n = 24)

Заключение

1. Благодаря повышению уровня диагностики, лечения и реабилитации пациентов с МВ, в Республике Беларусь за период с 2004 по 2012 гг. произошло увеличение количества взрослых пациентов с 15 до 32 человек и их среднего возраста с 20 до 24 лет. Повысился клинический статус пациентов: доля пациентов с количеством баллов 85–56 по шкале Швахмана выросла с 13 до 44 % ($p = 0,04$), достигнута повышение функциональных показателей легких (ЖЕЛ — на 23 % и $ОФВ_1$ — на 31 %) и увеличение средних значений ИМТ — на 12 %.

2. При анализе результатов микробиологического исследования мокроты установлено, что, несмотря на улучшение клинико-функциональных показателей в 2012 г., *Ps. aeruginosa* занимает лидирующее место в микробном пейзаже дыхательных путей взрослых пациентов с МВ (81 % пациентов), а с 2010 г. отмечено появление новых инфекционных агентов — *Acinetobacter* и *Achromobacter* (15 % пациентов).

3. Наиболее распространенными признаками поражения легких у взрослых пациентов с МВ, обследованных методом компьютерной

томографии, являются бронхоэктазы (100 % пациентов) и пневмофиброз (85 % пациентов).

4. Наиболее частыми осложнениями течения МВ у взрослых являлись кровохарканье (43 %) и полипозный риносинусит (40 %). Достаточно редкими осложнениями оказались сахарный диабет (5 %) и цирроз печени (13 %).

5. Показатели 6-минутного шагового теста свидетельствуют о снижении толерантности к физической нагрузке у взрослых пациентов с МВ (средняя длина пройденной дистанции 530 м).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Капранов, Н. И. Муковисцидоз / Н. И. Капранов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2000. — № 1. — С. 62–65.
2. Капранов, Н. И. Успехи и проблемы в диагностике и лечении муковисцидоза в России / Н. И. Капранов // Пульмонология. — 2001. — № 3. — С. 9–16.
3. Гембицкая, Т. Е. Особенности организации помощи и диспансерное наблюдение взрослых, больных муковисцидозом / Т. Е. Гембицкая, Л. А. Желенина, Л. Ф. Ковалева // Пульмонология. — 2004. — № 2. — С. 24–31.
4. Павлов, Г. В. Муковисцидоз от детского возраста до взрослого / Г. В. Павлов, В. И. Шилко // Екатеринбург, 1992. — С. 156.
5. Enright, P. L., D. L. Sherrill // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 158. — P. 1384.

Поступила 02.04.2013

УДК 618.174-08-084

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

И. Ф. Крот, Т. Н. Захаренкова, Е. А. Эйныш

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены современные подходы к снижению частоты акушерских кровотечений и принципы их лечения, позволяющие сохранить детородную функцию и минимизировать риски трансфузионной терапии. Проведен анализ состояния проблемы акушерских кровотечений в Гомельской области.

Ключевые слова: акушерские кровотечения, гипотония матки, ведение родов, утеротоники, хирургический гемостаз, аппаратная реинфузия крови.

MODERN APPROACHES TO PREVENTION AND TREATMENT FOR OBSTETRIC HEMORRHAGE

I. F. Krot, T. N. Zakharenkova, E. A. Einysch

Gomel State Medical University

The article presents the modern approaches to reduction of the frequency of obstetrical hemorrhage and the principles of treatment for obstetrical hemorrhage which make it possible to maintain the reproductive function and to minimize the risks of transfusion therapy. The problem of obstetrical hemorrhage in Gomel region has been analyzed.

Key words: obstetrical hemorrhage, uterine hypotonia, labor management, uterotonics, surgical hemostasis, blood reinfusion.

Проблема кровотечений во время беременности, в родах и послеродовом периоде продолжает интересовать акушеров-гинекологов на протяжении столетий. Многие годы акушерские кровотечения занимают лидирующие позиции, входя в «большую пятерку» причин материнской смертности (ВОЗ), включающую также сепсис, эклампсию, клинически узкий таз и «небезопасный» аборт. Благодаря современным достижениям науки и практики в акушерстве материнская смертность в мире снизилась с 543 тыс. в 1990 г. до 287 тыс. в 2010 г. [1]. Немало сделано в плане снижения материнской смертности и в Республике Беларусь. Согласно данным Национального статистического комитета Республики Беларусь, на протяжении 2000–2010 гг. произошло снижение показателя материнской смертности более чем в 20 раз (с 21,3 на 100 тыс. живорождений в 2000 г. до 0,9 в 2010 г.) [2].

В настоящее время акушерство достигло принципиально нового уровня, когда при оказании врачебной помощи пациенткам с акушерскими кровотечениями ставится цель не только спасти жизнь пациентке, но и обеспечить качество ее дальнейшей жизни, сохранив репродуктивную функцию.

Акушерские кровотечения — это кровотечения из сосудов матки, мягких тканей родовых путей, возникающие вследствие осложненного течения беременности, родов и послеродового периода, превышающие 500 мл при родах через естественные родовые пути и 1000 мл при операции кесарево сечение. Частота акушерских послеродовых кровотечений составляет примерно 6 %, причем в 2 % случаев кровопотеря превышает 1000 мл [3–6].

В настоящее время выделяют понятие «массивная кровопотеря», при которой в течение 1–2 часов происходит потеря 25–30 % объема циркулирующей крови (ОЦК) [8, 4]. М. А. Курцем выделены другие значимые критерии массивного акушерского кровотечения: кровопотеря более 1500 мл (> 1 % от массы тела), снижение систолического АД до уровня менее 90 мм рт. ст., снижение ЦВД — менее 5 см водного столба, снижение гемоглобина более

чем на 25 %. Наличие хотя бы одного из перечисленных критериев относит акушерское кровотечение к массивному [4].

Лидирующую позицию среди причин массивных акушерских кровотечений занимает гипотония матки в раннем послеродовом периоде. В последние годы отмечена тенденция к увеличению массивных кровотечений, связанных с отслойкой нормально расположенной плаценты, ее предлежанием и вращением [3, 4, 7]. Независимо от первопричины, массивные кровотечения всегда сопряжены с исходной, либо вторично развившейся патологией гемостаза и сопровождаются шоком и полиорганной недостаточностью, что и приводит непосредственно к материнской летальности [3, 4, 8]. Таким образом, снижение частоты акушерских кровотечений, своевременное использование адекватных методов остановки кровотечения и восполнения кровопотери является первоочередной задачей в плане предупреждения материнской смертности.

Оценивая ситуацию по акушерским кровотечениям в Гомельской области за последние 10 лет (2002–2012 гг.), можно отметить, что их частота, по данным статистического отдела Управления здравоохранения Гомельского облисполкома, снизилась с 3,4 % в 2002 г. (496 случаев на 14759 родов) до 2,4 % в 2012 г. (414 случаев на 17235 родов). Преобладающими в структуре акушерских кровотечений являлись кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах: 2,4 % (349 случаев) в 2002 г. и 1,5 % (260 случаев) в 2012 г., что составило 70,6 и 62,5 % соответственно от общего числа кровотечений. Практически не отмечено снижения кровотечений в связи с отслойкой и предлежанием плаценты, которые наблюдались в 2002 г. в 1,0 % (147 случаев), а в 2012 г. — в 0,9 % (154 случая), что составило в структуре причин 29,4 и 37,5 % соответственно.

Основными задачами в борьбе с акушерскими кровотечениями являются выделение группы риска и проведение профилактических мероприятий с этими пациентками, а также непосредственно при появлении кровотечения диагностика объема кровопотери и своевременное принятие решения об объеме хирургического лечения.

В литературных источниках детально описаны факторы риска акушерских кровотечений: высокий паритет родов, многоплодная беременность, крупный плод, гестоз, наличие у матери заболеваний крови, выскабливаний слизистой матки в анамнезе и др. Не вызывает сомнений, что к группе высокого риска относятся пациентки с предлежанием плаценты, с расположением плаценты в области рубца на матке. Однако при ретроспективном анализе истории родов отмечено, что часто массивные акушерские кровотечения развиваются у молодых относительно здоровых первородящих женщин, не имеющих факторов риска. Учитывая недостаточную специфичность большинства выделенных факторов риска акушерских кровотечений, каждой беременной и роженице должны проводиться мероприятия по профилактике акушерских кровотечений.

Профилактика акушерских кровотечений начинается еще задолго до наступления беременности. Ведение здорового образа жизни, своевременная санация очагов инфекции, грамотная контрацепция позволяют сохранить и укрепить репродуктивное здоровье. С наступлением беременности важным является полноценное питание, восполнение дефицита витаминов, микро- и макроэлементов. Специфической профилактики акушерских кровотечений при беременности не существует. В практике акушеров-гинекологов четко отработано ведение пациенток с центральным предлежанием плаценты, которые госпитализируются с момента диагностики предлежания вплоть до срока родов. Этим пациенткам рекомендуется ограничение физической активности, назначаются курсы препаратов, улучшающие реологические свойства крови (ацетилсалициловая кислота 1 мг/кг/сут, декстран), улучшающие маточно-плацентарный кровоток и функции плаценты (пентоксифиллин, актовегин, хофитол, эссенциале Н).

Так как лидирующей причиной акушерского кровотечения является снижение тонуса матки в раннем послеродовом периоде, основной профилактической мерой является грамотное ведение родов. Течение родов во многом определяется степенью готовности организма женщины к родам. Нередко складывается ситуация, когда женщина группы среднего или высокого риска перинатальной патологии госпитализируется для родоподготовки и родоразрешения на сроке 38–39 недель беременности. Это приводит к раннему началу индукции родов при «недостаточно зрелой» шейке матки. Так как эффективность родовой деятельности напрямую зависит от биологической готовности организма беременной к родам, важным является комплексная оценка этой готовности, когда наряду с определением состояния шейки матки

используются кольпоцитологическое исследование и нестрессовая кардиотокография.

Ключевым моментом является выбор средств для индукции родов, перечень которых ограничен. Вагинальные и интрацервикальные формы простагландина E2 (динопростона) обладают несомненными преимуществами перед расширением цервикального канала с помощью катетера Фолея. Введение динопростона способствует «созреванию» плотной и длинной шейки матки, в то время как катетер должен использоваться для расширения цервикального канала при размягченной и укороченной шейке матки. Использование механического расширения катетером при плотной и длинной шейке матки лишь создает иллюзию «созревания» шейки, а в родах возникает потребность прибегать к длительному введению утеротонических препаратов, что влечет за собой высокий риск акушерских кровотечений, повышение частоты оперативного родоразрешения. Таким образом, четкое обоснование медицинских показаний для индукции родов, адекватный выбор оптимального способа (использование медикаментозных средств: мифепристон, местные формы простагландина E2) и времени родоподготовки позволит снизить дозу утеротонических средств в родах и сохранить тонус матки [9].

В литературных источниках широко обсуждаются рекомендованные ВОЗ правила активного ведения III периода родов, разработанные для уменьшения объема послеродового кровотечения [10]. К ним относятся: введение окситоцина спустя 1 минуту после рождения ребенка, удаление плаценты методом контролируемой тракции и давления на матку, массажирование матки через переднюю брюшную стенку каждые 15 минут после рождения плаценты в течение 2 часов. Считается, что эти действия приводят к уменьшению послеродового кровотечения, сокращают длительность послеродового периода, снижают потребность в переливании крови и введении утеротоников. В то же время в исследовании, проведенном в Кемеровском медицинском университете, доказано, что «активное» ведение III периода родов не привело к достоверному значимому снижению послеродового кровотечения в сравнении с его традиционным ведением [11]. В нашей стране III период родов ведется согласно канонам классического акушерства, когда акушер-гинеколог проводит активное наблюдение за состоянием роженицы и признаками самостоятельного отделения плаценты. Длительность процесса отделения плаценты составляет до 30 минут. Весь этот период сопровождается кровопотерей, которая может быть постепенной или одномоментной, что требует особого контроля и учета.

Одной из основных проблем акушерских кровотечений является недооценка объема кровопотери. Особенно это касается гипотони-

ческих кровотечений, когда после каждого «удачного» сокращения матки в ответ на проводимые гемостатические мероприятия врач надеется, что это был последний эпизод гипотонии. Кроме того, в полости послеродовой матки может депонироваться около 1 литра крови до появления признаков наружного кровотечения. Визуальная оценка объема потерянной крови слишком субъективна и всегда занижена на 30–50 %. Поэтому с целью более четкой объективизации объема кровопотери в родах наряду с мониторингом гемодинамических и лабораторных показателей необходимо внедрять и использовать калиброванные пакеты-приемники типа Brass-V, а также проводить ультразвуковую диагностику для оценки депонированной в матке крови и исключения внутрибрюшного кровотечения [12].

Традиционный алгоритм лечения при акушерских кровотечениях состоит из 3-х этапов:

1. Объективная оценка кровопотери и выявление нарушений гемостаза.
2. Мероприятия по остановке кровотечения.
3. Адекватная инфузионная-трансфузионная терапия.

Успех и эффективность лечебных мероприятий во многом зависят от слаженной работы команды врачей: акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, трансфузиолога. Основные принципы лечения послеродовых кровотечений хорошо известны: катетеризация мочевого пузыря, наружный массаж матки, местная гипотермия на матку (прикладывание пузыря со льдом на 30–40 мин с интервалом 20 мин), ушивание разрывов мягких тканей родовых путей, применение утеротоников, инфузионная терапия, однократное ручное обследование матки — на фоне мониторинга гемодинамических показателей, лабораторного контроля (гемоглобин, гематокрит, показатели свертывающей системы крови, газы крови).

Большое значение имеет технически правильное и своевременное выполнение всех мероприятий по остановке акушерских кровотечений. Так, массаж матки через переднюю брюшную стенку должен быть щадящим и дозированным, иначе грубые манипуляции приведут к массивному поступлению тромбопластических субстанций в кровоток матери и к развитию коагулопатических осложнений. Дозированный бережный наружный массаж матки проводится по 20–30 секунд через 1 минуту следующим образом: через переднюю брюшную стенку дно матки охватывают ладонью правой руки и производят круговые массирующие движения без применения силы. Матка становится плотной, сгустки крови, скопившиеся в ней и препятствующие ее сокращению, удаляют осторожным надавливанием

на дно матки и продолжают массаж до тех пор, пока матка полностью не сократится и не прекратится кровотечение. Если после проведенного массажа матка не сокращается или сокращается, а затем вновь расслабляется, то переходят к дальнейшим мероприятиям.

Одновременно с массажем для повышения тонуса мышцы матки используются утеротонические препараты. Еще до введения утеротоников должны быть выявлены возможные противопоказания для их использования у конкретной пациентки. В послеродовом периоде используются:

- окситоцин 10 МЕ (внутривенно болюсно), а затем 20–30 МЕ разводят в 500 мл 0,9 % натрия хлорида и вводят со скоростью 150–200 мл/час;
- метилэргометрин 0,2 мг внутримышечно или внутривенно (0,02 % — 1 мл). К побочным эффектам производных алкалоидов спорыньи относится периферический сосудистый спазм, артериальная гипертензия, тошнота и рвота, в связи с чем препарат противопоказан при преэклампсии и эклампсии, выраженной артериальной гипертензии. Может вводиться до 5 доз;
- динопростон (PGE₂) 0,75 мг (1 мг/мл), внутримышечно, возможно в мышцу матки. Возможно введение каждые 15 мин по 0,25 мг до 8 доз (2 мг);
- мизопростол (PGE₁, Cytotec) 800–1000 мкг ректально [13, 14].

Во многих странах мира применяют синтетический аналог окситоцина пролонгированного действия — карбетоцин (дуратоцин, пабал). Сравнительное исследование окситоцина и карбетоцина показало, что последний является более эффективным. После однократного внутривенного введения 100 мкг карбетоцина не требуется введения дополнительной дозы и других утеротоников, его действие в 7–8 раз продолжительнее, чем у окситоцина, а повышение артериального давления и тахикардия развиваются гораздо реже, чем при применении окситоцина или алкалоидов спорыньи. По рекомендациям канадских руководств именно карбетоцин является более предпочтительным при активном ведении III периода родов, нежели окситоцин [12, 15, 16].

В современном акушерстве утратили свою актуальность такие методы остановки кровотечения, как наложение временных клемм на параметрий (по Генкелю-Тиконадзе) и на шейку матки (по Бакшееву). Используемыми методами временного контроля кровотечения являются прижатие аорты к позвоночнику в различных модификациях (по Шмиду, Гентеру, Матвееву) и метод бимануальной компрессии матки. При бимануальной компрессии кулаком правой руки, введенным в передний свод влагалища, надавливают на переднюю стенку

матки.левой рукой через переднюю брюшную стенку надавливают на заднюю стенку матки по направлению к руке, введенной во влагалище. Сдавливание продолжают до остановки кровотечения и восстановления тонуса матки. Иногда этот метод может оказаться и окончательным методом остановки кровотечения [17].

Для повышения эффективности основных мероприятий по остановке послеродовых кровотечений необходимо дополнять их современными технологиями. Важным этапом борьбы с акушерским кровотечением объемом до 1000 мл является использование гемостатического внутриматочного баллона. Тампонаду полости матки баллоном можно производить как после родов через естественные пути, так и при кесаревом сечении, и в зависимости от полученного эффекта можно рассматривать как этап окончательной или временной остановки кровотечения.

Введение баллона производят в стерильных условиях. Собранную систему (баллон-резервуар с жидкостью) после обнажения шейки матки в зеркалах вводят в полость матки. Систему заполняют 0,9 % раствором натрия хлорида в объеме 200–500 мл. Для обеспечения давления в баллоне резервуар располагают выше уровня баллона. По уровню жидкости в системе можно судить о сокращении матки. Некоторые модели имеют двухканальный зонд (один используют для заполнения баллона, другой — для оттока крови из полости матки). При одноканальном зонде после введения баллона целесообразно провести УЗИ и убедиться, что в полости матки не скапливается кровь. При отсутствии кровотечения баллон может быть оставлен в полости матки до 24 часов. Чаще всего в течение 30 мин тонус матки восстанавливается, о чем свидетельствует поднятие уровня жидкости в резервуаре. Чтобы не препятствовать сокращению матки, резервуар необходимо постепенно опустить на уровень баллона, после чего он может быть извлечен из полости матки [3, 4, 8, 12, 14, 17].

При отсутствии эффекта от применения гемостатического баллона, кровопотере более 1000 мл показана лапаротомия. Вид хирургического лечения напрямую зависит от объема кровопотери. Если она составляет 30 % ОЦК, производится лапаротомия, деваскуляризация матки и наложение гемостатического компрессионного шва.

Деваскуляризация матки проводится путем поэтапной двусторонней перевязки органических сосудистых пучков без выделения их из окружающих тканей, а именно: восходящих ветвей маточных сосудов, сосудов, находящихся в собственных связках яичников, а при необходимости и в круглых связках [7].

С целью механического сдавливания матки накладывается компрессионный гемостатический шов. Существует несколько методик дан-

ного шва (по В-Lynch, Перейра, Курцеру). При методике В-Lynch (вертикальный компрессионный гемостатический шов) после лапаротомии производят поперечный разрез в нижнем маточном сегменте и дополнительно осуществляют контрольное исследование полости матки. Затем на 3 см ниже разреза и латерального края матки в нижнем сегменте производят вкол в полость матки с выколом на 3 см выше края разреза и на 4 см медиальнее ребра матки. Далее шовную нить (рассасывающийся синтетический шовный материал) перекидывают над дном матки. На задней стенке на уровне крестцовых связок производят вкол и выкол в поперечном направлении. Затем нить возвращают над дном матки обратно на переднюю стенку; вкол на передней стенке делают на 3 см выше, а выкол — на 3 см ниже поперечного разреза. Затем нити натягивают, завязывают узел и ушивают разрез в нижнем маточном сегменте. Эффект от наложения шва продолжается 24–48 ч. С целью предотвращения соскальзывания нитей с дна матки производятся дополнительные фиксирующие прошивания по передней и задней стенке матки [4, 7, 8, 12, 14].

При перерастяжении нижнего сегмента накладывают поперечные гемостатические компрессионные швы по методике Перейра. Методика Курцера заключается в наложении матрасных швов (соединение передней и задней стенок матки).

При продолжающемся кровотечении показана перевязка внутренней подвздошной артерии (перевязку выполняет сосудистый хирург). Опыта перевязки внутренних подвздошных артерий при акушерских кровотечениях без гистерэктомии в Гомельской области нет. Тем не менее, по данным профессора М. А. Курцера, в Москве за период времени с 2004 по 2011 гг. было произведено 822 перевязки внутренних подвздошных артерий по причине акушерского кровотечения. У 15 из этих женщин в последующем состоялись роды, причем у 9 из них физиологические [4]. Эти данные доказывают возможность сохранения матки и репродуктивной функции женщин после перевязки внутренних подвздошных артерий. Такой порядок консервативных и хирургических вмешательств при акушерском гипотоническом кровотечении позволяет добиться гемостаза и сохранить матку.

Удаление матки производится при отсутствии эффекта от предыдущих этапов хирургического гемостаза — производят экстирпацию матки. Показанием к удалению матки может служить также наличие сопутствующей патологии матки: разрыв, тотальное пропитывание кровью (матка Кювелера — выполняется ампутация матки) или наличие признаков воспалительного процесса (выполняется экстирпация матки). Во всех случаях дренируется брюшная полость [18].

Внедрение профилактического введения всем роженицам в раннем послеродовом периоде утеротонических препаратов, использование гемостатических органосохраняющих технологий привело к снижению гистерэктомий в первые 48 часов после родов в Гомельской области с 53 ($0,36 \pm 0,05$ %, рассчитано на 14759 родов) в 2002 г. до 33 ($0,19 \pm 0,03$ %, рассчитано на 17235 родов) в 2012 г. Абсолютное большинство гистерэктомий было произведено в связи с акушерским кровотечением: 36 ($67,9 \pm 6,4$ %) в 2002 г. и 22 ($66,7 \pm 1,4$ %) в 2012 г.

Современным, перспективным и высокоэффективным методом остановки кровотечения является эмболизация маточных сосудов. Наиболее актуален этот метод при родоразрешении пациенток с вращением плаценты в области рубца на матке. Такие операции всегда сопровождаются массивным кровотечением, а перевязать маточные сосуды до отделения плаценты технически крайне сложно. Проведение эмболизации маточных артерий при вращении плаценты сразу после рождения ребенка до отделения плаценты позволяет значительно снизить кровопотерю во время оперативного родоразрешения и избежать гистерэктомии [4].

Одним из компонентов лечения акушерского кровотечения является инфузионно-трансфузионная терапия. Частота переливания компонентов крови за последние 10 лет в Гомельской области оставалась стабильной и составляла 371 ($2,5 \pm 0,1$ %, рассчитано на 14759 родов) в 2002 г. и 447 ($2,6 \pm 0,1$ %, рассчитано на 17235 родов) в 2012 г. Служба родовспоможения является основным потребителем компонентов крови и тем самым у родильниц существует риск посттрансфузионных осложнений. Для минимизации данного риска во многих странах мира используется методика аутоплазмодонорства [19]. Забор и заготовка плазмы крови может производиться неоднократно беременным высокого риска по акушерским кровотечениям, а в родах, при развитии акушерского кровотечения, будет использована своя плазма крови. Еще одним современным и безопасным методом лечения кровотечения является аппаратная реинфузия крови с помощью аппарата Sell-Saver 5 + Haemonetics (USA), когда из собранной из операционной раны крови проводится двойная отмывка эритроцитов пациента. Полученные после обработки эритроциты переливаются немедленно или в раннем послеоперационном периоде после поступления пациента в палату интенсивной терапии [4, 19].

Оценивая результаты работы службы родовспоможения в Гомельской области за последние 10 лет, можно отметить значительное снижение частоты акушерских кровотечений и гистерэктомий, выполненных в первые 48 часов после родов по причине акушерских кровотечений. Это достигнуто благодаря обязательному ис-

пользованию утеротоников в послеродовом и раннем послеродовом периодах и применению органосохраняющих хирургических технологий.

Высокая частота переливания компонентов крови в акушерстве требует внедрения новых методов аппаратной реинфузии крови, что позволит эффективно восстанавливать кислородо-транспортный потенциал крови рожениц и при этом избежать целого ряда посттрансфузионных осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. World Health Statistics 2012 // WHO Library Cataloguing-in-Publication Data [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/index.html. — Дата доступа: 05.02.2013.
2. Краткий обзор достижения Республикой Беларусь Целей в области развития, сформулированных в Декларации тысячелетия (на основании базы данных социально-экономических показателей BelarusInfo). [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://belstat.gov.by/homep/ru/indicators/pressrel/survey_belarusinfo.php. — Дата доступа: 05.02.2013.
3. Профилактика и терапия массивной кровопотери в акушерстве (медицинская технология). Учреждение разработчик Федеральное государственное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздравсоцразвития России / Г. Т. Сухих [и др.]; ред. Г. Т. Сухих. — М., 2010. — 20 с.
4. Курцер, М. А. Послеродовые кровотечения. Вебинар / М. А. Курцер, Ж. Ди Ренцо [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://yadi.sk/d/azSr9xEY2Pjnh>. — Дата доступа: 23.01.2013.
5. Смирнова, Т. А. Современные аспекты акушерских кровотечений / Т. А. Смирнова, А. В. Жемайтук // Мед. журн. — 2009. — № 3. — С. 77–81.
6. Кровотечения в послеродовом периоде / Методическое письмо Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 13 марта 2008 г. N 1812-ВС.
7. Профилактика массивных кровотечений в акушерской практике / В. Л. Сялява [и др.] // Мед. журн. — 2012. — № 1. — С. 77–81.
8. Современные технологии лечения акушерских кровотечений / В. Е. Радзинский [и др.] // Фарматека. — 2010. — № 1. — С. 12–16.
9. Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение (клинический протокол). Учреждение разработчик Федеральное государственное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздравсоцразвития России / О. Р. Баев [и др.]; ред. О. Р. Баева. — М., 2012. — 18 с.
10. Нормальные роды (клинический протокол) / Вартапетова Н. В. [и др.] — Москва, 2006. — С. 43–68.
11. Роль контролируемых тракций за пуповину в III периоде родов / Н. В. Артымук [и др.] // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя» 25–28 сентября 2012 года; под ред. Г. Т. Сухих. — М., 2012. — С. 11–12.
12. Ди Ренцо, Ж. Послеродовые кровотечения. Вебинар / М. А. Курцер, Ж. Ди Ренцо [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://yadi.sk/d/azSr9xEY2Pjnh>. — Дата доступа: 23.01.2013.
13. Куликов, А. В. Протокол неотложной помощи при кровотечении в акушерстве / А. В. Куликов, С. В. Мартиросян, Т. А. Обоскалова. — Екатеринбург, 2010. — 28 с.
14. Национальное руководство «Акушерство» / под ред. Э. К. Айламазяна [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 678–679.
15. Su, L. L. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage / L. L. Su, Y. S. Chong, M. Samuel // Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18; 4:CD005457. Epub 2012 Apr 18.
16. Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery: a double-blind randomized trial / M. Boucher [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Can. — 2004. — Vol. 26(5). — P. 481–488.
17. Williams Obstetrics: 23rd // Ed. F. Cunningham [et al.]. — Chapter 35. Obstetrical Hemorrhage.
18. Клинические протоколы наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии / Приказ министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1182 от 09.10.2012.
19. Возможности профилактики массивной кровопотери в послеродовом периоде / В. А. Новикова [и др.] // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя» 25–28 сентября 2012 года; под ред. Г. Т. Сухих. — М., 2012. — С. 124–125.

Поступила 16.05.2013

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.98:578.828HIV(476.2)

**СТРУКТУРА СПИД-ИНДИКАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ****Е. И. Козорез, В. В. Кармазин, Е. Л. Красавцев, О. Л. Тумаш, В. Н. Бондаренко****Гомельский государственный медицинский университет**

Цель исследования: анализ структуры СПИД-индикаторных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов в Гомельской области.

Для определения структуры оппортунистических заболеваний была изучена медицинская документация 300 ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии СПИДа в период 2009–2011 гг. Структура причин смерти 434 пациентов была проанализирована в период 2008–2010 гг.

Доминирующей болезнью в структуре СПИД-индикаторных заболеваний в период 2009–2011 гг. был ВИЧ-ассоциированный туберкулез (63,5 %). Он также преобладал в структуре причин смертности в период 2008–2010 гг. (56 %).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД-индикаторные заболевания, туберкулез.

**THE STRUCTURE OF AIDS-INDICATIVE DISEASES
IN HIV-POSITIVE PATIENTS IN GOMEL REGION****E. I. Kozorez, V. V. Karmazin, E. L. Krasavtsev, O. L. Tumash, V. N. Bondarenko****Gomel State Medical University**

The purpose of research is to analyze the structure of AIDS-indicative diseases in HIV-positive patients in Gomel region.

To determine the structure of opportunistic infections, 300 HIV-infected patients were examined in 2009–2011. The structure of death causes was analyzed in 434 patients in 2008–2010.

HIV-associated tuberculosis was the prevalent disease in the structure of AIDS-indicative diseases in the period of 2009–2011 (63,5 %). It also dominated in the structure of death causes in the period of 2008–2010 (56 %).

Key words: HIV-infection, AIDS-indicative diseases, tuberculosis.

Введение

ВИЧ-инфекция характеризуется многолетним течением, клинически связанным с прогрессирующим снижением клеточного иммунитета, приводящим к развитию тяжелых форм оппортунистических заболеваний [1, 2, 3]. До настоящего времени считается, что в подавляющем большинстве случаев ВИЧ-инфекция без лечения имеет один естественный исход: гибель зараженного ВИЧ организма [1, 2, 4]. Оппортунистические заболевания — основная причина летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией. В различных регионах мира их структура различается [1, 4].

В Гомельской области на 01.09.2012 г. кумулятивное число ВИЧ-инфицированных пациентов составило 6781. Кумулятивное количество случаев СПИДа — 2303, из них 1108 (48,1 %) больных умерло. В области зарегистрировано 1798 летальных случаев среди ВИЧ-инфицированных. В 2005 г. от ВИЧ/СПИДа умерло 93 человека, в 2006 г. — 161, в 2007 г. — 170, в 2008 г. — 119, в 2009 г. — 203, в 2010 г. — 207, в 2011 г. — 215, за 8 месяцев 2012 г. — 111. Учитывая рост количества летальных случаев,

анализ структуры СПИД-индикаторных заболеваний в Беларуси на примере Гомельской области (ведущей по количеству ВИЧ-инфицированных пациентов) весьма актуален.

Анализ показал, что в России в структуре оппортунистических заболеваний с 1999 г., по данным аутопсий, лидировал туберкулез, а с 2005 г. он был причиной смерти более 50 % больных [3, 4]. Сходная структура оппортунистических инфекций наблюдается в Армении, Украине и Казахстане [3]. По данным ВОЗ, ежегодно в среднем выявляется 230 тыс. пациентов с коинфекцией ВИЧ и туберкулез. В развивающихся странах 50 % ВИЧ-инфицированных пациентов на протяжении всей жизни заражаются туберкулезом. На долю данного заболевания приходится 11 % летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией по всему миру, в связи с этим туберкулез признан ведущей причиной смертности у этой категории пациентов [2]. В Республике Беларусь, России, Украине предпосылкой для повышенной заболеваемости туберкулезом ВИЧ-инфицированных пациентов является почти 100 % зараженность микобактерией туберкулеза взрослого населения. Присоединяющаяся в этих

условиях ВИЧ-инфекция вызывает переход инфицированности в болезнь, которая в силу отсутствия иммунитета у ВИЧ-инфицированного пациента неудержимо прогрессирует и в большинстве случаев заканчивается летальным исходом [4].

Проблема ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Беларуси становится более актуальной, что подтверждается увеличением удельного веса ВИЧ-инфицированных больных с туберкулезом среди заболевших туберкулезом с 2,0 % в 2007 г., 2,7 % в 2009 г. до 3,4 % в 2011 г. Темпы роста зарегистрированных случаев ВИЧ/ТБ превышают темпы роста зарегистрированной ВИЧ-инфекции в целом. Так, за период 2007–2011 гг. кумулятивное число ВИЧ-инфекции увеличилось в 1,5 раза, а ВИЧ-ассоциированного туберкулеза — в 2,4 раза. Наибольший уровень распространенности установлен в Гомельской области: 13,3 на 100 тыс. населения в 2011 г. [5].

От своевременной диагностики оппортунистических заболеваний зависят успех лечения и продолжительность жизни больных, а также проведение профилактических мероприятий с целью

предупреждения их распространения среди больных. Поэтому необходимо тщательное выявление вторичных заболеваний в отдельных регионах.

Цель исследования

Проанализировать структуру заболеваемости, летальности от СПИД-индикаторных заболеваний ВИЧ-инфицированных пациентов в Гомельской области, определить значимость ВИЧ-ассоциированного туберкулеза.

Материалы и методы

Для определения структуры оппортунистических заболеваний были изучены медицинские карты амбулаторного больного 300 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 18 лет и старше, впервые обратившихся в консультативно-диспансерный кабинет ВИЧ/СПИД Гомельской областной инфекционной клинической больницы в стадии СПИДа в период 2009–2011 гг. Случайным методом были отобраны по 100 пациентов, состоящих на учете в течение 2009, 2010, 2011 гг. Характеристика пациентов по полу, путям инфицирования, возрасту представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика пациентов

	Признаки	N (%)
Пол	Мужской	198 (66)
	Женский	102 (34)
Путь инфицирования	Внутривенный	195 (65)
	Половой	99 (33)
	Не уточнен	6 (2)
Возраст	Медиана (25–75 %)	34,2 (30,9–36,8)

СПИД-индикаторные заболевания чаще наблюдались у мужчин (66 %), с внутривенным путем инфицирования (65 %), в возрасте около 34 лет.

Структура причин смерти 434 пациентов проанализирована за период 2008–2010 гг. из них мужчин было 313 (72 %), женщин — 121 (28 %). У 148 (34 %) пациентов путь инфицирования был половой, 273 (63 %) заразились путем введения загрязненных наркотических веществ. Медиана возраста составила 36,6 (33,5–41,9) года.

Для анализа были использованы данные медицинских карт консультативно-диспансерного кабинета ВИЧ/СПИД Гомельской областной инфекционной клинической больницы, медицинских карт кабинета инфекционных заболеваний Светлогорской центральной районной больницы, стацио-

нарные истории болезни, протоколы ЛКК, данные аутопсий, ведомственная отчетность по умершим ВИЧ-инфицированным пациентам. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием программы статистического анализа данных «Statistica», 6.0 (Statsoft, USA). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез о существовании различий в показателях между группами p принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Структура оппортунистических заболеваний. Структура СПИД-индикаторных заболеваний у пациентов, состоящих на диспансерном учете в Гомельской областной инфекционной клинической больнице в период 2009–2011 гг., представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Структура СПИД-индикаторных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных в период 2009–2011 гг.

Оппортунистические заболевания	2009 г., n (%)	2010 г., n (%)	2011 г., n (%)	n (%)
Туберкулез	61 (61)	67 (67)	62 (62)	190 (63,5)
Поражения центральной нервной системы, включая:	14 (14)	12 (12)	15 (15)	41 (14)
— токсоплазмоз	5 (5)	4 (4)	4 (4)	13 (4,5)
— прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	6 (2)
— ВИЧ-ассоциированные недифференцированные менингоэнцефалиты	6 (6)	4 (4)	8 (8)	18 (6)
— криптококковый менингит	1 (1)	2 (2)	1 (1)	4 (1,5)

Окончание таблицы 2

Оппортунистические заболевания	2009 г., n (%)	2010 г., n (%)	2011 г., n (%)	n (%)
Злокачественные опухоли:	7 (7)	5 (5)	6 (6)	18 (6)
— лимфома	4 (4)	2 (2)	4 (4)	10 (3,5)
— саркома Капоши	1 (1)	1 (1)	1 (1)	3 (1)
— рак шейки матки	2 (2)	2 (2)	1 (1)	5 (1,5)
Кандидоз пищевода	5 (5)	5 (5)	4 (4)	14 (4,5)
Вагинг-синдром	6 (6)	5 (5)	5 (5)	16 (5)
Пневмоцистная пневмония	2 (2)	1 (1)	2 (2)	5 (1,5)
Цитомегаловирусная инфекция	2 (2)	2 (2)	3 (3)	7 (2)
Рецидивирующие бактериальные пневмонии	3 (3)	3 (3)	3 (3)	9 (3)
Криптоспоририоз	—	1 (1)	—	1 (0,5)
Всего*	100 (100)	100 (100)	100 (100)	300 (100)

* Так как у многих пациентов наблюдалось сочетание нескольких СПИД-индикаторных заболеваний, учет велся по ведущему заболеванию, например, при туберкулезе и кандидозе пищевода регистрировался туберкулез.

При анализе структуры оппортунистических заболеваний выявлено, что доминирующим СПИД-индикаторным заболеванием за 2009–2011 гг. был туберкулез, составивший 63,5 %. ВИЧ-ассоциированное поражение головного мозга выявлено у 14 % больных, из них недифференцированные менингоэнцефалиты — в 6 % случаев. ВИЧ-ассоциированные злокачественные новообразования обнаружены у 6 % больных. Вагинг-синдром составил 5 % случаев (диагноз устанавливался в случае отсутствия патологоанатомического исследования). Кандидоз пищевода как единственное СПИД-индикаторное заболевание регистрировался в 4,5 % случаях, но довольно часто сопровождал другие оппортунистические заболевания, особенно туберкулез. Достаточно редко диагноз СПИДа был обусловлен рецидивирующими бактериальными пневмониями (3 %), пневмоцистной пневмонией (1,5 %), цитомегаловирусной инфекцией (2 %), криптоспоририозом (0,5 %).

Динамика структуры СПИД-индикаторных заболеваний в течение последних 3 лет статистических различий не имеет ($p > 0,05$).

Структура летальности ВИЧ-инфицированных пациентов. На 01.01.2011 г. манифестные формы ВИЧ-инфекции послужили причиной смерти 928 (66,1 %) пациентов, от сопутствующих заболеваний умерло 256 (18,2 %), от сопутствующих состояний — 219 (15,7 %) больных. Манифестные формы ВИЧ-инфекции были обусловлены развитием СПИД-индикаторных заболеваний. Среди умерших от сопутствующих заболеваний основными причинами их смерти были осложнения цирроза печени и сердечно-сосудистые заболевания. К сопутствующим состояниям относились: передозировка наркотических веществ, суициды, отравления алкоголем или неизвестными веществами, насильственная смерть, несчастные случаи. Распределение пациентов в зависимости от причин их смерти в период 1996–2010 гг. в Гомельской области представлено на рисунке 1.

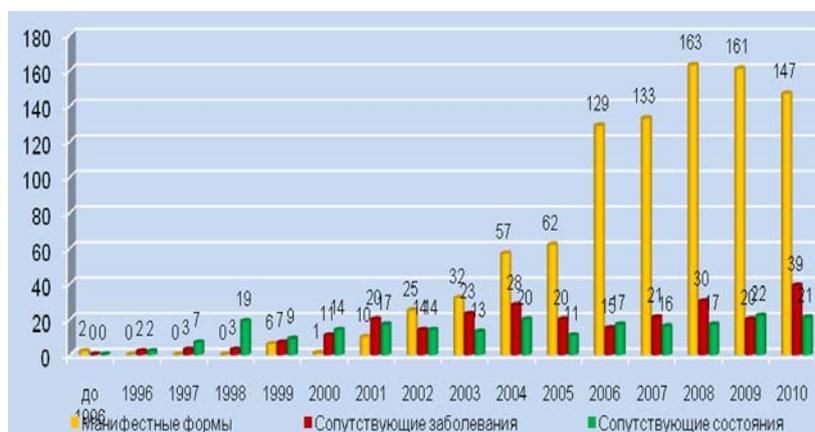


Рисунок 1 — Распределение пациентов в зависимости от причин их смерти в период 1996–2010 гг. в Гомельской области

Случаи смерти от оппортунистических заболеваний стали регистрироваться с 1999 г., с тенденцией к нарастанию до 2008 г. и стабили-

зацией показателей в 2009 г., связанной с широким применением в Гомельской области антиретровирусной терапии весной 2006 г.

В структуре причин смерти от манифестных форм преобладал туберкулез, выявленный у 56 % больных. Причиной смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом на аутопсии был определен генерализованный туберкулез, составивший 91 %. У пациентов практически отсутствовали хронические формы туберкулеза. Как проявление генерализации у 35 % больных развился туберкулезный менингоэнцефалит, туберкулезный плеврит — у 20 % больных, туберкулез лим-

фатических узлов — в 37 % случаев, милиарный туберкулез селезенки, печени и почек — в 91 %. Были обследованы на иммунный статус (определение уровня CD4 клеток) 71 % умерших ВИЧ-инфицированных больных, уровень CD4 клеток ниже 50 кл/мкл регистрировался в 82 % случаях, ниже 200 кл/мкл — у 95 % ВИЧ-больных. Структура летальных случаев от оппортунистических заболеваний в период 2008–2010 гг. представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Структура летальных случаев от оппортунистических заболеваний в период 2008–2010 гг. в Гомельской области

Оппортунистические заболевания	2008 г., n (%)	2009 г., n (%)	2010 г., n (%)	n (%)
Туберкулез	84 (58)	81 (54)	78 (56)	243 (56)
Поражения центральной нервной системы, включая:	21 (15)	24 (16)	18 (13)	63 (14,5)
— токсоплазмоз	6 (4)	7 (5)	4 (3)	17 (4)
— ПМЛ	1 (1)	5 (3)	4 (3)	10 (2)
— ВИЧ-ассоциированные недифференцированные менингоэнцефалиты	13 (9)	9 (6)	6 (4)	28 (6,5)
— криптококковый менингит	1 (1)	3 (2)	4 (3)	8 (2)
Злокачественные опухоли:	5 (2,5)	6 (3)	6 (4)	17 (4)
— лимфома	2 (1)	2 (1)	3 (2)	7 (1,5)
— саркома Капоши	2 (1)	2 (1)	2 (1)	6 (1,5)
— рак шейки матки	1 (0,5)	2 (1)	1 (1)	4 (1)
Пневмоцистная пневмония	7 (5)	10 (7)	8 (6)	25 (6)
Цитомегаловирусная инфекция	1 (0,5)	1 (1)	3 (2)	5 (1)
Пневмонии неуточненной этиологии	4 (3)	10 (7)	4 (3)	18 (4)
Другие	2 (1)	1 (1)	2 (1)	5 (1)
Не уточнено СПИД-индикаторное заболевание	21 (15)	16 (11)	21 (15)	58 (13,5)
Всего	145 (100)	149 (100)	140 (100)	434 (100)

Клинические формы туберкулеза, которые привели к смерти, определены у 74 пациентов.

Клиническая характеристика форм туберкулеза умерших больных представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Клиническая характеристика форм туберкулеза умерших больных

Формы туберкулеза	Всего больных	%
Диссеминированный	21	28
Милиарный	36	48
Инфильтративный	2	2
Казеозная пневмония	9	13
Фиброзно-кавернозный	1	2
Плеврит	2	2
Внелегочной	3	5

Было выявлено, что пациенты умирали от остро прогрессирующих форм туберкулеза (89 %), таких как милиарный, диссеминированный, казеозная пневмония.

С поражением нервной системы было связано 14,5 % летальных случаев. ВИЧ-ассоциированные злокачественные новообразования были причиной смерти 4 % больных. Пневмоцистная пневмония как причина смерти установлена у 6 % больных, бактериальные пневмонии — у 4 %. Достаточно редко основной причиной смерти была цитомегаловирусная инфекция (1 %).

Динамика структуры летальных случаев от оппортунистических заболеваний в период 2008–2010 гг. в Гомельской области статистических различий не имеет ($p > 0,05$).

Заключение

В течение 2009–2011 гг. частота ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в структуре СПИД-индикаторных заболеваний у состоящих на диспансерном учете пациентов составила 63,5 %, специфические поражения ЦНС — 14 %, злокачественные опухоли — 6 %. Динамика структуры СПИД-индикаторных заболе-

ваний в течение последних 3 лет статистических различий не имеет.

В структуре смертности преобладают ВИЧ-ассоциированный туберкулез (56 %), ВИЧ-ассоциированные поражения ЦНС (14,5 %), пневмонии (10 %). Основной причиной смерти у пациентов с ВИЧ и туберкулезом был генерализованный туберкулез, развившийся на фоне выраженной иммуносупрессии. Динамика структуры летальных случаев от оппортунистических заболеваний в период 2008–2010 гг. статистических различий не имеет.

Частота туберкулеза в структуре СПИД-индикаторных заболеваний и структуре летальности для успешной борьбы с туберкулезом в районах распространения ВИЧ-инфекции требует проведения мероприятий по ранней диагностике, своевременному и адекватному

лечению коинфекции, контролю за приверженностью к антиретровирусным и противотуберкулезным препаратам, профилактике развития активных форм туберкулеза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Либман, Г. ВИЧ-инфекция / Г. Либман, Х. Дж. Макадон. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 560 с.
2. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2012 / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант. — М.: Р. Валент, 2012. — 528 с.
3. Хоффман, К. Лечение ВИЧ-инфекции 2011 / К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. — М.: Р. Валент, 2012. — 736 с.
4. Сотниченко, С. Н. Анализ летальных исходов при ВИЧ-инфекции / С. Н. Сотниченко, Л. Ф. Скляр // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 4. — С. 31–34.
5. Распространенность ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Республике Беларусь / А. П. Астровко [и др.] // Туберкулез современного периода: Материалы Междунар. науч.-практ. конф. «Современные медицинские технологии в диагностике, лечении и диспансерном наблюдении пациентов с туберкулезом», Минск, 7–8 июня 2012 г. / ред. колл.: Г. Л. Гуревича [и др.]. — Минск, 2012. — С. 41–46.

Поступила 27.12.2012

УДК 616.833.33-089.5-031.83:616.133-089

БЛОКАДА ПОВЕРХНОСТНОГО ШЕЙНОГО СПЛЕТЕНИЯ КАК КОМПОНЕНТ ОБЩЕЙ КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СОННЫХ АРТЕРИЯХ

¹Д. В. Осипенко, ²А. В. Марочков

¹Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

²Могилевская областная больница

Проведено проспективное, рандомизированное исследование для оценки эффективности сочетания общей многокомпонентной анестезии на основе пропофола и фентанила с блокадой поверхностного шейного сплетения при оперативных вмешательствах на сонных артериях. Выполнено 60 операций, проведен анализ изменений гемодинамики, биспектрального индекса, кортизола плазмы крови, интенсивности болевого синдрома и количества периоперационных осложнений. Установлено, что предложенная методика анестезии является более эффективной и безопасной, а также обеспечивает оптимальное обезболивание в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: блокада шейного сплетения, пропофол, фентанил, сонные артерии.

CERVICAL PLEXUS BLOCADE AS A COMPONENT OF GENERAL COMBINED ANESTHESIOLOGY IN SURGERY OF CAROTID ARTERIES

¹D. V. Osipenko, ²A. V. Marochkov

¹Gomel Regional Clinical Cardiac Dispensary

²Mogilev Regional Hospital

To estimate the efficacy of the combination of general multicomponent anesthesiology based on propofol and fentanyl and blocade of cervical plexus in surgery of carotid arteries, prospective randomized study has been carried out. 60 operations were performed, the changes of hemodynamics, biospectral index, cortisol blood plasma, pain syndrome intensity and number of post-surgery complications were analyzed. It was determined that the proposed anesthesiology method is more effective and safe and ensures optimal pain relief in the post-operative period.

Key words: cervical plexus blockade, propofol, fentanyl, carotid arteries.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время цереброваскулярные заболевания находятся на третьем месте в структуре смертности и представляют собой важнейшую медицинскую и социальную проблему [1].

Наиболее эффективной хирургической методикой первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта при атеросклеротическом поражении сонных артерий является операция каротидной эндартерэктомии [2, 3].

Данное вмешательство выполняется под местной или общей анестезией. Обе методики

анестезии имеют как приверженцев, так и противников [4, 5, 6]. Однако убедительных данных о преимуществах какой-либо из методик анестезии не получено [7, 8].

Применение общей анестезии характеризуется гемодинамическими реакциями на интубацию трахеи, разрез кожи и экстубацию. Препараты, используемые для общей анестезии, вызывают угнетение сознания, дыхания и защитных рефлексов у пациента и затрудняют оценку его неврологического статуса после проведения операции. Все вышеперечисленное может повышать количество осложнений в интра- и послеоперационном периоде [9].

При использовании регионарной анестезии во время оперативного вмешательства у пациента сохраняется сознание, что может приводить к существенному дискомфорту и проблемам при обеспечении проходимости дыхательных путей в случае интраоперационного нарушения мозгового кровообращения [9].

В послеоперационном периоде боли в области выполнения хирургического вмешательства могут вызывать изменения гемодинамики и оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Использование наркотических анальгетиков приводит к хорошей анальгезии, но может вызывать побочные эффекты, свойственные всем опиатам.

Таким образом, на наш взгляд, для обезболивания операций на сонных артериях достаточно перспективным может быть сочетание общей анестезии и регионарной блокады.

Цель исследования

Обеспечение оптимального обезболивания в интра- и послеоперационном периоде у пациентов, которым выполнены операции на сонных артериях, путем сочетания общей многокомпонентной анестезии с блокадой поверхностного шейного сплетения.

Материал и методы

Исследование является простым слепым, проспективным, рандомизированным.

В исследование включены пациенты, прооперированные в плановом порядке в учреждении здравоохранения «Гомельский областной

клинический кардиологический диспансер» за период с 01.01.2010 по 30.10.2012 гг. по поводу атеросклеротического поражения и патологической извитости внутренних сонных артерий.

На проведение исследования нами было получено положительное заключение Комитета по этике. Накануне операции у каждого из пациентов также было получено информированное согласие на проведение общей анестезии и выполнение блокады поверхностного шейного сплетения.

За период исследования выполнено 60 оперативных вмешательств на сонных артериях у 58 пациентов. У 2 пациентов операция проводилась поочередно, на разных сонных артериях, в различные сроки госпитализации. В настоящей работе рассматривали одно оперативное вмешательство, как один случай наблюдения.

С использованием генератора случайных чисел были сформированы две группы. В первую группу объединены 30 хирургических вмешательств, когда для вводной анестезии и поддержания наркоза использовали комбинацию пропофола с фентанилом. Во вторую — также 30, но при их проведении наряду с пропофолом и фентанилом дополнительно проводили блокаду поверхностного шейного сплетения.

В предоперационном периоде пациенты двух групп не имели различий по возрасту, массе тела, росту, полу, типу оперативного вмешательства (таблица 1).

В двух группах не выявлено статистически значимых различий по наличию сопутствующих заболеваний (таблица 2).

Различий в длительности анестезии, оперативного вмешательства и пережатии сонной артерии в 2-х группах не обнаружено (таблица 3).

Анализ данных, приведенных в таблицах 1, 2 и 3, позволяет сделать вывод об однородности представленных групп пациентов по основным антропометрическим данным, сопутствующей патологии, виду и характеристикам оперативного вмешательства и анестезии.

Премедикация пациентам двух групп проводилась за 30 минут до операции путем внутримышечного введения 0,5 мг атропина сульфата, 10 мг димедрола и 10 мг диазепама.

Таблица 1 — Общая характеристика 2-х групп пациентов ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа, (n = 30)	2-я группа, (n = 30)	Достоверность различий между группами
Возраст, лет	56,8 ± 9,2	58,3 ± 11,7	P = 0,4671
Масса тела, кг	75,7 ± 12,7	78,7 ± 15,0	P = 0,3211
Рост, см	166,5 ± 8,4	168,3 ± 6,9	P = 0,2621
Соотношение по полу (муж/жен)	12/18	16/14	P = 0,6022
Соотношение по виду операций (атеросклеротическое поражение/патологическая извитость)	16/14	17/13	P = 0,7952

Примечание. 1 — для статистического анализа использован критерий Манна-Уитни; 2 — для статистического анализа использован критерий χ^2 .

Таблица 2 — Структура сопутствующих заболеваний

Заболевание	1-я группа, (n = 30)	2-я группа, (n = 30)	Достоверность различий между группами
Артериальная гипертензия	25	25	P = 1,01
Ишемическая болезнь сердца	10	12	P = 0,5921
Постинфарктный кардиосклероз	5	3	P = 0,4471
Нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака	15	16	P = 0,7961
Клапанные пороки сердца	2	1	P = 0,5002
Хроническая обструктивная болезнь легких	1	1	P = 0,7542
Язвенная болезнь желудка	3	2	P = 0,5002
Сахарный диабет	1	3	P = 0,3062

Примечание. Поскольку у пациентов наблюдали несколько сопутствующих заболеваний, то суммарное их количество превышает общее число наблюдений в группах; 1 — для статистического анализа использовали критерий χ^2 ; 2 — для статистического анализа использовали точный критерий Фишера

Таблица 3 — Характеристика длительности анестезии и оперативного вмешательства

Показатели	1-я группа, (n = 30)	2-я группа, (n = 30)	Достоверность различий между группами
Длительность анестезии, мин	89,6 ± 23,2	97,8 ± 25,2	P = 0,145
Длительность операции, мин	72,2 ± 25,0	82,0 ± 23,2	P = 0,092
Длительность ишемии, мин	18,3 ± 11,5	17,9 ± 10,8	P = 0,061

Примечание. Для статистического анализа использован критерий Манна-Уитни.

Все пациенты поступали в операционную утром, в период с 830 до 1000.

После поступления в операционную пациента подключали к системам мониторинга: ЭКГ, пульсоксиметрия, ЧСС, АД неинвазивное, биспектральный индекс (BIS). В 1-й группе биспектральный индекс применялся в 14 случаях, во 2-й — в 13 (для выбора пациентов, которым проводился мониторинг BIS, использовали генератор случайных чисел). Устанавливали внутривенный катетер, канюлю в лучевую артерию для измерения инвазивного артериального давления.

Для инфузии использовали физиологический раствор натрия хлорида или раствор Рингера. Антибиотикопрофилактику проводили внутривенным введением цефтриаксона — 1 г.

С целью вводной анестезии использовался фентанил и пропофол. Миорелаксация при интубации трахеи обеспечивалась внутривенным введением тракриума. У 7 пациентов 1-й группы и у 5 — 2-й применялся дитилин — 1,5–2 мг/кг. Дозировки препаратов для вводной анестезии представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Особенности анестезиологического обеспечения при операциях на сонных артериях (M ± σ)

Показатель		1-я группа, (n = 30)	2-я группа, (n = 30)	Достоверность различий между группами
Вводная анестезия	Фентанил, мкг/кг	1,76 ± 0,78	1,76 ± 0,72	P = 0,856
	Пропофол, мг/кг	2,50 ± 0,55	2,31 ± 0,38	P = 0,074
	Тракриум, мг/кг	N = 23 0,69 ± 0,09	N = 25 0,68 ± 0,13	P = 0,823
Поддержание анестезии	Пропофол, мг/кг/час	8,91 ± 2,50	5,69 ± 1,94	P = 0,000001
	Фентанил, мкг/кг/час	2,30 ± 0,71	1,38 ± 0,71	P = 0,00006
	Тракриум, мг/кг/час	0,36 ± 0,15	0,39 ± 0,19	P = 0,706

Примечание. Для статистического анализа использован критерий Манна-Уитни

После интубации трахеи всем пациентам проводилась ИВЛ кислородно-воздушной смесью в соотношении 1:1 и потоком «свежего» газа 2 л/мин в режиме вентиляции по объему с поддержанием нормокапнии (ETCO₂ 35–45 мм рт. ст.). Поддержание анестезии у пациентов 2-х групп

осуществляли внутривенным титрованием пропофола под контролем параметров гемодинамики (поддерживался уровень колебания артериального давления, не превышающий 20 % от «рабочих цифр»), BIS поддерживали на уровне 40–60. Аналгезию производили путем болюсно-

го введения раствора фентанила. Миорелаксацию обеспечивали болюсным введением тракриума.

Дополнительно во второй группе пациентов после интубации трахеи, за 10–20 мин до разреза кожи выполняли блокаду поверхностного шейного сплетения. Проводили ее по следующей методике: пациент находится в положении лежа на спине с валиком под плечами, голова повернута в контралатеральную сторону. В месте пересечения наружной яремной вены с задним краем грудинно-ключично-сосцевидной мышцы вводился 0,35 % раствор бупивакаина, затем введение анестетика повторяли на 2–4 см выше и ниже первоначальной инъекции. На одну инъекцию вводили 3 мл местного анестетика, всего для блокады поверхностного шейного сплетения вводили 9 мл. Кроме того, дополнительно производили инфильтрацию кожи в области места разреза 0,35 % раствором бупивакаина в объеме 5 мл [10]. Суммарно вводилось 14 мл 0,35 % раствора бупивакаина, что составляло $0,6 \pm 0,1$ мг/кг массы тела пациента.

Поскольку регионарную блокаду проводили после интубации трахеи, пациенты двух групп не знали, какая из методик анестезии была использована в каждом конкретном случае.

Во время оперативного вмешательства адекватность коллатерального кровообращения головного мозга на момент пережатия сонной артерии оценивали с помощью измерения ретроградного давления в культе сонной артерии.

Для профилактики тромбирования оперируемого сосуда во время операции использовался нефракционированный гепарин в дозе 3000–5000 ЕД.

После завершения оперативного вмешательства пациенты переводились в ОАРИТ для дальнейшего лечения. В отделении интенсивной терапии в течение первых суток проводили антибиотикопрофилактику, назначали низкомолекулярные гепарины в профилактической дозировке, ацетилсалициловую кислоту, гипотензивные препараты под контролем АД. Обезболивание производилось путем внутримышечного введения раствора кеторолака по требованию пациента.

В качестве основных критериев оценки адекватности и эффективности анестезиологического обеспечения при операциях на сонных артериях нами использовались: контроль интраоперационных параметров гемодинамики, BIS, показателей кислотно-основного состояния крови (КОС), уровень кортизола плазмы крови, количество интра- и послеоперационных осложнений, интра- и послеоперационная летальность.

Уровень кортизола и параметры КОС определяли на следующих этапах оперативного вмешательства: 1 — пациент находится на операционном столе, до индукции анестезии; 2 — интраоперационно, непосредственно перед пе-

режанием сонной артерии; 3 — после наложения швов на рану, до экстубации. Уровень кортизола плазмы крови контролировали радиоиммунологическим методом на аппарате «Wizard-1470» фирмы «Wallae».

Параметры гемодинамики и BIS во время оперативного вмешательства оценивали на следующих этапах: 1 — пациент в операционной; 2 — вводная анестезия; 3 — начало операции (разрез кожи); 4 — выделение сонной артерии; 5 — через 3–5 минут после наложения зажима на сонную артерию; 6 — конец операции (после наложения швов на рану); 7 — экстубация пациента.

В послеоперационном периоде оценивали параметры гемодинамики и интенсивность послеоперационного болевого синдрома.

Изменения гемодинамики оценивали на этапах: 1 — поступление пациента в отделение интенсивной терапии; 2 — через 6 часов после оперативного вмешательства; 3 — на следующее утро (6^{00} – 8^{00}) после оперативного вмешательства.

Для количественной оценки интенсивности болевого синдрома использовали модифицированную линейную графическую визуальную аналоговую шкалу (лВАШ), которая представляет собой прямую линию длиной 100 мм со шкалой от «0» — нет боли, до «100» — самая сильная, непереносимая боль [11].

Интенсивность болевого синдрома определяли на двух этапах послеоперационного периода: 1 — через 2 часа после оперативного вмешательства; 2 — через 18–20 часов после оперативного вмешательства. Также мы определяли суммарное количество анальгетика, введенного в течение первых 18–20 часов после операции.

Полученные материалы обработаны методами описательной статистики с вычислением среднего арифметического (M), среднего квадратического отклонения (σ), нахождения медианы (Me), 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

Проверки данных на нормальность распределения производились визуально по гистограмме и с использованием теста Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Использовались непараметрические методы: для межгрупповых сравнений — критерии Манна-Уитни; для внутригрупповых сравнений в двух группах — критерии Вилкоксона, нескольких групп — критерии Фридмана. Для оценки долей применяли критерий χ^2 , при значениях переменных менее 5 — точный критерий Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Обработку данных выполняли с помощью программ «Statistica», 6.0 и «Excel», 2003.

Результаты и обсуждение

Статистических различий в количестве анальгетиков, анестетиков и релаксантов, использованных для вводной анестезии, между группами пациентов не обнаружено (таблица 4).

На этапе поддержания анестезии в первой группе пациентов потребовалось использование достоверно больших доз пропофола и фентанила по сравнению со второй группой пациентов (таблица 4).

Объем интраоперационной инфузии в 1-й группе составил $10,93 \pm 3,27$ мл/кг/ч, во 2-й — $10,36 \pm 3,69$ мл/кг/ч, без статистически значимых различий, $p = 0,375$ (критерии Манна-Уитни).

Длительность ИВЛ после операции в первой группе пациентов была достоверно ($p =$

$0,0002$, критерий Манна-Уитни) больше по сравнению со 2-й. Для 1-й группы время от момента окончания операции до экстубации в среднем составило 26,2 мин (95 % ДИ: 17,9–34,4 мин), а для 2-й — 14,6 мин (95 % ДИ: 10,7–18,4 мин).

Статистически значимых различий в уровне BIS на всех этапах оперативного вмешательства между двумя группами не наблюдалось (таблица 5).

Изменения гемодинамики в двух группах пациентов отражены в таблице 6.

Таблица 5 — Изменения биспектрального индекса на основных этапах анестезиологического обеспечения ($M \pm \sigma$)

Показатели	Этапы оценки BIS						
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й
	1-я группа						
Показатель BIS	100 ± 1	37 ± 10	45 ± 9	45 ± 9	48 ± 8	48 ± 7	93 ± 2
	2-я группа						
Показатель BIS	99 ± 1	39 ± 9	46 ± 8	46 ± 5	46 ± 8	48 ± 6	92 ± 3
Достоверность различий	$P = 0,174$	$P = 0,827$	$P = 0,662$	$P = 0,837$	$P = 0,452$	$P = 0,961$	$P = 0,182$

Примечание. Для статистического анализа использован критерий Манна-Уитни

Таблица 6 — Изменения гемодинамики на основных этапах анестезиологического обеспечения ($M \pm \sigma$)

Показатель	Этапы оценки гемодинамики						
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й
	1-я группа						
АД сист., мм рт. ст.	152 ± 18	114 ± 19	145 ± 21	142 ± 18	163 ± 17	142 ± 16	153 ± 16
АД диаст., мм рт. ст.	84 ± 13	68 ± 12	84 ± 12	81 ± 12	91 ± 10	81 ± 12	82 ± 10
ЧСС, мин	79 ± 17	75 ± 16	78 ± 16	77 ± 15	73 ± 14	76 ± 11	80 ± 15
	2-я группа						
АД сист., мм рт. ст.	145 ± 33	116 ± 17	130 ± 16	135 ± 14	159 ± 25	139 ± 18	155 ± 13
АД диаст., мм рт. ст.	78 ± 10	65 ± 9	71 ± 8	77 ± 11	85 ± 12	76 ± 10	82 ± 10
ЧСС, мин	70 ± 10	69 ± 11	68 ± 11	68 ± 11	69 ± 11	68 ± 10	76 ± 10

Во 2-й группе отмечено достоверно меньшее систолическое, диастолическое артериальное давление и ЧСС на этапе разреза кожи (соответственно, $p = 0,002$, $p = 0,00001$ и $p = 0,013$; критерии Манна-Уитни) по сравнению с показателями в первой группе. На остальных этапах статистически значимых различий в гемодинамике между группами пациентов не выявлено.

Частота развития брадикардии на этапе выделения сонной артерии в группах пациентов составила 7 из 30 в 1-й группе (ЧСС — $42,7 \pm 5,5$ в мин) и 5 из 30 во 2-й группе (ЧСС — $42,2 \pm 8,2$ в мин) без статистически значимых различий ($p = 0,519$; критерий χ^2). Также не обнаружено статистических различий ($p = 0,598$; критерий χ^2) в частоте болюсного введения вазопрессора (мезатон) на этапе пережатия сонной артерии для поддержания управляемой гипертензии (подъем артериального давления на 20 % выше «рабочих цифр»), соответственно, в 17 и 19 случаях для 1-й и 2-й группы.

Уровень кортизола плазмы определялся у 21 из 30 пациентов 1-й группы и у 28 из 30 — 2-й (таблица 7). При поступлении пациентов в операционную различий в уровне кортизола между группами не обнаружено. На этапах выделения сонной артерии и завершения оперативного вмешательства в группе пациентов, у которых общая анестезия дополнялась блокадой шейного сплетения, уровень кортизола был достоверно ниже по сравнению с пациентами без регионарной блокады.

Также у пациентов второй группы наблюдалось достоверное снижение уровня кортизола на 2-м этапе оперативного вмешательства по сравнению с 1-м этапом ($p = 0,014$; критерий Вилкоксона). У пациентов первой группы статистически достоверных различий в уровне кортизола на различных этапах оперативного вмешательства не выявлено ($p = 0,867$; критерии Фридмана).

В послеоперационном периоде обнаружено достоверно меньшая выраженность интенсивно-

сти болевого синдрома во 2-й группе пациентов при измерении через 2 часа после оперативного вмешательства. На следующее утро (6⁰⁰–8⁰⁰) по-

сле операции достоверных различий в интенсивности болевого синдрома между группами пациентов не выявлено (таблица 8).

Таблица 7 — Уровень кортизола (нмоль/л) у пациентов на различных этапах оперативного вмешательства

Показатели	Поступление в операционную	Перед пережатием сонной артерии	Конец операции
1-я группа (n = 21)	582 (95 %: 404–760)	510 (95 %: 412–607)	617 (95 %: 447–788)
2-я группа (n = 28)	487 (95 %: 391–583)	352 (95 %: 263–441)	415 (95 %: 291–540)
Достоверность различий	P = 0,872	P = 0,013	P = 0,039

Примечание. Норма уровня кортизола составляет утром 170-720 нмоль/л; днем - 50-350 нмоль/л. Для статистического анализа использован критерий Манна-Уитни

Таблица 8 — Оценка болевого синдрома пациентами в послеоперационном периоде по лВАШ (в баллах болевого восприятия)

Показатель	1-я группа, (n = 30)	2-я группа, (n = 30)	Достоверность различий между группами
Через 2 часа после операции	29,9 ± 13,0	13,2 ± 10,5	p = 0,000003
Через 18–20 часов после операции	21,5 ± 11,3	21,1 ± 13,7	p = 0,692

Примечание. Для статистического анализа использован критерий Манна-Уитни

В 1-й группе за первые 18–20 часов после оперативного вмешательства пациентам вводили кеторолак в дозировке 80,7 ± 32,2 мг, во 2-й — 7,8 ± 24,9 мг, без статистически значимых различий (p = 0,105; критерий Манна-Уитни).

В 1-й группе пациентов в одном случае интенсивность болевого синдрома была настолько вы-

ражена, что пришлось дополнительно назначить раствор трамадола — 100 мг. Во 2-й группе 1 пациенту потребовалось назначение раствора промедола — 20 мг через 14 часов после операции.

Колебания гемодинамики в двух группах пациентов во время нахождения в отделении интенсивной терапии представлены в таблице 9.

Таблица 9 — Изменения гемодинамики в первые сутки после операции (M ± σ)

Показатели	Этапы оперативного вмешательства.			
	предоперационный осмотр	поступление в ОАРИТ	через 6 ч после операции	Следующее утро
	1-я группа			
АД сист., мм рт. ст.	141 ± 19	145 ± 17	132 ± 16	135 ± 16
АД сред., мм рт. ст.	103 ± 13	100 ± 14	91 ± 14	94 ± 11
АД диаст., мм рт. ст.	83 ± 11	78 ± 15	70 ± 15	73 ± 11
ЧСС, мин	75 ± 7	76 ± 11	75 ± 10	78 ± 13
	2-я группа			
АД сист., мм рт. ст.	143 ± 19	146 ± 22	135 ± 14	133 ± 13
АД сред., мм рт. ст.	103 ± 12	101 ± 13	91 ± 9	91 ± 11
АД диаст., мм рт. ст.	83 ± 9	78 ± 11	69 ± 10	69 ± 11
ЧСС, мин	77 ± 7	69 ± 10	69 ± 11	72 ± 11

В послеоперационном периоде у пациентов первой группы частота сердечных сокращений была больше по сравнению с пациентами второй группы на этапах поступления в ОАРИТ и через 6 часов после оперативного вмешательства (соответственно, p = 0,030 и p = 0,0362; критерии Манна-Уитни). По остальным параметрам гемодинамики статистически значимых различий в группах не обнаружено.

При этом в послеоперационном периоде в первой группе пациентов для поддержания артериального давления на предоперационном уровне потребовалось достоверно большая частота внутривенного использования нитроглицерина и пропранолола, а также большая дозировка каптоприла и метопролола (таблица 10).

Структура периоперационных осложнений в группах пациентов, а также длительность нахождения в стационаре приведена в таблице 11.

Таблица 10 — Вид и количество гипотензивных препаратов в группах пациентов

Препарат (путь введения)	1-я группа, (n = 30)	2-я группа, (n = 30)	Достоверность различий
Нитроглицерин (в/в)	20 чел.	12 чел.	P = 0,0381
Каптоприл (per os)	16 чел.	16 чел.	P = 1,01
	65 ± 30 мг	42 ± 25 мг	P = 0,0203
ЭНАП (в/в)	9 чел.	7 чел.	P = 0,5591
	1,8 ± 0,9 мг	1,8 ± 0,7 мг	P = 0,9183
Пропроналол (в/в)	6 чел.	1 чел.	P = 0,0512
	1,2 ± 0,4	2 мг	—
Метопролол (per os)	10 чел.	7 чел.	P = 0,3901
	45 ± 34 мг	18 ± 7 мг	P = 0,0493
Инфузия (в/в)	1200 ± 442	1357 ± 408	P = 0,0873

Примечание. 1 — для статистического анализа использован критерий χ^2 ; 2 — для статистического анализа использован точный критерий Фишера; 3 — для статистического анализа использован критерий Манна-Уитни

Таблица 11 — Структура осложнений у пациентов в периоперационном периоде

Осложнения	1-я группа, (n = 30)	2-я группа, (n = 30)	Достоверность различий
Нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака	1	1	P = 0,7541
Инфаркт миокарда	0	0	—
Кровотечения из зоны операции	1	3	P = 0,3061
Повреждение черепных нервов	1	0	P = 0,5001
Послеоперационная тошнота и рвота	3	2	P = 0,5001
Летальность в течение госпитализации	1	0	P = 0,5001
Процент осложнений (любой инсульт + смерть)	6,6 %	3,3 %	
Длительность нахождения в ОАРИТ, суток	1 ± 0,6	1 ± 0,8	P = 0,6712
Длительность нахождения в стационаре, суток	13 ± 4	13 ± 5	P = 0,9332

Примечание. 1 — для статистического анализа использован точный критерий Фишера; 2 — для статистического анализа использован критерий Манна-Уитни

В 1-й группе пациентов за период госпитализации зарегистрирован один нелетальный инсульт через 2 суток после оперативного вмешательства; 1 случай кровотечения из послеоперационной раны и 1 повреждение черепного мозгового нерва. В 1-й группе пациентов отмечен 1 летальный исход через 16 суток в результате кровотечения после оперативного вмешательства на абдоминальном отделе аорты.

Во 2-й группе в послеоперационном периоде геморрагические осложнения отмечены у 3 пациентов. У 1 больного во время оперативного вмешательства развилось нелетальное нарушение мозгового кровообращения эмболического характера.

У 2 пациентов геморрагические осложнения потребовали выполнения ревизии послеоперационной раны. Оперативные вмешательства выполнялись через 2 и 4 часа соответственно, при этом эффективно действующая регионарная анестезия исключила применение повторной общей анестезии с интубацией трахеи у пациентов, что было особенно важно, так как при общей анестезии у этих пациентов возникли трудности при интубации трахеи.

Статистически значимых различий в длительности нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии и стационаре не обнаружено (таблица 11).

Заключение

В современной анестезиологии использование общей и регионарной анестезии при операциях на сонных артериях часто противопоставляется друг другу [6, 7, 9]. На наш взгляд, наиболее рациональным является совместное использование 2-х методик анестезии при таком виде операций.

В нашем исследовании доказано, что применение комбинированной многокомпонентной анестезии с интубацией трахеи и ИВЛ в сочетании с блокадой поверхностного шейного сплетения приводит к достоверному уменьшению количества вводимого пропофола и фентанила (соответственно, $p = 0,000001$ и $p = 0,00006$) и уменьшению длительности ИВЛ после оперативного вмешательства ($p = 0,0002$).

При этом у пациентов с блокадой поверхностного шейного сплетения во время оперативного вмешательства повышается уровень защиты от хирургической агрессии, выражающийся в

большей гемодинамической стабильности при разрезе кожи и более низком уровне кортизола плазмы на этапах выделения сонной артерии и завершения оперативного вмешательства.

Кроме того, в раннем послеоперационном периоде в группе пациентов с регионарной блокадой отмечалось достоверное снижение интенсивности болевого синдрома по сравнению с группой пациентов, у которых регионарная блокада не выполнялась ($p = 0,000003$), а также наблюдалась более стабильная гемодинамика в первые 6 часов послеоперационного периода, что привело к уменьшению количества использованных гипотензивных препаратов.

Таким образом, разработанная методика комбинированной анестезии является более эффективной и безопасной для обеспечения хирургических вмешательств на сонных артериях по сравнению с методикой общей анестезии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сулина, З. А. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики / З. А. Сулина, Ю. Я. Варакин, Н. В. Верещагин. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 256 с.
2. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis / North American

Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators // The New England Journal of Medicine. — 1991. — Vol. 325, № 7. — P. 445–453.

3. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) / European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group // The Lancet. — 1998. — Vol. 351, № 9113. — P. 1379–1387.

4. Spargo, J. R. Local anaesthesia for carotid endarterectomy / J. R. Spargo, D. Thomas // Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. — 2004. — Vol. 4, № 2. — P. 62–65.

5. Knighton, J. D. Carotid endarterectomy A survey of UK anaesthetic practice / J. D. Knighton, M. D. Stoneham // Anaesthesia. — 2000. — Vol. 55, № 5. — P. 475–488.

6. Шмигельский, А. В. Анестезия при каротидной эндартерэктомии / А. В. Шмигельский, А. Ю. Лубнин // Анестезиология и реаниматология. — 2008. — № 2. — С. 45–50.

7. GALA Trial Collaborative Group. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial / GALA Trial Collaborative Group // Lancet. — 2008. — Vol. 372, № 9656. — P. 2132–2142.

8. Rerkasem, K. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy / K. Rerkasem, P. M. Rothwell // Cochrane Database Syst Rev. — 2008. — № 4.

9. Howell, S. J. Carotid endarterectomy / S. J. Howell // British Journal of Anaesthesia. — 2007. — Vol. 99, № 1. — P. 119–131.

10. Малрой, М. Местная анестезия: Иллюстрированное практическое руководство / М. Малрой; пер. с англ. С. А. Панфилова; под ред. проф. С. И. Емельянова. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. — 301 с.

11. Марочков, А. В. Измерение острой боли в клинической практике: монография / А. В. Марочков, Д. А. Якимов. — М.: УО «МГУ им. А. А. Кулешова», 2011. — 188 с.

Поступила 13.12.2012

УДК 616.89-008.441.13-036.66:616.1

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЦИДИВООПАСНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ У ЛИЦ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ КОМПЕНСИРОВАННОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ

И. М. Сквиря

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: на основе изучения психологических рецидивоопасных клинических ситуаций (РОКС) при формировании компенсированной ремиссии разработать способы повышения эффективности лечения алкогольной зависимости.

Материал и методы. Исследованы 128 пациентов с алкогольной зависимостью в процессе формирования компенсированной ремиссии (шифр по МКБ-10 F10.202).

Результаты. Психологические РОКС при компенсированной ремиссии встречаются с частотой от 4–8 (скука, анозогнозия) до 50–70 % (отсутствие удовольствий, стрессы) и имеют различную значимость для сохранения ремиссии.

Заключение. Формирование альтернативных алкоголю социально значимых потребностей является основным психологическим фактором стабилизации ремиссии. Нонкомплайенс, стигматизация, дискриминация больных способствуют срыву ремиссии. Анозогнозия, скука, виртуальный интерес к алкоголю являются индикатором активности алкогольной зависимости и показанием для противорецидивного лечения.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, ремиссия, рецидивоопасные клинические ситуации, лечение.

PSYCHOLOGICAL RELAPSE-DANGEROUS CLINICAL SITUATIONS IN ALCOHOL ADDICTS IN THE FORMATION OF COMPENSATED THERAPEUTIC REMISSION

I. M. Skvira

Gomel State Medical University

Objective: to develop methods to increase the efficacy of treatment for alcohol addiction based on the study of the psychological relapse-dangerous clinical situations (ROCS) during the formation of compensated remission.

Materials and methods. 128 patients with alcohol addiction were examined in the formation of compensated remission (code ICD-10 F10.202).

Results. The psychological RDCS in the compensated remission occur with incidence of 4–8 % (boredom, anosognosia) to 50–70 % (no pleasure, stress) and have different significance for conservation of remission.

Conclusion. The major psychological factor to stabilize remission is development of socially significant needs alternative to alcohol. Noncompliance, stigmatization, discrimination contribute to failures of the patients' remission. Anosognosia, boredom and virtual interest in alcohol are activity indicators of alcohol dependence and the indication for the anti-recurrence therapy.

Key words: alcohol addiction, remission, relapse-dangerous clinical situations, treatment.

Введение

На сегодняшний день главная задача в лечении алкогольной зависимости заключается в формировании ремиссии, под которой в наркологии понимается абсолютное воздержание от употребления алкоголя с ослаблением признаков болезни [1, 2]. Отсутствие обострений патологического влечения к алкоголю при успешном функционировании больного во всех сферах жизнедеятельности (соматическая, психическая, социальная) означает ремиссию высокого качества и требует лишь поощрительного и неназойливого внимания [3].

Ремиссию высокого качества принято называть компенсированной. Компенсированные ремиссии характеризуются отсутствием клинически выраженных аффективных реакций и устойчивых негативных эмоциональных переживаний, актуализации патологического влечения к алкоголю [2, 3, 4]. Социальная жизнь пациентов с компенсированной ремиссией характеризуется нормализацией отношений в разных сферах с включением в общественную жизнь и идентификацией с социальным окружением. Такое состояние является конечной целью лечения пациентов с алкогольной зависимостью и определено как «интеграция в социум» [2].

Но такая цель достигается не сразу. На ранних стадиях ремиссии алкогользависимый пациент не готов к лишению алкоголя и радикальному отказу от привычного, сложившегося за многие годы алкогольного стереотипа. Удаления алкоголя из жизненной сферы больного — это стресс [4, 5, 6]. В это время пациенты нередко переживают психологический дискомфорт, скуку, нехватку дружеского общения и другие, тягостные для них психологические ситуации [6–9]. Отличительной особенностью этого периода, названного «*этапом становления ремиссии*» [4], является интенсивная личностная перестройка, сущность которой заключается в формировании установки на трезвость и адаптации к новым условиям жизни. Его длительность неодинакова у разных больных, зависит от клинических и психологических особенностей, и по данным большинства исследователей, как правило, не превышает шести месяцев [4, 10].

После решения задач этапа становления ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью остаются проблемы перестройки ранее сложившихся отношений в обществе, пробле-

мы «свободного времени», отказа от общения с пьющей компанией и создания нового круга общения, утверждения себя в качестве человека, ведущего трезвую жизнь. В это время среди угрожаемых рецидивом ситуаций на первый план выступают психологические: встречи с приятелями, праздники, застолье, стрессы. Этот период воздержания от употребления алкоголя (от 7 до 11 месяцев включительно) определен как *этап стабилизации ремиссии* [4].

Ремиссии длительностью более года были определены понятием «*установившаяся ремиссия*» [4]. Преимущественными мотивами сохранения ремиссии при наличии критического отношения к болезни в этот период являлись достижение определенного социального статуса, хорошие взаимоотношения в семье, улучшение здоровья [1–4, 6].

Но и длительная компенсированная ремиссия не идентична принятому в психиатрии и наркологии понятию «психическое здоровье». При длительных компенсированных ремиссиях выявлены субклинические жалобы и психологические проблемы, представляющие для пациентов опасность срыва ремиссии и рецидива заболевания [11]. Ранее эти ситуации были определены нами как «*рецидивоопасные клинические ситуации*» (РОКС) и установлено, что на начальном этапе ремиссии психологические РОКС наблюдаются с высокой частотой, в том числе и при компенсированных ремиссиях [12]. Остаются неизученными психологические рецидивоопасные клинические ситуации у пациентов с алкогольной зависимостью в динамике формирования компенсированной ремиссии.

Цель исследования

На основе изучения психологических рецидивоопасных клинических ситуаций у лиц с алкогольной зависимостью в процессе формирования компенсированной ремиссии разработать способы повышения эффективности лечения алкогольной зависимости.

Материал и методы

Исследование проведено на базе учреждения «Гомельская областная клиническая психиатрическая больница». После 3-х этапов лечения, согласно принятым в наркологии стандартам [13], нами в динамике формирования ремиссии обследовано 128 пациента в возрасте от 20 до 60 лет с алкогольной зависимостью (шифр F 10.200-202 согласно критериям МКБ-10 [10]). В данное

исследование были включены пациенты только с компенсированной ремиссией [4] (без клинически выраженных признаков алкогольной зависимости). Критериями исключения были: пациенты, злоупотребляющие алкоголем без признаков зависимости (F 10.1), с другими психическими и поведенческими расстройствами.

Все исследованные пациенты были разделены на 3 группы с учетом этапов формирования ремиссии, принятых в современной наркологии [4].

Первая группа ПАЗ состояла из 49 человек (средний возраст $38,9 \pm 6,4$ года), находившихся на этапе становления ремиссии (включительно 1–6 месяцев воздержания от употребления алкоголя). Вторая группа из 45 пациентов (средний возраст $39,5 \pm 5,7$ года) находилась на этапе стабилизации ремиссии (включительно 7–11 месяцев воздержания от употребления алкоголя). Третью группу (34 пациента, средний возраст $41,5 \pm 7,2$ года) составили пациенты, находившиеся на этапе установившейся ремиссии (с воздержанием от употребления алкоголя от 13 месяцев до 5 лет (в среднем $2,7 \pm 1,3$ года)).

В ходе выполнения научной работы применены анамнестический, клинико-психопатологи-

ческий, клинико-динамический и экспериментально-психологический методы. С целью объективизации и возможности сравнения психологических РОКС применили разработанный нами опросник «Шкала экспресс-диагностики рецидивоопасных клинических ситуаций» [12].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладных программ «Microsoft Excel», 2010 и «Statistica», 6.0. Сравнение данных в трех независимых группах проводилось с помощью непараметрического критерия Крускала-Уоллиса, при выявлении различия нескольких выборок применяли критерий Данна [14]. Статистически значимой считалась 95 % вероятность различий ($\alpha = 0,05$).

Результаты и обсуждение

Вначале нами было проведено сравнение трех групп по основным демографическим и клиническим параметрам (таблица 1).

После установления репрезентативности сравниваемых групп по основным демографическим и клиническим параметрам ($p > 0,05$) с помощью опросника была установлена частота встречаемости (таблица 2) и выраженность психологических РОКС.

Таблица 1 — Общая характеристика пациентов в трех группах

Показатели	I группа, (n = 49)	II группа, (n = 45)	III группа, (n = 34)	P < 0,05
Пол (м/ж)	39/10	38/7	28/6	—
Возраст, лет, M* (ДИ**)	38,9 (32,3–45,3)	39,5 (33,8–45,2)	41,5 ± 7,2 (34,3–48,7)	—
Стаж алкоголизма, лет, M (ДИ)	8,2 (6,1–10,3)	8,7 (6,6–10,8)	9,5 (6,7–12,3)	—
Кратность лечения, M, ДИ	2,2 (1,4–2,8)	2,2 (1,4–2,8)	2,2 (1,4–2,8)	—

Примечание. *M — среднее значение, **ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2 — Частота психологических рецидивоопасных клинических ситуаций у пациентов трех групп

Рецидивоопасные психологические ситуации	I группа		II группа		III группа	
	n	%	n	%	n	%
1. Отсутствие увлечений	33	67,3	29	64,4	23	67,7
2. Беспокойство за свое здоровье	29	59,2	22	48,9	18	52,9
3. Скрывал факт лечения	26	53,1	31	68,9	20	58,8
4. Стрессы	21	42,9	19	42,2	20	58,8
5. Находился в пьющих компаниях	19	38,8*	29	64,4	26	76,4***
6. Негативное отношение к «пьющим»	19	38,8	21	46,7	16	47,1
7. Нонкомплаенс	12	24,5	16	35,6**	22	64,7***
8. Неполноценное питание и отдых	7	14,3	8	17,8	9	26,9
9. Сексуальные проблемы, ревность	6	12,2	6	13,3	6	17,6
10. «Безалкогольное пиво можно»	4	8,2	3	6,7	2	5,9
11. Скука	3	6,1	4	6,7	2	5,9
12. Анозогнозия	2	4,1	2	4,4	1	2,9
Всего пациентов	49	100 %	45	100 %	34	100 %

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,05$): *между I и II группами; **между II и III группами; ***между III и I группами.

Как следует из данных таблицы 2, ряд психологических РОКС (отсутствие увлечений, беспокойство за здоровье, необходимость скрывать факт лечения, стрессы) наблюдались,

независимо от длительности компенсированной ремиссии ($p > 0,05$), у большинства пациентов. Другие РОКС, такие как анозогнозия, скука, «безалкогольное пиво можно», сексу-

альные проблемы, наоборот, при компенсированной ремиссии любой длительности ($p > 0,05$) наблюдались редко. Только 2 признака («нонкомплайенс» и «посещение пьющих компаний») статистически ($p < 0,05$) и клинически (пациенты теряли контакт с терапевтическим окружением и все смелее общались с проалкогольно настроенными лицами) значимо увеличивались по мере удлинения воздержания от употребления алкоголя.

Степень выраженности психологических РОКС, как и частота не зависела от длительности компенсированной ремиссии, за исключением нонкомплайенса ($1,29 \pm 1,26$ балла при ремиссии более года против $0,57 \pm 1,1$ баллов при начальной ремиссии, $p < 0,05$). Сумма 12 психологических РОКС (при максимально возможных 36 баллах) равняясь в группах сравнения, соответственно, $6,43 \pm 3,34$, $6,47 \pm 3,9$ и $7,78 \pm 3,15$ балла не имела межгруппового отличия ($p > 0,05$).

Изучение корреляции признаков между собой и с интегральной выраженностью психологических РОКС позволило выявить значимые рецидивоопасные психологические факторы на этапах формирования компенсированной ремиссии. В 1–6 месяцев ремиссии это были: отсутствие увлечений ($r = 0,81$, $p < 0,001$), стрессы ($r = 63$, $p < 0,01$) и проблемы со здоровьем ($r = 0,5$, $p < 0,05$). В 7–11 месяцев ремиссии — нонкомплайенс ($r = 0,8$, $p < 0,01$), отсутствие увлечений ($r = 0,66$, $p < 0,01$), неполноценный отдых ($r = 0,51$, $p < 0,05$) и проблемы со здоровьем ($r = 0,51$, $p < 0,05$). При длительной ремиссии (III группа) имели значение как рецидивоопасные психологические факторы проблемы со здоровьем ($r = 0,61$, $p < 0,05$) и нонкомплайенс ($r = 0,51$, $p < 0,05$).

Среди 12 исследованных факторов наиболее влияющим на формирование ремиссии оказалось «отсутствие увлечений». На это пациенты в компенсированной ремиссии любой длительности жалуются одинаково часто (таблица 2), что само по себе, по нашему мнению, является внешним проявлением их адаптации в современном сложном и трудном мире, где постоянно приходится делать не то, что хочется, а то, что надо. Жалобы пациентов в данном случае — это только форма внешнего реагирования, не раскрывающая внутренней, глубинной сути личности пациентов. Важнее то, что и по значимости этот фактор оказался наиболее рецидивоопасным ($r = 0,81$, $p < 0,001$) в самый трудный период формирования ремиссии — на этапе ее становления (1–6 месяцев воздержания от употребления алкоголя). Его рецидивоопасное значение, хотя и в меньшей степени выраженности ($r = 0,66$, $p < 0,01$), сохранялось вплоть до достижения годичной ремиссии (являющейся, как известно, критерием эффективности лечения алкоголизма) и только при компенсированной ремиссии длительностью более одного года этот фактор терял свое рецидивоопасное значение ($r = 0,21$, $p > 0,05$). Поэтому нами был проведен углубленный анализ этого фактора. С помощью анамнестического метода (сбор субъективного и объективного анамнеза), стандартизованной карты мониторинга РОКС, патопсихологического тестирования была изучена структура наиболее значимых социально приемлемых увлечений (самых любимых занятий, ведущих потребностей) на трех этапах формирования компенсированной ремиссии (таблица 3).

Таблица 3 — Структура любимых занятий пациентов на этапах формирования компенсированной ремиссии

Сфера любимых занятий (увлечений)*	I группа		II группа		III группа		$p < 0,05$
	число	%	число	%	число	%	
Рыбалка, охота	10	20,4	9	20,0	7	20,6	—
Семья	5	10,2	6	13,3	7	20,6	—
Работа	4	8,2	5	12,5	6	17,6	—
Телевизор	3	6,1	2	4,4	3	8,8	—
Физкультура, спорт	3	6,1	2	4,4	2	5,9	—
Общение	2	4,1	2	4,4	2	5,9	—
Познание	2	4,1	3	6,7	3	8,8	—
Другие увлечения**	2	4,1	8	19,1	7	20,6	—
Лиц с увлечениями	31	63,3	33	73,3	33	97,1	3–1; 3–2
Лица без увлечений	18	36,7	12	26,7	1	2,9	3–1; 3–2
Всего пациентов	49	100	45	100	34	100	—

Примечание. *увлечения представлены в последовательности, в зависимости от частоты встречаемости в I группе; **увлечения, встречающиеся во всех группах сравнения с частотой менее 5 %, объединены в одну группу — «другие увлечения».

При углубленном опросе самих пациентов, их близких не было выявлено увлечений: в на-

чале формирования ремиссии у 18 (36,7 %) из 49 пациентов; в период 7–11 месяцев ремиссии —

у 12 (26,7 %) из 45 человек; в период более одного года компенсированной ремиссии — у 1 (2,9 %) из 34 респондентов. Как следует из данных таблицы 3, у 2/3 (у 31 (63,3 %) из 49) наших пациентов с компенсированной ремиссией этапа становления (1–6 месяцев воздержания от употребления алкоголя) уже имелись социально приемлемые увлечения. Субъективный и объективный анамнез позволил сделать вывод, что в большинстве случаев они образовались до начала алкоголизма и в процессе его течения не были разрушены полностью, а после лечения и сознательного перехода к трезвой жизни получили в бытии пациентов новое развитие. Чаще всего (у 5-й части респондентов) это была «рыбалка» или «охота», которыми редко пациенты начинали увлекаться именно после лечения. Другие увлечения (в семье, работе, быту, спорте) или существовали до начала лечения, или формировались после лечения заново, что подтверждается их процентным ростом по мере удлинения компенсированной ремиссии.

Таким образом, нами впервые изучены частота, степень выраженности, статистическая и клиническая значимость психологических рецидивоопасных ситуаций у лиц с алкогольной зависимостью при формировании компенсированной терапевтической ремиссии.

Заключение

Установлено, что для пациентов в компенсированной ремиссии любой длительности ряд психологических рецидивоопасных факторов (анозогнозия, скука, виртуальный интерес к алкоголю, сексуальные проблемы) не характерны, поэтому их выявление в период воздержания от употребления алкоголя сигнализирует об ухудшении качества ремиссии и требует экстренного таргетного (в зависимости от структуры расстройства) противорецидивного вмешательства.

Следующие факторы (в частности, необходимость скрывать факт лечения, стрессы, неполноценный отдых), хотя и беспокоили большинство пациентов на всех этапах компенсированной ремиссии, однако при включенности пациентов в долгосрочную терапевтическую программу они принципиально не препятствовали формированию длительной компенсированной ремиссии. Поэтому их можно считать факторами социальной экологии, создающими неблагоприятные условия для формирования ремиссии, что требует не только психологической коррекции личности пациентов, но и социальной поддержки семьи и общества.

Рецидивоопасными факторами, создающими почву для новых и уже не только психологических рецидивоопасных ситуаций, стохастически сдвигающих пациентов к срыву ремиссии, необходимо считать выпадение пациентов из терапевтической программы (нон-

комплаенс), проблемы со здоровьем и включение в проалкогольную субкультуру (в частности, посещение пьющих компаний).

И наиболее важным для формирования длительной компенсированной ремиссии является гедонистический фактор. При формировании длительной компенсированной ремиссии (по времени — не ранее, чем через год воздержания от употребления алкоголя) практически у всех пациентов были реконструированы (а у некоторых фактически конструированы заново) социально значимые потребности (увлечения, хобби), окрашивающие повседневную жизнь положительными эмоциями и придающие смысл жизни. Это означало, что на первых трех этапах лечения (диагностики и присоединения, прекращения употребления алкоголя и лечения зависимости) у этих пациентов были сформированы внутренние установки на социально значимые цели, которые затем, на четвертом этапе (этапе реабилитации) в процессе жизнедеятельности реализовались в конкретных, индивидуализированных потребностях. Эти потребности становились важнейшим фактором стабилизации ремиссии и условием дальнейшего роста и развития личности.

Выводы

1. Путь психологического выздоровления от алкогольной зависимости заключается в процессе формирования на первых трех этапах лечения внутренних установок на социально значимые цели и трансформации их на четвертом этапе (реабилитации) в смыслообразующие потребности социально значимой направленности личности. Прерывание этого процесса на любом этапе лечения создает внутренние причины для остановки выздоровления и возврата алкогольной зависимости.

2. Способствующими срыву ремиссии психологическими рецидивоопасными факторами следует считать выпадение пациентов из терапевтической программы, проблемы со здоровьем и включение в проалкогольную субкультуру.

3. Такие психологические рецидивоопасные ситуации, как стрессы, стигматизация и дискриминация больных затрудняют процесс выздоровления, могут становиться разрешающими факторами срыва ремиссии алкогольной зависимости и требуют не только психологической коррекции личности пациентов, а и работы с социальным окружением больных.

4. Анозогнозия, виртуальный интерес к алкоголю, скука в период воздержания от употребления алкоголя являются индикаторами активности алкогольной зависимости и показанием для экстренного противорецидивного терапевтического вмешательства.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гофман, А. Г. Клиническая наркология / А. Г. Гофман. — М.: «МИКЛОШ», 2003. — 215 с.

2. Руководство по реабилитации больных с зависимостью от психоактивных веществ / под ред. Ю. В. Валентика, Н. А. Сироты. — М.: Литера-2000, 2002. — 256 с.
3. Алкоголизм: руководство для врачей / под ред. Н. Н. Иванца, М. А. Винниковой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — С. 377–376.
4. *Ерышев, О. Ф.* Алкогольная зависимость: формирование, течение, противорецидивная терапия / О. Ф. Ерышев, Т. Г. Рыбакова, П. Д. Шабанов. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2002. — 192 с.
5. *Сосин, И. К.* Алкогольная тревога: монография / И. К. Сосин, Е. Ю. Гончарова, Ю. Ф. Чуев. — Харьков: Коллегиум, 2008. — 752 с.
6. *Копытов, А. В.* Аффективные нарушения при алкогольной зависимости / А. В. Копытов, И. А. Байкова // Актуальные вопросы психического здоровья: матер. науч.-практ. конф., 21 января 2005 г. — Гродно, 2005. — С. 74–76.
7. *Дубинина, Л. А.* Особенности реадaptации больных алкогольной зависимостью на этапе становления ремиссии / Л. А. Дубинина, И. Ю. Бакман // Матер. науч.-практ. конф. к 110-ю кафедры психиатрии и наркологии СПб-го ГМУ им. Академика И. П. Павлова, СПб., 10 декабря 2010 г. — СПб.: НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2010. — С. 110.
8. Relaps: strategies of prevention and prediction / C Cummings [et al.] // In: W. R. Miller. The addictive behaviours. Oxford, Pergamon, 1980. — 342 p.
9. *Clark, A.* Working with grieving adults / A. Clark // Advances in Psychiatric Treatment. — 2004. — Vol. 10. — P. 164–170.
10. Карманное руководство к МКБ-10: Классификация психических и поведенческих расстройств (с глоссарием и исследовательскими диагностическими критериями) / сост. Дж. Э. Купер; под ред. Дж. Э. Купера / Пер. с англ. Д. Полтавца — К.: Сфера, 2000. — 464 с.
11. *Сквира, И. М.* Рецидивоопасные клинические состояния у лиц с алкогольной зависимостью при формировании компенсированной терапевтической ремиссии / И. М. Сквира // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. — Одеса, 2008. — № 2 (14). — С. 90–93.
12. *Сквира, И. М.* Психологические рецидивоопасные клинические ситуации у лиц с алкогольной зависимостью на этапе становления терапевтической ремиссии / И. М. Сквира // Проблемы здоровья и экологии. — Гомель, 2012. — № 1 (31). — С. 76–80.
13. Клинический протокол оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами / Приказ МЗ РБ 31 декабря 2010 № 1387: Учреждение-разработчик: ГУ «РНПЦ психического здоровья». — Минск: ИЧУП «Профессиональные издания», 2011. — 374 с.
14. *Гланц, С.* Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.

Поступила 31.01.2013

УДК 616.71-007.234-071-08:616-036.66

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕНЕРИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ АЛЕНДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ

¹Г. Н. Романов, ²Н. Ф. Чернова, ²Т. И. Москвичева

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Целью настоящего исследования было оценить долгосрочную эффективность применения генерических препаратов алендроновой кислоты у пациентов с остеопорозом по данным денситометрического исследования. Проведено лечение 62 пациенток в возрасте от 50 до 79 лет на протяжении не менее 12 месяцев. С помощью осевой рентгеновской денситометрии показано, что применение препаратов алендроновой кислоты является эффективным способом увеличения минеральной плотности костной ткани (МПК) в поясничном отделе позвоночника (+4,53 %), проксимальном отделе бедра (+2,83 %) и в шейке бедренной кости (+2,58 %). Возраст пациента значимо не оказывает влияние на степень увеличения МПК поясничного отдела позвоночника ($F = 0,796$; $p = 0,456$), однако в некоторой степени положительная динамика МПК определяется начальным уровнем минеральной плотности позвонков ($F = 7,512$; $p = 0,008$). 32,3 % ($n = 20$) пациентов до включения в исследование в анамнезе перенесли низкотравматический перелом, однако это не повлияло на эффективность антиостеопоротического действия препаратов алендроновой кислоты.

Ключевые слова: остеопороз, бисфосфонаты, алендроновая кислота.

EFFICACY OF GENERIC ALENDRONATE ACID IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

¹G. N. Romanov, ²N. F. Chernova, ²T. I. Maskvichiova

¹Gomel State Medical University

²Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The purpose of this study was to evaluate the long-term effectiveness of generic alendronate acid preparations in patients with osteoporosis according to data on densitometric research. 62 female patients aged from 50 to 79 were treated for at least 12 months. By means of roentgen densitometry it was revealed that the intake of generic alendronate acid is an effective method to increase bone mineral density (BMD) in the lumbar spine (4.53 %), proximal femur (2.83 %) and femoral neck (2.58 %). The patients' age does not have a significant effect on the rate of the BMD increase in the lumbar spine ($F = 0.796$; $p = 0.456$), but the BMD positive dynamics is estimated by the basal level of the vertebral bone mineral density ($F = 7.512$; $p = 0.008$). Before the study 32.3 % ($n = 20$) the patients had low-energy fractures but it did not influence the efficacy of the antiosteoporotic effect of alendronate acid preparations.

Key words: osteoporosis, bisphosphonates, alendronate acid.

Введение

Наиболее широко применяемой группой лекарственных средств для лечения остеопороза является бисфосфонаты. В основе механизма их действия лежит ингибирование ферментных систем остеокласта с его последующей апоптотической гибелью [1]. Наибольший клинический опыт применения накоплен в настоящее время в отношении азотсодержащего бисфосфоната — алендроновой кислоты, которая показала высокую эффективность в снижении риска вертебральных и невертебральных переломов у женщин в постменопаузе посредством увеличения минеральной плотности костной ткани (МПК) и снижения активности костной резорбции в сравнении с плацебо [2].

Цель исследования

Оценить долгосрочную эффективность применения генерических препаратов алендроновой кислоты у пациентов с остеопорозом по данным денситометрического исследования.

Материал и методы

Согласно разработанному дизайну, в исследование были включены пациентки старше 50 лет с естественной менопаузой, наступившей в возрасте не ранее 20 лет. Показанием к назначению антиостеопоротической терапии считалось наличие в анамнезе низкотравматического перелома типичной локализации (предплечье, проксимальный отдел бедра или позвонки) или инструментально верифицированный остеопороз по результатам осевой двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Количественная оценка МПК проведена по первым четырем поясничным позвонкам и проксимальному отделу бедра («LUNAR Prodigy» фирмы «GE», США, с программным обеспечением «CORE», v. 8.5). Исследование проводилось в рентгеновском отделении ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (заведующий отделением А. Е. Филюстин). Диагноз «Остеопороз» выставлялся на основании расчета стандартного отклонения $\leq -2,5$ от средних значений МПК популяции здоровых субъектов молодого возраста (Т-критерий), базы данных денситометра по максимально доступному количеству поясничных позвонков (L_1-L_4), но не менее 2-х, а также по минимальному значению Т-критерия проксимального отдела бедра интактной (в случае протезирования) конечности [3]. Для динамической оценки изменений МПК применен Z-критерий, который соответствует количеству стандартных отклонений выше или ниже среднего значения МПК соответствующего возраста и пола выбранной референтной базы данных денситометра [4]. Критериями исключения пациентов являлось наличие у них в анамнезе травматических переломов в результате дорожно-транспортных происшествий и падений с высоты, а также имеющиеся очевидные противопоказания

для назначения пероральных лекарственных средств из группы бисфосфонатов. Назначение генерических препаратов алендроновой кислоты проводилось в дозе 70 мг 1 раз в неделю постоянно с обязательной рекомендацией приема 1000 мг кальция и 200–400 МЕ витамина Д в сутки. Потребление витамина Д и элементарного кальция с продуктами питания в рамках данного исследования не учитывалось. Денситометрическое исследование проводилось до назначения препаратов алендроновой кислоты и повторно в сроке не ранее чем через 12 месяцев с целью оценки динамики изменения МПК. Минимально значимым изменением МПК в динамике считалось превышение порога ошибки метода денситометрического измерения, равного 1,5 %. Конечной точкой оценки эффективности применения препаратов алендроновой кислоты являлось увеличение повторно измеренного МПК L_1-L_4 , шейки бедренной кости (ШБК) и проксимального отдела бедра (ПОБ (total)), выраженное в процентах. Динамика прироста (%) для каждой зоны исследования рассчитывалась по формуле:

$$\% \text{ прироста} = \frac{(\text{МПК}_{\text{повт.}} \times 100 \%)}{\text{МПК}_{\text{нач.}}} - 100 \% \quad (1)$$

где $\text{МПК}_{\text{повт.}}$ — результаты контрольного исследования МПК после лечения;

$\text{МПК}_{\text{нач.}}$ — результаты исследования МПК до начала лечения.

Для обработки данных применены методы статистического анализа сравнения средних, включающие тест Стьюдента и t-тест для зависимых выборок, многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), а также ковариационный анализ с уровнем значимости $p < 0,05$. Все полученные в процессе исследования данные имели характер нормального распределения (тест Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка; $p > 0,05$). Результаты исследования в статье представлены в формате «среднее значение (стандартное отклонение)» либо с указанием доверительного интервала (95 % ДИ).

Результаты и обсуждение

Согласно разработанному дизайну и критериям, в исследование включены 62 женщины в возрасте от 50 до 79 лет, проживающие в г. Гомеле и Гомельской области. Общая характеристика группы изучения представлена в таблице 1.

Перед назначением лекарственного средства всем пациенткам проведена осевая рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника (L_1-L_4) и проксимального отдела обеих бедер. Наибольшей зоной интереса при исследовании является ШБК, которая характеризует степень потери прочности кости и позволяет прогнозировать риск возможного остеопоротического перелома ШБК в будущем. Средние значения Т-критерия в группе исследования представлены на рисунке 1.

Таблица 1 — Демографические показатели и клинико-anamнестические характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристики	Группа исследования (n = 62)
Возраст на момент включения, лет	65,5 (8,7)
Возраст наступления менопаузы, лет	47,6 (5,6)
Пациенты с переломами в анамнезе, n (%)	20 (32,3)
Рост, см	156,5 (6,6)
Вес, кг	66,0 (13,4)
ИМТ, кг/м ²	26,9 (4,9)



Рисунок 1 — Средние значения Т-критерия ШБК и поясничного отдела позвоночника у пациентов на момент включения в исследование

В процессе денситометрического исследования выявлены более низкие значения Т-критерия в поясничном отделе позвоночника (-3,5), чем в области ШБК (-2,3). Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе пациентов уровень потери прочности костной ткани трабекулярного строения превышает уровень потери компактного вещества. Данная картина больше характерна для остеопороза, связанного с дефицитом эстрогенов, или постменопаузального остеопороза. Тем не менее часть женщин, включенных в исследование, имели в анамнезе заболевания, потенциально связанные с развитием вторичного остеопороза. При анкетировании пациенток выявлено, что 6 (9,7 %) из них страдали сахарным диабетом 2 типа, 7

(11,3 %) указывали на наличие язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и 5 (8,1 %) имели ревматоидный артрит. До назначения лечения алендроновой кислотой 36 (58,1 %) пациенток ранее принимали препараты кальция и витамин Д, однако значимых различий средних показателей МПК поясничного отдела позвоночника и ПОБ на момент включения выявлено не было ($t = 0,89$; $p = 0,375$ и $t = 0,23$; $p = 0,823$ соответственно). После назначенного лечения препаратами алендроновой кислоты в дозе 70 мг 1 раз в неделю проведено повторное денситометрическое исследование на одном и том же оборудовании через 12 месяцев. Результаты сравнительного анализа представлены на рисунке 2.

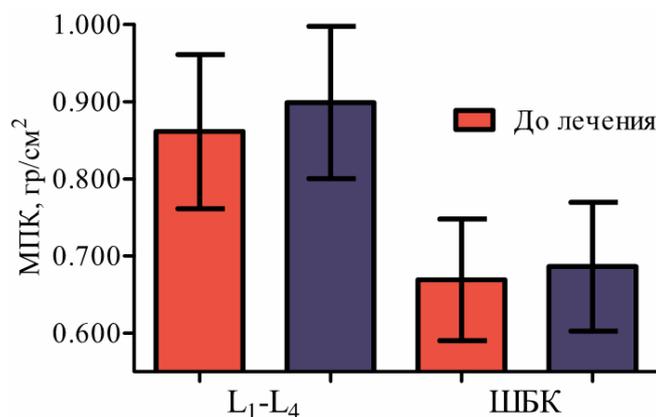


Рисунок 2 — Динамика абсолютных значений минеральной плотности костной ткани ШБК и поясничного отдела позвоночника на фоне лечения препаратами алендроновой кислоты

При проведении попарного сравнения средних значений зависимых выборок выявлено статистически значимое увеличение абсолютного значения МПК на фоне лечения в течение 12 месяцев в поясничном отделе позвоночника ($t = 10,3$; $p < 0,001$), в шейке бедренной кости ($t = 4,7$; $p < 0,001$) и в проксимальном отделе бедра ($t = 4,4$; $p < 0,001$).

В исследование были включены пациентки различного возраста, что может оказывать влияние на эффективность антиостеопоротической терапии. Одной из причин недостаточного эффекта лечения является низкий уровень комплаенса и приверженности в возрастной группе старше 70 лет. В проведенных ранее исследованиях было показано, что в возрасте старше 70 лет вероятность досрочного прекращения лечения составляет 1,14 (95 % ДИ

1,02–1,27) в сравнении с группой контроля [5]. С целью изучения влияния возраста на величину прироста МПК на фоне терапии алендроновой кислотой в рамках данного исследования все пациентки с остеопорозом были разделены на 3 возрастные группы. В 1-ю группу вошли женщины в возрасте от 50 до 60 лет ($n = 20/32,3$ %), во 2-ю — от 60 до 70 лет ($n = 18/29,0$ %) и 3-ю группу составили пациентки в возрасте 70 лет и старше ($n = 24/38,7$ %). Показатели МПК в каждой из них имели характер нормального распределения. Для доказательства выдвинутой гипотезы применен метод ковариационного анализа, где в качестве переменной отклика оценивалась динамика прироста (%) МПК позвоночника в разных возрастных группах с учетом изначального (базального) уровня МПК L_1-L_4 (таблица 2).

Таблица 2 — Оценка влияния возраста пациентов на динамику МПК L_1-L_4 (%) с учетом исходного значения МПК до начала терапии

Источник	Сумма квадратов типа III	dF	Средний квадрат	F	p	ω^2
Скорректированная модель	112,725 ^a	3	37,575	3,360	0,025	0,148
Intercept	172,668	1	172,668	15,442	0,000	0,210
МПК L_1-L_4 исходн.	84,001	1	84,001	7,512	0,008	0,115
Возрастные группы	17,802	2	8,901	0,796	0,456	0,027
Ошибка	648,549	58	11,182			
Всего	2031,307	62				
Скорректированный итог	761,274	61				

Примечание. ^a — R квадрат = 0,148 (скорректированный R квадрат = 0,104)

Согласно полученным результатам, назначение алендроновой кислоты пациентам с остеопорозом приводит к увеличению МПК поясничного отдела позвоночника независимо от возраста ($F = 0,796$; $p = 0,456$). В то же время начальный уровень МПК L_1-L_4 оказывает статистически значимое влияние на конечный результат прироста ($F = 7,512$; $p = 0,008$), но эффект воздействия ковариаты не превышает 11,5 %.

В клинической практике денситометрическая оценка эффективности лечения определяется по динамике Z-критерия. В отличие от T-критерия,

который применяется исключительно для диагностики остеопороза, в основе расчета Z-критерия лежит сравнение результатов денситометрического исследования конкретного пациента со средними значениями МПК пациентов соответствующего возраста (сверстников). Таким образом, при изменении Z-критерия в динамике на фоне интервенции учитывается также изменение возраста пациента. В таблице 3 представлены результаты сравнительного анализа изменения Z-критерия по 5 зонам денситометрического исследования у пациентов на фоне лечения.

Таблица 3 — Показатели различий Z-критерия поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедра у пациентов с остеопорозом на фоне лечения препаратами алендроновой кислоты

Показатель	Среднее значение различий	ДИ 95 % разности средних		Значимость различий, p
		-95 %	+95 %	
Z-критерий L_1-L_4	-0,35	-0,43	-0,27	< 0,001
Z-критерий правой ШБК	-0,22	-0,42	-0,02	0,036
Z-критерий левой ШБК	-0,27	-0,39	-0,14	< 0,001
Z-критерий ПЮБ справа	-0,21	-0,31	-0,11	< 0,001
Z-критерий ПЮБ слева	-0,20	-0,32	-0,08	0,002

Как видно из данных таблицы 3, во всех исследуемых зонах позвоночника и проксимально-

го отдела бедра получено значимое увеличение показателей Z-критерия с учетом достоверно-

го интервала. Таким образом, Z-критерий может применяться в клинической практике для оценки индивидуальной эффективности назначения препаратов алендроновой кислоты. Тем не менее основным показателем положительного эффекта антиостеопоротического лечения является дина-

мическое увеличение МПК в процентном выражении от исходного значения. Очень важно учитывать динамику изменения МПК не только в поясничном отделе позвоночника, но и в ПОБ с обязательным акцентом на ШБК. Полученные результаты представлены на рисунке 3.

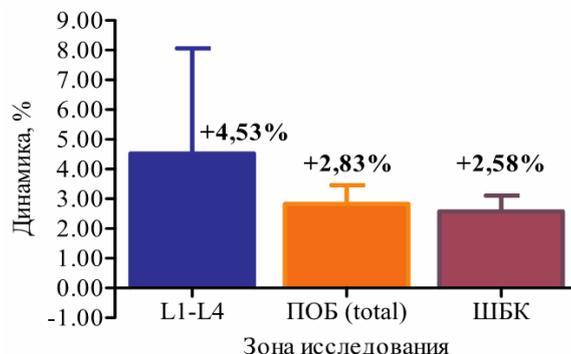


Рисунок 3 — Эффективность годового применения препаратов алендроновой кислоты у пациентов с остеопорозом по данным изменения показателей МПК в динамике

Наибольший эффект увеличения МПК на фоне лечения достигнут в поясничном отделе позвоночника (95 % ДИ 3,63–5,42), где процессы костного метаболизма протекают наиболее активно. Однако сопротивляемость кости перелому во многом обусловлена прочностью компактного вещества. Согласно полученным данным, через 12 месяцев лечения препаратами алендроновой кислоты достигнуто увеличение МПК шейки бедренной кости (95 % ДИ 1,53–3,64) и ПОБ (95 % ДИ 1,55–4,10), которые представлены в основном компактным веществом. Полученные результаты можно считать статистически значимыми, так как нижний доверительный интервал процента

прироста МПК превышает допустимую ошибку денситометрического метода исследования. Основным критерием для назначения бисфосфонатов является инструментально верифицированный остеопороз. Зачастую этот диагноз выставляется поздно и пациент на момент назначения лекарственной терапии уже имеет в анамнезе низкотравматический перелом. В рамках данного научного проекта в группу исследования было включено 20 (32,3 %) пациентов, которые ранее перенесли перелом предплечья, позвонков или ПОБ. Результаты сравнительного анализа прироста МПК в различных отделах скелета в зависимости от наличия перелома в анамнезе представлены на рисунке 4.

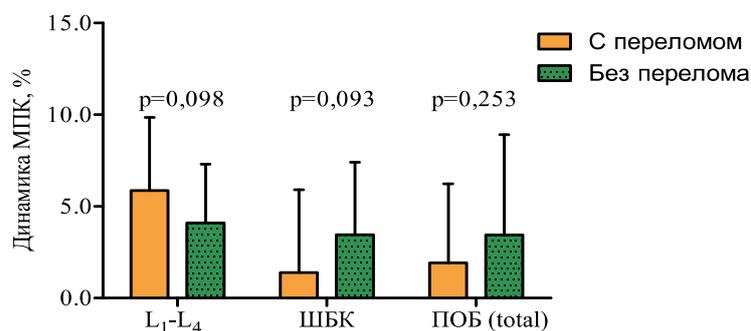


Рисунок 4 — Показатели динамики МПК (%) на фоне терапии алендроновой кислотой у пациентов с остеопорозом в зависимости от наличия переломов в анамнезе

В результате проведенного статистического анализа данных установлено, что степень увеличения МПК у пациентов с переломами в анамнезе и без переломов значимо не различалась. Таким образом, назначение препаратов алендроновой кислоты одинаково эффективно

у пациентов, независимо от наличия переломов в анамнезе.

Выводы

1. Применение генерических препаратов алендроновой кислоты в течение 12 месяцев является эффективным способом увеличения МПК в

поясничном отделе позвоночника (+4,53 %), проксимальном отделе бедра (+2,83 %) и в шейке бедренной кости (+2,58 %).

2. Увеличение МПК поясничного отдела позвоночника на фоне терапии алендроновой кислотой не зависит от возраста пациента ($F = 0,796$; $p = 0,456$), однако в некоторой степени определяется начальным уровнем МПК L_1-L_4 ($F = 7,512$; $p = 0,008$).

3. Наличие у пациента с остеопорозом перелома в анамнезе не оказывает влияние на эффективность антиостеопоротического действия препаратов алендроновой кислоты.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Reszka, A. A. Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action / A. A. Reszka, G. A. Rodan // *Mini Rev Med Chem*. — 2004. — Vol. 4. — P. 711–719.
2. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women / H. G. Bone [et al.] // *N. Engl. J. Med*. — 2004. — Vol. 350. — P. 1189–1199.
3. Kanis, J. A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk / J. A. Kanis // *Lancet*. — 2002. — Vol. 359, № 9321. — P. 1929–1936.
4. Levis, S. Bone densitometry: clinical considerations / S. Levis, R. Altman // *J. Arthritis Rheum*. — 1998. — Vol. 41, № 4. — P. 577–587.
5. Anti-osteoporotic therapy in Denmark — predictors and demographics of poor refill compliance and poor persistence / C. Hansen [et al.] // *Osteoporos Int*. — 2012. — [Epub ahead of print].

Поступила 01.02.2013

УДК:616.12-008.3-089.163:616089.5-036.12

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПРЕМЕДИКАЦИИ

¹В. В. Вершинин, ¹Н. И. Сергеенко, ²И. А. Худяков

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельская городская клиническая больница № 3

В данной статье представлены результаты оценки показателей variability сердечного ритма у 50 пациентов в предоперационном периоде с применением различных методов премедикации. Обнаружен разнонаправленный характер действия диазепама, включенного в премедикацию.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, премедикация.

DYNAMICS OF HEART RATE VARIABILITY IN THE PREOPERATIVE PERIOD USING VARIOUS METHODS OF PREMEDICATION

¹V. V. Vershinin, ¹N. I. Sergeyenko, ²I. A. Hudyakov

¹Gomel State Medical University

²Gomel Municipal Clinical Hospital № 3

This article presents the results of assessment of heart rate variability in 50 patients in the preoperative period with the use of different methods of premedication. The study revealed the multidirectional nature of Diazepam included in the premedication.

Key words: heart rate variability, premedication.

Введение

С учетом современной концепции анестезии назначение премедикации считают обязательным. При ее проведении применяется определенная комбинация лекарственных средств для создания психоэмоционального покоя, нейровегетативной стабилизации, снижения реакции на внешние раздражители, уменьшения секреции желез, обеспечения оптимальных условий для проявления действия анестетиков, профилактики аллергических реакций [1, 2]. В связи с этим разработка объективных способов распознавания адекватной и неадекватной премедикации продолжает оставаться актуальной проблемой [3].

Стрессовое эмоциональное состояние пациента с вовлечением вегетативной нервной системы (ВНС), применение препаратов, пря-

мо или опосредованно влияющих на отделы ВНС, быстро меняющаяся функциональная активность ВНС — все это свидетельствует об актуальности изучения функциональной активности ВНС в анестезиологии и интенсивной терапии [4].

Важным аспектом в исследовании ВНС является выбор метода [5]. В настоящее время наиболее признанным методом определения вегетативного баланса и изучения взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов ВНС является математический анализ variability сердечного ритма (ВСР) [6].

Цель исследования

Проведение сравнительного анализа показателей ВСР в предоперационном периоде с применением различных методов премедикации.

Материал и методы

Обследовано 50 пациентов (18 мужчин и 32 женщины) в возрасте от 21 до 55 лет с варикозным расширением вен, риск по ASA-1 и по AAA-1, оперированных в плановом порядке. Измерение показателей ВСП для определения вегетативного тонуса проводили накануне операции и через 30 минут после премедикации.

Для премедикации использовали следующие комбинации: атропин (0,01 мг/кг) + димедрол (0,3 мг/кг); атропин (0,01 мг/кг) + димедрол (0,3 мг/кг) + диазепам (10 мг).

Исследования ВСП проводили на аппарате ЮМ-300Р (Украина). Для анализа использовали показатели, рекомендованные в качестве международных стандартов Рабочей группой Европейского общества и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (1996 г.), а также параметры кардиоинтервалографии (КИГ) и рассчитываемые на их основе индексы [7].

Анализировались следующие временные показатели ВСП: (RRNN) средняя длительность нормальных интервалов RR, (SDNN) стандартное отклонение величин NN-интервалов, квадратный корень из разброса NN, (RMSSD) квадратный корень средних квадратов разницы между смежными RR-интервалами, (pNN50) процент интервалов смежных NN, отличающихся более чем на 50 мс.

Среди показателей спектрального (частотного) анализа оценивались TP (мс²) — общая спектральная мощность ВСП как суммарный абсолютный уровень активности регуляторных систем; VLF (мс²) — очень низкая составляющая спектра, предположительно отображает центральный эрготропный вклад; LF (мс²) — низкочастотный компонент спектра, характеризует симпатическую активность; LF norm (%) — низкочастотный спектр в нормализованных единицах, трактуемый как относительный вклад LF-компонента в пропорции к общей мощности за вычетом VLF-компонента; HF (мс²) — высокочастотная составляющая спектра, соответствует уровню активности парасимпатического звена регуляции; HF norm (%) — высокочастотный компонент спектра в нормализованных единицах, относящегося к относительному вкладу HF-компонента в пропорции к общей мощности за вычетом VLF-компонента; LF/HF — соотношение низко- и высокочастотного компонентов спектра.

Использовались следующие показатели КИГ: амплитуда моды — процент кардиоинтервалов RR, соответствующий значению моды (АМо); вариационный размах — разность между длительностью наибольшего и наименьшего RR-интервала (ВР) и рассчитываемые на их основе индексы, предложенные Р. М. Баевским, нашед-

шие широкое применение для оценки процессов регуляции и степени адаптации сердечно-сосудистой системы к агрессивным факторам: ИВР — индекс вегетативного равновесия; ПАПР — показатель адекватности процессов регуляции; ИН — индекс напряжения регуляторных систем.

Время экспозиции, используемое для получения результатов математического анализа ВСП у каждого пациента, составляло 5 мин. Анализ ВСП на коротких участках ЭКГ исключает влияние на деятельность синусового узла различной физической и психологической активности в течение суток, циркадных изменений, а также позволяет стандартизировать условия регистрации ЭКГ, что упрощает интерпретацию полученного результата [8].

Исследование проходило в 2 этапа. На 1-м этапе всех пациентов разделили на 2 группы в зависимости от исходного вегетативного тонуса, который определяли по вегетативному индексу (ВИ). ВИ указывает на вегетативную направленность в конкретной ситуации — преобладание пара- или симпатотонии [9]. Значение с положительным знаком означает преобладание симпатотонии, с отрицательным — парасимпатотонии [10]. В 1-ю группу (симпатотоники) вошли 18 человек, во 2-ю (ваготоники) — 32 человека.

На 2-м этапе в каждой из групп мы выделили подгруппы: пациенты, в премедикацию которым был назначен диазепам и пациенты с премедикацией без диазепама. Далее проводили анализ показателей ВСП в динамике у каждой из подгрупп.

Результаты обработаны статистически с использованием электронных пакетов анализа «Statistica», 6.1. С учетом результатов проверки на нормальность распределения использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Результаты выражали как медиана (Me) и интерквартильный размах (25; 75 %). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как видно из данных таблицы 1, введение различных комбинаций премедикации пациентам двух подгрупп способствовало изменению функциональной активности ВНС, а именно смещению вегетативного тонуса в сторону симпатотонии.

Согласно литературным данным [11], преобладание симпатотонии может быть: 1) при снижении функциональной активности парасимпатического отдела; 2) при снижении активности парасимпатического отдела и повышении симпатического; 3) при увеличении функциональной активности пара- и симпатического отделов с преимущественным повышением симпатического; 4) при повышении активности только симпатического отдела.

Таблица 1 — Параметры ВСП у пациентов с исходным преобладанием симпатического тонуса

Параметры ВСП	Без диазепама (n = 8)		С диазепамом (n = 10)	
	до премедикации	после премедикации	до премедикации	после премедикации
ВИ	6,97 (2,43; 12,5)	10,71 (7,60; 20,45)	6,19 (4,25; 6,97)	8,48 (4,76; 11,11)
RRNN	692,0 (656,0; 834,0)	587,0 (524,0; 788,0)*	756,5 (721,0; 792,0)	638,0 (631; 670)*
SDNN	32,85 (27,50; 54,02)	19,70 (17,90; 27,74)*	37,21 (22,65; 50,05)	21,96 (14,28; 34,33)
RMSSD	24,60 (16,95; 31,25)	13,23 (9,99; 18,72)*	21,95 (19,69; 24,41)	10,28 (7,51; 21,2)
pNN50	2,04 (1,08; 2,09)	0,08 (0,02; 1,02)*	1,57 (1,08; 2,07)	0,05 (0,02; 0,08)*
Mo	750,0 (550,0; 850,0)	550,0 (500,0; 750,0)*	725 (650; 750)	600,0 (600; 650)*
A Mo	42,0 (34,0; 54,0)	62,0 (50,0; 72,0)*	50 (46; 54)	69,5 (64; 84)*
BP	300,0 (150,0; 350,0)	100,0 (50,0; 150,0)*	175 (150; 200)	100,0 (25,1; 75,1)
ИВР	4,430 (3,930; 4,780)	4,970 (4,320; 5,120)	4,48 (4,19; 4,645)	5,122 (4,725; 5,29)*
ПАПР	0,093 (0,075; 0,155)	0,135 (0,096; 0,18)	0,089 (0,007; 0,111)	0,238 (0,193; 0,458)*
ИН	0,0034 (0,0029; 0,004)	0,004 (0,0034; 0,005)*	0,0031 (0,003; 0,0035)	0,0041 (0,0039; 0,0043)*
VLF	96,73 (47,61; 180,08)	70,59 (22, 11; 157,17)	47,46 (20,64; 11,06)	33,09 (5,79; 52,34)*
LF	169,56 (60,71; 267,66)	26,11 (15,94; 179,78)	90,27 (78,51; 131,13)	54,02 (13,21; 96,86)
HF	51,49 (29,97; 98,16)	7,44 (2,47; 41,30)*	24,54 (21,49; 32,7)	5,70 (1,88; 22,93)
LF/HF	2,726 (2,412; 3,379)	4,479 (2,212; 5,213)	3,575 (3,151; 5,039)	5,843 (3; 97,76)
LFn	49,65 (30,49; 58,66)	54,07 (29,89; 74,97)	59,67 (34,14; 63,2)	54,32 (18,95; 74,33)
HFn	17,88 (9,25; 23,14)	7,09 (4,26; 22,22)	12,91 (8,99; 19,52)	8,34 (4,31; 23,7)
TP	385,75 (217,5; 1113,05)	312,69 (50,75; 412,31)	285,72 (166,16; 353,93)	120,40 (23,16; 637,35)

* Различия значимы при сравнении групп до и после премедикации ($p < 0,05$).

У симпатотоников в подгруппе без диазепама достоверно снижались следующие показатели: RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50, Mo, BP, HF. А такие показатели, как, A Mo и ИН достоверно увеличивались.

Как правило, уменьшение SDNN связывают с усилением симпатической регуляции [12]. Чем ниже значение RMSSD, тем активнее звено симпатической регуляции. Уменьшение pNN50 свидетельствует о снижении преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим. Снижение HF указывает на смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела за счет снижения парасимпатического влияния. Увеличение ИН, характеризующего активность механизмов симпатической регуляции, связывают с усилением активности симпатической регуляции.

Таким образом, полученные данные можно расценить как снижение функциональной активности парасимпатического отдела и повышение симпатической активности ВНС. Снижение парасимпатической активности происходит за счет холинолитического действия атропина, который блокирует вагусное влияние, а увеличение симпатического влияния происходит за счет стрессовой составляющей.

Согласно литературным данным, в условиях стресса (эмоциональный, операционный и т. д.) активируются 2 отдела ВНС [5, 13]. У людей с исходным преобладанием симпатического отдела ВНС при стрессе происходит усиление симпатической активности, вагусное влияние нивелируется усиленным симпатическим. Что касается парасимпатиков, то активация сразу

2-х отделов приводит к усилению вагусного влияния, а симпатическое влияние сглаживается усилением парасимпатического влияния.

У симпатотоников в подгруппе с диазепамом достоверно снижались следующие показатели: RRNN, pNN50, Mo. А показатели A Mo, ИН, ИВР, который определяет соотношение симпатической и парасимпатической регуляции сердечной деятельности, и ПАПР, который отражает соответствие между уровнем функционирования синусового узла и симпатической активностью, достоверно увеличивались.

Эти изменения показателей ВСП можно также расценить как снижение функциональной активности парасимпатического и усиление симпатического отдела ВНС.

Снижение парасимпатической активности и усиление симпатической в подгруппе с диазепамом происходит также за счет холинолитического действия атропина и стрессового компонента. Однако снижения такого показателя, как HF, достоверно указывающего на смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического звена регуляции, были не значимы [14]. Также снижение показателей общей вариабельности SDNN и RMSSD, указывающих на усиление симпатотонуса, были не значимы. Согласно литературным данным, в условиях предоперационного периода у пациентов с менее выраженным преобладанием парасимпатического звена нервной регуляции диазепам проявляет транквилизирующе-седативный эффект, а у пациентов с более выраженным преобладанием парасимпатического звена регуляции в указанных условиях диазе-

пам проявляет транквилизирующе-активирующий эффект [15]. Эти данные подтвердились и в нашем исследовании.

Такой показатель частотного анализа, как VLF, тесно связанный с психоэмоциональным напряжением и функциональным состоянием ко-

ры головного мозга, согласно литературным данным [6], при введении диазепама, обладающего транквилизирующим и седативным эффектами, снижался у симпатотоников в подгруппе с диазепамом. Это указывает на снижение эмоционального напряжения у пациентов в данной группе.

Таблица 2 — Параметры ВСР у пациентов с исходным преобладанием вагатонуса

Параметры ВСР	Без диазепама (n = 14)		С диазепамом (n = 18)	
	до премедикации	после премедикации	до премедикации	после премедикации
ВИ	-25,00 (-40,62; -12,9)	-10,43 (-28,78; 0)*	-32,37 (-36,97; -15,62)	-16,26 (-25; -0,42)*
RRNN	907 (834; 1006)	832 (734; 894)*	934,0 (864; 964)	751 (696; 830)*
SDNN	45,22 (31,2; 70,02)	29,1 (14,6; 39,8)*	58,19 (45,19; 69,51)	35,11 (22,71; 43,01)*
RMSSD	56,94 (29,97; 93,34)	30,07 (18,67; 52,85)*	42,56 (27,53; 65,05)	18,68 (13,84; 23,24)*
pNN50	11,06 (2,07; 21,08)	3,03 (0,08; 5,09)*	6,51 (2,53; 14,05)	1,02 (0,08; 1,57)*
Mo	850 (750; 950)	800 (750; 850)*	950 (850; 975)	750 (675; 800)*
A Mo	30,5 (25; 35)	49 (33; 54)*	33 (31,5; 38)	57 (39; 70,5)*
BP	500 (350; 900)	250 (150; 350)*	375 (250; 1050)	175 (125; 225)*
ИВР	3,803 (3,355; 4,125)	4,240 (3,86; 4,88)*	4,055 (3,872; 4,25)	4,757 (4,192; 5,125)*
ПАПР	0,068 (0,053; 0,008)	0,097 (0,067; 0,165)*	0,074 (0,041; 0,083)	0,112 (0,007; 0,155)*
ИН	0,0020 (0,0019; 0,002)	0,0026 (0,0022; 0,003)*	0,0022 (0,0021; 0,003)	0,0030 (0,0029; 0,0035)*
VLF	198,61 (74,14; 368,92)	125,54 (40,72; 322,55)	249,57 (153,43; 394,41)	53,9 (32,3; 103,09)*
LF	377,64 (126,12; 755,3)	85,31 (52,77; 495,82)	191,10 (143,09; 310,53)	51,07 (23,23; 90,89)*
HF	225,05 (63,53; 705,3)	61,77 (31,04; 160,56)*	94,67 (69,24; 226,36)	13,28 (7,19; 38,92)*
LF/HF	1,212 (0,597; 1,985)	2,487 (0,923; 4,242)*	1,472 (1,17; 1,688)	2,767 (2,23; 3,225)*
LFn	32,18 (19,5; 44,7)	28,92 (19,7; 48,2)	46,44 (34,93; 51,66)	42,14 (24,66; 62,08)
HFn	28,96 (11,69; 41,41)	17,10 (6,99; 38)	29,7 (18,81; 42,92)	15,24 (10,03; 20,7)
TP	1429,9 (731,72; 2881,86)	482,40 (162,55; 2339,6)	683,98 (582,42; 1128,37)	207,38 (118,14; 244,94)*

* Различия значимы при сравнении групп до и после премедикации ($p < 0,05$).

Как видно из данных таблицы 2, введение различных комбинаций премедикации пациентам двух подгрупп способствовало изменению функциональной активности ВНС. Также как и в группе симпатотоников вегетативный тонус смещается в сторону симпатотонии.

В подгруппе без диазепама достоверно снижались следующие показатели: ВИ, RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50, Mo, BP, HF. А показатели A Mo, ИВР, ПАПР, LF/HF и ИН достоверно увеличивались.

Снижение показателей общей вариабельности можно расценить как усиление симпатической составляющей, а снижение HF указывает на смещение вегетативного баланса в сторону симпатотонии за счет снижения парасимпатического влияния.

Увеличение ИН, ИВР, ПАПР и A Mo характеризует усиление активности симпатической регуляции.

Также увеличение отношения LF/HF можно расценить как увеличение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Все эти изменения могут свидетельствовать о снижении влияния парасимпатического отдела и повышении влияния симпатического отдела.

В подгруппе с диазепамом достоверно снижались следующие показатели: ВИ, RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50, Mo, BP, LF, TP. А такие показатели, как A Mo, ИВР, ПАПР, LF/HF и ИН достоверно увеличивались.

Показатель общей мощности TP на фоне премедикации с диазепамом снижался достоверно. Согласно литературным данным, симпатическая активация сопровождается снижением общей мощности, тогда как при вагусной стимуляции наблюдается ее повышение [6]. Увеличение LF свидетельствует об активности симпатической компоненты.

Эти изменения, как и в подгруппе без диазепама также свидетельствуют о снижении влияния парасимпатического отдела и повышении влияния симпатического отдела.

Однако смещение вегетативного тонуса в сторону симпатотонии более выражено. Это можно расценить как транквилизирующе-активирующий эффект диазепама.

Выводы

1. В условиях предоперационного периода у пациентов с выраженным преобладанием симпатического звена нервной регуляции диазепама проявляет транквилизирующе-седативный эффект.

2. У пациентов с выраженным преобладанием парасимпатического звена регуляции в указанных условиях диазепам проявляет транквилизирующе-активирующее действие.

3. Назначение диазепама в премедикацию как пациентам с преобладанием симпатического, так и пациентам с преобладанием парасимпатического отделов вегетативной нервной системы оказывает положительное влияние на психоэмоциональный статус в предоперационном периоде, что способствует стабилизации симпатовагусного дисбаланса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Вейн, А. В.* Вегетососудистая дистония / А. В. Вейн, А. Д. Соловьева, О. А. Колосова. — М.: Медицина, 1981. — 320 с.
2. *Рябыкина, Г. В.* Вариабельность ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. — М.: Оверлей, 2001. — 200 с.
3. *Осипова, Н. А.* Оценка эффекта наркотических, анальгетических и психотропных средств в клинической анестезиологии / Н. А. Осипова. — Л.: Медицина, 1988. — 256 с.
4. *Юрченко, С. А.* Показатели корреляции результатов, полученных при исследовании функциональной активности вегетативной нервной системы традиционными методами и математическим анализом вариабельности сердечного ритма / С. А. Юрченко, Н. И. Сергеев, Л. В. Тихонова // *Новости хирургии.* — 2010. — Т. 18, № 1. — С. 80–89.
5. *Ноздрачев, А. Д.* Современные способы оценки функционального состояния автономной (вегетативной) нервной системы / А. Д. Ноздрачев, Ю. В. Щербатых // *Физиология человека.* — 2001. — Т. 27, № 6. — С. 95–101.
6. *Баевский, Р. М.* Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика / Р. М. Баевский //

Клиническая информатика и телемедицина. — 2004. — № 1. — С. 54–64.

7. *Баевский, Р. М.* Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкая. — М.: Наука, 1984. — 222 с.

8. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use; Tasc Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Tasc Force listed in the Appendix) // *Eur. Heart J.* — 1996. — Vol. 17. — P. 354–381.

9. *Соловьева, А. Д.* Методы исследования вегетативной нервной системы. Заболевания вегетативной нервной системы: руководство для врачей / А. Д. Соловьева, А. Б. Данилов; под ред. А. М. Вейна. — М.: Медицина, 1991. — 284 с.

10. *Волчков, В. А.* Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии / В. А. Волчков, Ю. Д. Игнатов, В. И. Страшнов. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 320 с.

11. *Кассиль, Г. Н.* Вегетативное регулирование гомеостаза внутренней среды / Г. Н. Кассиль // *Физиология вегетативной нервной системы.* — Л.: Наука, 1981. — С. 536–572.

12. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Метод. рекомендации / Р. М. Баевский [и др.] // *Вестник аритмологии.* — 2001. — № 4 — С. 65–87.

13. *Сергеев, Н. И.* Функциональные взаимоотношения отделов вегетативной нервной системы в условиях общей анестезии / Н. И. Сергеев. — Витебск, 2009. — 236 с.

14. *Баевский, Р. М.* Научно-теоретические основы использования анализа вариабельности сердечного ритма для оценки степени напряжения регуляторных систем организма / Р. М. Баевский // *Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI вв.: тез. Междунар. симп.* — М., 1999. — С. 116–119.

15. *Сергеев, Н. И.* Функциональная активность вегетативной нервной системы и уровень гормонов гипоталамуса у пациентов в предоперационном периоде / Н. И. Сергеев, С. А. Юрченко // *Новости хирургии.* — 2011. — Т. 19, № 1. — С. 82–87.

Поступила 17.01.2013

УДК 616.36-004-02:616.36-002.2-002.6-091

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИППОКАМПА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

¹А. М. Майбогин, ²М. К. Недзьведь

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Течение хронической HCV-инфекции зачастую сочетается с различными психоневрологическими нарушениями, отличающимися от таковых при других заболеваниях печени. Представлены результаты морфологического исследования гиппокампа при циррозе печени в исходе хронического вирусного гепатита С. Обнаружены морфологические изменения, характерные для хронического воспалительного процесса, в ряде случаев — с морфологическими признаками обострения, что может обуславливать психоневрологические нарушения у соответствующих пациентов.

Ключевые слова: вирус гепатита С, гиппокамп, морфология.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF HYPPOCAMPUS IN PATIENTS WITH HCV VIRAL LIVER CIRRHOSIS

¹A. M. Maybogin, ²M. K. Nedzvedz

¹Gomel State Medical University

²Belorussian State Medical University, Minsk

The course of chronic HCV-infection is often associated with different psychiatric and neurological disorders different from those in other liver diseases. The article presents the results of the morphologic study of hippocampus in patients with HCV viral liver cirrhosis. It revealed the morphological changes typical for chronic inflammatory process in a number of cases with morphological signs of exacerbation, which can call forth the psychoneurological disorders in the patients.

Key words: hepatitis C virus, hippocampus, morphology.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 2–3 % мирового населения (примерно 180 млн. человек) инфицированы вирусом гепатита С (HCV) и 250 тыс. человек (из них 86 тыс. человек в Европе) ежегодно умирают в связи с заболеваниями, связанными с этой инфекцией. В 50–75 % случаев у инфицированных развивается хронический гепатит С, причем из-за медленного и малосимптомного течения болезни многие пациенты даже не знают о факте своего инфицирования. У 20 % инфицированных в течение 15–20 лет развивается цирроз печени, у 1–4 % больных вирусным циррозом развивается гепатоцеллюлярная карцинома [1–5].

Хроническая инфекция, вызываемая вирусом гепатита С, может ассоциироваться с рядом внепеченочных проявлений с поражением различных органов и систем. Несмотря на то, что HCV является в первую очередь гепатотропным, в литературных источниках все чаще встречаются данные о том, что этот вирус является непосредственной причиной различных расстройств в центральной и периферической нервной системе. Это согласуется с полученными в последнее время данными об участках внепеченочной репликации HCV, в том числе в ткани головного мозга [6–12]. На сегодняшний день доказана возможность репликации HCV в ткани головного мозга и предложены возможные механизмы нейроинвазии: проникновение вируса со спинномозговой жидкостью в перивентрикулярной зоне вследствие особенностей гематоэнцефалического барьера этой области, а также проникновение по механизму «троянского коня». При этом вирус проникает в головной мозг в моноцитах, происходящих из костного мозга, которые в дальнейшем трансформируются в клетки микроглии, что и обуславливает вторичное распространение HCV в мозге [3–5, 7, 11, 12]. Также к настоящему времени определен клеточный субстрат вирусной нейроинвазии в головном мозге, представленный клетками CD68 (микроглия/макрофаги мозга), астроцитами и клетками эндотелия в составе гематоэнцефалического барьера. Это в свою очередь является теоретической предпосылкой изучения возможных структурных и функциональных проявлений хронической HCV-инфекции в центральной нервной системе [3–9, 12].

Считается, что хроническая HCV-инфекция морфологически проявляется в головном мозге в виде воспалительно-дистрофических и дисциркуляторных изменений. Среди них: острый и прогрессирующий диссеминированный энцефаломиелит, лейкоэнцефалопатия, мелкоочаговая демиелинизация, криоглобулинемический васкулит, выраженная в разной степени церебральная ишемия, нарушения кровообращения,

включая внутримозговые кровоизлияния, микроинфаркты в коре и среднем мозге, выпадение нейронов, фокальные изменения нейронов и клеток глии, очаговая и диффузная лимфоцитарная инфильтрация, асептический лептоменингит. Указанные изменения наблюдаются в различных отделах головного мозга с преимущественной локализацией в коре и белом веществе лобной, затылочной, височной долей, в базальных ядрах, стриопаллидарной системе, мозжечке и стволе мозга [3–5, 7, 8, 12]. Это подтверждается исследованиями с использованием метода магнитно-резонансной спектроскопии, которыми были установлены значительные нарушения метаболизма нейромедиаторов в указанных отделах, проявлявшиеся значительным повышением отношения холин/креатин в белом веществе долей и базальных ядрах и снижением отношения N-ацетиласпартат/креатин в коре лобной, затылочной и теменной долей. Данные изменения связывают с вирусным поражением клеток микроглии, приводящим к изменению их метаболической активности; что в свою очередь способствует вторичному поражению нейронов по механизму эксайтотоксичности, морфологическим эквивалентом которого являются различные дистрофические изменения и выпадение нейронов, нарушение процессов аутофагии, апоптоз. Указанные изменения играют определенную роль в развитии психоневрологических расстройств, наблюдаемых при хронической HCV-инфекции. В то же время связанные с ней морфологические изменения головного мозга не зависят от изменений в печени [5, 7, 8].

Однако на данный момент остается неясным, вызываются ли вышеуказанные изменения непосредственным влиянием вируса на клетки мозга либо возникают в ответ на иммунные и метаболические нарушения ЦНС [5, 7–9]. Еще менее изученными остаются механизмы возникновения и развития этих изменений.

Течению различных форм хронической HCV-инфекции характерна определенная психоневрологическая симптоматика, частыми проявлениями которой являются периферическая нейропатия, нарушения качества жизни, слабость, депрессивные расстройства. Причем указанные симптомы у соответствующих пациентов проявляются в большей степени, чем при других страданиях печени [1–5, 7, 8].

Чаще всего, однако, при HCV-инфекции наблюдаются когнитивные нарушения [5, 7, 8]. Гиппокамп, являясь ключевой структурой лимбической системы, играет важную роль в осуществлении когнитивных функций. Он входит в гиппокамповую формацию, включающую помимо него зубчатую фасцию, субiculum, пресубiculum и энторинальную кору.

Собственно гиппокамп (или аммонов рог) представляет собой плотную ленту клеток, тянущуюся в передне-заднем направлении вдоль медиальной стенки нижнего рога бокового желудочка мозга. Основные нервные клетки гиппокампа представлены пирамидными нейронами и полиморфными клетками, большинство из которых являются вставочными нейронами с отростками, не выходящими за пределы гиппокампа. Для понимания роли гиппокампа в деятельности мозга важно подчеркнуть, что он имеет мощные связи с ассоциативной корой. Неокортикально-лимбические проекции от отдельных сенсорных областей коры дублируются связями от высших областей конвергенции всех модальностей (нижнетеменная область и верхняя часть верхней височной извилины в задней части полушарий, а также фронтоорбитальная кора, аркуатная борозда и лобные полюса в передней их части). Считают, что задние ассоциативные и конвергентные области связаны с гнозисом, то есть «объективным» приемом внешней информации, ее обработкой и хранением, тогда как префронтальные области — не только с праксисом, но и с субъективным отношением к внешней информации, к собственным действиям и их результатам. Такая двусторонняя связь этих областей с лимбической системой необходима для нормального функционирования системы фиксации нового опыта и воспроизведения старого. Таким образом, гиппокамп является структурой, играющей большую роль в осуществлении когнитивных функций. В связи с этим он привлекает внимание исследователей в случаях развития заболеваний, для которых характерно наличие когнитивного дефицита. А поскольку его структура и функциональная организация достаточно хорошо изучены, это позволяет приблизиться к установлению параллелей между клиническими проявлениями болезни и его патологией [12]. Однако морфологические особенности поражения гиппокампа при хронической HCV-инфекции остаются неизученными.

Цель исследования

Изучение морфологических изменений гиппокампа при циррозе печени в исходе хронического гепатита С.

Материал и методы исследования

Проведено морфологическое исследование структур гиппокампа в 16 наблюдениях (10 мужчин и 6 женщин в возрасте от 30 до 59 лет, умерших от цирроза печени в исходе хрониче-

ского вирусного гепатита С). Все образцы предварительно были подвергнуты нейрогистологическому исследованию для исключения признаков болезни Альцгеймера, паркинсонизма или сосудистых заболеваний, а также герпетической инфекции. Гиппокамп исследовали на серийных срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, на миелин по Клюверу-Баррера, крезилвиолетом по Нисслию; также применяли окраску MSB на фибрин и коллагеновые волокна и метод серебрения по Миягава-Александровской для изучения особенностей глиального компонента. Морфологически в гистологических препаратах оценивали изменения всех структур гиппокампа: зубчатой фасции и пяти полей аммонова рога (H₁–H₅). Вирусная (HCV) природа заболевания во всех случаях подтверждалась иммуногистохимическим методом. Это исследование осуществляли на срезах толщиной 3–4 мкм с готовых парафиновых блоков, содержащих исследуемые образцы ткани с использованием полимерно-пероксидазного метода по стандартной методике с использованием первичных антител к HCV [13].

Результаты и обсуждение

В 12 наблюдениях заболевание протекало с клиническими признаками энцефалопатического синдрома. Во всех случаях, несмотря на внезапное и быстрое развитие смертельных осложнений, в головном мозге обнаружены признаки хронического воспалительного процесса.

При морфологическом анализе учитывали наличие и частоту следующих морфологических изменений: склероз мягкой мозговой оболочки, интрацеребральный периваскулярный склероз с облитерацией пространств Вирхова-Робена, очаговая и диффузная круглоклеточная инфильтрация, выпадение нейронов, сателлитоз, пролиферация фибробластов и эндотелия кровеносных сосудов, пролиферация микро- и макроглии, клеточный и волокнистый глиоз, демиелинизация и фрагментация осевых цилиндров, периваскулярные кровоизлияния, наличие гемосидероза, кальцификатов и некрозов. При визуальном осмотре на аутопсии морфологические изменения гиппокампа выявлены не были.

Микроскопическое исследование гиппокампа в 16 наблюдениях цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С выявило ряд определенных морфологических признаков, в том числе и хронический воспалительный процесс (таблица 1).

Таблица 1 — Микроскопические изменения в гиппокампе

Морфологический признак	Кол-во наблюдений (n = 16)	% от n
Выпадение нейронов	16	100,0
Круглоклеточная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками	12	75,0
Периваскулярный склероз	7	43,75

Окончание таблицы 1

Морфологический признак	Кол-во наблюдений (n = 16)	% от n
Пролиферация эндотелия сосудов	10	62,5
Склероз	1	6,25
Кальцификаты	4	25,0
Кисты	1	6,25
Гемосидероз	2	12,5
Глиоз:		
— волокнистый	3	18,75
— клеточный	14	87,5

Во всех наблюдениях обнаружено выпадение нейронов не только в коре поля H_2 , что характерно для эпилепсии, но и в области H_1 и H_3 . Выпадения носили мелкоочаговый характер, отмечалась пролиферация клеток глии. В полях H_4 и H_5 значительного уменьшения количества нервных клеток не отмечено. Вокруг сохранившихся клеток определялись признаки сателлитоза и нейронаофагии. При этом определялись выраженные в различной степени дистрофические изменения сохранившихся нейронов по типу сморщивания либо набухания. Периваскулярные круглоклеточные инфильтраты отмечены в 75 % случаев и определялись преимущественно в белом веществе гиппокампа (рисунок 1). В 37,7 % наблюдений инфильтраты носили очаговый характер. В 2-х

случаях среди клеток инфильтрата располагались гемосидерофаги. Указанные изменения сопровождалась клеточным глиозом в виде очаговой пролиферации астроцитов. Только в 1 наблюдении (мужчина 59 лет) в белом веществе гиппокампа выявлен небольшой очажок разрастания соединительной ткани. В 4 наблюдениях определялись мелкоглыбчатые и периваскулярные кальцификаты, а также признаки периваскулярного склероза. Последний морфологический признак отмечен еще в 3 наблюдениях (рисунок 2). Обращали на себя внимание изменения сосудов по типу периваскулярного склероза, наблюдавшегося в 43,5 % случаев, а также пролиферация эндотелия сосудов, отмеченная в 62,5 % наблюдений (рисунок 3).

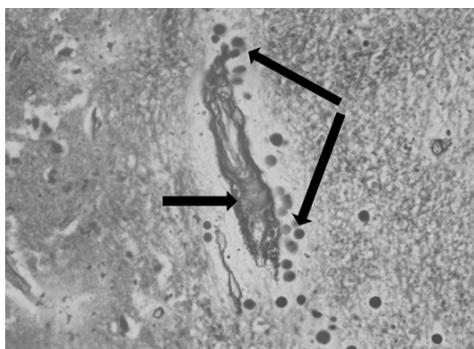


Рисунок 1 — Гиппокамп. В белом веществе склероз сосуда и периваскулярный круглоклеточный инфильтрат (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

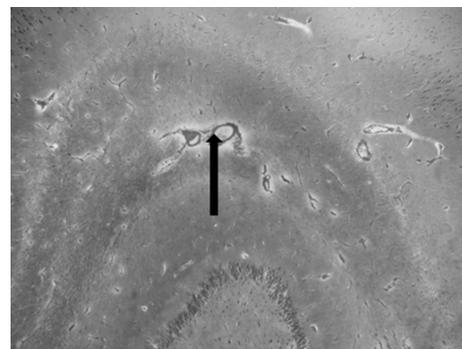


Рисунок 2 – Гиппокамп. Периваскулярный склероз в молекулярном слое полей H_2 и H_3 аммонова рога (указано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

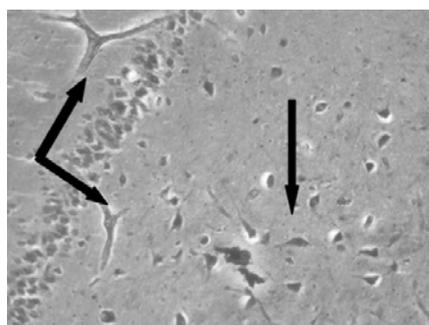


Рисунок 3 — Гиппокамп. Увеличение числа капилляров, пролиферация эндотелия микрососудов, очаговое выпадение нейронов зубчатой фасции в проекции поля H_2 . Дистрофия и перичеллюлярный отек клеток полиморфного слоя (указано стрелками). Окраска серебром по Мягави-Александровской. Увеличение $\times 400$

Наряду с изменениями, характерными для хронического воспалительного процесса, в гиппокампе имелись признаки, указывающие на обострение заболевания (таблица 2).

Таблица 2 — Морфологические признаки обострения в гиппокампе

Морфологический признак	Количество (n = 16)	%
Энцефаломалиция	5	31,25
Некрозы	2	12,5
Демиелинизация	11	68,7
Фрагментация осевых цилиндров	7	43,7

Мелкие некрозы также обнаруживались лишь в 2 наблюдениях, при этом они локализовались в молекулярном слое аммонова рога. По периферии таких некрозов имела место пролиферация клеток глии и круглоклеточная инфильтрация (рисунок 4). Периваскулярная

энцефаломалиция обнаружена в 5 случаях, что составило 31,25 % наблюдений. В 68,7 % случаев выявлены признаки демиелинизации по ходу проводящих путей, которые в 47,3 % наблюдений сопровождались фрагментацией осевых цилиндров.

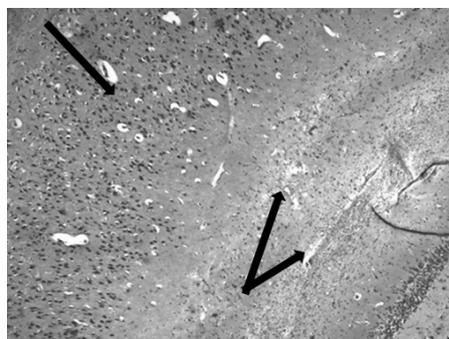


Рисунок 4 — Гиппокамп. Дистрофические изменения, выпадение нейронов и реактивная глиальная реакция в поле H₂ аммонова рога. Очаг колликативного некроза и ламинарный очаг деструкции с пролиферацией лимфоидных и глиальных клеток в молекулярном слое аммонова рога (указано стрелками). Окраска: люксол быстрый голубой по Клюверу-Баррера. Увеличение x200

Выводы

Таким образом, во всех аутопсийных наблюдениях головного мозга при циррозе печени в исходе хронического вирусного гепатита С обнаруживаются морфологические изменения гиппокампа, характерные для хронического воспалительного процесса. Среди них: выпадение нейронов различных полей аммонова рога и зубчатой фасции, сопровождающееся воспалительными и склеротическими изменениями в соответствующих отделах. В некоторых случаях, однако, выявлены признаки обострения процесса, наиболее частыми из которых являлись демиелинизация, фрагментация осевых цилиндров и энцефаломалиция. Наблюдаемые изменения согласуются с данными научных публикаций об изменениях в головном мозге при хронической HCV-инфекции и могут являться морфологическим субстратом развития психоневрологических нарушений у соответствующей категории больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов В и С / О. Л. Арямкина [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2006. — № 1. — С. 6–8.

2. Майбогин, А. М. Морфологические изменения в головном мозге у больных вирусным гепатитом С / А. М. Майбогин // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 1. — С. 36–38.

3. Майбогин, А. М. Идентификация клеточного морфологического субстрата при инвазии головного мозга вирусом гепатита С / А. М. Майбогин, М. К. Недзьведь // Проблемы патоморфологической диагностики современных инфекций и других заболеваний: сб. науч. ст. II Съезда патологоанатомов Респ. Беларусь, Гомель, 26–27 мая 2011 г. / Гом. гос. мед. ун-т; редкол.: А. Н. Лызилов [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2011. — С. 150–154.

4. Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection / D. M. Forton [et al.] // J. Viral. Hepat. — 2003. — Vol. 10. — P. 81–86.

5. Detection of hepatitis C virus sequences in brain tissue obtained in recurrent hepatitis C after liver transplantation / H. E. Vargas [et al.] // Liver Transpl. — 2002. — Vol. 8. — P. 1014–1019.

6. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus / D. M. Forton [et al.] // Lancet. — 2006. — Vol. 358. — P. 38–39.

7. Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy / K. Weissenborn [et al.] // J. Hepatol. — 2004. — Vol. 41. — P. 845–851.

8. Hepatitis C virus populations in the plasma, peripheral blood mononuclear cells, and cerebrospinal fluid of HIV/hepatitis C virus co-infected patients / S. Bagaglio [et al.] // AIDS. — 2005. — Vol. 19. — P. 151–165.

9. Identification of Unique Hepatitis C Virus Quasispecies in the Central Nervous System and Comparative Analysis of Internal Translational Efficiency of Brain, Liver, and Serum Variants / D. M. Forton [et al.] // Journal of Virology. — 2004. — Vol. 78. — P. 5170–5183.

10. Pornpun, Vivithanaporn. Hepatitis C Virus Core Protein Induces Neuroimmune Activation and Potentiates Human Immunodeficiency Virus-1 Neurotoxicity / PornpunVivithanaporn // PLoS ONE

[Electronic resource]. — San Francisco, 2010. — Mode of access: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0012856>. — Date of access: 10.04.2011.

11. Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication / M. J. Radkowski [et al.] // *J. Virol.* — 2002. — Vol. 76. — P. 600–608.

12. Коломеец, Н. С. Патология гиппокампа при шизофрении / Н. С. Коломеец // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* — 2007. — Т. 107, № 12. — С. 103–114.

13. Immunohistochemical Detection of HCV in Nerves and Muscles of Patients with HCV Associated Peripheral Neuropathy and Myositis / L. K. Younis [et al.] // *International Journal of Health Sciences.* — 2007. — Vol. 1. — P. 195–202.

Поступила 18.02.2013

УДК [616.12-008:616.441-008.61-089]:616.839-071
ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА ПРИ ДИФФУЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ ЧЕРЕЗ ТРИ МЕСЯЦА ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ

Е. В. Цитко, А. В. Коротаев, Е. П. Науменко, С. В. Кудласевич

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

Целью исследования являлось изучение вегетативной регуляции сердечной деятельности и оценка структурно-функциональных характеристик сердца при диффузном токсическом зобе в раннем послеоперационном периоде на фоне заместительной терапии левотироксином. Обследовано 102 пациента с диффузным токсическим зобом через три месяца после тотальной тиреоидэктомии в возрасте от 18 до 55 лет. По исходному вегетативному балансу обследованные разделены на 3 группы (симпатикотония, эйтония, парасимпатикотония). Установлена нормализация общей вариабельности сердечного ритма, частоты сердечных сокращений, в первую очередь, за счет снижения симпатических влияний на деятельность сердца у 36,3 % пациентов через 3 месяца после операции при компенсации послеоперационного гипотиреоза на фоне заместительной терапии левотироксином. При нарушениях вегетативной регуляции сердечного ритма на фоне динамически изменяющегося тиреоидного статуса до и после тиреоидэктомии структурно-функциональных изменений сердца, а также аритмий не установлено. Пациенты с вегетативным равновесием до операции не имели нарушений вегетативной регуляции сердечной деятельности после тиреоидэктомии.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, вариабельность сердечного ритма, диффузный токсический зоб.

FEATURES OF VEGETATIVE REGULATION AND STRUCTURAL FUNCTIONAL PARAMETERS OF HEART IN DIFFUSION TOXIC CRAW THREE MONTHS LATER AFTER THYREOIDECTIONIA

E. V. Tsitko, A. V. Korotayev, E. P. Naumenko, S. V. Kudlasevich

Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The aim of research was to study vegetative regulation of heart function and to assess structural functional characteristics of heart in diffusion toxic craw at the early postoperative period associated with replaceable Levothyroxine therapy. 102 patients aged 18–55 with diffusion toxic craw were examined three months later after total thyroidectionia. According to the initial vegetative balance, the examined were divided into 3 groups (sympathicotonia, eitonina, parasymphaticotonia). The study determined the general heart rate variability, frequency of heartbeats, first of all, at the expense of decrease in sympathetic effect on heart function in 36.3 % patients 3 months after the operation in compensation of postoperative hypothyroidism associated with replaceable Levothyroxine therapy. Neither disturbances of vegetative regulation of heart rate associated with dynamically changing thyroid status before and after thyroidectionia of structurally functional changes of heart, nor arrhythmia were not revealed. The patients with vegetative balance before the operation had no disturbances of vegetative regulation of heart function after thyroidectionia.

Key words: vegetative nervous system, heart rate variability, diffusion toxic craw.

Введение

Одной из главных мишеней, подверженной влиянию дефицита тиреоидных гормонов, является сердечно-сосудистая система (ССС), что приводит к ближайшим и отдаленным осложнениям при заболеваниях щитовидной железы (ЩЖ), в том числе и при диффузном токсическом зобе (ДТЗ) [1, 2]. Недостаточное со-

держание гормонов ЩЖ является причиной нарушения сердечного ритма и проводимости, диастолической дисфункции миокарда и сердечной недостаточности, образования выпота в полости перикарда (Л. И. Левина, 1989; Л. В. Гаркунова, 2004; Н. А. Петунина, 2007; S. Mohr-Kahaly, 1996; W. Bluhm et al., 1999; V. Trivieri et al., 2006). Изучению особенностей вегета-

тивной регуляции сердечного ритма как доклинического критерия миокардиальной дисфункции после тотальной тиреоидэктомии у пациентов с ДТЗ посвящены единичные исследования. Комплексная оценка изменений вегетативной регуляции сердечной деятельности, а также структурно-функциональных характеристик сердца позволит определить патогенетически обоснованный подход к наблюдению и обеспечит своевременную коррекцию лечения пациентов после струмэктомии.

Цель работы

Изучить особенности вегетативной регуляции сердечной деятельности и структурно-функциональных характеристик сердца при ДТЗ через 3 месяца после тиреоидэктомии.

Материал и методы

Исследование проведено на базе терапевтического отделения и отделения функциональной диагностики государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Через 3 месяца после тотальной тиреоидэктомии, выполненной в условиях отделения эндокринной и реконструктивной хирургии, обследовано 102 пациента с ДТЗ в возрасте 18–55 лет, средний возраст женщин — 36 лет (95 % ДИ [34; 41]), мужчин — 40 лет (95 % ДИ [33; 44]). Кон-

трольная группа представлена 30 практически здоровыми добровольцами из числа медицинских работников государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Средний возраст лиц контрольной группы — 40 лет (95 % ДИ [37; 44]) (таблица 1).

Таким образом, все пациенты были трудоспособного возраста. Статистически значимых различий по возрасту ($p = 0,082$) и полу ($\chi^2 = 4,460$; $p = 0,216$) у пациентов основной группы и группы контроля не выявлено.

С целью изучения особенностей вегетативной регуляции сердечной деятельности проведен анализ вегетативного статуса в динамике через 3 месяца после струмэктомии на фоне заместительной терапии левотироксином. До тиреоидэктомии все пациенты ($n = 102$) на основании параметров variability сердечного ритма (BCP) были разделены на 3 группы по исходному вегетативному балансу: 1а группа — симпатикотония, 2а — эйтония, 3а — парасимпатикотония. В основу деления положены пять показателей временного анализа BCP (SDNN, SDANN, SDANNi, rMSSD, pNN50) [6]. Через 3 месяца после удаления ЩЖ на фоне заместительной терапии левотироксином проведена оценка уровня тиреоидных гормонов (таблица 2).

Таблица 1 — Клиническая характеристика групп наблюдения

Показатели	Всего, $n = 102$	1а группа, $n = 37$	2а группа, $n = 35$	3а группа, $n = 30$	Контроль, $n = 30$
Возраст, лет	45 [33; 47]	42 [35; 46]	45 [42; 50]	41 [39; 52]	40 [37; 44]
Возраст женщин, лет	36 [34; 41]	40 [35; 47]	34 [34; 43]	41 [35; 49]	40 [36; 44]
Возраст мужчин, лет	40 [33; 44]	44 [33; 53]	45 [39; 51]	42 [39; 51]	39 [33; 44]

Таблица 2 — Анализ тиреоидного статуса и заместительной терапии при ДТЗ через 3 месяца после струмэктомии

Показатели	1а группа, $n = 37$	2а группа, $n = 35$	3а группа, $n = 30$	Контроль, $n = 30$	p
	1	2	3	4	
Уровень ТТГ, ММЕ/л	2,100 [1,300; 5,100]	2,500 [0,980; 4,600]	1,970 [0,900; 4,820]	1,470 [1,050; 1,870]	$p = 0,309$
Уровень св.Т4, пмоль/л	14,400 [12,400; 15,300]	13,900 [12,900; 16,300]	12,100 [13,300; 16,200]	12,800 [11,400; 13,600]	$p = 0,499$
Суточная доза левотироксина, мкг/кг*сутки	1,449 [1,342; 1,560]	1,387 [1,284; 1,491]	1,347 [1,261; 1,434]	—	$p = 0,327$

Примечание. ТТГ — тиреотропный гормон гипофиза, св. Т4 — свободный тироксин.

Через 12–14 недель на фоне приема левотироксина в суточной дозе 1,387 мкг/кг (95 % ДИ [1,284; 1,491]) у пациентов 2а группы и 1,347 мкг/кг (95 % ДИ [0,261; 1,434]) в группе 3а уровень ТТГ составил 2,500 ММЕ/л (95 % ДИ [0,980; 4,600]) и 1,970 ММЕ/л (95 % ДИ [0,900; 4,820]) соответственно, что характеризует компенсацию послеоперационного гипотиреоза.

Среднесуточная дозировка левотироксина у лиц, вошедших в 1а группу, была увеличена с 1,308 мкг/кг (95 % ДИ [1,201; 1,415]) до 1,449 мкг/кг (95 % ДИ [1,342; 1,560]) ($p = 0,010$), показатель ТТГ у пациентов 1а группы составил 2,100 ММЕ/л (95 % ДИ [1,300; 5,100]), что указывает на компенсацию послеоперационного гипотиреоза через 3 месяца после удаления ЩЖ.

Уровень тиреоидных гормонов определяли с использованием иммуноферментного анализатора «ARCHITECT с8000» (Abbot, США), референтными значениями считались для ТТГ 0,35–4,94 ММЕ/л, для св. Т4 9,0–19,0 пмоль/л. Структурно-функциональные характеристики сердца оценивали с помощью эхокардиографического исследования на ультразвуковой системе «VIVID 3 EXPERT» (GE Healthcare, США) с использованием датчика M5S-D с частотой 1,5–4,5 МГц. Исследование проводили по стандартной методике из парастернального и верхушечного доступов с последующим измерением трех основных позиций и характера трансклапанного кровотока в М- и В-режимах [4]. Исследование вегетативного состояния выполняли с использованием многофункциональной кардиологической станции CS-200 (Schiller, Швейцария) со стандартным программным обеспечением, позволяющим анализировать показатели ВСР, как наиболее чувствительной методики оценки тонуса вегетативной нервной системы (ВНС) [5].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica», 6.0 (StatSoft, USA). Нормальность распределения оценивали

при помощи W-теста Шапиро-Уилка. Оценка различий между двумя связанными выборками проводилась с использованием T-критерия Вилкоксона. Множественные сравнения трех независимых групп и более осуществляли с помощью статистической процедуры ANOVA с использованием критерия Краскела-Уоллиса, а затем — попарное сравнение с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для нормально распределенных признаков данные представлены в виде среднего значения (M) ± стандартное отклонение (SD) и в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25 %; 75 %) для признаков, распределение которых отлично от нормального [3]. Доверительный интервал [95 % ДИ] — интервал значений признака, с 95 % вероятностью включающий истинное значение данного параметра во всей генеральной совокупности. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка вегетативной регуляции сердечной деятельности выполнена через 3 месяца после операции, а также проанализирована динамика вегетативного статуса до и после тиреоидэктомии. Характеристика показателей вегетативной регуляции сердечной деятельности представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Анализ вегетативной регуляции сердечного ритма через 12–14 недель после тиреоидэктомии

Показатели	1а группа, n = 37	2а группа, n = 35	3а группа, n = 30	Контроль, n = 30	p
	1	2	3	4	
SDNN, мс	105 [101; 118]	119 [109; 130]	149 [134; 164]	146 [137; 155]	$p_{1-2} = 0,033$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,057$ $p_{2-3} = 0,006$ $p_{2-4} = 0,869$ $p_{3-4} = 0,024$
SDANN, мс	87 [81; 93]	93 [82; 108]	109 [97; 121]	126 [115; 137]	$p_{1-2} = 0,076$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,010$ $p_{2-3} = 0,034$ $p_{2-4} = 0,252$ $p_{3-4} = 0,535$
SDNNidx	54 [52; 59]	61 [55; 69]	73 [67; 95]	53 [49; 57]	$p_{1-2} = 0,037$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,026$ $p_{2-3} = 0,007$ $p_{2-4} = 0,937$ $p_{3-4} = 0,009$
rMSSD, мс	35 [29; 43]	40 [35; 45]	66 [45; 71]	27 [26; 29]	$p_{1-2} = 0,157$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,217$ $p_{2-3} = 0,005$ $p_{2-4} = 0,942$ $p_{3-4} = 0,007$
pNN50, %	5,0 [3,6; 5,8]	10,6 [8,1; 14,3]	21,6 [18,2; 31,0]	9,5 [5,9; 14,8]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,013$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{2-4} = 0,502$ $p_{3-4} < 0,001$

Примечание. SDNN — среднееквадратичное отклонение длительности нормальных интервалов R-R; SDANN — показатель стабильности вариабельности ритма сердца; SDNNidx — среднее значение сигмы R-R по всем 5-минутным участкам записи ЭКГ; rMSSD — корень квадратный из суммы квадратных разностей последовательных пар интервалов R-R; pNN50 — процент пар последовательных интервалов R-R, различающихся более чем на 50 мс

Как следует из представленных результатов, у пациентов, включенных во 2а группу, через 3 месяца после операции сохранен вегетативный баланс, показатели ВСР не имели отличий с группой контроля: SDNN 119 мс (95 % ДИ [109; 130]) во 2а группе, в контроле — 146 мс (95 % ДИ [137; 155]) ($p = 0,869$); SDANN 93 мс (95 % ДИ [82; 108]) и SDANN 126 мс (95 % ДИ

[115; 137]) соответственно во 2а и контрольной группах ($p = 0,252$). Также пациенты, вошедшие во 2а группу, сопоставимы с контролем по SDANNidx, rMSSD и pNN50 % ($p = 0,937$, $p = 0,942$, $p = 0,502$ соответственно). В группе 2а значимой динамики показателей вегетативной регуляции сердечной деятельности относительно преоперационного уровня не отмечено (таблица 4).

Таблица 4 — Динамика показателей ВСР через 12–14 недель у пациентов с вегетативным равновесием до операции

Показатель	До операции	Через 3 месяца	p
SDNN, мс	121 ± 23	119 (104; 138)	0,971
SDANN, мс	96 ± 23	93 (79; 111)	0,856
SDNNidx	56 (50; 63)	61 (52; 74)	0,101
rMSSD, мс	39 (34; 47)	40 (33; 50)	0,724
pNN50, %	9,4 (7,4; 13,2)	21,6 (13,9; 34,4)	0,731

Вегетативная регуляция сердечного ритма у пациентов 2а группы имела сбалансированное влияние симпатического и парасимпатического отделов ВНС на деятельность сердца до удаления ЩЖ. Выраженных изменений вегетативного баланса через 3 месяца после операции

на фоне заместительной терапии левотироксин у пациентов 2а группы не установлено.

Пациенты с низкой ВСР до операции характеризовались наличием положительной динамики ряда параметров вегетативной регуляции после тиреоидэктомии (таблица 5).

Таблица 5 — Динамика показателей ВСР через 12–14 недель у пациентов с симпатикотонией до операции

Показатель	До операции	Через 3 месяца	Динамика показателя
SDNN, мс	84 ± 19	105 (96; 121)	+25,0 % ($p < 0,001$)
SDANN, мс	69 ± 18	87 ± 17	+26,1 % ($p < 0,001$)
SDNNidx	41 ± 11	54 (47; 62)	+31,7 % ($p < 0,001$)
rMSSD, мс	24 (17; 30)	35 (27; 49)	+45,8 % ($p < 0,001$)
pNN50, %	1,7 (0,6; 3,5)	5,0 (3,1; 7,3)	+194,1 % ($p < 0,001$)

Как видно из представленных данных, значимая динамика установлена по всем показателям ВСР. Через 3 месяца у пациентов 1а группы показатель общей вариабельности составил 105 мс (95 % ДИ [101; 118]) и не имел отличий от группы контроля ($p = 0,057$). Таким образом, у пациентов с вегетативным дисбалансом до тиреоидэктомии на фоне компенсации послеоперационного гипотиреоза через 12–14 недель после операции установлена нормализация вегетативного баланса, в первую очередь за счет снижения симпатических влияний на деятельность ССС.

Анализ ЧСС установил, что через 3 месяца после операции средняя ЧСС у пациентов с низкой ВСР до операции составляла 74 уд./мин (95 % ДИ [71; 76]) и не имела отличий от ЧСС во 2а группе — 68 уд./мин (95 % ДИ [66; 72]) ($p = 0,080$), а также в 3а группе — 71 уд./мин (95 % ДИ [68; 74]) ($p = 0,196$). В 1а группе через 12–14 недель после тиреоидэктомии отмечена динамика ЧСС, характеризующаяся снижением средней ЧСС с 81 уд./мин (95 % ДИ [77; 85]) перед струмэктомией до 74 уд./мин (95 % ДИ [71; 76]) через 3 месяца после операции ($p < 0,001$) (таблица 6).

Таблица 6 — Анализ нарушений ритма сердца через 12–14 недель после струмэктомии

Показатели	1а группа, n = 37	2а группа, n = 35	3а группа, n = 30	Контроль, n = 30	p
	1	2	3	4	
ЧСС, уд./мин	74 [71; 76]	68 [66; 72]	71 [68; 74]	60 [58; 62]	$p_{1-2} = 0,080$ $p_{1-3} = 0,196$ $p_{1-4} = 0,011$ $p_{2-3} = 0,732$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,001$
Кол-во ЖЭ за 24 ч	0 [0; 1]	1 [0; 2]	1 [0; 5]	1 [0; 2]	$p = 0,582$
Кол-во ПЭ за 24 ч	4 [1; 6]	4 [1; 12]	2 [0; 9]	5 [2; 9]	$p = 0,893$
Эпизоды тахикардии	39 [21; 50]	42 [33; 51]	47 [27; 65]	30 [26; 35]	$p = 0,141$

Примечание. ЖЭ — желудочковые экстрасистолы; ПЭ — предсердные экстрасистолы.

Таким образом, через 3 месяца после тиреоидэктомии на фоне компенсированного гипотиреоза не установлено различий между группами по ЧСС, количеству эпизодов синусовой тахикардии, желудочковых и наджелудочковых экстрасистол.

Анализ структурно-функциональных характеристик сердца не установил различий

между группами. Однако отмечено увеличение ряда показателей в исследуемых группах по отношению к контролю, при этом средние значения показателей, характеризующие систолическую и диастолическую функцию миокарда, не выходили за пределы нормальных значений (таблица 7).

Таблица 7 — Структурно-функциональные показатели работы сердца через 12–14 недель после тиреоидэктомии

Показатели	1 группа, n = 37	2 группа, n = 35	3 группа, n = 30	Контроль, n = 30	p
	1	2	3	4	
ПЗР ЛП, мм	37,0 [35,0; 38,6]	38,3 [37,0; 39,7]	38,0 [35,0; 40,0]	32,4 [32,0; 35,5]	p ₁₋₂ = 0,079 p ₁₋₃ = 0,405 p ₁₋₄ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,519 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001
КДР ЛЖ, мм	50,3 [48,8; 51,9]	50,0 [49,0; 51,0]	51,4 [49,6; 53,3]	47,0 [44,0; 50,0]	p ₁₋₂ = 0,612 p ₁₋₃ = 0,203 p ₁₋₄ = 0,008 p ₂₋₃ = 0,090 p ₂₋₄ = 0,020 p ₃₋₄ = 0,001
КСР ЛЖ, мм	31,6 [30,3; 32,8]	31,0 [29,7; 32,1]	32,8 [31,0; 36,0]	29,3 [28,0; 30,6]	p ₁₋₂ = 0,620 p ₁₋₃ = 0,133 p ₁₋₄ = 0,013 p ₂₋₃ = 0,039 p ₂₋₄ = 0,055 p ₃₋₄ = 0,001
КДО ЛЖ, мл	123,0 [107,0; 130,0]	116,9 [108,9; 124,9]	126,9 [116,6; 137,3]	105,4 [97,1; 113,7]	p ₁₋₂ = 0,735 p ₁₋₃ = 0,194 p ₁₋₄ = 0,022 p ₂₋₃ = 0,090 p ₂₋₄ = 0,057 p ₃₋₄ = 0,002
КСО ЛЖ, мл	40,0 [38,0; 41,0]	37,7 [34,2; 41,1]	44,4 [39,2; 49,7]	33,6 [29,9; 37,4]	p ₁₋₂ = 0,467 p ₁₋₃ = 0,251 p ₁₋₄ = 0,026 p ₂₋₃ = 0,049 p ₂₋₄ = 0,097 p ₃₋₄ = 0,003
УО, мл	78,5 [71,4; 85,6]	78,0 [74,0; 85,0]	82,5 [76,2; 88,8]	72,4 [67,0; 77,8]	p = 0,131
ФВ, %	66,5 [64,9; 68,2]	67,5 [65,8; 69,2]	65,0 [62,0; 69,0]	68,5 [66,6; 70,4]	p = 0,334
МЖПд, мм	10,4 [9,8; 11,1]	11,3 [10,6; 12,0]	9,8 [9,0; 10,6]	9,3 [8,6; 9,9]	p ₁₋₂ = 0,203 p ₁₋₃ = 0,114 p ₁₋₄ = 0,029 p ₂₋₃ = 0,006 p ₂₋₄ = 0,002 p ₃₋₄ = 0,663
МЖПс, мм	13,0 [12,2; 13,8]	12,0 [12,0; 15,0]	11,8 [11,1; 12,6]	12,0 [11,0; 13,0]	p = 0,090
ЗСд, мм	9,8 [9,3; 10,3]	10,0 [9,0; 15,0]	9,2 [8,6; 9,9]	8,7 [8,1; 9,4]	p = 0,059
ЗСс, мм	13,5 [12,7; 14,4]	14,0 [12,7; 15,0]	13,9 [12,9; 15,0]	12,9 [11,7; 14,0]	p = 0,425
ММЛЖ, г	136,4 [123,4; 149,3]	152,4 [139,8; 165,0]	146,2 [134,3; 158,1]	140,9 [125,0; 156,9]	p = 0,244
ПЗР ПЖ, мм	21,9 [21,0; 22,9]	23,5 [22,4; 24,5]	22,3 [21,0; 23,6]	20,2 [19,3; 21,0]	p ₁₋₂ = 0,047 p ₁₋₃ = 0,743 p ₁₋₄ = 0,010 p ₂₋₃ = 0,234 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ = 0,017

Примечание. ПЗР ЛП — передне-задний размер левого предсердия; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка; УО — ударный объем; ФВ — фракция выброса; МЖПд — размер межжелудочковой перегородки в диастолу; МЖПс — размер межжелудочковой перегородки в систолу; ЗСд — размер задней стенки в диастолу; ЗСс — размер задней стенки в систолу; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ПЗР ПЖ — передне-задний размер правого желудочка.

Через 3 месяца после удаления ЩЖ на фоне компенсированного послеоперационного гипотиреоза структурно-функциональных изменений сердца установлено не было.

Изучение вегетативной регуляции сердечной деятельности при ДТЗ в динамике позволило установить особенности деятельности ССС при изменяющемся до и после операции тиреоидном статусе. Установлена нормализация показателя общей вариабельности (SDNN), а также выраженная положительная динамика параметров ВСР (SDANN, SDANN_{idx}, rMSSD, pNN50%), характеризующаяся снижением симпатических влияний на деятельность сердца при компенсации послеоперационного гипотиреоза у пациентов с исходной симпатикотонией. Анализ нарушений сердечного ритма и проводимости не установил отличий в исследуемых группах по количеству эпизодов синусовой тахикардии, желудочковых и наджелудочковых экстрасистол. Структурно-функциональных изменений сердца у пациентов с послеоперационным гипотиреозом выявлено не было. Через 3 месяца после тиреоидэктомии у лиц с исходным вегетативным равновесием нарушений вегетативной регуляции деятельности сердца после струмэктомии не установлено. При болезни Грейвса после удаления ЩЖ отмечена нормализация вегетативной регуляции сердечной деятельности на фоне компенсации гипотиреоза у пациентов с симпатикотонией до струмэктомии. Таким образом, в раннем послеоперационном периоде необходимо мониторинговое вегетативной регуляции сердечной деятельности, контроль ЧСС в первую очередь у пациентов с некомпенсированным гипотиреозом,

а также у лиц с низкой ВСР до струмэктомии для своевременной диагностики и коррекции вегетативной дисфункции.

Выводы

1. У 36,3 % пациентов через 3 месяца после операции при компенсации послеоперационного гипотиреоза на фоне заместительной терапии левотироксином установлена нормализация общей ВСР и ЧСС в первую очередь за счет снижения симпатических влияний на деятельность сердца.

2. При нарушениях вегетативной регуляции сердечного ритма на фоне динамически изменяющегося тиреоидного статуса до и после тиреоидэктомии структурно-функциональных изменений сердца, а также аритмий не установлено.

3. Пациенты с вегетативным равновесием до операции не имели нарушений вегетативной регуляции сердечной деятельности после тиреоидэктомии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Куренкова, И. Г. Особенности гемодинамики у больных с нарушением тиреоидного обмена с недостаточностью кровообращения / И. Г. Куренкова, В. В. Яковлев // VI Всероссийский съезд кардиологов : тез. докл. — М., 1999. — С. 85.
2. Петунина, Н. А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы / Н. А. Петунина // Фарматека. — 2007. — № 3. — С. 51–55.
3. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ Statistica 6.0 / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 305 с.
4. Шиллер, Н. Б. Клиническая эхокардиография / Н.Б. Шиллер, М. А. Осипов. — 2-е изд. — М.: Практика, 2005. — 344 с.
5. Goldberg, J. J. // Amer. J. Physiol. Heart Circul. Physiol. — 1999. — Vol. 276, № 4. — P. 1273–1280.
6. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. — 1996. — Vol. 93, № 5. — P. 1043–1065.

Поступила 18.04.2013

УДК[618.11-006.2:618-002]-071-08-036

ЭНДОКРИННЫЕ РАССТРОЙСТВА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ КИСТОЗНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ

¹О. В. Мурашко, ²О. К. Кулага

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

Цель исследования. Исследовать изменения эндокринного статуса, оценить эффективность патогенетического и этиологического лечения пациенток с КДОЯ в сочетании с воспалительными процессами гениталий.

Материалы и методы. В поликлинике ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» обследовано 92 пациентки (группа 1а) с кистозными опухолями яичников в возрасте от 18 до 44 лет. В план обследования вошло определение уровней половых гормонов на 5–8 и 16–25 дни менструального цикла, бактериологические посевы из цервикального канала, ПЦР диагностика урогенитальных инфекций (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*), УЗИ органов малого таза. Пациенткам проведено лечение, включающее антибактериальные препараты, антимикотические препараты, гепатопротекторы, энзимотерапию и пробиотики. Курс лечения составил от 14 до 21 дня. Контроль излеченности проводился через 2 месяца. При повторном обращении после лечения у 64 пациенток (группа 1б) были исследованы половые гормоны методом РИА, а также ПЦР диагностика выше перечисленных возбудителей и бактериологические посевы.

Результаты. В результате проведенных исследований выявлены изменения в уровнях половых гормонов. Выявлены снижения уровня тестостерона до лечения и значимое повышение после лечения. Возникает гормональная дисфункция, в результате которой формируется чередование ановуляторных циклов, что приводит к формированию бесплодия. Имеет место снижение содержания ФСГ в фолликулиновую фазу менструального цикла и увеличение ЛГ до лечения и соответственно изменения в соотношении ЛГ/ФСГ. Увеличение уровня ЛГ/ФСГ косвенно свидетельствуют о том, что КДОЯ развиваются на фоне нарушений соотношений ЛГ/ФСГ, и что в яичниках с доброкачественными кистозными образованиями имеют место такие опухолевидные процессы, как поликистоз. Культуральная диагностика позволила нам провести оценку видового состава и количества типичных форм микроорганизмов. Всего получено 92 образца, из них культуральное исследование было положительным в 72 случаях.

Заключение. Кистозные доброкачественные опухоли в большинстве случаев возникают на фоне воспалительных процессов гениталий, в сочетании с генитальными инфекциями и повышенной обсемененностью условно-патогенной микрофлорой. Увеличение соотношения ЛГ/ФСГ в фолликулиновую фазу и в лютеиновую фазу свидетельствует о том, что КДОЯ развиваются на фоне, и что в яичниках с доброкачественными кистозными образованиями выражен такой опухолевидный процесс как поликистоз. Высокий уровень соотношения ЛГ/ФСГ на фоне хронического воспаления приводит к снижению выработки тестостерона, что и является причиной нарушений менструального цикла при КДОЯ. Имеют место нарушения овуляции и как следствие бесплодие. Снижение соотношения гонадотропинов ЛГ/ФСГ в фолликулиновую фазу и в лютеиновую фазу после проведенного лечения, может служить одним из критериев его эффективности. Противовоспалительное лечение дает эффект при нарушениях менструального цикла и репродуктивной функции.

Ключевые слова: кистозные доброкачественные опухоли яичников (КДОЯ), воспалительные процессы гениталий, ановуляция, бесплодие, уровни гормонов, инфекции.

ENDOCRINE DISORDERS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH NON-MALIGNANT CYSTIC TUMORS OF OVARIES COMBINED WITH CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF REPRODUCTIVE ORGANS

¹O. V. Murashko, ²O. K. Kulaga

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

Aim of the study. To examine changes of the endocrine status, to evaluate the effectiveness of pathogenetic and etiologic treatment of patients with BCOT in combination with inflammatory processes of genitals.

Materials and methods. 92 patients (group 1a) with cystic ovarian tumors aged from 18 to 44 were examined in the polyclinic of Radiation research Center for Radiation Medicine and Human Ecology. The study plan included detection of sex hormones levels on days 5–8 and 16–25 of the menstrual cycle, bacteriological inoculation from the cervical canal, PCR diagnostics of urogenital infections (Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum), pelvic ultrasound. The patients were provided with treatment, including antibacterial and antifungal medicine, hepatoprotectors, enzymotherapy and probiotics. The course of the treatment ranged from 14 to 21 days. The follow-up control was done 2 months later. Sex hormones were studied in 64 patients (group 1b) by RIA method as well as PCR diagnostics of the causative agents listed above and bacteriological inoculation during follow-up visits.

Results. The studies revealed changes in the levels of sex hormones, in particular, a decrease of testosterone level before the treatment and a significant increase after the treatment. Hormone dysfunction appears, that causes alternation of anovulatory cycles, which leads to infertility. There is reduction of FSH in the follicular phase of the menstrual cycle and increase of LH before the treatment and, accordingly, changes in the ratio of LH/FSH. The increase of LH/FSH level indirectly is evident of BCOT development is related to LH/FSH ratio abnormalities, and that in patients with benign ovarian cysts reveal such tumor processes as cystic disease. The cultural diagnostics made it possible to assess the species composition and the number of typical forms of microorganisms. A total of 92 samples, of them 72 were positive in the cultural study.

Conclusion. Cystic benign tumors in most cases are associated with inflammatory processes in genitals, together with genital infections and increased semination by opportunistic microflora. The increase of the LH/FSH ratio in the follicular phase and the lutein phase is evident that BCOT development is related to them and that in the ovaries with benign cystic tumor-like formations occur such tumor processes as cystic disease. The high level of the LH/FSH ratio related to the chronic inflammation leads to decreased testosterone production, which causes menstrual disorders in BCOT. Ovulatory failure takes place and as a result infertility develops. Reduced ratio of LH/FSH gonadotrophins in the follicular phase and the lutein phase after the treatment can serve as a criterion for its effectiveness. Anti-inflammatory treatment has effect in disorders of the menstrual cycle and reproductive function.

Key words: benign cystic ovarian tumors (BCOT), inflammatory processes in genitals, anovulation, infertility, hormone levels, infections.

Введение

Кистозные доброкачественные опухоли яичников (КДОЯ) составляют 30 % среди всех

опухолей этой локализации. По данным различных авторов, их частота возрастает и за последние 10 лет увеличилась с 6–11 до 19–25 %

от числа всех опухолей половых органов [1, 2]. Особенности анатомического и гистологического строения яичников обуславливают морфологическое многообразие опухолей в этом органе. Кистозные доброкачественные опухоли яичников не обладают способностью к пролиферации и образуются в результате задержки или избыточного накопления жидкости в преформированных полостях [3]. В практическом отношении из опухолевидных образований яичников наибольшее значение имеют фолликулярные кисты (83 %), эндометриоидные (10 %), паровариальные (10 %), кисты желтого тела (5 %) [4]. Представляет особый интерес исследование роли эпидемиологических факторов, определяющих распространенность опухолей женских половых органов, изучение наследственности, образа жизни, перенесенных заболеваний, а также состояние гормонального, иммунологического, коагулопатического статусов [5]. В 90-х годах прошлого столетия активно изучалось состояние гормонального фона у женщин с опухолями яичников. Исследованиями В. Н. Запорожана (1997 г.) у 35 % больных репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями яичников отмечено снижение содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в плазме крови. По данным В. И. Кулакова (2005 г.), при КДОЯ возрастает экскреция эстрогенов с мочой в основном за счет эстрона и эстриола. Косвенным свидетельством гиперэстрогении служит высокая частота сочетания опухолей яичников с гиперпластическими процессами в эндометрии и молочных железах. КДОЯ не характеризуются явными гормональными изменениями, за исключением синдрома поликистозных яичников и гормонопродуцирующих опухолей [6]. Более скрупулезное и динамическое исследование позволяет говорить о наличии нарушений гормонального гомеостаза в виде абсолютной или относительной гиперэстрогении. Очень важным является то, что степень клеточных нарушений в разных функциональных кистах яичников различна. Одни из опухолей могут самостоятельно регрессировать, не утратили рецепторов к гормонам и отвечают на гормональное лечение, другие длительное время персистируют, утратили стероидные рецепторы и нечувствительны к гормонотерапии [6]. Одним из этиологических факторов в развитии КДОЯ является ассоциированная хламидийная, мико-, уреоплазменная и стафилококковая или колибациллярная инфекция, приводящая к воспалительным изменениям всех структурных компонентов яичника, что, в свою очередь, нарушает функцию яичников и приводит к гормональному дисбалансу [7]. На фоне воспалительных заболеваний ге-

ниталий возникают различные патологические изменения в эндокринной, иммунной, нервной и других системах женского организма, что может способствовать возникновению клеточных изменений и опухолевому росту [8]. Актуальным является изучение роли инфекционного агента и, как следствие, воспаления, на гормональный фон женщин с КДОЯ.

Цель исследований

Изучить изменения эндокринного статуса, оценить эффективность патогенетического и этиологического лечения пациенток с КДОЯ в сочетании с воспалительными процессами гениталий.

Материал и методы

Обследовано 92 пациентки на базе ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» г. Гомеля с доброкачественными кистозными опухолями и опухолевидными образованиями яичников, в возрасте от 18 до 44 лет за период с 11.01.2012 по 30.09.2012 гг. Длительность основного заболевания — от 2 месяцев до 6 лет. С целью подтверждения диагноза всем пациенткам проводили специальное гинекологическое исследование, УЗИ органов малого таза (трансвагинальным — 7,5 МГц и трансабдоминальным — 5 МГц датчиками) на аппарате «Logic 100». Протокол обследования также включал исследование половых гормонов по фазам менструального цикла, ПЦР-диагностику урогенитальных инфекций (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*), бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала, количественное определение АГ *Chlamydia trachomatis* иммуноферментным методом с флюорисцентной детекцией продуктов распада (VIDAS, bio Merieux, Франция). На основании проведенного обследования были диагностированы следующие виды КДОЯ: киста желтого тела — 22 пациентки (23,40 %), фолликулярная киста — 34 (36,17 %), эндометриоидная киста — 15 (15,95 %), поликистозные яичники — 23 (24,46 %). С целью изучения гормонального статуса был исследован исходный фон гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактин), стероидных гормонов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон, ДГЭА-С) на 5–8 и 16–25 дни менструального цикла. Исследование гормонов проводилось у 92 женщин (группа 1а) в образцах крови методом радиоиммунологического анализа (РИА) на базе радиоиммунной лаборатории ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». При этом использованы наборы реагентов иммунологической тест-системы ХО ПИ БОХ (УП «Хозрасчетное опытное производство института биоорганической химии Национальной Академии наук Беларуси», IMMUNOTECH, RIA DHEA sulfate, Чехия). Пациенткам было назначено консервативное лечение в зависимости от результатов микро-

биологического исследования. Лечение включало следующие группы лекарственных средств: препараты 5-нитроимидазолов, антибиотикотерапию (фторхинолоны, макролиды), антимикотические препараты, гепатопротекторы, энзимотерапию и пробиотики. Курс лечения составил от 14 до 21 дня. Контроль излеченности проводился через 2 месяца. При повторном обращении после лечения у 64 пациенток (группа 1б) были исследованы половые гормоны методом РИА, а также ПЦР-диагностика вышеперечисленных возбудителей и бактериологическое исследование. Каждой пациентке выполнено УЗИ малого таза после курса лечения. С целью контроля овуляции рекомендовано измерение базальной температуры и проведение тестов на овуляцию. У всех пациенток получено письменное информированное согласие.

Результаты клинических и лабораторных исследований выражены в размерности Международной системы единиц (СИ) и введены в базу данных. Статистическая обработка результатов исследований проведена с применением программы «Statistica», 6.0. При проведении статистического анализа для количественных данных первоначально определялся характер распределения (критерии Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка). Количественные признаки, не имеющие приближения нормального распределения, оценивали с использованием методов непараметрической статистики. Данные представлены в виде Me (25 и 75 квартили). Для признаков с параметрическим распределением данные представлены в виде среднего с доверительным интервалом (95 % ДИ). Различия в группах вычислены с помощью критерия Вилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Качественные признаки в группах сравнивали при выявлении критерия Фишера (с поправкой Йетса, χ^2). За

критический уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При осмотре и обследовании пациенток диагностирована следующая воспалительная патология: хронический сальпингофорит — 13 (14,1 %) случаев, хронический сальпингофорит с формированием гидросальпинксов — 2 (3,2 %), подострый сальпингофорит — 18 (19,5 %), хронический цервицит — 9 (9,8 %), эрозия шейки матки — 14 (15,2 %), вульвовагинит — 5 (5,4 %), дисбиоз влагалища — 2 (3,2 %). У 19 (20,7 %) пациенток имело место сочетание подострого сальпингофорита с цервицитом, у 7 (7,6 %) — с вульвовагинитом, у 3 (3,3 %) — с дисбиозом влагалища.

У обследованных женщин были выявлены: миома матки — у 5 (5,3 %), эндометриозная болезнь (аденомиоз, перитонеальный эндометриоз) — у 15 (15,9 %), гиперплазия эндометрия — у 7 (7,4 %) пациенток. Различные изменения менструального цикла (увеличение и (или) уменьшение продолжительности, интервала, количества теряемой крови) были зафиксированы у 41,5 % пациенток со всеми видами кист. Продолжительность менструального цикла в группе 1а составила 36,1 (95 % ДИ 32,9; 39,3) дня, а продолжительность менструации в той же группе — 5,5 (95 % ДИ 5,1; 5,9) дня. При изучении анамнеза было выявлено нарушение менструальной функции у 87 (92,5 %) пациенток, включающее вторичную аменорею — 2 (2,3 %), олигоменорею — 37 (42,5 %), опсоменорею — 4 (4,6 %), дисменорею — 17 (19,5 %), гиперменорею — 23 (26,4 %), меноррагии — 4 (4,6 %). Для эндометриозных кист было характерно наличие мажущих выделений до/после месячных — в 40,0 % случаев. Количество случаев нарушений менструального цикла до и после противовоспалительного лечения представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Нарушение менструального цикла у пациентов 1а и 1б групп с КДОЯ

Характер нарушений	Группа 1а, n = 92, абс., %	Группа 1б, n = 64, абс., %
Аменорея II	2 (2,3 %)	1 (1,56 %)
Олигоменорея	37 (42,5 %)	18 (28,12 %)
Опсоменорея	4 (4,6 %)	0
Гиперменорея	23 (26,4 %)	7 (10,93 %)*
Меноррагия	4 (4,6 %)	0
Дисменорея	17 (19,5 %)	9 (14,06 %)
Итого	87 (92,5 %)	35 (54,7 %)*

* Значимые различия в группах

Как видно из данных таблицы, имеются значимые различия нарушений менструального цикла в группах 1а и 1б ($\chi^2 = 32$, $p < 0,001$), в частности число случаев гиперменореи уменьшилось в группе 1б ($\chi^2 = 4,81$, $p = 0,028$) после проведенного лечения.

После проведенной терапии продолжительность менструального цикла в группе 1б составила 30,5 (95 % ДИ 27,8; 33,2) дня, продолжительность менструальных выделений — 5,21 (95 % ДИ 4,6; 5,8) дня. Болевой синдром присутствовал у большинства женщин с кист

тами — 78 (84,8 %). При эндометриозных, фолликулярных и кистах желтого тела боль была преимущественно тянуще-ноющего характера и локализовалась в низу живота. Область иррадиации болей была обширной, а именно: нижние конечности, паховая область, прямая кишка, влагалище, боковая область живота, поясница. У женщин с кистами желтого тела и эндометриозными болевой синдром давал иррадиацию в нижние конечности, пах, прямую кишку несколько чаще, чем в боковую область живота, поясницу. При фолликулярных кистах боль одинаково часто иррадиировала в нижние конечности, пах, прямую кишку и в боковую область живота, поясницу. Болевой синдром у 1/2 женщин появлялся без связи с какими-либо факторами, а наиболее распространенными провоцирующими факторами появления болей были физическая нагрузка (10–30 %), переохлаждение (5–20 %). Диспареунию отмечала 21 (23,5 %) пациентка от всех обследуемых. Нарушение репродуктивной функции в виде первичного и вторичного бесплодия наблюдали у 23 (24,5 %) и 12 (12,8 %) пациенток соответственно.

При ультразвуковом исследовании учитывались размеры образования, форма, характер содержимого, толщина оболочки, наличие пристеночного компонента, в зависимости от фазы менструального цикла — оценка фолликуляр-

ного аппарата яичника, присутствие доминантного фолликула до и после лечения. Размеры опухолевых образований варьировали от 23×24×24 мм до 77×57×57 мм. Двухсторонние опухолевые процессы имели место у 6 женщин. Фолликулярные кисты выявлены у 33 (36,17 %) пациенток при первичном обследовании. Эндометриозные кисты диагностированы при УЗИ в 15 (15,95 %) случаях, кисты желтого тела — в 22 (23,40 %). При поликистозных яичниках, мультифолликулярных яичниках имели место следующие признаки: 12 и более фолликулов размером 2–9 мм или увеличение овариального объема более 10 см³, отсутствие доминантного фолликула [9]. Поликистоз при УЗИ выявлен у 23 (24,5 %) пациенток. В 20 (22,1 %) случаях имелось сочетание поликистоза с фолликулярными кистами и в 7 (7,6 %) — с эндометриозными кистами яичников. У 44 (68,8 %) пациенток после курса проведенной терапии отсутствовали ранее диагностированные кистозные образования. Такие результаты имели место у пациенток с кистами желтого тела и фолликулярными кистами. После проведенного лечения мы наблюдали уменьшение эндометриозных образований у 2 (3,1 %) пациенток.

Результаты анализа уровней стероидных и гонадотропных гормонов представлены в виде таблицы 2.

Таблица 2 — Концентрация гормонов в сыворотке крови пациенток с КДОЯ (Ме (25–75))

Показатель, ед. измерения	Уровни половых гормонов	
	1а (n = 92)	1б (n = 64)
Эстрадиол, нМоль/л		
ФФ	0,27 (0,17–0,44)	0,24 (0,15–0,38)
ЛФ	0,34 (0,25–0,57)	0,35 (0,26–0,44)
Прогестерон, нМоль/л		
ФФ	3,70 (1,71–7,25)	5,72 (2,61–9,50)
ЛФ	20,60 (4,32–39,30)	13,51 (3,55–53,72)
Тестостерон, нМоль/л		
ФФ	1,61 (0,98–2,10)	2,15 (1,20–3,50)*
ЛФ	1,55 (1,05–2,45)	2,91 (1,41–3,33)*
ФСГ, мМЕ/мл		
ФФ	4,62 (3,15–6,31)	5,05 (4,12–7,03)
ЛФ	3,73 (2,62–4,74)	3,52 (2,52–4,22)
ЛГ, мМЕ/мл		
ФФ	7,42 (4,55–12,91)	8,62 (4,82–10,62)
ЛФ	9,63 (4,61–17,32)	6,33 (4,22–10,11)
ЛГ/ФСГ		
ФФ	1,81 (1,13–3,65)	0,50 (0,28–0,62)*
ЛФ	2,75 (1,53–4,02)	0,35 (0,23–0,56)*
Пролактин, нг/мл		
ФФ	8,72 (5,91–13,02)	9,11 (6,61–10,02)
ЛФ	10,40 (8,21–13,52)	9,72 (8,01–11,62)
ДГЭА-С, мкг/100мл	241,00 (171,60–382,00)	215,00 (170,00–450,00)

Примечание. ФФ — фолликулиновая фаза; ЛФ — лютеиновая фаза; *статистически значимые различия между группами 1а и 1б

Как видно из данных таблицы 2, уровни половых гормонов не отличались от нормальных величин, однако имели место единичные случаи повышения уровней эстрадиола. В группе 1а уровень эстрадиола в фолликулиновую фазу составил 0,27 (0,17–0,44) нМоль/л, а в группе 1б — 0,24 (0,15–0,38) нМоль/л. Превышение уровней эстрадиола соответствовало сочетанию КДОЯ с гиперпластическими процессами в эндометрии. Превышение уровней прогестерона в фолликулиновую фазу менструального цикла также выявлены в единичных случаях: в группе 1а — 3,70 (1,71–7,25) нМоль/л и 1б — 5,72 (2,61–9,50) нМоль/л. У пациенток с повышением прогестерона в фолликулиновую фазу выявлены кисты желтого тела и нарушения менструального цикла по типу меноррагий. Мы наблюдали в единичных случаях снижение уровней прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла в группах: 1а — 20,60 (4,32–39,30) нМоль/л и 1б — 13,51 (3,55–53,72) нМоль/л, но значимых отличий не выявлено. Такие изменения способны привести к недостаточности лютеиновой фазы менструально-

го цикла и формированию бесплодия. Уровень пролактина в сыворотке крови при кистах яичников, до и после лечения не имел значимых отличий. Содержание ДГЭА-С в группе 1а и 1б не имели достоверных отличий, индивидуальные превышения уровня этого гормона по сравнению со стандартизированными нормами в обеих группах: 1а — 241,00 (171,60–382,00) мкг/100 мл и 1б — 215,00 (170,00–450,00) мкг/100 мл — возможно, связаны с активацией работы коры надпочечников в связи с воспалительными процессами гениталий и инфицированием. Необходимо контроль и анализ данных показателей в более отдаленном периоде.

Уровень тестостерона повысился в фолликулиновую фазу в группе 1б — 2,15 (1,2–3,5) нМоль/л по сравнению с показателями группы 1а (рисунок 1). Можно предположить, что низкие уровни тестостерона до лечения связаны с повреждением тека-клетки яичника в процессе воспаления. После проведенного лечения гормональный синтез смещается в сторону с преобладанием андрогенов яичникового генеза. Дальнейший анализ позволит изучить состояние фертильности при таких изменениях.

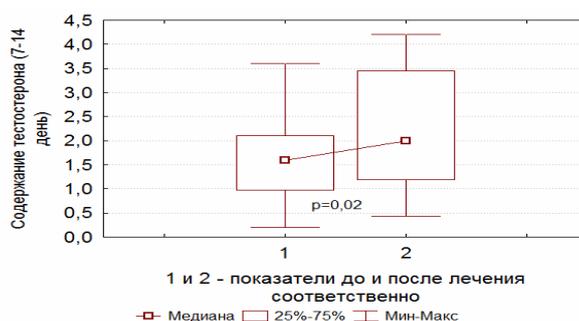


Рисунок 1 — Содержание тестостерона (5–8 день менструального цикла) в сыворотке крови у пациенток с КДОЯ

При анализе уровней гонадотропных гормонов установлено, что имеет место снижение содержания ФСГ и ЛГ в фолликулиновую фазу менструального цикла и увеличение ФСГ и ЛГ в лютеиновую фазу в группе 1а по сравнению с группой 1б, и соответственно, изменения в соотношении ЛГ/ФСГ. В группе 1а этот показа-

тель составил 1,81 (1,13–3,65) в фолликулиновую фазу и 2,75 (1,53–4,02) в лютеиновую фазу. После лечения мы наблюдали значимое уменьшение показателей данного соотношения в фолликулиновую фазу — 0,50 (0,28–0,62) ($p = 0,0005$) и в лютеиновую фазу — 0,35 (0,23–0,56) ($p = 0,0009$) (рисунки 2–3).

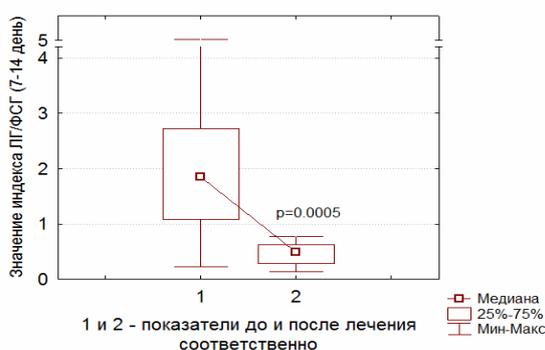


Рисунок 2 — Значение индекса ЛГ/ФСГ (5–8 день менструального цикла) в сыворотке крови у пациенток с КДОЯ

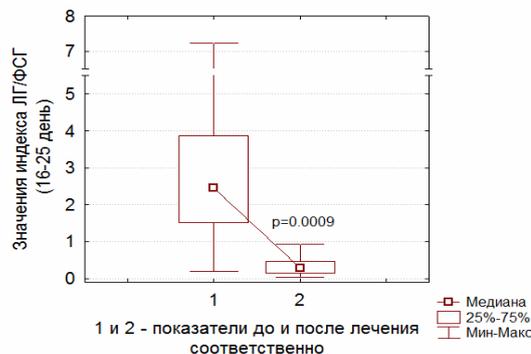


Рисунок 3 — Значение индекса ЛГ/ФСГ (16–25 день менструального цикла) в сыворотке крови у пациенток с КДОЯ

Высокие уровни ЛГ/ФСГ в лютеиновую фазу в группе 1а — 2,75 (1,55–4,02) косвенно свидетельствуют о том, что КДОЯ развиваются на фоне нарушений соотношений ЛГ/ФСГ и что в яичниках с доброкачественными кистозными образованиями имеет место такой опухолевидный процесс, как поликистоз. При обследовании наблюдались нарушения фолликулогенеза, и, как следствие, овуляции в исследуемой когорте пациенток. Для полноценного фолликулогенеза и овуляции необходимо четко определенное соотношение гонадотропинов (ЛГ/ФСГ), в условиях нормального менструального цикла не превышающее 2,5 [10]. Увеличенное соотношение ЛГ/ФСГ способствует неадекватной стимуляции яичников, следствием которой является нарушение стероидогенеза в них. Эти нарушения занимают важное место в патогенезе кистозно-атретических изменений яичника, в частности, поликистоза, определяют степень выраженности клинических проявлений, а поэтому следует обратить на них особое внимание [10]. После проведенного лечения и снижения соотношения ЛГ/ФСГ мы наблюдали восстановление менструального цикла в 25 (38,8 %) случаях, с восстановлением овуляции — в 18 (28,1 %) случаев.

Анализ проведенных микробиологических и молекулярно-генетических исследований показал, что хламидийная инфекция была диагностирована у 15 (16,30 %), микоплазменная — у 7 (7,60 %), уреоплазменная — у 39 (42,39 %) пациенток методом ПЦР, количественное определение АГ Chlamidia — у 20 (21,73 %) человек. Как известно, хламидии вызывают стойкие или рецидивирующие инфекции с развитием субклинического хронического воспаления. Они могут сохраняться в половых путях в течение длительного периода, нередко приводя к бесплодию и внематочной беременности. Хроническое воспаление, связанное с хламидийной инфекцией, может способствовать патологическим процессам, которые приводят к метаболическим и гормональным нарушениям, наблюдаемым при поликистозных яичниках [11]. При сборе анамнеза у 12 исследуемых пациенток с КДОЯ имела место внематочная беременность, у 2 пациенток — двухсторонняя. Из 23 (25,6 %) пациенток с поликистозными яичниками у 19 (20,7 %) встречалась хламидийная, микоплазменная или уреоплазменная инфекция. После проведенного лечения при обследовании методом ПЦР на хламидии ДНК последних не выявлено ни у одной из пациенток. Уреоплазменная инфекция повторно выявлена у 5 (7,8 %) женщин в группе 1б. Культуральная диагностика позволила нам провести оценку видового состава и количества типичных форм микроорганизмов. Всего полу-

чено 92 образца, из них культуральное исследование было положительным в 72 случаях. Общее количество всех полученных микроорганизмов составило 220 штаммов. За этиологически значимый титр принималось значение более 104 КОЕ/мл. Полученные результаты подтверждают, что инфицирование условно-патогенными и патогенными микроорганизмами имеет место у исследуемых женщин с КДОЯ, лишь в 11,8 % посевы не имели патогенной и условно-патогенной микрофлоры. После проведенного лечения результаты бактериологических посевов неоднозначны и требуют более углубленного изучения в отдельных случаях.

Выводы

1. Увеличение соотношения ЛГ/ФСГ в фолликулиновую фазу — 1,81 (1,13–3,65) и в лютеиновую фазу — 2,75 (1,53–4,02) свидетельствует о том, что КДОЯ развиваются на фоне поликистоза. При этом имеет место нарушение функции яичников, приводящее к ановуляции, которая, в свою очередь, является основной причиной расстройств менструального цикла и бесплодия.

2. Высокий уровень соотношения ЛГ/ФСГ на фоне хронического воспаления приводит к снижению выработки тестостерона, что и является причиной нарушений менструального цикла при КДОЯ. После проведенного лечения выявлено значимое увеличение уровня тестостерона ($p = 0,02$).

3. Снижение соотношения гонадотропинов ЛГ/ФСГ в фолликулиновую фазу — 0,50 (0,28–0,62) ($p = 0,0005$) и в лютеиновую фазу — 0,35 (0,23–0,56) ($p = 0,0009$) после проведенного лечения, может служить одним из критериев его эффективности.

4. Лечение, включающее антипротозойную, антибактериальную, ферментативную терапию инфекций, передаваемых половым путем, дает эффект при лечении КДОЯ. Продолжительность менструального цикла после лечения составила 30,5 (95 % ДИ 27,8–33,2) дня, до лечения — 36,1 (95 % ДИ 32,9–39,3). Выявлены значимые различия в снижении числа случаев нарушений менструального цикла в группах 1а и 1б ($\chi^2 = 32$, $p < 0,001$), в частности, число случаев гиперменореи уменьшилось в группе 1б ($\chi^2 = 4,81$, $p = 0,028$). Таким образом, лечение способствует нормализации менструального цикла.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Носенко, Е. Н. Некоторые вопросы классификации, эпидемиологии и патогенеза доброкачественных кистозных образований у девочек-подростков и женщин активного репродуктивного возраста / Е. Н. Носенко // Новости медицины и фармации. Гинекология. Доброкачественные образования. — 2008 (тематический номер). — С. 253.
2. Дубровина, С. О. Некоторые аспекты этиологии кист яичников / С. О. Дубровина // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2004. — Т. 4, № 6. — С. 9–11.
3. Опухоли и опухолевидные образования яичников и их клинические проявления / Г. М. Савельева [и др.] // Международный медицинский журнал. — 2004. — № 7. — С. 65–71.

4. Соломатина, А. А. Факторы риска развития опухолевидных образований, доброкачественных и злокачественных опухолей яичников / А. А. Соломатина, О. В. Шабрина, С. А. Широнова // Проблемы репродукции. — 2006. — С. 297.

5. Шабрина, О. В. Факторы риска возникновения яичниковых образований / О. В. Шабрина, Д. В. Соломатин, О. В. Братчикова // Вестник Российского государственного медицинского университета. Спец. выпуск. — 2008. — № 3 (62). — С. 70–71.

6. Кулаков, В. И. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников / В. И. Кулаков, Р. Г. Гаутаулина, Г. Т. Сухих. — М.: Триада-Х, 2005. — С. 70–106.

7. Панькова, М. В. Морфологические изменения в яичниках при специфической инфекции / М. В. Панькова // Матер. IV Респ. науч.-практ. конф. — Йошкар-Ола, 2006. — С. 90–92.

8. Кулага, О. К. Роль воспаления в формировании эндокринных расстройств в акушерстве и гинекологии / О. К. Кулага,

Ю. Е. Демидчик // Репродуктивное здоровье: тезисы IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Республики Беларусь «Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии», Минск, 15–16 нояб. 2012 г. // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. — 2012. — № 5. — С. 121–124.

9. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии: учеб. пособие / О. Г. Дражина [и др.]. — Минск: Адукацыя і выхаванне, 2011. — 200 с.

10. Геворкян, М. А. Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции: рук-во для врачей / М. А. Геворкян, И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 280 с.

11. Chlamydia antibodies and self-reported symptoms of oligoamenorrhea and hirsutism: A new etiologic factor in polycystic ovary syndrome? / L. C. Morin-Papunen [et al.] // Fertil Steril. — 2009. — № 94. — P. 804–1799.

Поступила 04.03.2013

УДК 616.517:612.751.1–053.8

ВЛИЯНИЕ ПСОРИАЗА НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

О. Ю. Самоховец

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Ревматические заболевания являются одной из причин снижения минеральной плотности кости. Данные литературных источников о состоянии минеральной плотности кости при псориатическом артрите и кожном псориазе противоречивы.

Цель: оценить минеральную плотность кости и частоту компрессионных деформаций позвонков у пациентов с псориатическим артритом и кожным псориазом.

Материалы и методы. Выполнена оценка минеральной плотности кости методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у 87 пациентов с псориатическим артритом и кожным псориазом и у 59 человек контрольной группы, сопоставимых по возрасту, полу и индексу массы тела. У 52 пациентов проведена рентгеновская морфометрия.

Результаты. Выявлено статистически достоверное снижение минеральной плотности кости как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедра у мужчин с псориатическим артритом и кожным псориазом по сравнению с аналогичными показателями у мужчин группы контроля. У женщин с псориатическим артритом минеральная плотность кости была ниже в поясничном отделе позвоночника. У женщин с кожным псориазом низкая костная масса диагностировалась только в области первого поясничного позвонка. Деформации позвонков выявлены у 24,3 % пациентов с псориатическим артритом и у 36 % — с кожным псориазом.

Выводы. Установлено, что кожный псориаз является фактором риска формирования дефицита костной массы у мужчин в большей степени, чем у женщин; прогностическим маркером снижения минеральной плотности кости у пациентов с псориатическим артритом является длительность суставного синдрома.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, минеральная плотность кости.

INFLUENCE OF PSORIASIS ON BONE MINERAL DENSITY IN YOUNG AND MIDDLE AGED PEOPLE

O. Yu. Samokhovets

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

Rheumatic diseases are one of the causes of decreasing bone mineral density. The literature data on the bone mineral status in psoriatic arthritis and skin psoriasis are contradictory.

Objective: to assess the bone mineral density and frequency rate of compression deformations of vertebrae in patients with psoriatic arthritis and skin psoriasis.

Material and methods. The bone mineral density was estimated by the method of dual energy x-ray absorptiometry in 87 patients with psoriatic arthritis and skin psoriasis and 59 people of the control group matched for age, sex and body mass index.

Results. The study revealed a statistically reliable decrease of the bone mineral density both in the lumbar spine and femoral neck in the men with psoriatic arthritis and skin psoriasis compared to the similar parameters in the men of the control group.

The women with psoriatic arthritis observed decreased bone mineral density in the lumbar spine. The women with skin psoriasis diagnosed low bone mass only in the area of the first lumbar vertebra. 24,3 % patients with psoriatic arthritis and 36 % patients with skin psoriasis revealed vertebrae deformations.

Conclusion. It was revealed that skin psoriasis is a risk factor for bone mass deficiency in young men more than in women; the duration of the articular syndrome is a prognostic predictor of lower bone mineral density in patients with psoriatic arthritis.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, bone mineral density.

Введение

Ревматические заболевания относятся к числу распространенных и с клинической точки зрения, являются одной из наиболее тяжелых форм хронической воспалительной патологии человека. В последние годы стало очевидным, что остеопороз занимает важное место среди разнообразных осложнений этих заболеваний. Это обусловлено тем, что именно воспалительные ревматические заболевания являются уникальной моделью для расшифровки роли иммунных медиаторов в патогенезе остеопороза.

Псориаз является довольно распространенным кожным заболеванием, частота его развития в популяции составляет 1–3 % [1]. Пациенты с псориазическим артритом составляют 7 % от всех больных с воспалительным поражением суставов. Частота встречаемости артропатий при псориазе, по данным различных авторов, варьирует в пределах 0,9–25 %, а в среднем составляет 5–10 % [2, 3, 4], по некоторым данным эта цифра может достигать 42 % пациентов с псориазом [5].

Псориазический артрит (ПсА) — хроническое системное деструктивное прогрессирующее заболевание, ассоциированное с псориазом, входящее в группу серонегативных спондилоартритов, приводящее к развитию эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезитов, спондилоартрита и сакроилеита, с одинаковой частотой встречающееся у мужчин и женщин, отрицательное по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду.

Воспалительные заболевания часто сопровождаются нарушением метаболизма костной ткани, что приводит к развитию околосуставного и распространенного остеопороза [6].

Снижение минеральной плотности кости (МПК) является фактором риска развития как вертебральных, так и невертебральных переломов [7]. В отличие от периферических переломов, которые имеют четкую клиническую картину, диагностика переломов позвонков может быть затруднена. Только 33 % переломов позвонков имеют клинические симптомы [8]. Одной из причин затруднительной диагностики вертебральных переломов является то, что они часто происходят во время повседневной деятельности, без предшествующей травмы и классические симптомы перелома позвонка, а именно: боль в спине, ограничение подвижности в определенном отделе позвоночника — схожи с клинической картиной спондилоартрита, и могут быть не диагностированными.

Второй причиной, почему вертебральный перелом не диагностируется, является то, что переломы позвонков зачастую не учитываются на рентгенограммах. В исследовании D. P. Delmas

et al., 2005, результаты оценки 2000 рентгенограмм были сопоставлены с последующими данными рентгеновской морфометрии этих же пациентов с пяти континентов. Выяснилось, что переломы позвонков были пропущены в 29–46 % [9]. Авторы пришли к выводу, что гиподиагностика переломов позвонков встречается довольно часто, что, вероятно, связано с отсутствием рентгеновской морфометрии, использованием неоднозначной терминологии. Таким образом, обнаружение переломов позвоночника является проблемой как для врачей-ревматологов, так и для врачей-рентгенологов и позволяют предположить повышенный относительный риск переломов позвоночника у пациентов с системными ревматическими заболеваниями.

Ряд исследований показал, что наличие перелома позвонка позволяет прогнозировать будущие переломы независимо от плотности костной ткани [10, 11].

В ряде исследований изучена минеральная плотность кости и частота переломов позвонков при ревматоидном артрите, спондилоартритах, системной красной волчанке. В то же время данные о состоянии МПК при ПсА противоречивы. У пациентов с ПсА отмечается совокупность факторов риска низкой минеральной плотности кости: длительность воспалительного процесса, активность заболевания, функциональные нарушения и гиподинамия, гиповитаминоз Д, использование глюкокортикостероидных и цитостатических лекарственных средств в лечении.

Системные нарушения метаболизма костной ткани, у больных с ПсА неуклонно прогрессируют, начинаясь, как правило, с незначительного снижения МПК. Доказано, что у данной группы больных резорбция костной ткани протекает с дезорганизацией соединительнотканного матрикса и вторичной деминерализацией костной ткани. Эти процессы могут усиливаться в результате длительного использования пациентами глюкокортикостероидных и цитостатических лекарственных средств без приема препаратов кальция и витамина Д в профилактических дозах.

Кожный псориаз (КП) и ПсА являются хроническими иммунологически опосредованными заболеваниями с патологической экспрессией кератиноцитов, активацией интерферона- γ , фактора некроза опухолей — α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ) — 1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 [12]. Важная роль в патогенезе псориаза принадлежит Т-лимфоцитам, особенно CD8 + клеткам. Активированные Т-клетки были обнаружены как в коже, так и в синовиальной оболочке у пациентов с ПсА. Преобладание CD8 + Т-лимфоцитов с клональной экспрессией, выявленное при ПсА в синовиальной жидкости, ведет к предположению, что CD8 + Т-клеток является доминантой иммунного ответа [12].

Известно, что активированные Т-лимфоциты продуцируют различные виды цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-10, ИФН- γ и ФНО- α . При ПсА в синовиальной оболочке были обнаружены более высокие уровни ИФН- γ , ИЛ-2 и ИЛ-10, чем в коже. Исследование цитокинов при ПсА в синовиальной оболочке показало, что ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-15, ИФН- γ и ФНО- α локализованы в периваскулярных макрофагах [12]. ФНО- α опосредует ряд биологических процессов, которые могут привести к повреждению суставов, включая стимулирование резорбции кости, торможение формирования костной ткани и ингибирование синтеза протеогликанов. В работах L. C. Hofbauer с соавт. (2006) показано увеличение сывороточного уровня рецептора активатора нуклеарного фактора каппа-лиганда (RANKL) у данных пациентов и значительное снижение остеокластогенеза после лечения ингибиторами ФНО- α [13].

Результаты исследований последних лет позволяют предположить, что структурные повреждения осевого скелета при ПсА являются следствием активации остеокласт-ассоциированной резорбции костной ткани, и как следствие — дефицит минеральной плотности кости.

Дальнейшее изучение данного патогенетического механизма позволит разработать методы ранней диагностики, профилактики и ле-

чения нарушений минеральной плотности кости у пациентов с псориатическим артритом.

Цель исследования

Оценить МПК и частоту компрессионных деформаций позвонков у пациентов с ПсА и КП.

Материалы и методы

В поперечное исследование включено 87 пациентов, госпитализированных в ревматическое отделение УЗ «1-я городская клиническая больница» или обратившихся за консультативной помощью в Минский городской центр профилактики остеопороза. У 62 пациентов (32 женщины и 31 мужчина) диагностирован ПсА различной степени тяжести. Диагноз ПсА выставляли в соответствии с диагностическими критериями группы CASPAR (2006). 25 пациентов не соответствовали диагностическим критериям ПсА и имели только кожные проявления псориаза. Перед включением в исследование всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в нем. Критериями исключения было наличие хронических заболеваний, влияющих на метаболизм кости, синдрома мальабсорбции, хронической почечной недостаточности, длительной иммобилизации, отказ пациентов от участия в исследовании. Контрольная группа состояла из 59 практически здоровых добровольцев, не страдающих КП и ПсА, сопоставимых по возрасту, полу и индексу массы тела.

Клиническая характеристика пациентов с ПсА и КП представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 — Клиническая характеристика пациентов с ПсА

Показатель	Женщины (n = 32)	Мужчины (n = 31)
Возраст (лет)	49,8 \pm 9,7	50,2 \pm 12,71
Длительность кожного псориаза (лет)	18,4 \pm 11,5	19,8 \pm 10,5
PASI	3,3 \pm 3,4	5,6 \pm 2,8
Длительность суставного синдрома (лет)	9,6 \pm 8,0	10,0 \pm 10,04
Степень активности		
1	21 (65,6 %)	12 (40,0 %)
2	10 (31,3 %)	9 (30,0 %)
3	1 (3,1 %)	9 (30,0 %)
Использование НПВС (n, %)	Да — 19 (59,4 %) Нет — 13 (40,6 %)	Да — 24 (80,0 %) Нет — 6 (20,0 %)
Базисная терапия (n, %)	Да — 17 (53,1 %) Нет — 15 (46,9 %)	Да — 19 (63,3 %) Нет — 11 (36,7 %)
СОЭ (мм/ч)	20,9 \pm 8,0	27,4 \pm 3,9
СРБ (мг/л)	6,6 [1,5; 15,5]	33,0 [7,0; 101]
ИМТ (кг/м ²)	30,65 \pm 6,71	27,1 \pm 4,2

Таблица 2 — Клиническая характеристика пациентов с КП

Показатель	Женщины (n = 17)	Мужчины (n = 8)
Возраст (лет)	42,8 \pm 12,9	48,5 \pm 10,0
Длительность кожного псориаза (лет)	15,6 \pm 10,7	22,5 \pm 13,0
PASI	2,2 \pm 3,4	4,5 \pm 2,8
СОЭ (мм/ч)	8,2 \pm 4,1	3,8 \pm 3,6
СРБ (мг/л)	5,9 \pm 3,6	4,6 \pm 2,7
ИМТ (кг/м ²)	26,42 \pm 5,27	25,4 \pm 4,2

Объективным показателем течения псориазического процесса на коже является индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — индекс тяжести поражения. Для его вычисления выделяют 4 области на теле человека: туловище (т), верхние конечности (в), нижние конечности (н), голова и шея (г), на долю которых приходится 30, 20, 40 и 10 % поверхности кожи соответственно. Оценивают выраженность эритемы (Э), инфильтрации (И), и шелушения (Ш) высыпаний по 4-балльной системе. Индекс PASI рассчитывается по формуле:

$$0,3 (Эт + Ит + Шт) \times Пт + 0,2 (Эв + Ив + Шв) \times Пв + 0,4 (Эн + Ин + Шн) \times Пн + 0,1 (Эг + Иг + Шг) \times Пг$$

Максимальное значение индекса PASI — 72 балла; легкая, средняя и тяжелая формы псориаза определяются числами: 0–10, 10–50, 50 и более баллов соответственно.

Измерение минеральной плотности кости (МПК) выполнялось методом двухэнергетической рентгеновской адсорбциометрии (ДРА) на аппарате Lunar Prodigy Advance (США) с программным обеспечением CORE, 8.5. Определение МПК проводилось в передне-задней проекции поясничных позвонков и проксимального отдела бедренных костей. Лучевая нагрузка, получаемая пациентом за одно исследование, рассчитывалась денситометром автоматически при каждом исследовании и составила от 0,011 до 0,016 мЗв.

В основе метода ДРА лежит трансмиссия пучка рентгеновских лучей из наружного источника через костные структуры выбранного участка скелета к регистрирующему детектору с измерением в ходе сканирования следующих величин: площади сканируемой поверхности кости, см² (area) и содержания костного минерала, СКМ, г (BMC — bone mineral content). На основании этих показателей вычисляется еще один параметр — минеральная плотность кости, МПК, г/см² (BMD — bone mineral density), являющаяся отношением СКМ к площади сканируемой поверхности. В

денситометре содержатся комплектуемые производителем национальные референтные базы для последующего сравнения с ними данных, полученных при обследовании пациентов.

Деформационные изменения позвонков наиболее точно и объективно могут быть выявлены и оценены при рентгеновском морфометрическом исследовании, выполненном с соблюдением ряда требований (фокусное расстояние 120 см, центрация на Th 6 в грудной части и на L 2–3 в поясничном отделе; устранение сколиотической деформации, возникающей при укладке пациента: он располагается на боку, под голову подкладывают специальную профилированную подушку, имеющую дополнительное возвышение для согнутой в локте руки, что позволяет убрать тень лопатки из области проекции верхних грудных позвонков. Использование дополнительной подкладки под поясницу позволяет расположить поясничные позвонки параллельно поверхности стола). Данный метод позволяет визуализировать грудной и поясничный отдел позвоночника на уровне Th6–L4 в боковой проекции на одном изображении при лучевой нагрузке 0,083 мЗв, что значительно ниже лучевой нагрузки при выполнении боковой рентгенографии грудного и поясничного отдела позвоночника (1,2 мЗв.). Программное морфометрическое обеспечение денситометра позволяет выполнять оценку деформаций позвонков как полуколичественным, так и количественным методами.

Полуколичественный метод оценки деформаций тел позвонков по Генанту (H. Genant, 1993) основан на опыте наблюдателя, а не на прямом измерении физических размеров позвонков. Эта техника традиционно используется при описании рентгенограмм грудного отдела позвоночника в боковой проекции. На основании вида позвонка характеризуется как нормальный или деформированный (рисунок 1).

Классификации степени деформации тел позвонков по Генанту представлена в таблице 3.



Рисунок 1 — Виды деформаций позвонков по Генанту

Таблица 3 — Классификация степеней деформации позвонка

Степень деформации		Индекс тела позвонка
Недеформированный позвонок	0	0,8 и более (снижение высоты менее 20 %)
Слабая	1	0,76–0,79 (снижение высоты позвонка от 20 до 25 %)
Умеренная	2	0,61 до 0,75 (снижение высоты позвонка от 25 до 40 %)
Тяжелая	3	0,6 и менее (снижение высоты позвонка более 40 %)

Количественный метод оценки деформаций позвонков основан на физических измерениях размеров тела каждого позвонка. Распространённым методом является размещение шести точек: по одной на каждом углу тела позвонка и по одной на середине верхней и нижней замыкательных пластин. Производят разметку и измерения, по которым определяют линейные размеры передних (А), средних (М) и задних (Р) отделов тел от уровня четвертого грудного до четвертого поясничного позвонков [3]. Для исключения влияния на полученные данные проекционных особенностей ис-

следования показателей возраста, пола и роста пациента вычисляют отношения полученных величин — индексы тел позвонков: передне-задний (А/Р), средне-задний (М/Р) и задне-задний (Р/Рп — отношение реального размера заднего края к его величине в норме). Полученные значения индексов сопоставляют с их средними статистическими величинами в норме с учетом пола, возраста и особенностей популяции. Достоверным перелом позвонка считают при снижении на 15 % и более высоты тела позвонка по отношению к высоте соседних позвонков (рисунок 2).

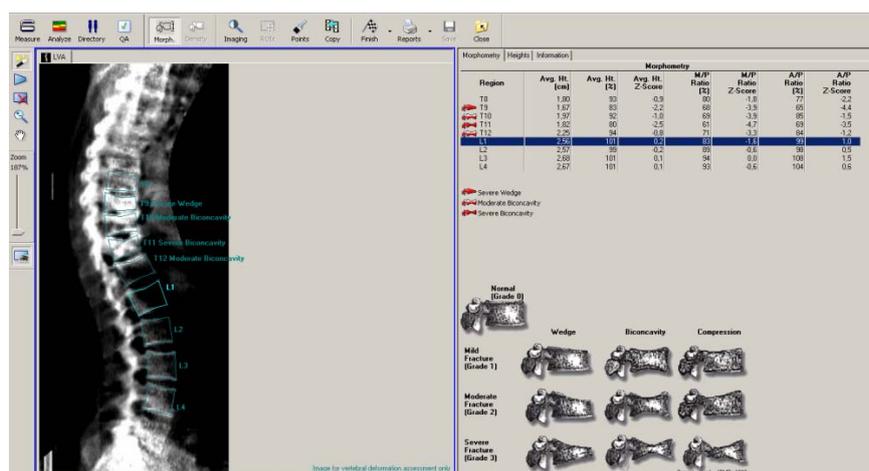


Рисунок 2 — Рентгено-морфометрическое исследование пациента 43 лет, страдающего ПсА в течение 9 лет, активность 2, R — стадия 3, получающего базисную терапию метотрексатом 12,5 мг/нед. 4 года. Диагностированы компрессионные деформации различных степеней Th 9, 10, 11, 12 (собственные данные)

Преимущество количественного метода оценки:

- чувствительность > 80 % в определении вертебральных переломов 2–3 ст., > 90 % — в определении неизмененных позвонков;
- чувствительность около 50 % в определении вертебральных переломов 0–1 ст., особенно для верхнегрудного отдела, в том числе и для недиагностированных переломов после стандартной рентгенографии;
- возможность оценки изменения степени деформации позвонка в динамике [14, 15].

Статистическую обработку результатов проводили в программах MS Office Excel, 2010 и «Statistica», 6.0 (StatSoft, США). Соответствие распределения признаков закону нормального распределения устанавливали критерием Шапиро-Уилка; при уровне значимости $p < 0,05$ распреде-

ление считали отличающимся от нормального. В связи с преобладанием конечных данных, соответствующих ненормальному распределению, в расчетах использовали непараметрические методы (U-критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ по Спирмену). Количественные параметры в зависимости от вида распределения представляли в виде среднего значения (M) и среднего квадратичного отклонения (SD) либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [LQ; UQ]. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты

Мы проанализировали данные денситометрии у мужчин и женщин, страдающих ПсА и КП. Выявлено статистически достоверное снижение МПК как в поясничном отделе по-

звоночника, так и в шейке бедра у мужчин с ПсА и КП по сравнению с показателями МПК у мужчин группы контроля (таблица 4).

У женщин с ПсА выявлено статистически достоверное снижение МПК в поясничном

отделе позвоночника и не обнаружено отличий в проксимальном отделе бедренных костей. У пациенток с КП снижение МПК выявлено только в области первого поясничного позвонка (таблица 5).

Таблица 4 — Сравнительный анализ состояния костной ткани у обследованных мужчин

Денситометрические показатели	Мужчины с ПсА, n = 30	Мужчины с КП, n = 8	Контрольная группа, n = 28	Уровень p для различий между группами	
				ПсА и контроль	КП и контроль
МПК L1, г/см ²	1,049 [0,905; 1,181]	0,926 [0,871; 1,046]	1,147 [1,061; 1,223]	0,018	0,000
МПК L2, г/см ²	1,166 [1,027; 1,292]	1,038 [1,031; 1,162]	1,301 [1,230; 1,389]	0,001	
МПК L3, г/см ²	1,267 [1,085; 1,383]	1,130 [1,069; 1,229]	1,352 [1,315; 1,479]	0,003	
МПК L4, г/см ²	1,209 [1,032; 1,361]	1,138 [1,046; 1,218]	1,336 [1,258; 1,471]	0,008	
Шейка бедра слева МПК, г/см ²	1,015 [0,930; 1,116]	1,023 [0,799; 1,043]	1,145 [1,083; 1,227]	0,000	
Шейка бедра справа МПК, г/см ²	1,011 [0,950; 1,102]	0,949 [0,815; 1,030]	1,161 [1,090; 1,268]	0,000	

Таблица 5 — Сравнительный анализ показателей МПК у женщин

Денситометрические показатели	Женщины с ПсА, n = 32	Женщины с КП, n = 17	Контрольная группа, n = 31	Уровень p для различий между группами	
				ПсА и контроль	КП и контроль
МПК L1, г/см ²	1,039 [0,942; 1,174]	1,063 [0,992; 1,169]	1,154 [1,086; 1,241]	0,002	0,034
МПК L2, г/см ²	1,103 [1,007; 1,344]	1,228 [1,021; 1,265]	1,230 [1,150; 1,338]	0,005	0,163
МПК L3, г/см ²	1,227 [1,083; 1,381]	1,282 [1,086; 1,364]	1,310 [1,249; 1,406]	0,005	0,177
МПК L4, г/см ²	1,192 [1,034; 1,357]	1,230 [1,123; 1,303]	1,237 [1,196; 1,437]	0,024	0,317
Шейка бедра слева МПК, г/см ²	1,024 [0,879; 1,107]	1,059 [0,986; 1,110]	1,020 [0,977; 1,133]	0,293	0,916
Шейка бедра справа МПК, г/см ²	1,012 [0,863; 1,133]	1,063 [0,909; 1,122]	1,033 [0,995; 1,130]	0,158	0,834

Определение уровня СРБ — классического острофазового белка является чувствительным и специфичным маркером активности воспалительного процесса при ПсА. Исходя из предположения, что системная деминерализация костной ткани является составляющей генерализованного воспалительного процесса, которая непосредственно связана с активностью последне-

го, мы провели корреляционный анализ между МПК мужчин и женщин с ПсА и уровнем СРБ. Нами не получено статистически достоверно значимой взаимосвязи между МПК и уровнем СРБ ($p = 0,84$) у пациентов с ПсА, но выявлена статистически значимая средней силы корреляционная связь с длительностью суставного синдрома, показателями веса и роста (таблица 6).

Таблица 6 — Корреляция между антропометрическими данными, длительностью суставного синдрома и МПК у пациентов с псориатическим артритом

Показатели	Длительность суставного синдрома		Вес		Рост	
	коэффициент корреляции	p	коэффициент корреляции	p	коэффициент корреляции	p
МПК L1, г/см ²	0,302	p = 0,183	0,485	p = 0,012	0,459	p = 0,018
МПК L2, г/см ²	0,292	p = 0,198	0,371	p = 0,062	0,477	p = 0,014
МПК L3, г/см ²	0,352	p = 0,118	0,383	p = 0,053	0,468	p = 0,016
МПК L4, г/см ²	0,465	p = 0,034	0,356	p = 0,077	0,412	p = 0,036
Шейка бедра слева МПК, г/см ²	0,427	p = 0,060	0,515	p = 0,008	0,433	p = 0,030
Шейка бедра справа МПК, г/см ²	0,455	p = 0,044	0,522	p = 0,007	0,429	p = 0,032

Проведен анализ медицинской документации и данных анамнеза у пациентов с ПсА, получающих базисную терапию (подгруппа 1). Значимым мы считали прием метотрексата или медрола в любой дозе длительностью не менее 6 месяцев. Пациентов, не соответствующих данному критерию, а именно получавших базисную терапию эпизодически, коротким курсом, относили к подгруппе без базисной терапии (подгруппа 2). В 1-ю подгруппу вошли 39 (63 %) пациентов, во 2-ю — 23 (37 %). При сравнении МПК по подгруппам и при их разделении по полу не установлено статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Рентгено-морфометрический анализ грудного и поясничного отделов позвоночника выполнен у 41 (65 %) пациента с ПсА. Выявлены деформации тел позвонков у 10 (24,3 %) пациентов. Деформации одного позвонка были у 2 (20,0 %), 2-х — у 5 (50,0 %), 3-х — у 1 (10,0 %), множественные — у 2 (20,0 %) человек. У 31 (75,7 %) пациента деформаций не выявлено.

Среди пациентов с КП морфометрическое исследование выполнено у 11 (44 %) человек, деформации обнаружены у 4 (36 %) пациентов: деформации одного позвонка 1 степени — у 3 пациентов, деформация одного позвонка 2 степени — у 1 пациента.

Обсуждение результатов

Полученные нами результаты демонстрируют снижение минеральной плотности кости у пациентов с ПсА и КП в сравнении со здоровыми людьми. Эти результаты совпадают с данными В. Frediani и соавт. (2001 г.), выявившими снижение МПК у двух третей пациентов с ПсА и КП независимо от пола, наличия или отсутствия менопаузы (у женщин) или возраста: низкая МПК хотя бы в одной скелетной области наблюдалась у 67 % женщин в пременопаузе, 100 % женщин в постменопаузе, и у 80 % мужчин. Но в отличие от данной работы нами получена статистически значимая прямая средней силы корреляционная связь МПК с длительностью суставного синдрома. В то же время Р. G. Pedreira и соавт. (2011 г.) при анализе МПК у женщин с ПсА и КП в менопаузе не получили статистически значимых различий с группой контроля. Однако они отметили более высокую распространенность остеопоротических переломов и более высокий риск развития метаболического синдрома у данной группы пациентов.

J. J. Keller, J.-H. Kang (2012) в популяционном исследовании «случай-контроль» в Тайвани выявили, что пациенты с остеопорозом встречались чаще в группе ранее диагностированного псориаза (1,50 % против 0,87 %, $p < 0,001$), чем в контрольной группе.

Крупнейшее на сегодняшний день исследование ассоциации между псориазом и низ-

кой костной массой проведено J. Draïher и соавт. (2009 г.). Проанализировано 7936 случаев псориаза и 14 835 сопоставимых по возрасту и полу лиц контрольной группы из базы данных Clalit Health Services, Израиль. Они обнаружили, что распространенность остеопороза была значительно больше у мужчин, страдающих псориазом, по сравнению с группой контроля и немного больше у женщин с псориазом. После анализа общепопуляционных факторов риска развития остеопороза обнаружено, что псориаз был в значительной степени связан с остеопорозом у мужчин (отношение шансов 1,70), у женщин статистически значимой ассоциации выявлено не было. Dreïher и соавт. (2009) предположили, что половые различия, обнаруженные в своем исследовании, возможно, были следствием различной этиологии снижения МПК: у женщин низкая МПК обычно является результатом дефицита эстрогенов, и менопауза может быть более сильным фактором риска развития остеопороза, чем псориаз. Но с другой стороны, низкая МПК у мужчин чаще является результатом хронических системных иммунно-воспалительных заболеваний, таких как псориаз. Они также отметили, что женщины более вероятно будут регулярно проходить рентгеновскую денситометрию, в то время, как у мужчин низкая МПК диагностируется на фоне других хронических заболеваний и редко является идиопатической.

Выводы

1. Наличие кожного псориаза является фактором риска формирования дефицита костной массы у молодых мужчин в большей степени, чем у женщин.

2. Прогностическим маркером снижения минеральной плотности кости у пациентов с псориатическим артритом является длительность суставного синдрома.

3. Псориатический артрит является показанием для проведения двуэнергетической рентгеновской денситометрии с целью выявления снижения минеральной плотности кости и разработки комплекса профилактических мероприятий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Psoriasis / M. Schon [et al.] // NEJM — 2005. — Vol. 352. — P. 1899–1912.
2. Антоньев, А. А. Об общих ошибках в диагностике и лечении артропатического псориаза / А. А. Антоньев, К. Н. Суворова, Т. М. Башлыкова // Сов. медицина. — 1997. — № 4. — С. 105–109.
3. Рахматов, А. Б. Взаимоотношение между обычной и артропатической формами псориаза / А. Б. Рахманов, Ш. И. Ибрагимов // Новости дерматологии и венерологии. — 1998. — № 2. — С. 11–14.
4. Mease, P. J. Psoriatic arthritis therapy advances / P. J. Mease // Curr. Opin. Rheumatol. — 2005. — Vol. 17. — P. 426–432.
5. Gladman, D. D. Psoriatic arthritis / D. D. Gladman // Rheum Dis Clin North Am. — 1998. — Vol. 24. — P. 829–844.
6. Bone loss in unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis is better detected by digital x ray radiogrammetry than dual x ray absorptiometry: relationship with disease activity and radiographic outcome / T. Jensen [et al.] // Ann Rheum Dis. — 2004. — Vol. 63. — P. 15–22.
7. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention to treat studies / S. Boonen [et al.] // Osteoporosis Int. — 2005. — Vol. 16. — P. 1291–1299.

8. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985–1989 / C. Cooper [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 1992. — № 7. — P. 221–227.
9. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study / P. D. Delmas [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2005. — Vol. 20, № 4. — P. 557–563.
10. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD / E. S. Siris [et al.] // *Osteoporos Int.* — 2007. — Vol. 18. — P. 761–770.
11. Vertebral fracture assessment (VFA) with a densitometer predicts future fractures in elderly women unselected for osteoporosis / E. V. McCloskey [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2008. — Vol. 23. — P. 1561–1568.
12. Lymphocytes and synovial fluid fibroblasts support osteoclastogenesis through RANKL, TNF- α , and IL-7 in an in vitro model derived from human psoriatic arthritis / S. Colucci [et al.] // *J. Pathol.* — 2007. — Vol. 212. — P. 47–55.
13. Tumor necrosis factor – related apoptosis – inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis / L. C. Hofbauer [et al.] // *Rheumatology.* — 2006. — Vol. 45. — P. 1218–1222.
14. *Bonnick, S. L.* Bone densitometry for technologists / S. L. Bonnick // Humana press, Totowa, New Jersey. — 2006. — P. 437.
15. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique / H. K. Genant [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 1993. — Vol. 8. — P. 1137–1148.

Поступила 21.05.2013

УДК 616.155.1 – 074/078:616.9- 036.86

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

С. И. Вершинина, И. А. Новикова, В. В. Железко

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены результаты оценки структурно-функциональных свойств эритроцитов у 63 пациентов с рецидивирующими инфекциями (герпес-вирусная инфекция, фурункулез, инфекции верхних дыхательных путей) в период ремиссии заболевания. Обнаружено увеличение по сравнению со здоровыми лицами показателей сорбционной способности и активности перекисного окисления липидов мембран эритроцитов, выявлена зависимость показателей сорбционной способности эритроцитов от содержания в них конечных продуктов окисления нейтральных липидов.

Ключевые слова: хронические рецидивирующие инфекции, эритроциты, структурно-функциональные свойства.

STRUCTURAL FUNCTIONAL PROPERTIES OF ERYTHROCYTES IN RECURRENT INFECTIONS OF DIFFERENT ETIOLOGY

S. I. Vershinina, I. A. Novikova, V. V. Zhelezko

Gomel State Medical University

The article presents the results of assessment of the structural functional properties of erythrocytes in 63 patients with recurrent infections (herpetic infection, furunculosis, infections of the upper respiratory tract) in remission of the disease. The study revealed an increase in the indicators of sorption capacity and the activity of lipid peroxidation of erythrocyte membranes, as well as the dependence of the indicators of erythrocyte sorption capacity and on their content of the final products of neutral lipid oxidation.

Key words: chronic recurrent infection, erythrocytes, structural functional properties.

Введение

Исследование свойств эритроцитов вызывает значительный интерес в связи с тем, что их изменение является отражением активности протекающих в организме метаболических процессов, а сами эритроциты — это удобный биологический материал [1]. Современными исследованиями показано участие эритроцитов в развитии и прогрессировании воспалительных процессов различной этиологии, что опосредуется способностью их мембраны к фиксации чужеродных антигенов (вирусы и бактерии), иммуноглобулинов, компонентов комплемента и иммунных комплексов [2, 3]. В связи с этим изучение параметров структурно-функционального статуса эритроцитов как потенциальных индикаторов, характеризующих течение рецидивирующих инфекций, является актуальным.

Цель исследования

Определить характер и степень изменений структурно-функциональных свойств мембран эритроцитов при часто рецидивирующих инфекциях.

Материалы и методы

Обследовано 63 пациента в возрасте от 20 до 50 лет с часто рецидивирующими инфекциями (более 4–6 раз в год) различной этиологии, из них 32 пациента с рецидивирующей герпетической инфекцией (РГИ), 16 — рецидивирующим фурункулезом (РФ), 15 — с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей (РИВДП). Диагноз ставили на основании анамнеза, объективного осмотра, лабораторных методов исследования. Продолжительность заболевания варьировала от 1 до 20 лет. Пациенты были госпитализированы

в отделение иммунопатологии и аллергологии ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» (г. Гомель) для проведения плановой иммунокоррекции и на момент обследования находились в стадии клинической ремиссии заболевания. В исследовании не включались пациенты с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом в анамнезе, ВИЧ-инфекцией. Контрольную группу составили 36 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту.

Материалом для исследования служили эритроциты гепаринизированной венозной крови, трижды отмытые в 0,9 % растворе хлорида натрия.

В качестве показателей структурно-функционального состояния мембран эритроцитов определяли общую сорбционную способность эритроцитов (ССЭ), агрегационную способность, интенсивность свободнорадикального окисления. Все исследования проводили до назначения медикаментозной терапии.

Общую сорбционную способность эритроцитов определяли по степени удержания витального красителя — метиленового синего [4]. Оценивали разность концентраций красителя (0,0025 % раствора метиленового синего) до и после инкубации с эритроцитами по изменению оптической плотности исходного раствора и надосадочной жидкости при длине волны 630 нм. Результат рассчитывали по формуле:

$$ССЭ = 100 - 100 C_2 / C_1,$$

где ССЭ — сорбционная способность эритроцитов в % поглощенного красителя;

C_1 — оптическая плотность раствора до инкубации с эритроцитами в ед. экстинкции;

C_2 — оптическая плотность раствора после инкубации с эритроцитами, ед. экстинкции.

Агрегационную способность эритроцитов оценивали оптическим методом на агрегометре АР 2110 фирмы «Солар» (Беларусь) в режиме АР [5]. В качестве индукторов агрегации использовали водный 0,05 % раствор альцианового синего и 0,002 М раствор эпинефрина гидротартрата. Отмытые эритроциты ресуспендировали в забуференном физиологическом растворе (рН = 7,4) и стандартизировали по коэффициенту светопропускания 90 ± 5 %. Оценивали максимальную степень агрегации (МАХ, %); время, соответствующее максимальной степени агрегации (Т, с); скорость агрегации за первые 60 с после добавления индуктора (V, %/мин).

Интенсивность свободнорадикального окисления оценивали по содержанию продуктов ПОЛ в эритроцитах спектрофотометрически с отдельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах по методике И. А. Волчегорского [6]. Определяли содержание первичных (диеновые конъюгаты — ДК), промежуточных (сопряженные триены —

СТ) и конечных (основания Шиффа — ОШ) продуктов ПОЛ. Рассчитывали соотношение экстинкции — E232/E220 (ДК), E278/E220 (СТ), E400/E220 (ОШ); результаты выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.). Необходимость использования 2 фаз вызвана особенностями экстрагирования: в гептан экстрагируются в основном нейтральные липиды, а в изопропанол — фосфолипиды.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов статистики — критерия U Манн-Уитни, корреляционного анализа Спирмена. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (25; 75 %). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Показатель ССЭ у обследованных нами пациентов оказался значимо увеличенным по сравнению с контрольной группой (54,3 (49,1; 62,6) у пациентов и 49,0 (44,0; 54,8) у здоровых лиц; $p = 0,02$). Изменения были максимально выражены у пациентов с РИВДП (55,7 (51,3; 58), $p = 0,04$ относительно пациентов с РФ) и РГИ (51,4 (45,9; 57), $p = 0,025$ относительно пациентов с РФ). У пациентов с РФ значимых отличий от значений здоровых лиц не выявлялось.

Известно, что часто рецидивирующие инфекции ассоциированы с постоянной персистенцией возбудителя. При этом как сами возбудители, так и их продукты, а также медиаторы воспаления способны вызывать дезорганизацию плазматических мембран эритроцитов [3, 7]. Описано как увеличение проницаемости мембран эритроцитов, сопровождающееся повышением их сорбционной способности, так и повышенная «жесткость» мембраны, приводящая к снижению ССЭ, при воспалительных процессах в зависимости от их тяжести и стадии заболевания. На этапе хронизации воспалительных процессов, как правило, формируется повышение ССЭ [3, 8], что в определенной мере согласуется с нашими результатами.

Известно, что в основе конформационных изменений эритроцитарной мембраны при инфекционно-воспалительных процессах может лежать активация процессов свободнорадикального окисления [3, 7, 9]. В связи с этим нами был проведен анализ параметров ПОЛ эритроцитов у пациентов с рецидивирующими инфекциями (таблица 1).

Как видно из данных таблицы 1, у пациентов повышена по сравнению со здоровыми лицами интенсивность пероксидации нейтральных липидов (значимое увеличение содержания СТ в гептановой фазе экстракта эритроцитов ($p = 0,007$), тенденция к увеличению ОШ), а также фосфолипидов (увеличение концентрации СТ ($p = 0,02$) и ОШ ($p = 0,0001$) в изо-

пропанольной фазе экстракта). Активация процессов липопероксидации при рецидивирующих инфекциях вне обострения и макси-

мальная чувствительность параметров содержания промежуточных и конечных продуктов ПОЛ отмечалась и другими авторами [8, 9].

Таблица 1 — Параметры ПОЛ эритроцитов у пациентов с рецидивирующими инфекциями

Параметры липопероксидации	Здоровые лица, n = 40	Пациенты с рецид. инфекциями, n = 68
Пероксидация нейтральных липидов (гептановая фаза)		
ДК, е.и.о.	0,686 (0,601; 0,784)	0,914 (0,584; 1,081)
СТ, е.и.о.	0,285 (0,235; 0,329)	0,556 (0,282; 0,872) *
ОШ, е.и.о.	0,032 (0,016; 0,030)	0,056 (0,019; 0,059)
Пероксидация фосфолипидов (изопропанольная фаза)		
ДК, е.и.о.	0,780 (0,731; 0,840)	0,808 (0,665; 0,959)
СТ, е.и.о.	0,371 (0,313; 0,481)	0,506 (0,369; 0,590) *
ОШ, е.и.о.	0,021 (0,015; 0,026)	0,085 (0,034; 0,076) *

* Различия значимы при сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,05$).

Следует отметить, что между значениями ССЭ и показателями ПОЛ отмечалась отрицательная взаимосвязь средней силы, значимая, однако, только для конечных продуктов окисления нейтральных липидов (ОШ гептановой фазы) ($r_s = -0,46$, $p = 0,01$). Аналогичная взаимосвязь обнаруживалась и в контрольной группе ($r_s = -0,42$, $p = 0,008$).

Агрегационные свойства эритроцитов являются одним из проявлений их функциональной активности и обуславливают участие этих клеток в удалении продуктов метаболизма и транспорте биологически активных веществ [3, 10, 11]. Мы исследовали способность эритроцитов к агрегации в ответ на действие 2-х индукторов с различным механизмом действия — адреналина и альцианового синего. Известно, что адреналин (мы использовали синтетический аналог адреналина — эpineфрина гидротартрат) стимулирует агрегацию эритроцитов через экспрессирующиеся на них адренорецепторы [11, 12]. Последние, как известно, участвуют в регуляции активности фосфолипаз и интенсивности процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов [12].

Альциановый синий непосредственно воздействует на гликокаликс эритроцитов, вызывая его дестабилизацию и приводя к снижению отрицательного заряда, в результате чего электростатическое отталкивание снижается и происходит склеивание клеток в агрегаты [13, 14]. Изменение агрегационных свойств эритроцитов, стимулированных альциановым синим, характерно для метаболических расстройств [5].

У обследованных нами пациентов не выявлено значимых отличий по параметрам агрегации эритроцитов в ответ на различные индукторы в сравнении со здоровыми лицами. Однако мы обратили внимание на значительную гетерогенность значений показателей внутри группы пациентов. Так, степень агре-

гации эритроцитов, индуцированная эpineфрином, у пациентов колебалась в пределах 11,0–160,5 %, тогда как у здоровых лиц этот диапазон составил 22,9–42,8 %. Аналогичные особенности отмечались и по степени агрегации, индуцированной альциановым синим. Разброс значений у пациентов и доноров составил 18,4–58,9 % и 23,9–34,0 % соответственно.

Индивидуальный анализ продемонстрировал, что при стимуляции эpineфрином значения максимальной степени агрегации (МАХ) были повышены у 27 пациентов (43 %), снижены у 21 пациента (33 %), а в 15 случаях (24 %) соответствовали нормальным значениям. Аналогично распределялись значения МАХ, стимулированной альциановым синим: 48, 30 и 22 % соответственно. Интересно отметить, что у большинства пациентов с РФ наблюдалось повышение значений МАХ (56 и 69 % в ответ на адреналин и альциановый синий соответственно), тогда как в группах с РГИ и РИВДП снижение и увеличение параметров агрегации встречалось с одинаковой частотой. Полученные данные послужили основанием для анализа значений агрегации эритроцитов отдельно у пациентов вирусной (РГИ), бактериальной (РФ) и смешанной этиологии (РИВДП) (таблица 2).

Как видно из данных таблицы 2, параметры агрегации эритроцитов, стимулированных адреналином, у пациентов всех обследованных групп не отличались от контрольных значений. В тесте с альциановым синим выявлено повышение максимальной степени агрегации (МАХ) у пациентов с РФ и РИВДП ($p < 0,001$; $p = 0,02$ соответственно), но не у пациентов с РГИ. Время агрегации увеличивалось во всех обследованных группах, тогда как скорость агрегации у пациентов с РГИ снижалась ($p = 0,02$).

Вероятно, использование альцианового синего в качестве индуктора агрегации эритро-

роцитов у пациентов рецидивирующими инфекциями является более предпочтительным, чем адреналина. В то же время между значе-

ниями МАХ в ответ на альциановый синий и адреналин обнаружена тесная корреляционная связь ($r = 0,9$, $p < 0,001$).

Таблица 2 — Параметры агрегационной способности эритроцитов у пациентов с хроническими рецидивирующими инфекциями в зависимости от этиологии воспалительного процесса

Параметры агрегации	Здоровые лица, n = 40	Пациенты с РГИ, n = 33	Пациенты с РФ, n = 16	Пациенты с РИВДП, n = 15
Агрегация эритроцитов, индуцированная эпинефрином				
Максимальная степень, %	43,07 (30,5; 51,3)	39,1 (23,0; 96,2)	57,5 (27,2; 79,4)	46,4 (28,2; 69,3)
Время, мин	4,6 (2,2; 7,0)	2,35 (1,08; 7,0)	2,9 (0,53; 4,46)	1,1 (0,2; 4,3)
Скорость, %/мин	55,0 (40,4; 69,6)	70,2 (39,6; 105,4)	75,1 (41,8; 99,0)	47,6 (44,6; 78,8)
Агрегация эритроцитов, индуцированная раствором альцианового синего				
Максимальная степень, %	32,5 (27,4; 37,1)	31,3 (22,5; 41,3)	37,04 (25,6; 46,0)*	45,0 (39,8; 46,0)*
Время, мин	5,2 (3,5; 7,5)	6,4 (5,09; 8,3)*	6,3 (4,4; 8,5) *	7,4 (6,2; 8,5) *
Скорость, %/мин	39,7 (35,2; 45,2)	35,6 (32,3; 39,5)*	37,1 (32,3; 41,8)	36,7 (34,7; 40,3)

* Различия значимы при сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,05$).

Следует отметить, что предполагаемая нами ассоциация между степенью агрегации эритроцитов и их сорбционной активностью (МАХ ↔ ССЭ) оказалась значимой только у здоровых лиц ($r_s = -0,35$, $p = 0,02$ при индукции агрегации альциановым синим и $r_s = -0,37$, $p = 0,02$ при индукции эпинефрином). У обследованных пациентов такие взаимосвязи отсутствовали, что, возможно, является одним из проявлений процессов дезорганизации мембран эритроцитов [3, 15]. Нами не выявлено также взаимосвязей параметров агрегации эритроцитов с активностью ПОЛ, наличие которых отмечается в ряде публикаций [7, 15]. Вероятной причиной таких расхождений является использование различных методических подходов для оценки агрегации эритроцитов и ПОЛ, и различия по характеру изучаемых воспалительных процессов.

Выводы

1. У пациентов с часто рецидивирующими инфекциями различной этиологии в стадии клинической ремиссии выявлено увеличение относительно контрольных значений показателей сорбционной способности и активности ПОЛ мембран эритроцитов. Обнаружена взаимосвязь показателей сорбционной способности эритроцитов и содержания в них конечных продуктов окисления нейтральных липидов (ОШ), значимая как у пациентов, так и у здоровых лиц.

2. Использование альцианового синего в качестве индуктора агрегации эритроцитов у пациентов с рецидивирующими инфекциями является более предпочтительным, чем адреналина и позволяет выявить повышение максимальной степени агрегации (МАХ) у пациентов с рецидивирующим фурункулезом и рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей, но не у пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Капюхин, Л. Н. Реологические свойства эритроцитов. Современные методы исследования / Л. Н. Капюхин // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 1995. — Т. 81, № 6. — С. 122–129.
2. Костяев, А. А. Влияние различных условий и сроков хранения эритроцитов на показатель их бактериофиксирующей активности / А. А. Костяев, А. Г. Ивонин, В. А. Оборин // Гематология и трансфузиология. — 2009. — Т. 54, № 6. — С. 45–47.
3. Типовые изменения эритроцитов при хроническом воспалении / Е. А. Степовая [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2004. — Т. 137, № 1. — С. 66–70.
4. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев [и др.] // Лаб. дело. — 1988. — № 9. — С. 22–24.
5. Изучение агрегации эритроцитов на лазерном агрегометре / А. А. Спасов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — № 5. — С. 21–23.
6. Волчегорский, И. А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И. А. Волчегорский, А. Г. Налымов // Вопр. мед. химии. — 1989. — Т. 35, № 1. — С. 127–130.
7. Новицкий, В. В. Структурная дезорганизация мембраны эритроцитов как универсальная типовая реакция целостного организма при болезнях дисрегуляции (глава в монографии) / В. В. Новицкий // Патология дисрегуляции / под ред. акад. Г. Н. Крыжановского. — М.: Медицина, 2002. — С. 395–406.
8. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в условиях обострения хронического сальпингоофорита / А. А. Конопля [и др.] // Международный журнал по иммунореабилитации. — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 136.
9. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней / А. П. Шепелев [и др.] // Вопросы медицинской химии. — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 110–116.
10. Показатели обратимой агрегации эритроцитов периферической крови у больных с острой пневмонией / В. В. Новицкий [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — № 6. — С. 36–37.
11. Морозов, Ю. А. Агрегация эритроцитов: роль в патологии и пути профилактики: пособие для врачей / Ю. А. Морозов, М. А. Чарная, И. И. Деметьев. — М., 2010. — 12 с.
12. Мардарь, А. И. Цитохимический способ определения катехоламинов в эритроцитах крови и его диагностическое значение / А. И. Мардарь // Вестник Сумского государственного университета. — 1994. — № 2. — С. 94–97.
13. Neu, B. Cell-cell affinity of senescent human erythrocytes / B. Neu, S. O. Sowemimo-Coker, H. J. Meiselman // Biophys. J. — 2003. — № 85 (1). — P. 109–112.
14. Basic phenomena of red blood cell rouleaux formation / H. Bumler [et al.] // Bioreology. — 1999. — № 36 (5–6). — P. 439–442.
15. Молекулярные нарушения мембран эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы / В. В. Новицкий [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2006. — № 2. — С. 62–67.

Поступила 04.06.2013

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК [616-001.36-005.1-003.215:577.127.4]-092.9

**СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ
ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ШОКЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

С. Л. Зыблев, З. А. Дундаров, А. И. Грицук

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: изучить в эксперименте состояние анти- и прооксидантных свойств крови здоровых лабораторных животных и находящихся в условиях геморрагического шока.

Материал и методы. В эксперименте лабораторные животные были разделены на две группы: первая (контрольная) — здоровые белые крысы, вторая (опытная) — животные, которым моделировали геморрагический шок. Определили состояние анти- и прооксидантных свойств крови, концентрацию глюкозы и мочевины крови, показатели красной крови животных обеих групп. Произвели морфологическое исследование животных второй группы.

Результаты. В первой группе кровь животных обладала антиоксидантными свойствами. У животных в состоянии геморрагического шока наблюдалась прооксидантная активность крови с развитием оксидативного стресса. При острой массивной кровопотере страдает клеточный гомеостаз с прогрессированием полиорганной недостаточности и усугублением течения геморрагического шока.

Заключение. Острая массивная кровопотеря приводит к развитию геморрагического шока, свободнорадикальному дисбалансу с формированием оксидативного стресса. Раннее включение в комплексную терапию больных с острой тяжелой кровопотерей антиоксидантных препаратов может улучшить течение геморрагического шока.

Ключевые слова: окислительный стресс, полиорганная недостаточность, геморрагический шок

**THE STATE OF ANTIOXIDANT BLOOD ACTIVITY
IN HEMORRHAGIC SHOCK IN EXPERIMENT**

S. L. Zyblev, Z. A. Dundarov, A. I. Gritsuk

Gomel State Medical University

Objectives. To study in experiment the anti-and prooxidant blood properties in healthy laboratory animals and when they are in the condition of hemorrhagic shock.

Materials and methods. During the experiment, the laboratory animals were divided into two groups. The first group (control) included healthy white rats. The second group (experimental) consisted of the animals modeled to be in hemorrhagic shock. The status of anti-and prooxidant blood properties as well as glucose and blood urea concentration, red blood characteristics of the animals from both the groups was determined. Morphological study of the animals from the second group was carried out.

Results. In the first group, the blood of the animals had antioxidant properties. The animals in the state of hemorrhagic shock observed prooxidant activity of the blood with the development of oxidative stress. In acute massive loss of blood the cellular homeostasis became inferior with the progression of multiple organ failure and course aggravation of hemorrhagic shock.

Conclusion. Acute massive loss of blood leads to hemorrhagic shock, free radical imbalance with the formation of oxidative stress. Early inclusion of antioxidant drugs in the complex therapy may improve the course of hemorrhagic shock in patients with acute severe loss of blood.

Key words: oxidative stress, multiple organ failure, hemorrhagic shock.

Введение

Проблема геморрагического шока остается актуальной для современной медицинской науки и практического здравоохранения. Острая массивная кровопотеря неизбежно приводит к снижению объема циркулирующей крови, компенсаторному периферическому ангиоспазму, нарушению микроциркуляторного кровотока. Данные процессы обуславливают гипоперфузию тканей, развитие тканевой гипоксии и метаболического ацидоза за счет повышения

концентрации лактата [1]. Тканевая гипоксия потенцирует переход клеточного аэробного дыхания на анаэробный тип, что приводит к накоплению лактата, торможению активности ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи митохондрий [2]. При недостатке кислорода в условиях тканевой гипоксии происходит накопление его активных форм (АФК) [3]. Последние, являясь высокореактивными соединениями, активируют каскад окислительных реакций с образованием новых свободных радикалов,

которые, в свою очередь, приводят к разрушению мембран и деградации клеток и их органелл с развитием органных нарушений. Как известно, в здоровом организме имеется баланс между пероксидными реакциями и системой антиоксидантной защиты [4, 5, 6]. Нарушение этого баланса в результате геморрагического шока обуславливает запуск цепных реакций перекисного окисления липидов и развития «окислительного стресса» [7, 8]. В большинстве литературных источников, в которых приводятся экспериментальные данные, геморрагический шок рассматривается с позиции гемодинамических и метаболических расстройств [9, 10, 11]. Вопрос об изучении кислородзависимых нарушений в эксперименте при массивной кровопотере остается открытым, несмотря на его исключительную научно-практическую значимость.

Цель работы

Изучить в эксперименте состояние анти- и прооксидантных свойств крови здоровых лабораторных животных и находящихся в условиях геморрагического шока.

Материалы и методы

В работе исследована антиоксидантная активность (АОА) крови интактных животных (контрольная группа) и лабораторных животных, перенесших острую массивную кровопотерю (опытная группа). Метод определения АОА крови основан на реакции автоокисления адреналина в щелочной среде, которая, как известно, является супероксид-генерирующей и супероксид-детектирующей системой и позволяет определить анти- и прооксидантные свойства биологических материалов. Измерение накопления продуктов окисления адреналина (адренохрома) проводили по методике Т. В. Сироты [12] в модификации [13]. Способность биологических материалов ингибировать реакцию автоокисления адреналина оценивается как антиоксидантная активность, а активация данной реакции — как прооксидантная. В эксперименте использовано 40 половозрелых самцов белых крыс массой 200–220 г. Всех крыс разделили на две группы. Первая — интактные животные, $n = 20$ (контрольная группа). Во второй группе животных (опытная, $n = 20$) моделировали геморрагический шок тяжелой степени, по методике, разработанной нами (приоритетная справка № а20111466 от 21.12.11 г.), путем интракардиального забора 45–50 % объема циркулирующей крови со скоростью 2 мл/100 г в минуту.

Все экспериментальные исследования выполнялись в соответствии с требованиями сообщества «Европейская конвенция по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986).

Показатели красной крови, концентрацию глюкозы и мочевины в крови, а также АОА

крови оценивали через 24 и 48 часов. АОА крови животных по ее способности влиять на скорость автоокисления адреналина в щелочной среде. Измерения проводили в тест-системе. В измерительную кювету с 0,2 М карбонатным буфером, pH 10,55 (2 мм) вносили 0,1 мл 0,1 % раствора адреналина гидрохлорида (0,26 мМ), перемешивали и начинали регистрацию реакции автоокисления адреналина при комнатной температуре (22 °С) и длине волны 347 нм (контрольная проба). Измерение оптической плотности проводили каждые 5 с в течение 105 с (1,75 мин) на спектрофотометре СФ-46 (ЛМО). Изменение оптической плотности в единицу времени (за минуту) оценивали как скорость реакции автоокисления адреналина. В аналогичных условиях измеряли скорость автоокисления адреналина в опытной пробе, в которую до внесения адреналина добавляли 0,1 мл сыворотки крови лабораторного животного. Изменение величины оптической плотности раствора во времени носит линейный характер. Скорость (V) процесса рассчитывается по формуле: $\Delta E/t$, где ΔE — изменение оптической плотности, то есть $\Delta E = E_t - E_0$, где E_0 — оптическая плотность раствора, измеренная сразу после добавления адреналина, а E_t — оптическая плотность раствора через 105 с (1,75 мин) после добавления адреналина, t — время в минутах.

Присутствие сыворотки в растворе ингибирует или активирует скорость автоокисления адреналина. Процент ингибирования или активации реакции вычисляли по формуле:

$$[1 - \Delta E_{\text{оп}} / \Delta E_{\text{к}}] \times 100 \%,$$

где $\Delta E_{\text{оп}}$ и $\Delta E_{\text{к}}$ — скорости реакции автоокисления адреналина, соответственно, в присутствии и отсутствии сыворотки крови. Ингибирование реакции оценивали как антиоксидантную активность биологического материала, а активацию — как прооксидантную. Антиоксидантную и прооксидантную активность биологического материала (сыворотка крови) выражали в условных единицах: 1 условная единица — это 1 % ингибирования реакции (+1 условная единица) или 1 % активации реакции (–1 условная единица). Определение концентрации мочевины и глюкозы в крови проводилось на приборе «Солар» РМ2111 унифицированным методом. Показатели красной крови измеряли на приборе Nixon. В работе использованы реактивы: 0,1 % раствор адреналина гидрохлорида; NaCO_3 «Sigma» (США); NaNHCO_3 «J. T. Baker» (Голландия).

Животные выводились из эксперимента через 48 ч после кровопускания. Материалом для морфологического исследования служили участки легких, миокарда, печени, селезенки и почек. Для световой микроскопии материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального форма-

лина. Окрашивание парафиновых срезов производили гематоксилином-эозином. Морфологические исследования проводились на световом оптическом уровне при увеличении $\times 10$, $\times 20$ и $\times 40$.

Данные обработаны с помощью программы «Statistica», 6,0. Согласно критерию Шапиро-Уилка, полученные данные имели распределение, отличное от нормального, таким образом, были использованы методы непараметрической статистики (в качестве описательной статистики использовалась Ме (медиана) и ин-

терквартильный размах (LQ – UQ). Для определения достоверности статистически значимых различий использовался критерий Вилкоксона (для зависимых групп).

Результаты

В результате исследования получены данные о состоянии АОА крови, показателей красной крови, концентрации мочевины и глюкозы в сыворотке крови интактных лабораторных животных и перенесших острую массивную кровопотерю (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели крови лабораторных животных контрольной и опытной групп

Показатель	Группа		
	I (контрольная)	II (опытная)	
		24 ч	48 ч
АОА, %, Ме [25 % – 75 %]	+39 [+16,5 – +53]	-59,2 [-80,7 – -38] $p_1 < 0,0001$	-13,7 [-18 – -9,4] $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$
Ег, $\times 10^{12}$, Ме [25 % – 75 %]	7,63 [7,31–8,19]	4,26 [4,11–4,41] $p_1 < 0,0001$	3,22 [3,11–3,33] $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$
Нб, г/л, Ме [25 % – 75 %]	142 [135,5–148]	85 [81,5–88,5] $p_1 < 0,0001$	67 [62–72] $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$
Мочевина, ммоль/л, Ме [25 % – 75 %]	5,3 [5,0–6,0]	7,42 [6,83–8,01] $p_1 = 0,000339$	9,6 [8,55–10,65] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,000673$
Глюкоза, ммоль/л, Ме [25 % – 75 %]	6,08 [5,78–6,38]	9,3 [8,68–9,93] $p_1 = 0,00014$	9,8 [9,45–10,15] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,062$

Примечание. p_1 — статистически значимо по сравнению с нормой; p_2 — статистически значимо по сравнению с 24-часовым периодом

Так, в контрольной группе животных сыворотка крови обладала выраженной антиоксидантной активностью, средняя величина (Ме) ингибирования скорости автоокисления адреналина составляла +39 % [+16,5 % – +53 %].

В состоянии геморрагического шока, по видимому, происходит истощение системы антиоксидантной защиты, уже через сутки сыворотка крови лабораторных животных имела выраженную прооксидантную активность. Средняя величина (Ме) активации реакции автоокисления адреналина составляла -59,2 % [-80,7% – -38 %]. Прооксидантная активность сохранялась и наблюдалась на протяжении 48 ч, несмотря на выраженную тенденцию к снижению. Средняя величина (Ме) активации через 48 часов составляла -13,7 % [-18 % – -9,4 %].

Тяжесть кровопотери подтверждалась статистически достоверным снижением количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови лабораторных животных опытной группы уже через 24 ч с прогрессированием нарастания анемии в течение 48 ч по сравнению с показателями в контрольной группе ($p_1 < 0,0001$).

В свою очередь, рост концентрации мочевины и глюкозы в крови у животных второй группы в течение 48 ч говорит о расстройстве метаболизма. Так, через 24 ч количество мочевины в крови животных данной группы статистически достоверно увеличилось по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе ($p_1 = 0,000339$) и нарастало в течение 48 ч. Концентрация глюкозы крови животных, перенесших тяжелую кровопотерю, также статистически достоверно выросла через 24 ч по сравнению с животными контрольной группы ($p_1 = 0,00014$) с последующей тенденцией к росту. Так, через 48 ч количество глюкозы во второй группе животных увеличилось по сравнению с показателем через 24 ч.

Все животные второй группы выведены из эксперимента через 48 ч с последующим морфологическим исследованием органов. При микроскопическом исследовании органов отмечена типичная картина геморрагического шока. В печени выявлено малокровие синусов, отсутствие морфологических признаков застоя крови. Определелись гипертрофия и гиперпла-

зия клеток РЭС, имелось наличие единичных моноцитов, увеличено количество «темных» гепатоцитов. В одном поле зрения обнаружены три экспозиционные вакуоли, являющиеся, как полагают, морфологическим эквивалентом гиповолемического шока. В почках отмечена анемия коркового слоя, наблюдается белковая дистрофия эпителия канальцев и отек стромы. В мозговом слое определились сладжи и стазы в сосудах микроциркуляторного русла, очаговые периваскулярные кровоизлияния. В легких зафиксирован интраальвеолярный отек и очаговые ателектазы, наблюдалось запустевание крупных артериальных сосудов, а в микроциркуляторном русле — стазы крови, очаговые периваскулярные кровоизлияния с инфильтрацией макрофагами. Также выявлены очаговые кровоизлияния в альвеолы, а местами с выпадением нитей фибрина. При исследовании миокарда обнаружены очаговый межмышечный отек, анемия с очаговыми межмышечными кровоизлияниями. В селезенке имелись стазы, сладжи крови в сосудах микроциркуляторного русла с диффузными периваскулярными кровоизлияниями.

Таким образом, получено комплексное морфологическое подтверждение развившегося геморрагического шока.

Обсуждение

Кровь, как любая биологическая среда, обладает антиоксидантной активностью. В результате острой кровопотери в условиях гипоксии происходит мобилизация антиоксидантных свойств организма как ответ на активацию перекисных процессов. Прогрессирование патологического процесса с развитием шока ведет к истощению антиоксидантного потенциала крови с превалированием ее прооксидантных свойств. Так, прооксидантная активность сыворотки крови во второй группе животных наблюдалась уже в течение первых суток после кровопотери и составила $-59,2\%$ [$-80,7\%$ — -38%] (достоверность $p_1 < 0,0001$). Активация прооксидантных свойств крови у животных этой группы свидетельствует о развитии окислительного стресса с последующим истощением системы антиоксидантной защиты.

В критической ситуации катехоламины оказывают более выраженное воздействие на организм. Так, адренергическое влияние на углеводный обмен проявляется в мобилизации гликогена и активации глюконеогенеза, косвенным свидетельством чему является гипергликемия и повышение содержания мочевины крови. Концентрация глюкозы крови животных, перенесших тяжелую кровопотерю, статистически значимо выросла уже через 24 ч по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе ($p_1 = 0,00014$) с последующей тенденцией к росту. В этих условиях формируется состояние инсулинорезистентности, огра-

ничающее утилизацию глюкозы мышечной и жировой тканью и способствующее поддержанию гипергликемии.

Известно, что в ответ на стресс в клеточном метаболизме превалируют процессы катаболизма, которые в большей степени выражены со 2 суток, в «фазу прилива» («flow phase») [14, 15]. В условиях катаболизма белковый обмен характеризуется отрицательным азотистым балансом, обусловленным в определенной мере утилизацией аминокислот, образующихся в процессе протеолиза в реакции глюконеогенеза. Об этом свидетельствует умеренное, но достоверное увеличение концентрации мочевины крови животных в опытной группе на 80 % через 48 ч относительно крови животных контрольной группы ($p < 0,0001$).

Показатели крови экспериментальных животных второй группы и морфологические данные, полученные в эксперименте, подтверждают наличие геморрагического шока и прогрессирование полиорганной недостаточности.

Таким образом, острая массивная кровопотеря приводит к развитию геморрагического шока, свободнорадикальному дисбалансу с формированием окислительного стресса. Последний, в свою очередь, усугубляет течение шока, способствуя прогрессированию полиорганной недостаточности. Раннее включение в комплексную терапию больных с острой тяжелой кровопотерей антиоксидантных препаратов может улучшить течение геморрагического шока.

Выводы

1. Кровь здоровых животных обладает выраженными антиоксидантными свойствами, что является физиологическим состоянием организма.

2. В условиях острой гипоксии, вызванной массивной кровопотерей, происходит развитие окислительного стресса с истощением системы антиоксидантной защиты организма, что проявляется в активации прооксидантной активности крови животного.

3. В состоянии окислительного стресса страдает клеточный гомеостаз, что способствует развитию и прогрессированию полиорганной недостаточности и усугублению течения геморрагического шока.

4. Полученные данные могут служить основанием для разработки мер коррекции выявленных нарушений путем применения препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, при массивной кровопотере.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. О единстве тканевой гипоксии и шока / А. П. Симоненков [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 200. — Т. 6. — С. 73–76.
2. Pathophysiology of hemorrhagic shock. A role of arterial ketone body ratio as an index of anoxic metabolism of the liver in acute blood loss / M. Ukikusa [at al.] // Advances in shock research. — 1981. — Vol. 5. — P. 11–25.

3. *Murphy, M. P.* How mitochondria produce reactive oxygen species / *M. P. Murphy* // *Biochem J.* — 2009. — Vol. 1. — P. 1–13.
4. *Пасечник, И. Н.* Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных / *И. Н. Пасечник* // *Вестник интенсивной терапии.* — 2004. — Т. 3. — С. 27–31.
5. Роль свободнорадикальных реакций в формировании кислородного гомеостаза организма / *М. Ф. Тимочко [и др.]* // *Нур. Мед. J.* — 1998. — Vol. 6, № 4. — С. 154–158.
6. Особенности кислородного баланса в экстремальных условиях / *М. Ф. Тимочко [и др.]* // *Нур. Мед.* — 1996. — Т. 4, № 3. — С. 8–12.
7. *Сазонтова, Т. Г.* Закономерности модуляции антиоксидантного статуса клетки в ответ на активацию свободно-радикального окисления / *Т. Г. Сазонтова* // *Нур. Мед. J.* — 2002. — Т. 10, № 1–2. — С. 2–9.
8. *Зарубина, И. В.* Биохимические аспекты гипоксических повреждений клетки / *И. В. Зарубина* // *Нур. Мед. J.* — 1999. — Vol. 7, № 1–2. — С. 2–9.
9. Коррекция с помощью фосфатидилхолиновых липосом нарушений кровообращения и метаболизма во время геморрагического шока у крыс / *А. С. Хромов [и др.]* // *Нур. Мед. J.* — 2005. — Т. 13, № 1–2. — С. 10–14.
10. *Yang Shaolong.* Mechanism of hepatoprotection in proestrus female rats following trauma-hemorrhage: heme oxygenase-1-derived normalization of hepatic inflammatory responses / *Yang Shaolong [et al.]* // *Journal of leukocyte biology.* — 2009. — Vol. 6. — P. 1015–1026.
11. Obesity-induced hepatic hypoperfusion primes for hepatic dysfunction after resuscitated hemorrhagic shock / *P. J. Matheson [et al.]* // *Surgery.* — 2009. — Vol. 4. — P. 739–747.
12. Пат. 2144674 Российская Федерация, МПК7 G01N33/52, G01N33/68. Способ определения антиоксидантной активности супероксиддисмутазы и химических соединений / *Т. В. Сирота*; заявитель и патентообладатель *Т. В. Сирота.* — № 99103192/14; заявл. 24.02.1999; опубл. 20.01.2000, Б.И.П.М. — 2000. — № 2. — С. 266.
13. Оценка состояния антиоксидантной активности слезной жидкости / *А. И. Грицук [и др.]* // *Биомедицинская химия.* — 2006. — Т. 52, № 6. — С. 601–608.
14. Нутритивная поддержка у тяжелообожженных / под ред. *О. Н. Почепень.* — Минск: БелМАПО, 2009. — 25 с.
15. Metabolic support of the critically ill: 2008 update / *G. Iapichino [et al.]* // *Minerva Anesthesiol.* — 2008. — № 12. — P. 709–713.

Поступила 07.02.2013

УДК 612.176:796.071.2

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАФИИ У ДЕВУШЕК-ГРЕБЦОВ ПОСЛЕ ТРЕНИРОВОЧНОГО СТРЕССА

¹Ж. А. Чубуков, ¹Т. С. Угольник, ²Л. А. Будко

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной диспансер спортивной медицины

Проведено исследование динамики показателей кардиоинтервалографии девушек-гребцов до и после двухнедельного тренировочного стресса. До и после тренировочного стресса адаптация спортсменов в активной ортостатической пробе достигалась за счет изменения активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Тренировочный стресс сопровождался появлением тенденции к увеличению показателя адаптивных ресурсов организма.

Ключевые слова: кардиоинтервалография, стресс, академическая гребля.

CHANGE OF CARDIOINTERVALOGRAPHY VALUES IN FEMALE ROWERS AFTER TRAINING STRESS

¹Z. A. Chubukov, ¹T. S. Ugolnik, ²L. A. Budko

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Sport Medicine Dispensary

The authors of the article have studied the dynamics of cardiointervalographic values in female rowers a fortnight before and after training stress. The adaptation of the rowers in an active orthostatic test was achieved by a change of activity of the parasympathetic section of the vegetative nervous system. The training stress was accompanied by a tendency to increase the parameter of adaptive resources.

Key words: cardiointervalography, stress, boat racing.

Введение

Гребля является перспективным циклическим видом спорта. На XXX летних Олимпийских играх 2012 г. в Лондоне 25 % наград из общего медального зачета олимпийской сборной Республики Беларусь завоевали спортсмены-гребцы, в том числе одна женская команда. Успехи белорусских спортсменов-гребцов тесно взаимосвязаны с экстремальными нагрузками в ходе тренировочного процесса.

Известно, что физические нагрузки являются одним из неспецифических факторов, вызывающих активацию стресс-системы. Основ-

ными нейроэндокринными регуляторными центрами реализации проявлений стресса при физической нагрузке являются гипоталамо-гипофизарный нейросекреторный аппарат и норадренергические структуры «голубоватого пятна» (locus ceruleus) ретикулярной формации головного мозга. Активация данных стресс-реализующих центров способствует продукции гормонов, которые реализуют свои эффекты во многих органах и системах. В случае с физическими нагрузками изменения, обусловленные тренировочным стрессом, прежде всего наблюдаются в функционировании регуляторных сис-

тем организма [1, 2, 3]. Важнейшее значение при подготовке спортсменов высшей квалификации имеет соблюдение баланса между экстремальными тренировочными нагрузками и состоянием адаптивных резервов организма.

Кардиоинтервалография (КИГ) является неинвазивным методом оценки функционального состояния организма. В динамике функциональных изменений при тренировочном стрессе интерпретация вариабельности сердечного ритма спортсменов позволяет объективно выявить перемены состояния функционирования нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Диагностическая значимость функциональных показателей КИГ у гребцов высшей квалификации женского пола различна [4, 5], поэтому выявление наиболее значимых из них в условиях тренировочного стресса может способствовать созданию предпосылок к оптимизации тренировочного цикла с учетом индивидуального подхода к подготовке девушек-гребцов.

Цель исследования

Изучение динамики показателей КИГ девушек-гребцов (академическая гребля) до и после тренировочного стресса.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе научно-практического центра спортивной медицины УЗ «Гомельский областной диспансер спортивной медицины». Были получены результаты КИГ обследования 13 девушек в возрасте от 15 до 20 лет (медиана составила 17 (15; 17) лет), занимающихся академической греблей, до и после прохождения двухнедельных тренировочных сборов. Данные КИГ были собраны с использованием программно-аппаратного комплекса «Полиспектр» (Нейрософт, РФ) в режиме «ВРС-Экспресс» в соответствии с действующими рекомендациями разработчиков оборудования [6, 7].

Исследование показателей КИГ у девушек-гребцов проводили до и после двухне-

дельных учебно-тренировочных сборов. Получение данных производилось в утренние часы (с 9 до 10 ч) перед тренировочным процессом в покое и при выполнении активной ортостатической пробы. Фиксировали показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС), среднего арифметического (М), медианы (Ме), моды (Мо), среднеквадратичного отклонения (СКО), максимума плотности распределения (АМо), вариационного размаха интервалов R-R (ВР), индекса вегетативного равновесия (ИВР), показателя адекватности процессов регуляции (ПАПР), вегетативного показателя ритма (ВПР), стресс-индекса (ИН). На основе данных ортостатической пробы программно-аппаратным комплексом «Полиспектр» автоматически рассчитывались интегральные значения текущего функционального состояния организма, адаптивных резервов организма, уровня функционирования функциональной системы, прироста ЧСС, отношения стресс-индексов в покое и при проведении ортостатической пробы.

Данные были сведены в таблицы и обработаны статистически с использованием пакета прикладного программного обеспечения «Statsoft Statistica», 8.0. Анализ различий парных измерений по количественным и порядковым показателям, распределение которых отличалось от нормального, проводили с использованием парного критерия Вилкоксона (T, Z). Параметры описательной статистики приведены в виде медианы и квартилей — Ме (Q25; Q75). Нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости $p < 0,05$ [8, 9].

Был проведен анализ различий показателей КИГ девушек-гребцов до двухнедельных учебно-тренировочных сборов в покое и при проведении ортостатической пробы. Выявлены статистически значимые различия по показателям М, Ме, ВПР. Результаты расчетов представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели КИГ спортсменок в покое и при ортостатической пробе до тренировочного стресса

Показатель, ед. изм.	Фон	Ортостатическая проба	T	Z	p
ЧСС, уд./мин	69 (63; 74)	84 (84; 91)	6,0	1,96	0,051
М, с	0,88 (0,82; 1,00)	0,72 (0,66; 0,73)**	0,0	2,67	0,008
СКО, с	0,07 (0,06; 0,09)	0,07 (0,06; 0,08)	20,0	0,29	0,767
Мо, с	0,85 (0,80; 1,06)	0,66 (0,65; 0,70)	7,0	1,84	0,066
АМо, %	28,7 (27,0; 31,5)	35,9 (27,5; 41,2)	13,0	1,13	0,260
Ме, с	0,88 (0,82; 0,99)	0,70 (0,66; 0,73)**	0,0	2,67	0,008
ВР, с	0,34 (0,33; 0,53)	0,31 (0,24; 0,34)	10,0	1,48	0,139
ИВР, у. е.	83,7 (44,3; 89,6)	97,4 (83,1; 148,0)	11,0	1,36	0,173
ПАПР, у. е.	31,7 (27,9; 36,8)	47,0 (39, 3; 63,6)	13,0	1,13	0,260
ВПР, у. е.	3,13 (2,79; 3,51)	4,86 (4,08; 6,13)*	5,0	2,07	0,038
ИН, у. е.	46,1 (42,2; 53,6)	74,6 (55,4; 118,0)	8,0	1,72	0,086

Примечание. Различия между изучаемыми показателями статистически значимы: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Сокращение интервалов R-R, выражающееся в уменьшении значений мер центральной тенденции (M и Me), является нормальной реакцией организма на предъявленные к системе кровообращения требования, связанные с увеличением нагрузки. Данную функциональную перестройку можно наблюдать до и после двухнедельных учебно-тренировочных сборов при проведении ортостатической пробы. Переход из исходного функционального состояния в новое достигался

до двухнедельных учебно-тренировочных сборов за счет снижения влияния парасимпатической системы, о чем свидетельствует увеличение значений ВПР в группе участниц исследования [6, 7].

После двухнедельных учебно-тренировочных сборов у спортсменок при анализе показателей КИГ в покое и при проведении ортостатической пробы выявлены статистически значимые различия по показателям M, AMo, Me, ИВР. Результаты расчетов представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели КИГ спортсменок в покое и при ортостатической пробе после тренировочного стресса

Показатель, ед. изм.	Фон	Ортостатическая проба	T	Z	p
ЧСС, уд./мин	66 (58; 73)	79 (74; 85)	8,0	1,40	0,161
M, с	0,92 (0,84; 1,09)	0,78 (0,71; 0,86)*	1,0	2,38	0,017
СКО, с	0,05 (0,04; 0,14)	0,11 (0,07; 0,14)	15,0	0,42	0,674
Mo, с	0,94 (0,81; 1,11)	0,80 (0,71; 0,94)	8,0	1,40	0,161
AMo, %	38,4(32,10; 43,75)	27,30(24,15; 32,25)*	0,0	2,52	0,012
Me, с	0,92 (0,83; 1,09)	0,78 (0,71; 0,85)*	1,0	2,38	0,017
BP, с	0,30 (0,23; 0,68)	0,42 (0,39; 0,52)	14,0	0,56	0,575
ИВР, у. е.	128,5 (53,1; 176,5)	62,0 (53,7; 86,0)*	3,0	2,10	0,036
ПАПР, у. е.	40,8 (32,1; 59,7)	33,6 (28,4; 42,1)	12,0	0,84	0,401
ВПР, у. е.	3,41 (2,57; 4,61)	3,07 (2,10; 3,74)	9,0	1,26	0,208
ИН, у. е.	59,4 (37,5; 102,6)	37,8 (29,8; 62,6)	6,0	1,68	0,093

Примечание. Различия между изучаемыми показателями статистически значимы: * $p < 0,05$

После учебно-тренировочных сборов переход вегетативной нервной системы от исходного к новому функциональному состоянию у спортсменок обусловлен изменением баланса симпатического и парасимпатического ее отделов в сторону преобладания парасимпатического, о чем свидетельствует снижение значений ИВР. Снижение значений AMo при проведении ортостатической пробы после учебно-тренировочных сборов также указывает на увеличение влияния парасимпатического отдела нервной системы [6, 7].

При анализе парных измерений показателей КИГ до и после учебно-тренировочных сборов при проведении ортостатической пробы у девушек-гребцов были выявлены статистически значимые различия по параметрам AMo ($T = 1,0$; $Z = 1,99$; $p = 0,046$) и ПАПР ($T = 1,0$; $Z = 1,99$; $p = 0,046$). Тенденции к наличию статистически значимых различий при проведении ортостатической пробы до и после тренировочного стресса выявлены по показателям BP ($T = 2,0$; $Z = 1,78$; $p = 0,075$), ВПР ($T = 2,0$; $Z = 1,78$; $p = 0,075$) и ИН ($T = 2,0$; $Z = 1,78$; $p = 0,075$). Показатели КИГ в покое до и после двухнедельных учебно-тренировочных сборов статистически значимо не различались.

При сравнении динамики показателей КИГ до и после двухнедельных учебно-тренировочных сборов в ортостатической пробе у спортсменок выявлено повышение активности парасимпатического отдела нервной системы, которое сопровождается снижением степени соответствия между активностью симпатического отдела нервной сис-

темы и ведущим уровнем функционирования синоатриального узла, о чем свидетельствует снижение показателя адекватности процессов регуляции. Выявлена тенденция к снижению степени централизации управления сердечным ритмом по сравнению со значениями аналогичного показателя до учебно-тренировочных сборов (снижение значений ИН). О повышении активности парасимпатического отдела могут свидетельствовать выявленные при проведении анализа данных ортостатической пробы тенденции: рост вариационного размаха, снижение значений вегетативного показателя ритма [6, 7].

Преобладание парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в регуляции вариабельности сердечного ритма при проведении активной ортостатической пробы соответствует особенностям протекания физиологических процессов у девушек-гребцов этого возраста с учетом специфики тренировочного процесса для циклических видов спорта. В ряде публикаций авторами отмечается, что переход от эйтонического типа регуляции сердечного ритма к парасимпатикотоническому характерен для тренировочных нагрузок средней интенсивности и указывает на высокую экономичность автономной регуляции [10, 11].

Значения ИН у большинства девушек-гребцов до и после тренировочных сборов в покое соответствовали высокому и удовлетворительному уровню адаптивных качеств по классификации Б. А. Пыхтеева [12]. Влияние парасимпатического отдела вегетативной нерв-

ной системы было сбалансировано с требованиями, предъявляемыми к организму в ходе тренировочного процесса. Данный тип регуляции может расцениваться как форма долговременной адаптации на подготовительном этапе тренировочного цикла спортсменов.

Проведенный анализ различий интегральных показателей КИГ исследования спортсменок до и после двухнедельных учебно-тренировочных сборов позволил выявить тенденцию к наличию различий по показателю адаптивных резервов организма. Результаты расчетов представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Интегральные показатели КИГ спортсменок до и после тренировочного стресса

Показатель, ед. изм.	Тренировочный стресс		T	Z	p
	до стресса	после стресса			
Текущее функциональное состояние организма, у. е.	12 (12; 13)	12 (5; 13)	5,0	0,00	1,000
Адаптивные резервы организма, у. е.	4 (3; 4)	5 (4; 5)	0,0	1,83	0,068
Уровень функционирования функциональной системы, у. е.	5 (4; 5)	5 (4; 5)	1,5	0,80	0,423
Отношение стресс-индекса в покое и при ортостатической пробе, у. е.	2,24 (1,48; 3,21)	0,56 (0,47; 0,77)	5,0	1,15	0,249
Прирост ЧСС, уд./мин	24,5 (23,1; 42,1)	25,3 (14,3; 35,1)	7,0	0,73	0,463

Изменение вегетативной реактивности в сторону преобладания парасимпатического отдела после тренировочного стресса в сочетании с наличием тенденции к увеличению адаптивных резервов организма свидетельствует о соблюдении на базовом этапе тренировочного цикла баланса между нагрузками и функциональными возможностями организма в ходе подготовки девушек-гребцов высшей квалификации.

Выводы

1. Тренировочный стресс на базовом этапе подготовки тренировочного цикла вызывает у девушек-гребцов изменение вегетативной реактивности в сторону преобладания влияния парасимпатического отдела.

2. Изменение вегетативной реактивности в сторону преобладания влияния парасимпатического отдела после тренировочного стресса у девушек-гребцов сопровождается децентрализацией регуляторных влияний в пределах адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The impact of endurance exercise on left ventricular systolic mechanics / A. L. Baggish [et al.] // *Am. J. Heart Circ. Physiol.* — 2008. — № 215. — P. 1109–1116.

2. *Urhausen, A.* Blood hormones as markers of training stress and overtraining / A. Urhausen, H. Gabriel, W. Kindermann // *Sports Med.* — 1995. — № 20(4). — P. 251–276.

3. Exercise and the stress system / G. Mastorakos [et al.] // *Hormones.* — 2005. — № 4(2). — P. 73–89.

4. Харенков, В. С. Текущие изменения центральной и вегетативной нервной систем у высококвалифицированных гребцов на байдарках и каноэ / В. С. Харенков, А. А. Мальчевская // *Физическая культура, спорт — наука и практика.* — 2008. — № 4. — С. 22–27.

5. Бань, А. С. Вегетативный показатель для оценки вариабельности ритма сердца спортсменов / А. С. Бань, Г. С. Загородный // *Медицинский журнал.* — 2010. — № 4. — С. 127–130.

6. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р. М. Баевский [и др.] // *Вестник аритмологии.* — 2001. — № 24. — С. 65–87.

7. Михайлов, В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. — Иваново, 2000. — 200 с.

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

9. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.

10. Питкевич, Ю. Э. Вариабельность сердечного ритма у спортсменов / Ю. Э. Питкевич // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2010. — № 4(26). — С. 101–106.

11. Шилович, Л. Л. Перспективы диагностического применения анализа вариабельности сердечного ритма в спорте / Л. Л. Шилович // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2012. — № 3(33). — С. 59–63.

12. Пыхтеев, Б. А. Прогнозирование функционального состояния юных спортсменов на этапе отбора и в процессе тренировки / Б. А. Пыхтеев // *Вариабельность сердечного ритма: теор. аспекты и прак. применение; тез. междунар. симпози.* — Ижевск: изд-во Умд. ун-та, 1996. — С. 138–139.

Поступила 04.02.2013

УДК 616.284-089.28-77

СРАВНЕНИЕ ЗВУКОПРОВОДИМОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРОТЕЗОВ ЦЕПИ СЛУХОВЫХ КОСТОЧЕК, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ОТОХИРУРГИИ

¹О. Г. Хоров, ¹В. А. Новоселецкий, ²В. В. Яничкин, ²А. С. Балыкин

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Гродненский государственный университет имени Янки Купалы

Цель: сравнить звукопроводимость некоторых протезов цепи слуховых косточек из титана, тефлона и сверхвысокомолекулярного полиэтилена (СВМПЭ).

Материал и методы. С помощью экспериментальной установки оценивали амплитудно-частотную характеристику протезов цепи слуховых косточек из титана, тефлона и СВМПЭ.

Результаты. При сравнении полученных данных статистически значимых различий не выявлено.

Заключение. Конструкция протеза цепи слуховых косточек из СВМПЭ может быть предложена по параметрам звукопроводимости к применению в отоларингологии для оссикулопластики.

Ключевые слова: сверхвысокомолекулярный полиэтилен высокой плотности, протез, отоларингология.

COMPARISON OF SOUND TRANSMISSION OF SOME PROSTHESES OF THE OSSICULAR CHAIN APPLIED IN OTOSURGERY

¹O. G. Khorov, ¹V. A. Novoseletskiy, ²V. V. Yanichkin, ²A. S. Balykin¹Grodno State Medical University²Yanka Kupala State University of Grodno

Objectives: to compare the sound transmission of some middle ear implants of titanium, teflon and ultra-high-molecular-weight polyethylene of high density (UHMWPE).

Materials and methods. The amplitude-frequency characteristics of the middle ear prostheses of titanium, teflon and UHMWPE were assessed by the experimental setup.

Results. The comparison of the received data revealed no statistically significant differences.

Conclusion. According to the sound transmission parameters the design of the UHMWPE middle ear implant can be offered to be used in otosurgery for ossiculoplasty.

Key words: ultra-high-molecular-weight polyethylene of high density, prosthesis, otosurgery.

Введение

Оссикулопластика, основанная на использовании протезов специальных конструкций, изготовленных из биологически инертных материалов, является хирургическим вмешательством, с помощью которого устраняются различные дефекты оссикулярной системы среднего уха. В настоящее время предлагается значительное количество различных протезов цепи слуховых косточек. Форма большинства из них в большей или меньшей степени напоминает поршень или пистон. Некоторые вариации по форме приобретают определенное значение при интраоперационной установке импланта в соответствии с индивидуальными анатомическими особенностями барабанной полости конкретного пациента. Стабильность нахождения протеза в среднем ухе в течение длительного времени также обеспечивается биосовместимостью материала, из которого изготовлен протез.

Интерес к совершенствованию существующих моделей протезов связан с отсутствием до настоящего времени универсального протеза, который бы с учетом индивидуальной анатомии оперированного уха мог бы быть использован при оссикулопластике [1, 2, 3].

Нами предложена оригинальная конструкция протеза цепи слуховых косточек, форма которого позволяет индивидуально подойти к процессу установки во время операции в соответствии с анатомическими особенностями барабанной полости и обеспечить его устойчивость. Одним из материалов, из которых может быть изготовлен имплант, является сверхвысокомолекулярный полиэтилен высокой плотности марки «Chirulen» (ИСО 5834/2), биосовместимость которого с тканями среднего уха в особых анатомических условиях барабанной полости доказана нами экспериментально [4, 5, 6].

Кроме формы и биологической совместимости важной характеристикой протеза является его звукопроводимость. Для оценки акустических свойств имплантов среднего уха используются различные методы моделирования,

основанные как на компьютерных или механических моделях, так и на использовании препаратов височной кости [2, 7–11].

Цель работы

Сравнить звукопроводимость широко используемых в отохирургии разновидностей протезов из титана и тефлона с аналогичными свойствами протеза из сверхвысокомолекулярного полиэтилена нашей конструкции.

Материал и методы

Основной задачей нашего физического эксперимента было определение принципиальной возможности использования протезов, изготовленных из сверхвысокомолекулярного полиэтилена высокой плотности (СВМПЭ) для протезирования цепи слуховых косточек. Для ее решения оценивали амплитудно-частотную характеристику (АЧХ) протезов цепи слуховых косточек из титана, тефлона и СВМПЭ. Частотный диапазон исследований устанавливали в пределах от 0,4 до 5 кГц, несколько превышающих зону частот, имеющую значение для восприятия человеческого голоса [12], динамический — от 5 до 60 дБ.

Для исследований мы использовали установку, которая упрощенно моделировала среднее ухо, однако в то же самое время позволяла обеспечить постоянные условия для всех проводимых измерений (рисунки 1 и 2).

В структурную схему экспериментальной установки входят (рисунок 1):

1 — генератор низкочастотных сигналов ГЗ-118. Диапазон воспроизводимых генератором частот от 10 до 100 кГц. Встроенный аттенуатор позволяет изменять уровень выходного сигнала ступенчато через 10 дБ от 0 до 60 дБ и плавно в пределах каждой ступени от 0 до 10 дБ;

2 — звуковой компрессор, представляющий собой динамическую головку, встроенную в воздушную звуковую камеру, соединенную со звуковоспринимающим устройством акустическим каналом;

3 — звуковоспроизводящее устройство (воздушная камера со встроенной плоской подвижной

мембраной, на которую в заранее выбранной точке устанавливается исследуемый образец протеза);

4 — образец исследуемого протеза;

5 — приемное устройство (пьезокерамический звукосниматель);

6 — линейный усилитель, предназначенный для усиления сигнала, поступающего с приемного устройства. Коэффициент усиления в задан-

ном диапазоне частот близок к 100, что достаточно для регистрации и видеонаблюдения;

7 — источник питания ± 15 В, с уровнем пульсации не более 15 мВ;

8 — визуализатор (двулучевой осциллограф С1-117);

9 — регистрирующее устройство (цифровой мультиметр APPA 109N).

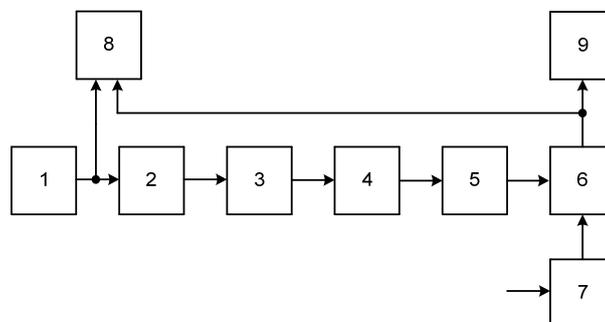


Рисунок 1 — Структурная схема экспериментальной установки для записи амплитудно-частотной характеристики протезов цепи слуховых косточек

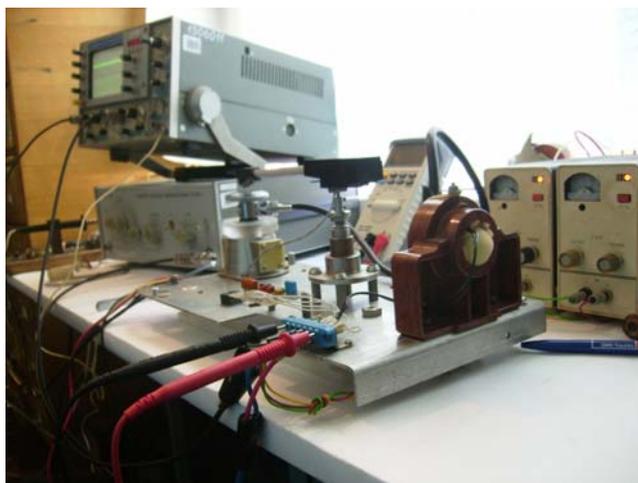


Рисунок 2 — Внешний вид установки для записи амплитудно-частотной характеристики протезов цепи слуховых косточек

Методика проведения эксперимента состояла в следующем. Элементы 1, 2, 3, 5, 6, 9 экспериментальной установки (рисунки 1 и 2) составляли так называемую измерительную линию, сквозная АЧХ которой в целом не линейна. Чтобы избежать ошибок при определении амплитудно-частотной характеристики исследуемых протезов цепи слуховых косточек, вызванных собственной АЧХ измерительной линии, в начале эксперимента проводили ее калибровку и линеаризацию.

Низкочастотный генератор возбуждал монохроматические звуковые колебания заданной частоты в звуковом компрессоре, которые через акустический канал передавались на звуковоспроизводящее устройство. На упругую мембрану звуковоспроизводящего устройства в выбранную на все время исследований точку

помещали датчик пьезокерамического звукоснимателя, который преобразовывал механические звуковые колебания в электрический сигнал. Далее полученный сигнал через линейный усилитель с фиксированным коэффициентом усиления, близким к 100, поступал на регистрирующее устройство. Уровень выходного сигнала звукового генератора задавался так, чтобы на всех заданных частотах напряжение на регистрирующем устройстве оставалось постоянным. Таким образом, обеспечивалась линейность собственной сквозной АЧХ измерительной линии на заданных фиксированных частотах генератора. Калибровку измерительной линии заканчивали составлением таблицы установочных значений уровней выходного сигнала генератора на каждой из фиксированных точек диапазона (таблица 1).

Таблица 1 — Калибровочные величины измерительной линии

№ п/п	Частота генератора (Гц)	Уровень сигнала на входе линии (мВ)	Уровень сигнала на выходе линии (мВ)
1	400	870	400
2	800	825	400
3	1000	760	400
4	1200	910	400
5	1400	1050	400
6	1800	1120	400
7	2200	1240	400
8	2500	1070	400
9	3000	940	400
10	3500	980	400
11	4000	1200	400
12	4500	1500	400
13	5000	1680	400

Одновременно с калибровкой линии нами проводилась оценка ее динамического диапазона путем изменения в заданных пределах уровня сигнала генератора. При этом по осциллограмме оценивали искажение формы синусоидального сигнала на выходе измерительной линии. Считали, что динамический диапазон удовлетворителен, если форма синусоиды существенно не искажается в пределах заданного диапазона изменений уровня сигнала.

На следующем этапе исследовали амплитудно-частотную характеристику протезов среднего уха.

Вначале в пределах динамического диапазона определяли АЧХ протеза из титана типа Arial фирмы «Heinz Kurz GmbH Medizintechnik» (Германия), как конструкции с доказанной клинико-аудиологической эффективностью [1, 13], которая в дальнейшем принималась нами в качестве эталона для сравнения с аналогичными характеристиками других исследуемых протезов.

На датчик пьезокерамического звукоснимателя через переходник плотно надевался титановый протез, шляпка которого устанавливалась в выбранную заранее точку мембраны. Включали питание всех составных элементов измерительной линии. Выходное напряжение генератора ослабляли на -30 дБ, выставляли частоту выходного сигнала, равную 400 Гц, и на экране осциллографа (луч 2) наблюдали синусоидальный сигнал, действующий на входе линии. Луч 1 осциллографа использовался для визуальной оценки качества сигнала генератора. Амплитуда входного сигнала устанавливалась в соответствии с таблицей 1 для частоты 400 Гц. По циф-

ровой шкале мультиметра производили снятие значения напряжения сигнала на выходе линии, и эти данные заносили в таблицу 2. Аналогичным образом прописывались остальные выбранные опорные точки АЧХ (800, 1000, 1200, 1400, 1800, 2200, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 Гц). При этом в каждой из исследуемых точек также определяли динамический диапазон протеза, для чего увеличивали амплитуду сигнала с генератора от -30 до 0 дБ и по экрану осциллографа оценивали форму синусоиды до момента начала ее существенного искажения.

Аналогичным образом прописывали амплитудно-частотную характеристику протезов из тефлона в форме пистона фирмы DEMED (Польша) и сверхвысокомолекулярного полиэтилена высокой плотности нашей конструкции. Данные измерений записывались соответственно в таблицы 3 и 4.

В связи с тем, что исследования носят статистический характер, для получения достаточно высокой достоверности результатов запись каждой точки АЧХ производилась, по крайней мере, три раза (в таблицах приводятся усредненные за три измерения значения).

Математический анализ полученных результатов проводили с использованием программы «Statistica», 6.0 с помощью теста Краскела-Уоллиса. Статистически значимыми различия считались при степени безошибочного прогноза, равной 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты, представлены в виде таблиц 2, 3, 4 и сводного графика (рисунок 2).

Таблица 2 — Амплитудно-частотная характеристика протеза цепи слуховых косточек из титана

№ п/п	Частота генератора (Гц)	Уровень сигнала на входе линии (мВ)	Уровень сигнала на выходе линии (мВ)
1	400	870	400
2	800	825	400
3	1000	760	400

Окончание таблицы 2

№ п/п	Частота генератора (Гц)	Уровень сигнала на входе линии (мВ)	Уровень сигнала на выходе линии (мВ)
4	1200	910	400
5	1400	1050	400
6	1800	1120	400
7	2200	1240	400
8	2500	1070	400
9	3000	940	400
10	3500	980	400
11	4000	1200	400
12	4500	1500	400
13	5000	1680	400

Таблица 3 — Амплитудно-частотная характеристика протеза цепи слуховых косточек из сверхвысокомолекулярного полиэтилена высокой плотности

№ п/п	Частота генератора (Гц)	Уровень сигнала на входе линии (мВ)	Уровень сигнала на выходе линии (мВ)
1	400	870	394
2	800	825	391
3	1000	760	381
4	1200	910	380
5	1400	1050	376
6	1800	1120	372
7	2200	1240	368
8	2500	1070	361
9	3000	940	364
10	3500	980	360
11	4000	1200	367
12	4500	1500	364
13	5000	1680	351

Таблица 4 — Амплитудно-частотная характеристика протеза цепи слуховых косточек из тефлона

№ п/п	Частота генератора (Гц)	Уровень сигнала на входе линии (мВ)	Уровень сигнала на выходе линии (мВ)
1	400	870	392
2	800	825	391
3	1000	760	382
4	1200	910	380
5	1400	1050	378
6	1800	1120	374
7	2200	1240	366
8	2500	1070	363
9	3000	940	365
10	3500	980	358
11	4000	1200	366
12	4500	1500	362
13	5000	1680	350

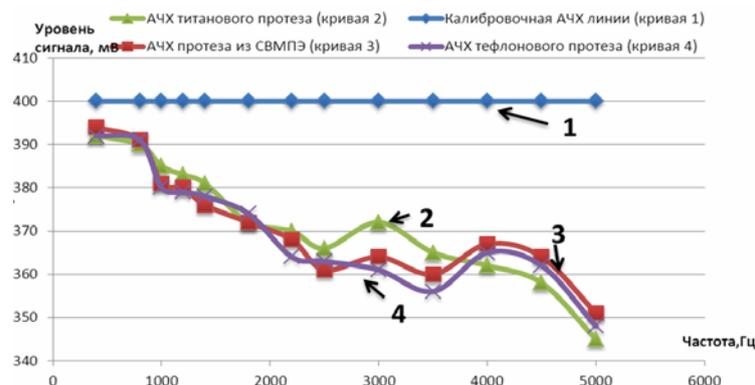


Рисунок 3 — Амплитудно-частотная характеристика калибровочной линии (1) и образцов протезов цепи слуховых косточек из исследуемых материалов (2, 3, 4)

Визуальная оценка представленных графических данных позволяет сделать заключение, что, несмотря на различия в материале и форме протезов цепи слуховых косточек, амплитудно-частотная характеристика исследуемых конструкций отличается незначительно. Статистически значимых различий нет во всех случаях ($p > 0,05$).

Заключение

По данным электроакустического эксперимента, амплитудно-частотная характеристика протеза, выполненного из титана, являющегося одним из стандартных материалов для оссикулопластики, в частотном диапазоне от 400 до 500 Гц составляет 347–390 мВ, протеза из тефлона — 350–392 мВ.

Звукопроводимость протеза цепи слуховых косточек из СВМПЭ в зоне частот от 400 до 5000 Гц составляет 351–394 мВ и не имеет статистически значимых отличий от аналогичных характеристик протезов из титана и тефлона во всем исследуемом диапазоне частот.

Учитывая данные проведенного нами электроакустического эксперимента, конструкция протеза цепи слуховых косточек из СВМПЭ может быть предложена по параметрам звукопроводимости к применению в отохирургии для оссикулопластики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Плужников, М. С. Современное состояние проблемы хирургической реабилитации больных с хроническими воспалительными заболеваниями среднего уха / М. С. Плужников, В. В. Дискаленко, Л. М. Курмашова // Вестник оториноларингологии. — 2006. — № 5. — С. 31–34.

2. Хоров, О. Г. Хирургическое лечение больных деструктивными средними отитами / О. Г. Хоров, В. Д. Меланьин. — Гродно: ГрГМУ, 2001. — 150 с.

3. Weerda, H. History of auricular reconstruction / H. Weerda // Adv Otorhinolaryngol. — 2010. — № 68. — P. 1–24.

4. Новоселецкий, В. А. Анализ результатов эксперимента по применению сверхвысокомолекулярного полиэтилена высокой плотности в качестве материала для оссикулопластики / В. А. Новоселецкий, О. Г. Хоров, В. А. Струк // Ars medica. — 2011. — № 4. — С. 25–32.

5. Новоселецкий, В. А. Результаты морфологических исследований при использовании сверхвысокомолекулярного полиэтилена высокой плотности в качестве материала для оссикулопластики / В. А. Новоселецкий, О. Г. Хоров, М. Г. Зубрицкий // Оториноларингология. Восточная Европа. — 2012. — № 2. — С. 76–83.

6. Хоров, О. Г. Применение сверхвысокомолекулярного полиэтилена высокой плотности в отохирургии / О. Г. Хоров, В. А. Струк, В. А. Новоселецкий // Оториноларингология. Восточная Европа. — 2011. — № 4. — С. 23–29.

7. Хоров, О. Г. Избранные вопросы отологии: учеб. пособие / О. Г. Хоров, В. Д. Меланьин. — Гродно: ГрГМУ, 2007. — 160 с.

8. New knowledge about the function of the human middle ear: development of an improved analog model / R. L. Goode [et al.] // American Journal of Otolaryngology. — 1994. — № 15. — P. 145–154.

9. Nishihara, S. Experimental study on the acoustic properties of in-cus replacement prostheses in a human temporal bone model / S. Nishihara, R. L. Goode // American Journal of Otolaryngology. — 1994. — № 15. — P. 485–494.

10. Standardized measurements of the sound transmission of middle ear implants using a mechanical middle ear model / H. Meister [et al.] // European Archive of Otorhinolaryngology. — 1999. — № 256. — P. 122–127.

11. Vlaming, M.S.M.G. Studies on the mechanics of the normal human middle ear / M.S.M.G. Vlaming, L. Feenstra // Clinical Otolaryngology — 1986. — № 11. — P. 353–363.

12. Пальчун, В. Т. Оториноларингологии: рук-во для врачей / В. Т. Пальчун, А. И. Крюков. — М.: Медицина, 2001. — 616 с.

13. Семенов, Ф. В. Клинико-аудиологические методы оценки эффективности оссикулопластики с использованием титановых протезов при хирургическом лечении больных хроническим средним отитом / Ф. В. Семенов, А. К. Волик // Российская оториноларингология. — 2004. — № 4. — С. 145–148.

Поступила 31.11.2013

УДК 54.02:528.931.3 (476.2+476.7):574:005

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЧВ В ПРОМЫШЛЕННОЙ ЗОНЕ Г. ГОМЕЛЯ

Н. И. Дроздова, Ю. М. Жученко

Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины

В работе рассматривается один из подходов к решению задачи исследования возможных взаимосвязей уровня техногенного загрязнения почв и их ферментативной активности. Преимуществом использования этих показателей является возможность не только быстрого определения изменений в экосистемах на очень ранних стадиях, но и прогнозирования степени и направленности изменений, происходящих в них.

Ключевые слова: тяжелые металлы, ферменты, ферментативная активность почв, ферментативная индикация загрязнения почв, статистические характеристики, множественная корреляция и регрессия.

EXPERIMENTAL MODELLING OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF SOILS IN THE INDUSTRIAL ZONE OF GOMEL

N. I. Drozdova, Yu. M. Zhuchenko

Gomel State University named after F. Scorina

The article considers one of the approaches to solution of the study problem of possible interrelations of the level of technogenic pollution of soils with their biological activity. The advantage of the use of these indicators is not only a possibility of fast definition of changes in ecosystems at very early stages, but also a possibility of forecasting the degree and orientation of the occurring changes.

Key words: heavy metals, enzymes, biological activity and indication of soils, statistical characteristics, multiple correlation and regress.

Введение

Прогноз загрязнения объектов биосферы в условиях интенсивного антропогенного воздействия является необходимым этапом решения комплекса проблем, связанных с организацией жизни населения на этой территории. Методы и модели, применяемые для решения этой задачи, базируются на экспериментальных данных о содержании тяжелых металлов в почве и растительности.

В условиях возросшей антропогенной нагрузки на биосферу почва, являясь элементом природной системы и находясь в динамическом равновесии со всеми другими компонентами, подвергается деградационным процессам. Потoki веществ, попадая в почву в результате антропогенной деятельности, включаются в естественные циклы, нарушая нормальное функционирование почвенной биоты, и как следствие, всей почвенной системы. Среди различных биологических критериев оценки антропогенного влияния на почвы наиболее оперативными и перспективными являются биохимические показатели, дающие сведения о динамике важнейших ферментативных процессов в почве. В каждом типе почвы в зависимости от условий накапливается определенная совокупность ферментов. Интенсивность ферментативных процессов зависит от конкретных условий: наличия и концентрации субстрата, температуры, влажности, значений pH и др. Ферментативная активность — один из показателей потенциальной активности

почв, характеризующий потенциальную способность системы сохранять гомеостаз.

Цель работы

Проведение оценки относительного вклада некоторых агрохимических показателей (pH, содержания гумуса и подвижного фосфора) и концентрации тяжелых металлов в формировании активности почвенных ферментов для выявления чувствительного прогностического критерия уровня деградации почвы промышленной зоны.

Материалы и методы

Объектом исследований являлись образцы дерново-подзолистой почвы промышленной зоны г. Гомеля в районе ОАО «Гомельский литейный завод «Центролит».

Предметом исследования являлись агрохимические показатели почвы, ферментативная активность почвы, содержание тяжелых металлов.

На экспериментальной площади было выделено 12 пробных площадок размером 100 × 100 см, с которых методом конверта на глубину 0–20 см отбирались пробы почвы [1]. Они были высушены, перемешаны, квартованы и просеяны через сито с диаметром пор 1 мм [2, 3].

Определение содержания подвижных и валовых форм тяжелых металлов (Cu, Zn, Pb, Cd) проводилось методом атомно-абсорбционной спектроскопии с пламенной атомизацией на приборе «Solaar-M6».

Для определения агрохимических характеристик почвы были использованы стандартные методы (таблица 1) [3].

Таблица 1 — Методы определения агрохимических характеристик почвы

Агрохимическая характеристика	Метод
pH	Потенциометрический метод
Гидролитическая кислотность	Титриметрический метод
Содержание гумуса	Метод Тюрина
Содержание фосфора	Метод Кирсанова

Успешному использованию ферментативного метода для индикации загрязнения почвы тяжелыми металлами способствует то важное обстоятельство, что определение активности ферментов имеет достаточно высокую точность: ошибка для гидролаз не более 5 %, а для оксидоредуктаз — не более 8 % [4]. Для определения ферментативной активности почвы использовались апробированные методические разработки. Определение активности инвертазы проводили по методу А. И. Чундеровой.

Колориметрически определяли активности уреазы и протеазы [5, 6].

Результаты и обсуждение

Исходная информация была подвергнута статистической обработке [7, 8] по определению корреляционной связи между ферментативной активностью почв и содержанием тяжелых металлов, а также агрохимическими показателями. Результаты определения значений парных коэффициентов корреляции представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Коэффициенты парной корреляции

Переменная	Cu	Zn	Pb	Cd	P2O5	pH	Гумус	Инвертаза	Уреаза	Протеаза
Cu	1,00	0,88	0,79	0,77	-0,56	0,60	-0,71	-0,88	-0,86	-0,89
Zn	0,88	1,00	0,92	0,94	-0,56	0,66	-0,72	-0,91	-0,88	-0,90
Pb	0,79	0,92	1,00	0,94	-0,58	0,74	-0,65	-0,80	-0,86	-0,89
Cd	0,77	0,94	0,94	1,00	-0,51	0,74	-0,64	-0,85	-0,88	-0,83

Окончание таблицы 2

Переменная	Cu	Zn	Pb	Cd	P2O5	pH	Гумус	Инвертаза	Уреаза	Протеаза
P ₂ O ₅	-0,56	-0,56	-0,58	-0,51	1,00	-0,50	0,12	0,34	0,53	0,63
pH	0,60	0,66	0,74	0,74	-0,50	1,00	-0,65	-0,66	-0,89	-0,81
Гумус	-0,71	-0,72	-0,65	-0,64	0,12	-0,65	1,00	0,84	0,75	0,81
Инвертаза	-0,88	-0,91	-0,80	-0,85	0,34	-0,66	0,84	1,00	0,89	0,88
Уреаза	-0,86	-0,88	-0,86	-0,88	0,53	-0,89	0,75	0,89	1,00	0,93
Протеаза	-0,89	-0,90	-0,89	-0,83	0,63	-0,81	0,81	0,88	0,93	1,00

Из данных таблицы 2 следует, что корреляционная связь между содержанием тяжелых металлов и биологической активностью почв сильная ($r = -0,80 - -0,91$), обратная и достоверная при уровне значимости гораздо меньше 0,05. Таким образом, концентрация тяжелых металлов существенным образом влияет на биологическую активность почв, что согласуется с результатами, полученными другими исследователями.

Линии регрессий аппроксимируются линейной функцией Пирсона типа:

$$C_{\text{Инвертаза}} = 8,02 - 0,10 C_{\text{Cu}};$$

$$C_{\text{Инвертаза}} = 8,29 - 0,15 C_{\text{Zn}};$$

$$C_{\text{Инвертаза}} = 8,61 - 1,15 C_{\text{Pb}};$$

$$C_{\text{Инвертаза}} = 10,23 - 67,99 C_{\text{Cd}};$$

$$C_{\text{Уреаза}} = 0,29 - 0,006 C_{\text{Cu}};$$

$$C_{\text{Уреаза}} = 0,30 - 0,009 C_{\text{Zn}};$$

$$C_{\text{Уреаза}} = 0,33 - 0,07 C_{\text{Pb}};$$

$$C_{\text{Уреаза}} = 0,43 - 4,17 C_{\text{Cd}};$$

$$C_i = a + b \times C_j,$$

где: C_i — концентрация показателя биологической активности почв инвертаза (мг глюкозы/1 г почвы за 48 ч), уреазы (мг NH₃/10 г почвы за 24 ч.), протеазы (мг глицина/10 г почвы за 24 ч.);

C_j — концентрация тяжелых металлов в почве (Cu, Zn, Pb, Cd), мг/кг;

a — свободный член уравнения регрессии;

b — коэффициент регрессии.

Представленные уравнения и коэффициенты регрессии также достоверны при уровне значимости $p \leq 0,05$.

$$C_{\text{Протеаза}} = 4,16 - 0,073 C_{\text{Cu}};$$

$$C_{\text{Протеаза}} = 4,32 - 0,11 C_{\text{Zn}};$$

$$C_{\text{Протеаза}} = 4,74 - 0,93 C_{\text{Pb}};$$

$$C_{\text{Протеаза}} = 5,69 - 48,51 C_{\text{Cd}}.$$

Все полученные значения парных коэффициентов корреляции достоверны при уровне значимости $p \leq 0,05$. Это обстоятельство позволяет провести более глубокий статистический анализ: процедуру множественной корреляции и регрессии. В связи с этим были выполнены 15 вариантов обработки данных.

Результативным признаком (зависимая переменная) являются значения одного из показателей ферментативной активности почв (C_i). Независимые переменные: концентрации подвижных форм одного из тяжелых металлов и агрохимические показатели почвы, оказывающие существенное влияние на подвижность элементов (варианты 1–12). И наконец, три варианта, где в качестве независимых переменных помимо агрохимических показателей выбрано суммарное содержание меди, цинка, кадмия и свинца (варианты 13–15):

$$C_{\text{Инвертаза}} = f(C_{\text{Cu}}, C_{\text{P2O5}}, C_{\text{pH}}, C_{\text{Гумус}})$$

$$C_{\text{Инвертаза}} = f(C_{\text{Zn}}, C_{\text{P2O5}}, C_{\text{pH}}, C_{\text{Гумус}})$$

$$C_{\text{Инвертаза}} = f(C_{\text{Pb}}, C_{\text{P2O5}}, C_{\text{pH}}, C_{\text{Гумус}})$$

$$C_{\text{Инвертаза}} = f(C_{\text{Cd}}, C_{\text{P2O5}}, C_{\text{pH}}, C_{\text{Гумус}})$$

$$C_{\text{Уреаза}} = f(C_{\text{Cu}}, C_{\text{P2O5}}, C_{\text{pH}}, C_{\text{Гумус}})$$

$$C_{\text{Уреаза}} = f(C_{\text{Zn}}, C_{\text{P2O5}}, C_{\text{pH}}, C_{\text{Гумус}})$$

$$C_{\text{Уреаза}} = f(C_{\text{Pb}}, C_{\text{P2O5}}, C_{\text{pH}}, C_{\text{Гумус}})$$

$$C_{\text{Уреаза}} = f(C_{\text{Cd}}, C_{\text{P2O5}}, C_{\text{pH}}, C_{\text{Гумус}})$$

$$C_{\text{Протеаза}} = f(C_{\text{Cu}}, C_{\text{P2O5}}, C_{\text{pH}}, C_{\text{Гумус}})$$

$$C_{\text{Протеаза}} = f(C_{\text{Zn}}, C_{\text{P2O5}}, C_{\text{pH}}, C_{\text{Гумус}})$$

$$C_{\text{Протеаза}} = f(C_{\text{Pb}}, C_{\text{P2O5}}, C_{\text{pH}}, C_{\text{Гумус}})$$

$$C_{\text{Протеаза}} = f(C_{\text{Cd}}, C_{\text{P2O5}}, C_{\text{pH}}, C_{\text{Гумус}})$$

$$C_{\text{Инвертаза}} = f(C_{\text{Cu}}, C_{\text{Zn}}, C_{\text{Pb}}, C_{\text{Cd}}, C_{\text{P2O5}}, C_{\text{pH}}, C_{\text{Гумус}})$$

$$C_{\text{Уреаза}} = f(C_{\text{Cu}}, C_{\text{Zn}}, C_{\text{Pb}}, C_{\text{Cd}}, C_{\text{P2O5}}, C_{\text{pH}}, C_{\text{Гумус}})$$

$$C_{\text{Протеаза}} = f(C_{\text{Cu}}, C_{\text{Zn}}, C_{\text{Pb}}, C_{\text{Cd}}, C_{\text{P2O5}}, C_{\text{pH}}, C_{\text{Гумус}})$$

Результаты обработки, включая значения множественной корреляции (R), эмпирический F-критерий, уровень значимости и коэффициенты уравнения регрессии, приведены в таблицах 3 и 4.

Уравнения регрессии представлены линейными уравнениями Пирсона в таблицах 3, 4:

$$C_i = a + b \cdot C_j + c \cdot C_{\text{P2O5}} + d \cdot C_{\text{pH}} + e \cdot C_{\text{Гумус}} \text{ (варианты 1–12),}$$

$$C_i = a + b \cdot C_{\text{Cu}} + c \cdot C_{\text{Zn}} + d \cdot C_{\text{Pb}} + e \cdot C_{\text{Cd}} + f \cdot C_{\text{P2O5}} + g \cdot C_{\text{pH}} + h \cdot C_{\text{Гумус}} \text{ (варианты 13–15),}$$

где:

C_i — показатель ферментативной активности почв;

C_j — концентрация тяжелых металлов в почве (Cu, Zn, Pb, Cd);

$a-h$ — коэффициенты уравнения регрессии.

Таблица 3 — Параметры множественной корреляции и регрессии (инвертаза)

№	Инвертаза			Своб. член a	TM b	P ₂ O ₅ c	pH d	Гумус e
	R	F	p					
1	0,94	54,5	≤ 0,05	6,198	-0,074	-0,0011	-0,232	1,460
2	0,95	76,9	≤ 0,05	6,013	-0,123	-0,0012	-0,081	1,346

Окончание таблицы 3

№	Инвертаза			Своб. член	ТМ	P ₂ O ₅	pH	Гумус
	R	F	p	a	b	c	d	e
3	0,91	36,5	≤ 0,05	0,438	-0,639	0,0004	0,134	2,831
4	0,94	55,6	≤ 0,05	1,022	-45,49	0,0006	0,291	2,729
5	0,98	160,8	≤ 0,05	0,661	-0,004	-0,000043	-0,064	-0,010
6	0,97	118,3	≤ 0,05	0,561	-0,005	-0,00002	-0,056	0,0098
7	0,95	73,2	≤ 0,05	0,345	-0,028	0,000045	-0,047	0,067
8	0,96	79,1	≤ 0,05	0,354	-1,749	0,00006	-0,041	0,067
9	0,99	254,3	≤ 0,05	0,478	-0,022	0,0020	-0,258	1,552
10	0,98	218,0	≤ 0,05	-0,191	-0,028	0,0022	-0,211	1,693
11	0,98	247,9	≤ 0,05	-0,980	-0,260	0,0023	-0,126	1,873
12	0,98	186,3	≤ 0,05	-1,435	-9,183	0,0026	-0,136	2,040

Таблица 4 — Параметры множественной корреляции и регрессии

№	Активность	R	F	p	Св. член	Cu	Zn	Pb	Cd	P2O5	pH	Гумус
					a	b	c	d	e	f	g	h
13	Инвертаза	0,97	62,12	≤ 0,05	8,20	-0,04	-0,10	0,42	-17,63	-0,0017	-0,16	0,87
14	Уреаза	0,98	128,0	≤ 0,05	0,74	-0,0027	-0,0032	0,0059	-0,12	-0,00007	-0,063	-0,03
15	Протеаза	0,99	239,8	≤ 0,05	1,38	-0,017	-0,020	-0,35	17,71	0,0014	-0,28	1,24

Из представленных в таблицах 3–4 данных следует, что для всех вариантов множественные коэффициенты корреляции имеют высокое значение 0,95–0,99, нулевая гипотеза об отсутствии корреляции отвергается: $H_0 : R = 0$ и принимается альтернативная гипотеза, свидетельствующая о достоверности корреляции и регрессии, так как $F \geq F_{ст}$ при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Взаимосвязи между переменными можно получить путем анализа результатов парной и частной корреляции, представленных в таблицах 4, 5. Частный коэффициент корреляции — это показатель, измеряющий степень сопряженности двух признаков при постоянном значении остальных.

Чтобы уяснить смысл частного коэффициента корреляции, рассмотрим результаты обработки, представленные в таблице 5.

Частный коэффициент корреляции между ферментативной активностью почв и концентрацией тяжелых металлов показывает, что

лишь часть взаимосвязи этих признаков в общей корреляции обусловлена влиянием остальных признаков для всех 12 вариантов. При этом частные коэффициенты корреляции по значению меньше парных и не изменяют направления корреляционной связи (например: для 1 варианта Cu: $r_{п} = -0,88$, $r_{ч} = -0,68$; для 6 варианта Zn: $r_{п} = -0,88$, $r_{ч} = -0,72$; для 7 варианта Pb: $r_{п} = -0,80$, $r_{ч} = -0,50$; для 12 варианта Cd: $r_{п} = -0,83$, $r_{ч} = -0,42$).

Аналогичное заключение необходимо сделать и в отношении частного коэффициента корреляции между ферментативной активностью почв и агрохимическими показателями: гумус (варианты 1–4, 9–12), pH (варианты 5–8, 9–12) и P₂O₅ (варианты 3, 4, 7, 8). Здесь следует отметить, что частные коэффициенты корреляции в ряде случаев существенно отличаются от парных, что может свидетельствовать о более сильном влиянии остальных признаков на анализируемый признак.

Таблица 5 — Параметры парной и частной корреляции и регрессии

№	Переменные	Парная корреляция			Своб. член	Коэф. при X	Частная корреляция		
		r _п	t	p			r _ч	t	p
1	Cu	-0,88	-10,71	≤ 0,05	8,02	-0,10	-0,68	-5,21	≤ 0,05
	P ₂ O ₅	0,34	2,11	≤ 0,05	5,13	0,003	-0,22	-1,25	0,22
	pH	-0,66	-5,13	≤ 0,05	13,02	-1,16	-0,23	-1,31	0,20
	Гумус	0,84	9,06	≤ 0,05	-2,38	3,99	0,40	2,42	≤ 0,05
2	Zn	-0,91	-12,81	≤ 0,05	8,29	-0,15	-0,78	-6,93	≤ 0,05
	P ₂ O ₅	0,34	2,11	≤ 0,05	5,13	0,003	-0,29	-1,68	0,10
	pH	-0,66	-5,13	≤ 0,05	13,02	-1,16	-0,10	-0,54	0,59
	Гумус	0,84	9,06	≤ 0,05	-2,38	3,99	0,44	2,71	≤ 0,05
3	Pb	-0,80	-7,84	≤ 0,05	8,61	-1,15	-0,50	-3,21	≤ 0,05
	P ₂ O ₅	0,34	2,11	≤ 0,05	5,13	0,003	0,08	0,44	0,66
	pH	-0,66	-5,13	≤ 0,05	13,02	-1,16	0,11	0,62	0,54
	Гумус	0,84	9,06	≤ 0,05	-2,38	3,99	0,67	4,99	≤ 0,05

Окончание таблицы 5

№	Переменные	Парная корреляция			Своб. член А	Коэф. при X b	Частная корреляция		
		r _n	t	p			r _c	t	p
4	Cd	-0,85	-9,32	≤0,05	10,23	-67,99	-0,69	-5,31	≤0,05
	P ₂ O ₅	0,34	2,11	≤0,05	5,13	0,003	0,15	0,83	0,42
	pH	-0,66	-5,13	≤0,05	13,02	-1,16	0,27	1,57	0,13
	Гумус	0,84	9,06	≤0,05	-2,38	3,99	0,73	6,03	≤0,05
5	Cu	-0,86	-9,74	≤0,05	0,29	-0,01	-0,80	-7,39	≤0,05
	P ₂ O ₅	0,53	3,65	≤0,05	0,08	0,003	-0,24	-1,37	0,18
	pH	-0,89	-11,18	≤0,05	0,72	-0,09	-0,87	-9,98	≤0,05
	Гумус	0,75	6,58	≤0,05	-0,27	0,21	-0,08	-0,47	0,64
6	Zn	-0,88	-10,74	≤0,05	0,30	-0,01	-0,72	-5,74	≤0,05
	P ₂ O ₅	0,53	3,65	≤0,05	0,08	0,003	-0,08	-0,44	0,67
	pH	-0,89	-11,18	≤0,05	0,72	-0,09	-0,81	-7,69	≤0,05
	Гумус	0,75	6,58	≤0,05	-0,27	0,21	0,07	0,41	0,69
7	Pb	-0,86	-9,94	≤0,05	0,33	-0,07	-0,50	-3,18	≤0,05
	P ₂ O ₅	0,53	3,65	≤0,05	0,08	0,003	0,20	1,13	0,27
	pH	-0,89	-11,18	≤0,05	0,72	-0,09	-0,66	-4,92	≤0,05
	Гумус	0,75	6,58	≤0,05	-0,27	0,21	0,43	2,69	≤0,05
8	Cd	-0,88	-10,78	≤0,05	0,43	-4,17	-0,61	-4,27	≤0,05
	P ₂ O ₅	0,53	3,65	≤0,05	0,08	0,003	0,30	1,77	0,09
	pH	-0,89	-11,18	≤0,05	0,72	-0,09	-0,64	-4,67	≤0,05
	Гумус	0,75	6,58	≤0,05	-0,27	0,21	0,49	3,10	≤0,05
9	Cu	-0,89	-11,48	≤0,05	4,16	-0,07	-0,62	-4,45	≤0,05
	P ₂ O ₅	0,63	4,67	≤0,05	1,23	0,004	0,75	6,38	≤0,05
	pH	-0,81	-8,18	≤0,05	8,89	-1,04	-0,59	-4,10	≤0,05
	Гумус	0,81	8,04	≤0,05	-3,20	2,80	0,79	7,25	≤0,05
10	Zn	-0,90	-12,00	≤0,05	4,32	-0,11	-0,54	-3,58	≤0,05
	P ₂ O ₅	0,63	4,67	≤0,05	1,23	0,003	0,77	6,76	≤0,05
	pH	-0,81	-8,18	≤0,05	8,89	-1,04	-0,49	-3,16	≤0,05
	Гумус	0,81	8,04	≤0,05	-3,20	2,80	0,81	7,66	≤0,05
11	Pb	-0,89	-11,17	≤0,05	4,74	-0,93	-0,61	-4,31	≤0,05
	P ₂ O ₅	0,63	4,67	≤0,05	1,23	0,003	0,83	8,25	≤0,05
	pH	-0,81	-8,18	≤0,05	8,89	-1,04	-0,33	-1,93	>0,05
	Гумус	0,81	8,04	≤0,05	-3,20	2,80	0,89	10,90	≤0,05
12	Cd	-0,83	-8,70	≤0,05	5,69	-48,51	-0,42	-2,58	≤0,05
	P ₂ O ₅	0,63	4,67	≤0,05	1,23	0,003	0,85	9,07	≤0,05
	pH	-0,81	-8,18	≤0,05	8,89	-1,04	-0,30	-1,75	>0,05
	Гумус	0,81	8,04	≤0,05	-3,20	2,80	0,89	10,83	≤0,05

В вариантах 9–12 частные коэффициенты корреляции между активностью протеазы и P₂O₅ несколько выше по сравнению с парными.

И наконец, в ряде случаев частные коэффициенты корреляции между ферментативной активностью почв и агрохимическими показателями значительно отличаются от парного коэффициента корреляции не только по значению, но и по направлению: P₂O₅ (варианты 1, 2, 5, 6); pH (вариант 4).

В этих случаях влияние может быть настолько сильным, что частная корреляция оказывается недостоверной (в таблицах 5–6 в столбце r_n такие случаи помечены серым фоном).

Таким образом, анализ множественной корреляции, представленный в таблице 5, свидетельствует о сложном взаимодействии независимых переменных как между собой, так и об их совместном влиянии на величину результативного признака.

Еще более сложная ситуация в интерпретации полученных результатов обработки склады-

вается при проведении процедуры множественной корреляции и регрессии между ферментативной активностью почв (инвертазы, уреазы, протеазы) и независимыми переменными (Cu, Zn, Pb, Cd, P₂O₅, pH, гумус).

В таблице 6 представлены результаты обработки парной и частной корреляций.

Из результатов обработки представленных в таблице данных (результативный признак инвертаза, вариант 13), Cu и Zn в особых случаях являются ведущими тяжелыми металлами, определяющими (снижающими) величину активности инвертазы в почве. Их влияние настолько сильное, что концентрации Pb и Cd в установленных пределах не дают существенного вклада: у коэффициента частной корреляции для Pb меняется знак и частные корреляции для этих тяжелых металлов недостоверны. Снижается также влияние pH и гумуса на результативный признак, а для P₂O₅ частная корреляция меняет направление.

Таблица 6 — Параметры парной и частной корреляции и регрессии

№	Переменные	Парная корреляция			Своб. член	Коэф. при X	Частная корреляция		
		$r_{п}$	t	p			$r_{ч}$	t	p
13	Cu	-0,88	-10,71	$\leq 0,05$	8,02	-0,10	-0,52	-3,20	$\leq 0,05$
	Zn	-0,91	-12,81	$\leq 0,05$	8,29	-0,15	-0,40	-2,34	$\leq 0,05$
	Pb	-0,80	-7,84	$\leq 0,05$	8,61	-1,15	0,33	1,86	$> 0,05$
	Cd	-0,85	-9,32	$\leq 0,05$	10,23	-67,99	-0,19	-1,00	$> 0,05$
	P2O5	0,34	2,11	$\leq 0,05$	5,13	0,003	-0,37	-2,11	$\leq 0,05$
	pH	-0,66	-5,13	$\leq 0,05$	13,02	-1,16	-0,17	-0,91	$> 0,05$
	Гумус	0,84	9,06	$\leq 0,05$	-2,38	3,99	0,29	1,59	$> 0,05$
14	Cu	-0,86	-9,74	$\leq 0,05$	0,29	-0,01	-0,70	-5,17	$\leq 0,05$
	Zn	-0,88	-10,74	$\leq 0,05$	0,30	-0,01	-0,33	-1,85	$> 0,05$
	Pb	-0,86	-9,94	$\leq 0,05$	0,33	-0,07	0,12	0,62	$> 0,05$
	Cd	-0,88	-10,78	$\leq 0,05$	0,43	-4,17	-0,03	-0,16	$> 0,05$
	P2O5	0,53	3,65	$\leq 0,05$	0,08	0,0003	-0,38	-2,14	$\leq 0,05$
	pH	-0,89	-11,18	$\leq 0,05$	0,72	-0,09	-0,85	-8,36	$\leq 0,05$
	Гумус	0,75	6,58	$\leq 0,05$	-0,27	0,21	-0,27	-1,46	$> 0,05$
15	Cu	-0,89	-11,48	$\leq 0,05$	4,16	-0,07	-0,55	-3,52	$\leq 0,05$
	Zn	-0,90	-12,00	$\leq 0,05$	4,32	-0,11	-0,23	-1,27	$> 0,05$
	Pb	-0,89	-11,17	$\leq 0,05$	4,74	-0,93	-0,61	-4,08	$\leq 0,05$
	Cd	-0,83	-8,70	$\leq 0,05$	5,69	-48,51	0,45	2,66	$\leq 0,05$
	P2O5	0,63	4,67	$\leq 0,05$	1,23	0,004	0,67	4,71	$\leq 0,05$
	pH	-0,81	-8,18	$\leq 0,05$	8,89	-1,04	-0,61	-4,08	$\leq 0,05$
	Гумус	0,81	8,04	$\leq 0,05$	-3,20	2,80	0,75	5,99	$\leq 0,05$

Аналогичная ситуация реализуется при анализе парной и частной корреляции, когда результативным признаком является активность уреазы. В этом случае концентрации Cu и pH полностью определяют активность (снижение) уреазы (вариант 14), а частные корреляции P₂O₅ и гумуса изменяют знак на противоположный.

В таблице 6 (вариант 15) также показано, что Cu и Pb составляют конкуренцию Zn и Cd. При этом частная корреляция между активностью

протеазы и концентрацией Cd становится положительной и достоверной. Величину активности протеазы также, наряду с Cu и Pb определяют значение pH среды и содержание гумуса.

Адекватности моделей прогноза изменения активности ферментов в зависимости от концентраций тяжелых металлов и агрохимических показателей почвы, определенных в условиях эксперимента, представлены на рисунках 1–4.

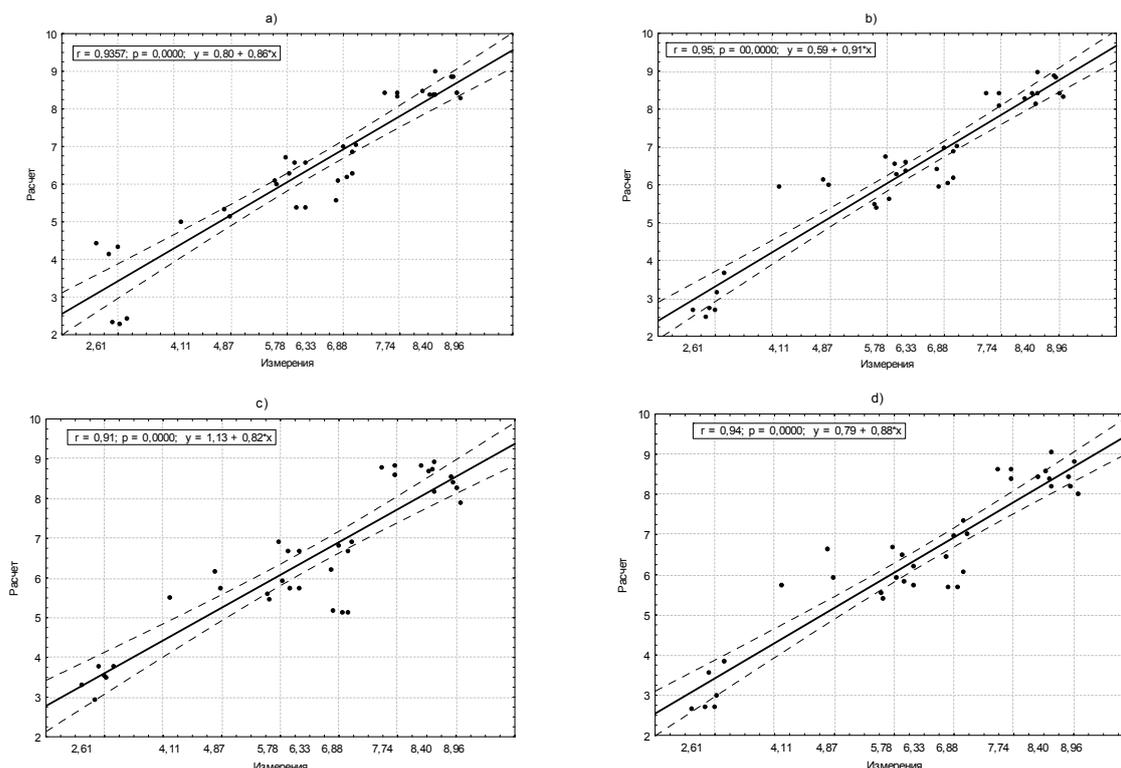


Рисунок 1 — Адекватности моделей: инвертаза — TM, P₂O₅, pH, гумус а) Cu; б) Zn; в) Pb; д) Cd

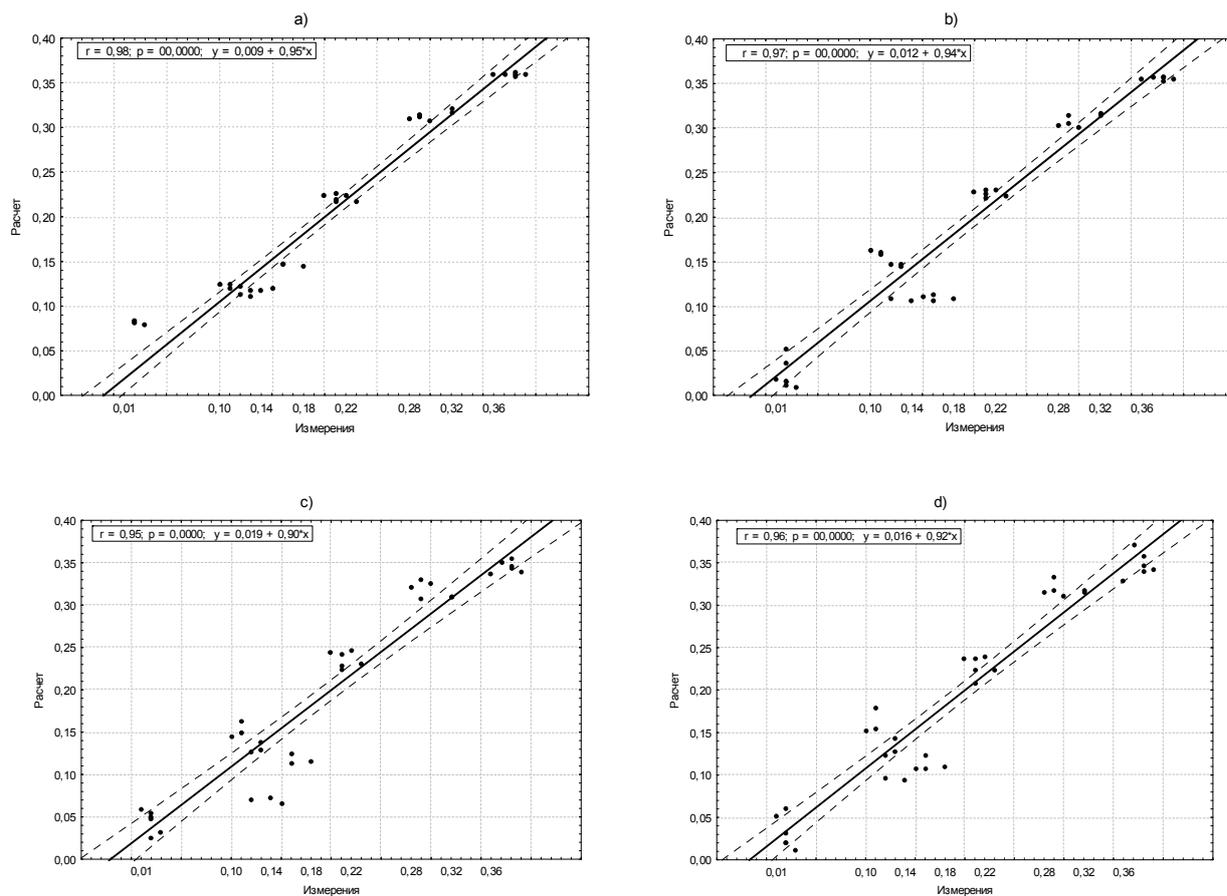


Рисунок 2 — Адекватности моделей: уреазы — ТМ, P₂O₅, pH, гумус; а) Cu; б) Zn; в) Pb; д) Cd

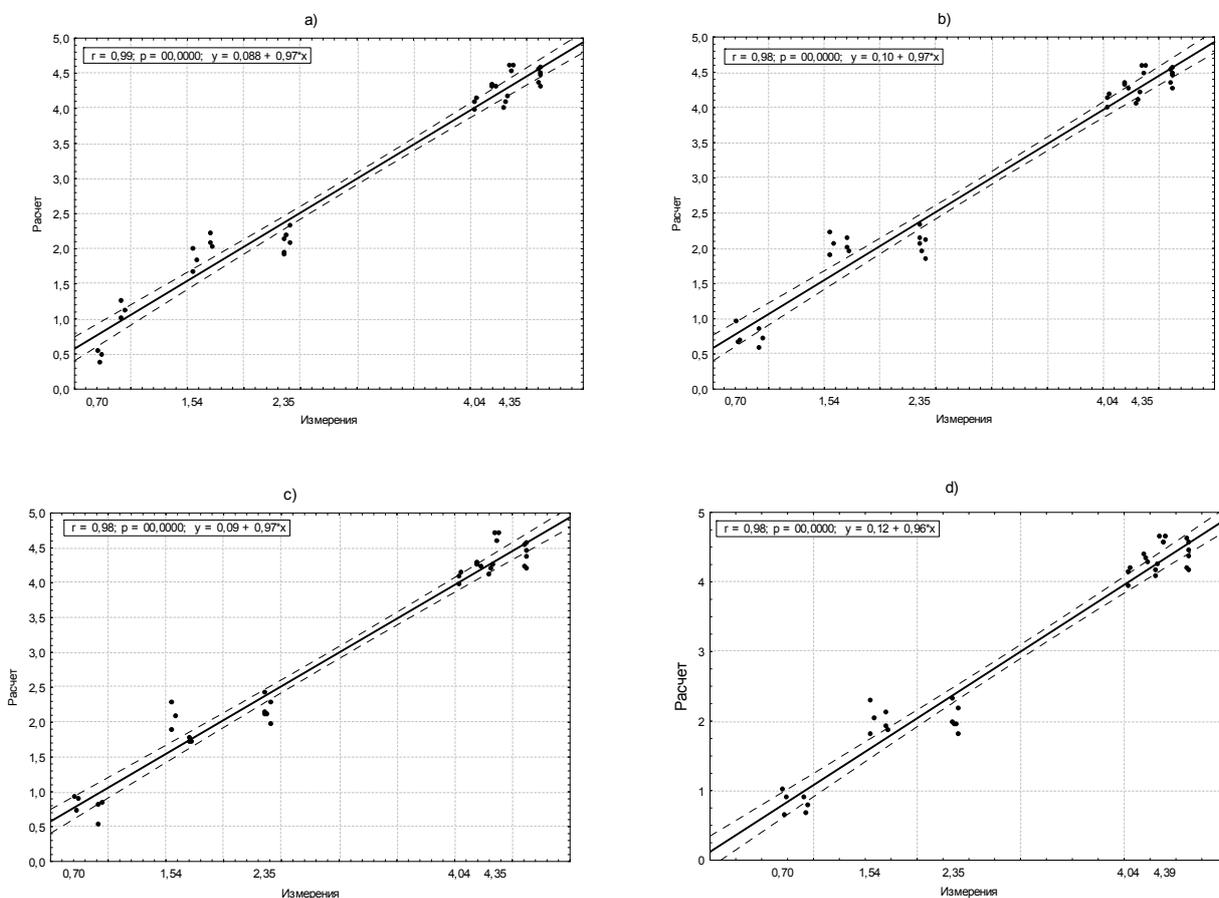


Рисунок 3 — Адекватности моделей: протеаза — ТМ, P₂O₅, pH, гумус; а) Cu; б) Zn; в) Pb; д) Cd

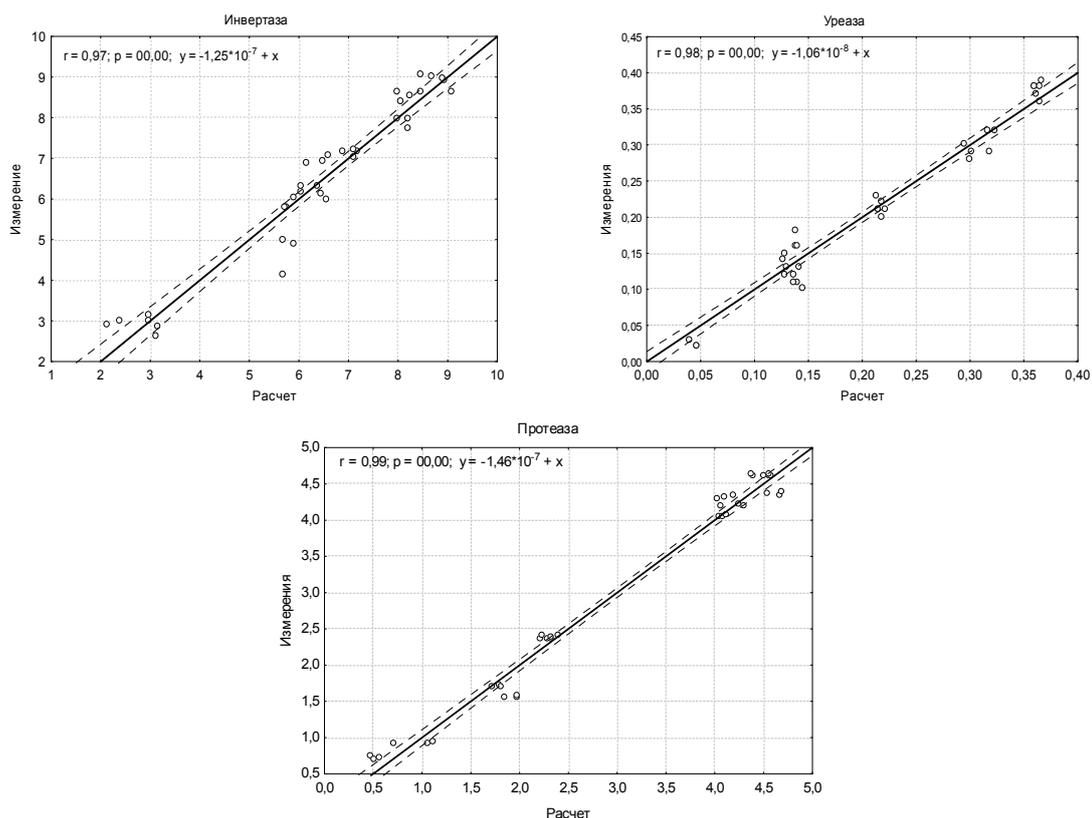


Рисунок 4 — Адекватности моделей: ферментативная активность — Cu; Zn; Pb; Cd ТМ, P₂O₅, pH, гумус

Выполненная процедура множественной корреляции и регрессии между активностью ферментов (инвертазы, уреазы и протеазы) и концентрацией тяжелых металлов, а также агрохимическими показателями позволила

провести оценку относительного вклада независимых признаков в результативный признак. Оценка проведена для средних значений всех признаков. Ее результаты приведены в таблице 7.

Таблица 7 — Долевой относительный вклад в ферментативную активность почв, %

№	Активность	Cu		Zn		Pb		Cd		P ₂ O ₅		pH		Гумус	
		доля	p	доля	p	доля	p	доля	p	доля	p	доля	p	доля	p
13	Инвертаза	-17,3	≤0,05	-28,5	≤0,05	14,4	>0,05	-10,8	>0,05	-9,5	≤0,05	-4,5	>0,05	8,9	>0,05
14	Уреаза	-23,3	≤0,05	-18,8	≤0,05	4,0	>0,05	-1,5	>0,05	-8,0	≤0,05	-34,7	≤0,05	-6,8	>0,05
15	Протеаза	-11,0	≤0,05	-9,0	>0,05	-18,4	≤0,05	16,5	≤0,05	12,3	≤0,05	-11,8	≤0,05	19,5	≤0,05

Из данных таблицы 7 следует, что особый вклад в снижение активности ферментов вносят тяжелые металлы (в основном медь и цинк) и pH (в случае инвертазы вклад pH не достоверен). В случае протеазы установлено, что в условиях опыта активность фермента возрастает при увеличении в почве содержания подвижного фосфора и гумуса (вариант 15). Из представленных результатов исследования следует, что более чувствительными к действию тяжелых металлов на ферментативную активность

почв являются инвертаза и уреазы. Активность данных почвенных ферментов можно использовать в качестве диагностического экспресс-метода оценки загрязнения почв промышленной зоны тяжелыми металлами, в частности, медью и цинком, протеазную активность — как индикатор загрязнения почвы свинцом.

В таблице 8 представлен диапазон изменения значений независимых признаков, в пределах которых можно использовать представленные модели.

Таблица 8 — Диапазон изменения значений независимых признаков

Показатель	Cu, мг/кг	Zn, мг/кг	Pb, мг/кг	Cd, мг/кг	P ₂ O ₅ , мг/кг	pH	Гумус, %
Минимум	0,86	0,69	0,41	0,016	237	3,89	1,6
Максимум	61,4	40,07	5,3	0,118	956	7	2,94

Таким образом, полученные модели следует использовать, во-первых, только в указанных диапазонах изменения значений независимых признаков, во-вторых, в приложении к промышленным зонам. Для того, чтобы распространить действие этих моделей на земли иного назначения, необходимы дополнительные исследования.

Выводы

1. Концентрация тяжелых металлов существенным образом влияет на ферментативную активность почв. Корреляционная связь между содержанием тяжелых металлов и активностью ферментов почв сильная, обратная и достоверная при уровне значимости гораздо меньше 0,05.

2. Множественные коэффициенты корреляции имеют высокое значение 0,95–0,99. Нулевая гипотеза об отсутствии корреляции отвергается: $H_0 : R = 0$ и принимается альтернативная гипотеза, свидетельствующая о достоверности корреляции и регрессии, так как $F \geq F_{st}$ при уровне значимости $p \leq 0,05$.

3. Анализ множественной корреляции свидетельствует о сложном взаимодействии независимых переменных как между собой, так и об их влиянии на величину результативного признака.

4. Адекватность моделей активности ферментов (инвертазы, уреазы и протеазы), построенных по измеренным значениям концентраций тяжелых металлов агрохимических показателей (рН, P_2O_5 и гумус), характеризуется высокой степенью достоверности.

5. Из представленных результатов исследования следует, что наиболее чувствительными к действию тяжелых металлов являются инвертаза и уреазы, изменение активности которых можно использовать как чувствительный прогностический критерий уровня деградации почвы промышленной зоны.

6. Полученные модели следует использовать: во-первых, только в указанных диапазонах изменения значений независимых признаков, во-вторых, в приложении к промышленным зонам. Для того, чтобы распространить действие этих моделей на земли иного назначения, необходимы дополнительные исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гельцер, Ю. Г. Биологическая диагностика почв / Ю. Г. Гельцер. — М.: МГУ, 1986. — 79 с.
2. ГОСТ 28168-89. Почвы. Отбор проб. Издание официальное. — М.: Изд-во стандартов, 1989.
3. ГОСТ 17.43.01-83. Охрана природы. Почвы. Общие требования к отбору проб. Издание официальное. — М.: Изд-во стандартов, 1989.
4. Галиулин, Р. В. Ферментативная индикация загрязнения почв тяжелыми металлами / Р. В. Галиулин, Р. А. Галиулина // Агрохимия. — 2006. — № 11. — С. 84–95.
5. Минеев, В. Г. Практикум по агрохимии: учеб. пособие для вузов по спец. «Агрохимия и почвоведение» / В. Г. Минеев. — М.: МГУ, 1989. — 303 с.
6. Хазиев, Ф. Х. Методы почвенной энзимологии / Ф. Х. Хазиев. — М.: Наука, 1990. — 189 с.
7. Айвазян, С. А. Прикладная статистика. Основы моделирования и первичная обработка данных / С. А. Айвазян, И. С. Енюков, Л. Д. Мешалкин. — М.: Наука, 1983. — 245 с.
8. Жученко, Ю. М. Информационные технологии в биологии и химии / Ю. М. Жученко. — Гомель: УО ГГУ им Ф. Скорины, 2010. — 148 с.

Поступила 28.03.2013

УДК 614.876.06.:621.039.58

ОЦЕНКА СРЕДНЕЙ ДОЗЫ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ЗА СЧЕТ ЛЕСНОЙ ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ НА ТЕРРИТОРИИ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

¹М. А. Шабалева, ²Н. И. Булко, ²А. К. Козлов

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Институт леса Национальной Академии наук Беларуси, г. Гомель

Исследовано накопление ^{137}Cs лесной пищевой продукцией на территории Гомельского ГПЛХО. Установлены различные уровни потребления радиоцезия грибами и ягодами в зависимости от типа леса и лесорастительных условий, следов радиоактивного загрязнения. Предложено для оценки внутренней дозы облучения населения за счет лесной пищевой продукции учитывать отличия в накоплении радионуклидов грибами и ягодами в различных условиях произрастания. Рассчитаны примерные ежегодные дозы внутреннего облучения за счет употребления грибов населением на территории различных лесхозов Гомельской области.

Ключевые слова: доза внутреннего облучения, лесная пищевая продукция, грибы, ягоды, коэффициент перехода, ^{137}Cs .

ESTIMATION OF INTERNAL DOSE ACCUMULATED IN HUMAN BODY FROM FOREST FOOD PRODUCTION

¹M. A. Shabaleva, ²N. I. Bulko, ²A. K. Kozlov

¹Gomel Medical University

²Forest Institute of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel

The accumulation of ^{137}Cs in forest food products in Gomel region was studied. The study determined different levels of radiocaesium uptake with mushrooms and berries, depending on the type of wood, site types, traces of radioactive contamination. It was proposed to take into account the differences in accumulation of radionuclides in

mushrooms and berries in different growing conditions to estimate the internal dose accumulated by population through food. The approximate annual internal doses were calculated due to the use of mushrooms by population in different forests of Gomel region.

Key words: internal dose, wild food products, mushrooms, berries, transfer factor, ^{137}Cs .

Введение

В настоящее время возрастает вклад лесной пищевой продукции в формирование внутренней дозы облучения населения, проживающего вблизи загрязненных радионуклидами лесных массивов.

В частности, исследования, проведенные на территории Брянской области Российской Федерации, показали, что, если в 1987 г. на долю «природных» пищевых продуктов приходилось около 20 % от общего поступления ^{137}Cs в организм, то уже в 1994–1999 гг. данный показатель возрос до 80 % [1, 2]. Известно, что даже в Финляндии вклад лесных пищевых продуктов в формировании внутренней дозы возрос с 10 % в 1986 г. до 40 % и более в 2000 г. [3]. Данная тенденция обусловлена существенным уменьшением содержания радионуклидов в продуктах, произведенных в сельском хозяйстве, вследствие активного применения концентратов и значительно более медленным снижением содержания радионуклидов в «природных» продуктах. В соответствии с докладом экспертной группы «Экология» Чернобыльского форума, в настоящее время наибольший вклад в дозу внутреннего облучения вносят лесные грибы, далее в порядке убывания следуют лесные ягоды, дичь и озерная рыба. Кроме того, употребление населением лесной пищевой продукции в последнее время существенно увеличилось, в связи с чем происходит возрастание ежегодной дозы внутреннего облучения в отдельных загрязненных радионуклидами районах. Согласно прогнозам, внутренняя доза, накопленная между 1995 и 2056 гг., в 30–40 раз превысит дозу, накопленную в 1995 г. [4]. Результаты опроса населения северных районов Ровенской области (Украина) показали, что среди сельских жителей загрязненных радионуклидами территорий доля потребляющих лесные ягоды увеличилась с 31 % в 1987 г. до 92 % в 1997 г., а количество жителей, употребляющих лесные грибы, возросло за это время с 29 до 44 % [5].

В отдельных исследованиях увеличение употребления лесной пищевой продукции населением России, Украины и Беларуси объясняется экономическими трудностями [5]. Однако в соответствии с публикациями финских исследователей ежегодная внутренняя доза за счет употребления «даров леса» в экономически развитой Финляндии также выросла с 1986 до 2007 гг. на 70 % [3], что, очевидно, обусловлено общим снижением опасений населе-

ния относительно возможности употребления радиоактивно загрязненной продукции.

Как известно, в результате Чернобыльской катастрофы самым загрязненным радионуклидами регионом Беларуси является Гомельская область. На ее долю приходится 55 % всех радиоактивно загрязненных лесных территорий республики. Общая площадь грибоносных и ягодоносных угодий на территории области составляет, соответственно, 264 тыс. га и 54 тыс. га. При этом ее среднегодовой биологический ресурс грибных и ягодных угодий составляет около 16 тыс. т.

Цель исследования

Изучение возможной величины внутренней дозы облучения за счет употребления населением лесной пищевой продукции на территории Гомельской области.

Объекты, материал и методы

Расчет дозы внутреннего облучения за счет употребления грибов населением осуществлялся по формуле:

$$H_{int} = C \times D_{int} \times e \quad (1)$$

где: C — удельная активность ^{137}Cs (Бк/кг);

D_{int} — пересчетный коэффициент для продукции взрослых населением ($1,3 \times 10^{-5}$ мЗв/Бк для ^{137}Cs) [6];

e — расчетный объем ежегодного употребления грибов населением в возрасте от 1 до 70 лет, полученный из последних статистических данных Продовольственной и сельскохозяйственной организации [7]. Согласно этим данным, годовое потребление грибов составляет в Беларуси 5,8 кг/год.

Объектом настоящего исследования является лесная пищевая продукция, собранная на территории Гомельского лесхоза. В соответствии с существующими Правилами ведения лесного хозяйства в зонах радиоактивного загрязнения [7] сбор дикорастущих съедобных ягод и средненакапливающих радиоцезий грибов разрешен в лесных насаждениях с плотностью загрязнения почвы ^{137}Cs до 2 Ки/км². В этой связи для оценки внутренней дозы облучения населения за счет лесной пищевой продукции на территории Гомельского лесхоза в течение 2006–2010 гг. осуществлялся сбор грибов и ягод на территориях с плотностью загрязнения почвы ^{137}Cs до 74 кБк/м² (2 Ки/км²).

Отбирались наиболее распространенные и широко употребляемые в пищу населением виды. Работы проводились на территории 15 лесхозов Гомельской области в 64 лесных кварталах 15 лесничеств с охватом 179 выделов. Исследования осуществлялись согласно требова-

ниям принятой в Минлесхозе Беларуси методики радиационного контроля пищевой продукции леса [8]. В первую очередь обследовались участки с наиболее интенсивным лесопользованием, прилегающие к населенным пунктам, крупным автомагистралям, дорогам местного значения и зонам отдыха.

Пробы грибов, ягод доставляли для измерений в день отбора. При подготовке пробы к измерению грибы тщательно очищали от прилипших частиц, ягоды очищали от примесей, измельчали, помещали в измерительный контейнер (объемом 0,1 л) и взвешивали. Для проведения подготовки и измерений активности ^{137}Cs в пробах использовали: гамма-спектрометр со сцинтилляционным детектором NaI, 63×63 мм (с нижним пределом измерений не более 20 Бк/кг).

Коэффициенты перехода ^{137}Cs (КП) из почвы в ягоды или плодовые тела грибов рассчитывали по формуле:

$$\text{КП} = (A_{\text{уд}}/A_{\text{пов}}), 10^{-3} \text{ м}^2/\text{кг} \quad (2)$$

где: $A_{\text{уд}}$ — удельная активность ^{137}Cs в пробе ягод или грибов, Бк/кг;

$A_{\text{пов}}$ — плотность загрязнения почвы цезием-137, кБк/м².

Общее количество изученных образцов составило: черника (*Vaccinium myrtillus*) — 494 шт., белый гриб (*Boletus edulis*) — 270 шт., лисичка (*Cantharellus cibarius*) — 329 шт., подберезовик (*Leccinum scabrum*) — 152 шт., подосиновик (*L. Versipelle*) — 91 шт.

При статистической обработке полученных данных была проведена оценка нормальности распределения. В большинстве случаев оно оказалось лог-нормальным. В этой связи данные при необходимости были прологарифмированы. Дальнейшая обработка осуществлялась с помощью дисперсионного анализа с использованием программы «Statistica», 8,0.

Результаты и обсуждение

Как известно, существует 2 способа оценки внутренней дозы облучения за счет пище-

вой продукции, в том числе и лесной: метод прямых измерений (СИЧ) и расчетный метод на основе анализа загрязненности и суммарного количества потребляемой продукции. В отдельных исследованиях показано, что результаты, полученные с помощью двух методик, не всегда оказываются сопоставимыми. Данное несоответствие объясняется высоким варьированием количества потребляемых населением разных районов основных дозообразующих продуктов: молока и грибов [9]. В этой связи для адекватной оценки объема употребляемой лесной продукции в отдельных населенных пунктах Гомельской области, расположенных в непосредственной близости от загрязненных радионуклидами лесных массивов, предлагается проводить анкетирование населения [10]. Рассматривается возможность использования расчетного метода возможного уровня потребления грибов и ягод в том или ином населенном пункте в зависимости от площади окружающих его лесных массивов.

Не опровергая резонность данных предложений, различие расчетной дозы внутреннего облучения и ее реальных показателей, полученных методом прямого измерения, можно также объяснить влиянием дополнительного фактора. В настоящее время при расчете внутренней дозы принимается во внимание варьирование КП ^{137}Cs в кормовые растения и учитываются различия данного показателя в зависимости от типа почвы на кормовых угодьях. Однако для лесной пищевой продукции (грибов) используется постоянное значение КП ^{137}Cs , равное $16 \times 10^{-3} \text{ м}^2/\text{кг}$, и не берется в расчет значительная изменчивость этого показателя в различных условиях произрастания.

Тем не менее оценка КП ^{137}Cs на территории Гомельского лесхоза показала, что медиана данного параметра несколько ниже принимаемого при вычислениях значения для изученных видов грибов и ягод (таблица 1).

Таблица 1 — Результаты статистической обработки данных по КП $\times 10^{-3}$ (м²/кг) загрязненности лесной пищевой продукции на загрязненных радионуклидами территориях Гомельской области

Продукция	N наблюдения	Геометр. среднее	Медиана	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль
Лисичка	316	10,26	10,93	4,91	21,55
Белый гриб	262	11,61	12,48	5,40	23,57
Подосиновик	91	6,87	6,07	3,15	12,18
Подберезовик	150	10,32	9,25	4,64	23,17
Черника	474	3,52	3,27	2,14	5,54

В то же время проведенные нами исследования показали, что существуют достоверные отличия в накоплении радиоцезия лесной пищевой продукцией в зависимости от типа ле-

сорастительных условий (ТЛУ): влажности и плодородия лесной почвы. На уровень перехода радиоцезия в плодовые тела грибов и ягоды оказывает влияние также тип леса (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты дисперсионного анализа влияния различных факторов на КП ^{137}Cs в плодовые тела грибов и ягоды черники

Вид	Показатель	Сумма квадратов SS	Число степеней свободы	Средний квадрат MS	Критерий Фишера F	p	Сила влияния фактора, %
Лисичка	След	1,0	2,0	0,5	0,3	0,7	0,3
	Тип леса	22,6	10,0	2,3	1,6	0,1	6,8
	ТЛУ	11,1	5,0	2,2	1,5	0,2	3,3
	Ошибка	334,6	233,0	1,4			
Белый гриб	След	12,6	2,0	6,3	6,8	<0,005	5,4
	Тип леса	13,2	6,0	2,2	2,4	0,03	5,7
	ТЛУ	9,4	3,0	3,1	3,4	0,02	4,0
	Ошибка	233,7	253,0	0,9			
Подберезовик	След	2,3	2,0	1,1	1,0	0,4	1,9
	Тип леса	17,5	7,0	2,5	2,3	0,03	14,4
	ТЛУ	5,5	3,0	1,8	1,7	0,2	4,5
	Ошибка	122,1	111,0	1,1			
Подосиновик	След	7,5	2,0	3,7	8,1	<0,005	26,3
	Тип леса	7,1	5,0	1,4	3,1	0,01	25,0
	ТЛУ	10,6	2,0	5,3	11,6	<0,005	37,3
	Ошибка	28,5	62,0	0,5			
Черника	След	7,6	2	3,8	6,4	<0,005	3,6
	Тип леса	4,1	7	0,6	1,0	0,44	1,9
	ТЛУ	5,0	3	1,7	2,8	<0,005	2,4
	Ошибка	212,4	355	0,6			

Однако одним из наиболее важных показателей, влияющих на загрязненность лесной пищевой продукции ^{137}Cs , является фактор, условно названный нами «территориальным». В частности, определены существенные различия в накоплении радионуклидов между следами радиоактивного загрязнения, выделенными ГУ «Беллесрад» вдоль русел крупных рек: Припятским, Сожским и Днепровским. Это может быть обусловлено как разными формами выпадений радиоактивных элементов в пределах этих следов, так и совокупным влиянием почвенно-экологических и метеорологических факторов того или иного региона. Проведенный многофакторный дисперсионный анализ подтвердил, что территориальный фактор оказывает в большинстве случаев наиболее существенное статистически достоверное влияние на потребление ^{137}Cs грибами и ягодами (таблица 2). В частности, у черники и подберезовика максимальная интенсивность потребления ^{137}Cs наблюдается на территории Сожского следа. В то же время наибольшее накопление радионуклида в плодовых телах белого гриба и лисички отмечено на территории Припятского следа. В большинстве случаев Днепровский след характеризуется наименьшим потреблением ^{137}Cs грибами и ягодами.

В связи с высокой степенью влияния территориального фактора на потребление радиоцезия «дарами леса» нами был сделан анализ накопления ^{137}Cs в лесной пищевой продук-

ции дифференцированно для различных лесхозов Гомельского ГПЛХО.

На рисунке 1 представлены результаты кластерного анализа лесхозов по уровню загрязненности в них лесной пищевой продукции (использовались данные по загрязненности белого гриба, лисички, подосиновика, подберезовика и ягод черники). С помощью полученных результатов все лесхозы Гомельского ГПЛХО можно подразделить на 3 условные группы: 1-я — Житковичский, Буда-Кошелевский, Милошевичский, Жлобинский, Октябрьский, Василевичский, Гомельский, Речицкий, Светлогорский, Лоевский; 2-я — Мозырский, Калинковичский, Хойникский, Лельчицкий, Рогачевский; 3-я — Чечерский, Ветковский, Ельский, Наровлянский.

В частности, для первой группы, к которой относится большинство лесхозов, располагающихся в центральной части Гомельской области, характерны минимальные средние показатели накопления ^{137}Cs грибами. Вторая группа включает лесхозы, находящиеся южнее первой группы в непосредственной близости друг от друга (за исключением Рогачевского). В состав третьей группы входят две пары соседних лесхозов, располагающихся на юге и северо-востоке области. Эти лесхозы выделены в отдельный кластер, так как для них характерны наибольшие показатели накопления ^{137}Cs грибами.

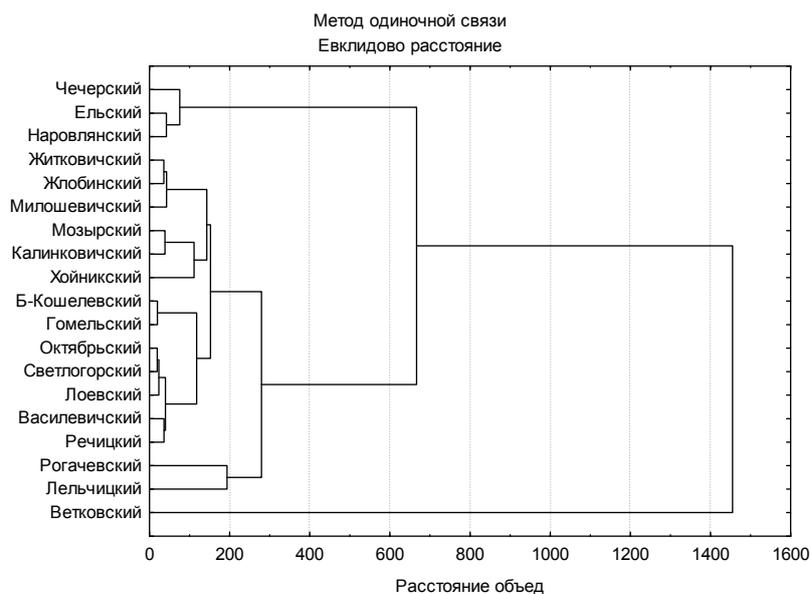


Рисунок 1 — Результаты кластерного анализа лесхозов по уровню КП ¹³⁷Cs в плодовые тела грибов и ягоды черники

Таким образом, территориальный принцип должен быть одним из основополагающих при предварительной оценке загрязненности ¹³⁷Cs лесной пищевой продукции, и соответственно, дозы внутреннего облучения населения. В этой связи нами были разработаны «Рекомендации по заготовке грибов и ягод на территории лесного фонда, подвергшейся радиоактивному загрязнению» и карто-схемы загрязнения ягод черники и средненакапливающих ¹³⁷Cs, где возможность заготовки лес-

ной пищевой продукции определяется применительно к отдельным лесничествам каждого лесхоза.

Аналогично для каждого из обследованных лесхозов была проведена оценка возможной дозы внутреннего облучения населения за счет лесной пищевой продукции. Как видно из данных таблицы 3, этот показатель варьирует от 0,01 мЗв/год в Октябрьском и Светлогорском лесхозах до 0,12 и 0,18 мЗв/год в Лельчицком и Чечерском лесхозах соответственно.

Таблица 3 — Результаты обработки данных по накоплению ¹³⁷Cs лесной пищевой продукцией и внутренней дозе, накопленной населением, проживающим на территории различных лесхозов, за счет потребления грибов и ягод

Лесхоз	Средняя удельная активность, Бк/кг	N	Ст. откл.	Активность, медиана, Бк/кг	Доза, мЗв/год	Вклад лесной пищевой продукции в формирование внутренней дозы, %
Буда-Кошелевский	395,3	40,0	412,5	279,0	0,03	13,2
Василевичский	245,6	49,0	224,4	172,0	0,02	8,2
Ветковский	1442,9	55,0	1650,2	1029,0	0,11	48,4
Гомельский	881,8	46,0	1342,0	391,5	0,07	29,5
Жлобинский	380,2	58,0	439,0	236,5	0,03	12,7
Речицкий	306,5	35,0	336,5	202,0	0,02	10,3
Рогачевский	883,0	48,0	690,6	767,5	0,07	29,6
Чечерский	2434,8	108,0	2231,3	1721,0	0,18	81,6
Ельский	1028,1	29,0	727,5	773,0	0,08	34,5
Житковичский	407,6	41,0	688,4	150,0	0,03	13,7
Калинковичский	854,9	29,0	1214,3	520,1	0,06	28,6
Лельчицкий	1539,1	62,0	1347,7	1219,5	0,12	51,6
Милошевичский	528,9	39,0	139,1	570,0	0,04	17,7
Мозырский	1117,3	53,0	1110,7	667,2	0,08	37,4
Петриковский	748,5	20,0	726,8	584,5	0,06	25,1
Комаринский	822,1	13,0	514,8	785,0	0,06	27,5
Наровлянский	1230,0	12,0	980,1	642,9	0,09	41,2
Октябрьский	157,4	52,0	179,3	108,8	0,01	5,3
Светлогорский	144,5	5,0	117,8	97,1	0,01	4,8
Хойникский	714,9	48,0	347,3	729,7	0,05	24,0

Исходя из предположения о приблизительно равной средней суммарной дозе внутреннего облучения населения Гомельской области (0,225 мЗв), сделан ориентировочный расчет возможного вклада лесной пищевой продукции в формирование внутренней дозы облучения населения. Как видно из данных таблицы 3, если принимать во внимание различное накопление радионуклидов грибами на территории разных лесхозов, он может варьировать от 5 % в Светлогорском до 82 % в Чечерском лесхозе.

Проведенные исследования позволили выявить также существенную временную изменчивость накопления радионуклидов, которая может обусловить значительное варьирование вклада лесной пищевой продукции в формирование внутренней дозы облучения и ее величину. Особое влияние при этом оказывают метеорологические факторы, однако их учет при расчете внутренней дозы очень сложен и на нынешнем этапе исследований вряд ли возможен.

Таким образом, для адекватной расчетной оценки дозы внутреннего облучения населения за счет лесной пищевой продукции необходимо принимать во внимание различия в накоплении радионуклида грибами в зависимости от типа леса и лесорастительных условий, следа радиоактивного загрязнения. Наиболее целесообразным видится расчет внутренней дозы дифференцированно для территорий разных лесхозов.

Заключение

В ходе проведенных на загрязненных радионуклидами территориях Гомельской области исследований установлены КП ^{137}Cs в наиболее распространенные виды грибов и ягоды черники, средние значения которых несколько ниже применяемого в настоящее время при расчете внутренней дозы облучения показателя ($16 \times 10^{-3} \text{ м}^2/\text{кг}$) и составляют $6\text{--}12 \times 10^{-3} \text{ м}^2/\text{кг}$ для разных видов грибов.

В то же время определено существенное достоверное варьирование показателей накопления ^{137}Cs лесной пищевой продукцией в зависимости от типа леса, ТЛУ, а также от следа радиоактивных загрязнений.

В зависимости от уровня накопления радионуклида в лесной пищевой продукции загрязненные радионуклидами лесхозы Гомель-

ского ГПЛХО были разбиты на группы, каждая из которых характеризуется определенным уровнем содержания радионуклидов в грибах и ягодах.

Расчет внутренней дозы облучения населения за счет употребления грибов показал, что она варьирует от 0,01 мЗв/год в Октябрьском и Светлогорском лесхозам до 0,12–0,18 мЗв/год в Лельчицком и Чечерском лесхозах, а возможный вклад грибов в формирование внутренней дозы может изменяться от 5 до 82 %.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The role of the forest products in the formation of internal exposure doses to the population of Russia after the Chernobyl accident / G.Y. Bruk [et al.] // Contaminated Forests, Nato Science Series. — Netherlands: Kluwer Academic Publisher, 1999. — Vol. 58. — P. 343–352.
2. Экологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС и их преодоление: двадцатилетний опыт. Доклад экспертной группы «Экология» Чернобыльского форума / Международное Агентство по атомной энергии. — Вена, 2008. — 180 с.
3. *Kostiainen, E.* Radiation doses from ^{137}Cs in forest products in Finland / E. Kostiainen // From Measurements and Assessments to Regulation: International Conference on Environmental Radioactivity, Vienna, Austria, 23–27 April, 2007. — Vienna, 2007. — P. 161–163.
4. Present and future environmental impact of the Chernobyl accident // Study monitored by an International Advisory Committee under the project management of the Institut de Protection et de surete nucleaire (IPSN), France. — International Atomic Energy Agency, August, 2001. — 128 p.
5. Influence of various factors on individual radiation exposure from the Chernobyl disaster / P. Zamostian [et al.] // Environmental Health: A Global Access Science Source. — 2002. — Vol. 1. — P. 1–8.
6. Conversion Coefficients for use in Radiological Protection against External Radiation // ICRP Publication 74. Ann. ICRP. — 1996. — № 26 (3–4). — P. 220/
7. FAOSTAT [Электронный ресурс] / Food and agriculture organization of the United Nations. — Режим доступа: <http://faostat.fao.org/de-fault.aspx?alias=faostatclassic>, свободный. — Загл. с экрана.
8. Правила ведения лесного хозяйства в зонах радиоактивного загрязнения (в редакции постановления Министерства лесного хозяйства Республики Беларусь от 10 апреля 2009 г. № 11). — Введ 15.01.2001. — Минск: Комитет лесного хозяйства при Совете Министров Республики Беларусь, 2002. — 99 с.
9. Методика радиационного контроля пищевой продукции леса. — Минск: ГУ «Беллесрад», 2005. — 17 с.
10. *Жученко, Ю. М.* Оценка адекватности метода расчета средней дозы внутреннего облучения по данным прямых измерений содержания ^{137}Cs в организме / Ю. М. Жученко, А. М. Скрябин, Ю. А. Бельский // Проблемы здоровья и экологии. — Гомель, 2010. — № 4 (26). — С. 114–118.
11. *Дворник, А. М.* Оценка вклада дикорастущих грибов в дозу внутреннего облучения населения, проживающего в условиях радиоактивного загрязнения / А. М. Дворник, Л. А. Евтухова, Д. Н. Дроздов // Проблемы лесоведения и лесоводства: сб. науч. тр. ИЛ НАНБ. Вып. 68. Ч Гомель: ИЛ НАН Беларуси, 2008. — С. 392–401.

Поступила 06.05.2013

УДК 616.72-008.8:678.742.2

ТРИБОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МОДИФИЦИРОВАННОГО СВЕРХВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПОЛИЭТИЛЕНА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СИНОВИАЛЬНУЮ СРЕДУ СУСТАВА (экспериментальное исследование)

Д. В. Чарнаштан, В. И. Николаев, Э. А. Надыров

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: оценить трибологические свойства пары трения «модифицированный СВМПЭ-хрящ» и изучить тканевые реакции синовиального сустава в присутствии сверхвысокомолекулярного полиэтилена (СВМПЭ) с микропористым слоем.

Материалы и методы. Проводились триботехнические испытания на интегрально-счетном маятниковом трибометре и панельные испытания на вибротрибометре образцов СВМПЭ с микропористым слоем и гиалинового хряща.

Для изучения тканевых реакций синовиальной среды сустава образцы модифицированного СВМПЭ имплантировали в коленные суставы лабораторных животных. В сроки 5, 14, 35 дней после имплантации морфометрическим методом оценивали состояние синовиальной оболочки и хряща.

Результаты. Наименьший коэффициент трения был получен при испытании пары трения «модифицированный СВМПЭ-хрящ» с сывороткой крови. Добавление сыворотки крови в качестве смазки в пары трения «обычный СВМПЭ-хрящ» и «металл-хрящ» приводит к увеличению коэффициента трения.

Исходя из данных гистологического исследования к 35-м суткам наблюдения каких-либо патологических изменений в синовиальных оболочках и суставном хряще не определялось.

Заключение. Исследование показало, что коэффициент трения пары «модифицированный СВМПЭ-хрящ» несколько выше, чем в паре «хрящ-хрящ» при сопоставимой износостойкости.

В ответ на имплантацию модифицированного СВМПЭ развились экссудативно-альтеративные реакции, однако к 35-м суткам наблюдения каких-либо патологических изменений определить не удалось.

Ключевые слова: сверхвысокомолекулярный полиэтилен, пара трения, коэффициент трения.

INFLUENCE OF MODIFIED ULTRAHIGH MOLECULAR WEIGHT POLYETHYLENE ON SYNOVIAL ENVIRONMENT OF JOINTS IN VIVO (experimental study).

D. V. Charnashtan, V. I. Nikolayev, E. A. Nadyrov

Gomel State Medical University

Objective: evaluate the tribological properties of friction pair «modified UHMWPE-cartilage» and study the reactions of joint synovial tissue in the presence of UHMWPE with a microporous layer.

Materials and methods. Tribological tests were carried out on an integrated-counting reciprocating tribometer and panel tests on the vibrotribometer of UHMWPE samples with a microporous layer and hyaline cartilage.

To study the reactions of synovial tissue of the joint environ, we implanted modified UHMWPE samples into the knee joints of laboratory animals. 5, 14, 35 days after the implantation the condition of the synovial membrane and cartilage was assessed by morphometric method.

Results. The smallest coefficient of friction was obtained in testing of friction pair «modified UHMWPE-cartilage» with blood serum. Adding blood serum as a lubricant in the friction pair «normal cartilage-UHMWPE» and «metal cartilage» leads to an increased friction coefficient.

Based on the data of the histological examination, monitoring did not define any pathological changes in the synovial membranes and articular cartilage by day 35.

Conclusion. The study showed that the friction coefficient of the pair «modified UHMWPE-cartilage» was slightly higher than that in the pair «cartilage-cartilage» in comparable wear resistance.

As a result of the implantation of the modified UHMWPE exudative-alterative reactions developed, but by the 35-th day of the monitoring no pathological changes were detected.

Key words: ultra high molecular weight polyethylene, a pair of friction, coefficient of friction.

Введение

Главной проблемой при однополюсном эндопротезировании тазобедренного сустава является развитие хондролита вертлужной впадины в послеоперационном периоде. Развитие этого осложнения в большинстве случаев обусловлено изготовлением головок однополюсных эндопротезов из металла. Трение в паре «металл-хрящ» сопровождается ранней потерей хрящом протеогликанов с последующими повреждениями поверхности трения вертлужной впадины и дегенеративными изменениями хряща [1, 2]. Установлено, что основная причина этих осложнений состоит в недостаточной возможности осуществления с помощью металлических эндопротезов биофизических условий и трибологических процессов функционирования естественных суставов [3].

В качестве альтернативы было предложено изготавливать головки эндопротезов из сверхвысокомолекулярного полиэтилена (СВМПЭ). В настоящее время это один из материалов, широко применяемых при эндопротезировании тазобедренного сустава. Однако использование данного материала не решает проблему полностью, так как и в этом случае неизбежно возникает трение без смазки, губительное для эндопротеза сустава [1]. При этом происходит изнашивание полимерной детали путём образования подповерхностных трещин и интенсивного выкрашивания частиц СВМПЭ с поверхности трения [4]. В отличие от вышеописанного, в естественном суставе трение хрящевых поверхностей происходит через смазочный слой синовиальной жидкости (СЖ), которая при увеличении нагрузки дополнительно поступает в зону

трения, выдавливаясь из пор суставного хряща. Подобное несоответствие трибологических свойств СВМПЭ условиям трения в суставе также приводит к развитию хондролита вертлужной впадины в случае однополюсного эндопротезирования тазобедренного сустава.

С целью улучшения трибологических свойств СВМПЭ было предложено модифицировать его микропорами, которые будут имитировать структуру естественного хряща, что должно улучшить условия трения в суставе и уменьшить частоту возникновения хондролита вертлужной впадины по сравнению с металлическими головками однополюсных эндопротезов тазобедренного сустава. При статической нагрузке на модифицированный СВМПЭ синовиальная жидкость выдавливается из микропор полимерного слоя и разделяет поверхности трения в искусственном суставе [1], тем самым выполняя роль смазки между трущимися поверхностями по механизму смазки выпотеванием и бустерной смазки [5]. При вращательно-скользящих движениях происходит локальная деформация микропористого слоя и выдавливание СЖ в зону контакта искусственного хряща и контртела. При разгрузке сустава СЖ возвращается в микропоры полимерного слоя. Описанные механизмы должны защищать поверхность трения эндопротеза от повреждения и образования частиц износа.

Однако возникает вопрос, действительно ли трибологические свойства предлагаемого материала приближены к трибологическим свойствам естественного хряща и не обладает ли он токсическим действием на ткани сустава в отличие от хорошо изученного немодифицированного СВМПЭ. Чтобы выяснить это, нами было проведено данное исследование.

Материалы и методы

Для исследования процессов трения в паре трения «модифицированный СВМПЭ-хрящ» нами были проведены триботехнические испытания на интегрально-счетном маятниковом трибометре в отделе «Жидкокристаллические материалы и лигнопластики» государственного научного учреждения «Институт механики металлополимерных систем им. В. А. Белого НАН Беларуси».

Результаты испытаний оценивались по зависимости трения от времени и приложенной нагрузки, что отражалось в изменении амплитуды колебаний маятникового трибометра. Полученные данные автоматически регистрировались и преобразовывались ЭВМ в цифровые и графические данные. Исследуемая пара трения была испытана сухой и с использованием в качестве смазки сыворотки крови, дистиллированной воды и 0,9 % раствора хлорида натрия. Использование сыворотки крови было обусловлено тем, что ее биохимический состав

близок к составу естественной синовиальной жидкости [6] и предположительно может использоваться в качестве ее замены в послеоперационном периоде. Для получения сыворотки производился забор крови у пациентов, проходивших лечение в Государственном учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 1». В эксперименте использовалась вертлужная впадина поросят весом 10–15 кг, испытания проводились под нагрузкой 4 килограмма, угол отклонения маятника составлял 15°.

Панельные испытания проведены в испытательной лаборатории изделий ортопедо-травматологического назначения Федерального государственного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», г. Москва (полномочия от Госстандарта России: Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.22ИМ21 от 25 марта 2003 года). Использовались по пять образцов из обычного и модифицированного СВМПЭ. Они изготавливались токарным способом в виде цилиндров диаметром 24 мм и высотой 7,9 мм. Вторым элементом пары трения выступали головки бедренных костей кроликов — 6 штук. Исследования проведены на вибротрибометре «Optimol SRV» (Германия-Швейцария) без применения и с применением жидких смазок (физиологический раствор и сыворотка крови) при температуре 21–23 °С. Частота колебаний — 10 Герц, амплитуда колебаний — 1,65 мм и 1,82 мм. Число колебаний под нагрузкой — 1200.

Для исследования возможного токсического действия модифицированного СВМПЭ нами была произведена имплантация модифицированного СВМПЭ в коленные суставы лабораторных крыс с последующим забором суставов и их гистологическим исследованием. Для этого использовались 18 белых лабораторных крыс (самки) в возрасте 19–21 недель с начальной массой тела $133,06 \pm 1,95$ грамма. Животным была произведена имплантация модифицированного СВМПЭ в левый коленный сустав. С целью контроля в правый коленный сустав тем же животным имплантировался базовый СВМПЭ. Методика операции заключалась в послойном вскрытии коленного сустава боковым разрезом с соблюдением соответствующих правил асептики и антисептики, помещении между мышцами бедренной и большеберцовой костей исследуемого материала в виде пластины размером $0,5 \times 1,5 \times 0,05$ мм с последующим послойным закрытием операционной раны местными тканями. Животные были разделены на 3 группы в зависимости от срока наблюдения: 1-я группа — 5 дней, 2-я группа — 14 дней, 3-я группа — 35 дней. По достижении указанных сроков производился забой крыс, забор материала и его гистологическое исследование.

Гистологическое исследование срезов образцов тканей проводилось с использованием автоматизированной системы, включающей светоптический микроскоп «Micros», цифровую видеокамеру «Pishega PVC 120», и прикладной морфометрической программы «Scion Image», версия Beta 4.02 (Scion Corporation, U.S.A.). Материал фиксировался в 10 % растворе нейтрального формалина, декальцинировался, обезвоживался, проводился через промежуточные среды с последующей заливкой в парафин. Срезы с парафиновых блоков толщиной 5–6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином [7].

Результаты и обсуждение

Данные эксперимента, проведенного на маятниковом трибометре показали:

— при испытании на сухое трение пары «модифицированный СВМПЭ-хрящ» было отмечено первоначальное кратковременное повышение коэффициента трения, после чего он снижался (рисунок 1). К концу цикла значение коэффициента трения приближалось к 0,05, что близко к значению коэффициента трения в естественном суставе (0,0010–0,03). Также поведение кривой трения для пары «модифицированный СВМПЭ-хрящ» показало, что с увеличением количества циклов коэффициент трения падает.

— кривая коэффициента трения, полученная нами при трении с дистиллированной водой, напоминает полученную кривую при сухом трении (рисунок 2). В данном случае начи-

наясь со значения 0,26, коэффициент трения при работе пары с дистиллированной водой понижался быстрее, чем при сухом трении и также достигает значений, близких к значениям коэффициента трения естественных суставов. В целом, как упоминалось выше, добавление дистиллированной воды практически не изменяет поведения кривой коэффициента трения.

— при испытании с 0,9% раствором хлорида натрия нами было отмечено более высокое значение коэффициента трения в начале испытания ($\mu = 0,39$) (рисунок 3). Однако затем отмечалось более быстрое уменьшение коэффициента трения по сравнению с сухим трением и трением с дистиллированной водой. В результате коэффициент трения также достигал значений, близких к значениям естественного сустава. Время колебания маятника при этом было больше, чем в предыдущих испытаниях, что косвенно указывает на более низкое трение.

— сходные данные были получены и при испытании пары трения «модифицированный СВМПЭ-хрящ» с сывороткой крови (рисунок 4). Начиная колебаться с коэффициентом трения $\mu = 0,26$, кривая трения снижается до уровня $\mu = 0,01$. При этом характер снижения кривой плавней, а время колебания маятника больше, чем в приведённых выше испытаниях. Это указывает на более низкое трение, чем при трении с дистиллированной водой, 0,9 % раствором хлорида натрия и при сухом трении.

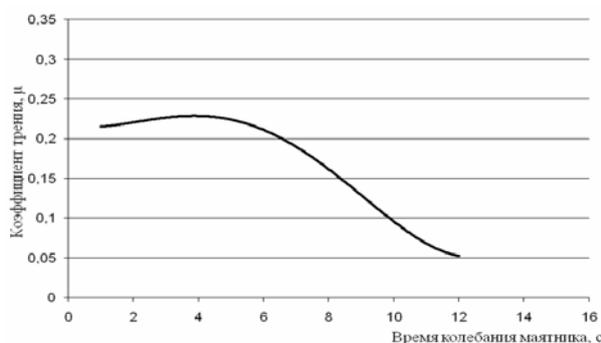


Рисунок 1 — Кривая изменения коэффициента трения для пары трения «модифицированный СВМПЭ-хрящ» при сухом трении

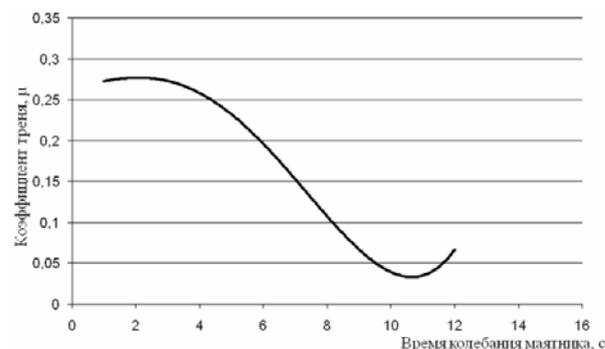


Рисунок 2 — Кривая изменения коэффициента трения для пары трения «модифицированный СВМПЭ-хрящ» при трении с дистиллированной водой

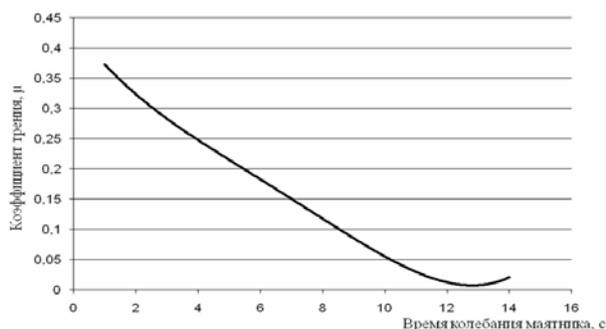


Рисунок 3 — Кривая изменения коэффициента трения для пары трения «модифицированный СВМПЭ-хрящ» при трении с 0,9 % хлоридом натрия

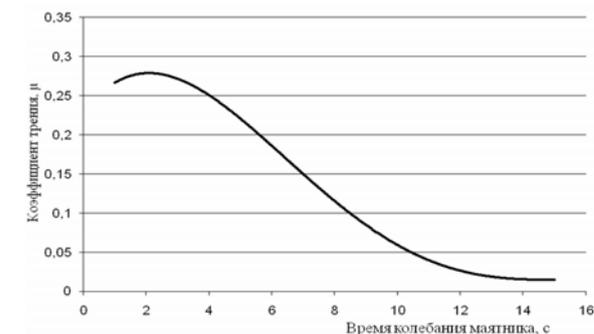


Рисунок 4 — Кривая изменения коэффициента трения для пары трения «модифицированный СВМПЭ-хрящ» при трении с сывороткой крови

Испытания на вибротрибометре показали:
 — добавление сыворотки крови существенно снижает коэффициент трения в паре «модифицированный СВМПЭ-хрящ». В то же время добавление сыворотки крови в качестве смазки в пары трения обычный «СВМПЭ-хрящ» и «металл-хрящ» приводит к увеличению коэффициента трения (таблица 1);
 — визуальный осмотр образцов после испытания показал, что хрящевая поверхность осталась практически неизменной, а поверхность модифицированного СВМПЭ имела без-

износное углубление, повторяющее форму поверхности хряща.

В ходе эксперимента с лабораторными животными мы выяснили, что в ответ на имплантацию развивались типовые патологические процессы, которые проявлялись экссудативно-альтеративными реакциями, прежде всего, синовиальной оболочки коленного сустава на ранних сроках наблюдения (5-е сутки) (рисунки 5–6). Стромальные элементы синовиальной оболочки были инфильтрированы нейтрофильными лейкоцитами и единичными макрофагами.

Таблица 1 — Результаты испытаний по определению износостойкости и коэффициента трения модифицированного СВМПЭ

Сочетание материалов (пара трения)	Время испытания, с	Нагрузка на индентор, Н	Число колебаний	Коэффициент трения		
				сухое трение	0,9 % NaCl	сыворотка крови
СВМПЭ-хрящ	120	10	1200	0,109	0,39	0,4
	120	25	1200	0,144	0,21	0,212
	120	50	1200	0,105	0,127	0,135
Модифицированный СВМПЭ-хрящ	120	10	1200	0,725	0,465	0,515
	120	25	1200	0,280	0,230	0,210
	120	50	1200	0,145	0,18	0,119
Сплав Со-Мо-Сг-хрящ	120	10	1200	0,110	—	0,150
	120	25	1200	0,100	—	0,120
	120	50	1200	0,107	—	0,110

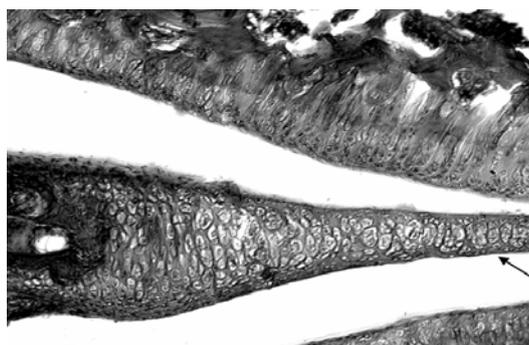


Рисунок 5 — Синовиальная ткань сустава крыс, которым имплантировали модифицированный СВМПЭ, на 5-е сутки наблюдения:
 Суставные поверхности сочленяющихся костей были покрыты гиалиновым хрящом без признаков повреждения. Толщина суставного хряща в различных его отделах была практически одинаковой, мениски дифференцировались в суставной щели и были представлены узкой полоской хрящевой ткани (указано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×50.



Рисунок 6 – Синовиальная ткань сустава крыс, которым имплантировали обычный СВМПЭ, на 5-е сутки наблюдения:
 Стромальные элементы синовиальной оболочки были инфильтрированы нейтрофильными лейкоцитами и единичными макрофагами (указано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×50.

В отдельных участках, прилежащих к имплантату, отмечались мелкие отложения фибрина. Поверхность синовиальной оболочки была покрыта эпителиальными синовиальными клетками, в отдельных участках оболочки определялась их реактивная гиперплазия в виде увеличения количества слоев клеток. Суставные поверхности сочленяющихся костей были покрыты гиалиновым хрящом без признаков повреждения. Толщина суставного хряща в различных его отделах была практически одинаковой. В более глубоких слоях определялась грубоволокнистая костная ткань, формирующая костные ячейки. Мениски дифференцировались в суставной щели и были представлены узкой полоской хрящевой ткани.

Морфологическая структура компонентов сустава у животных, которым имплантировался модифицированный СВМПЭ, не отличалась от таковой при имплантации немодифицированного СВМПЭ.

На 14-е сутки наблюдалась слабовыраженная продуктивная реакция в синовии. Следует отметить, что в данном периоде наблюдения в воспалительном инфильтрате примерно в равном количестве определялись макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы. При этом воспалительная реакция локализовалась в участках, расположенных вблизи операционной раны и нахождения шовного материала (рисунок 7). В участках синовиальной оболочки, в локализации перехода в ткань мениска формировались небольшие по размеру очаги грануляционной ткани (рисунок 8).



Рисунок 7 — Синовиальная ткань сустава крыс, которым имплантировали обычный СВМПЭ, на 14-е сутки наблюдения. Остатки шовного материала (указано стрелкой). По периферии слабовыраженная воспалительная реакция. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 50$.

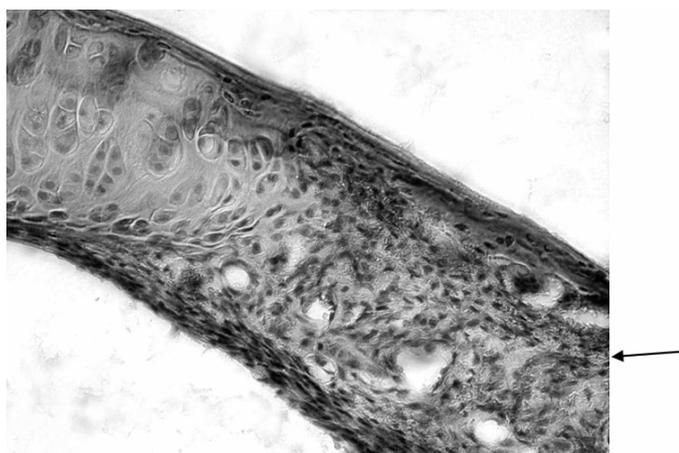


Рисунок 8 — Синовиальная ткань сустава крыс, которым имплантировали модифицированный СВМПЭ, на 14-е сутки наблюдения: Формирование грануляционной ткани в мениске (указано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

Синовиальная выстилка была представлена одним слоем уплощенных клеток, в которых определялись мелкие очаги реактивной гиперплазии. Суставные поверхности, прилежащие к имплантату, имели обычное строе-

ние гиалинового хряща. Характер морфологических изменений в сравниваемых группах наблюдения был однотипным.

К 35-м суткам наблюдения каких-либо патологических или реактивных изменений в си-

новиальных оболочках и суставном хряще определить не удалось (рисунок 9). В местах контакта с имплантатом определялись мелкие слабовыраженные очаги фиброза. Синовиальная выстилка по своему строению не отличалась от таковой в норме. Суставные поверхности имели строение обычного суставного хряща, снаружи были покрыты уплощенным слоем кле-

ток, под которым в гомогенизированном межклеточном веществе располагались изогенные группы клеток, мениски имели обычное строение. У животных, имплантат которых был представлен модифицированным СВМПЭ, клеточно-тканевые реакции полностью соответствовали таковым, как и при использовании немодифицированного СВМПЭ.

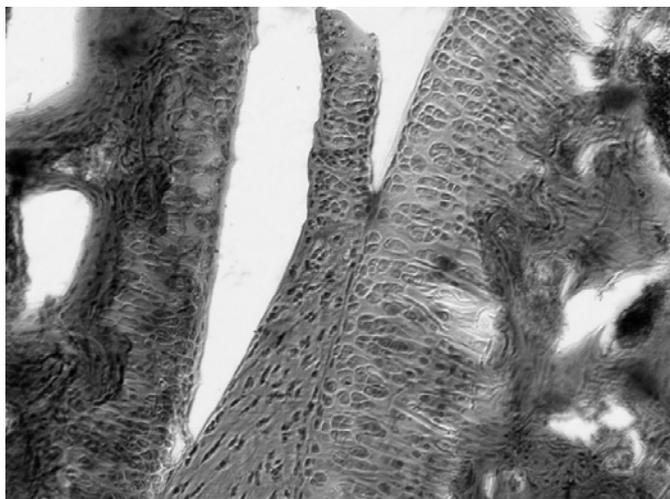


Рисунок 9 — Синовиальная ткань сустава крыс, которым имплантировали модифицированный СВМПЭ, на 35-е сутки наблюдения: Суставной хрящ. Поверхности снаружи были покрыты уплощенным слоем клеток, под которым в межклеточном веществе располагаются изогенные группы клеток, мениск обычного строения. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

Заключение

Проведенные испытания показали, что коэффициент трения пары «модифицированный СВМПЭ-хрящ» несколько выше, чем в паре «хрящ-хрящ», а износостойкость сопоставима по работоспособности с парой трения «хрящ-хрящ». Установлено, что добавление в зону трения сыворотки крови или 0,9 % раствора хлорида натрия снижает коэффициент трения в паре «модифицированный СВМПЭ-хрящ», при этом сыворотка крови более предпочтительна как в силу трибологических свойств, так и в силу биосовместимости. Поэтому следует предусмотреть возможность введения во время операции по эндопротезированию тазобедренного сустава смазывающего вещества в виде сыворотки крови пациента. Позднее синовиальная оболочка, вероятно, будет способна сама восстанавливать и производить синовиальную жидкость.

Проведенное экспериментальное исследование по изучению тканевых реакций синовиальной среды коленного сустава на имплантацию СВМПЭ и его модифицированного варианта показало, что в ответ на имплантацию развивались типовые патологические процессы, которые проявлялись экссудативно-альтеративными реакциями, прежде всего, синовиальной оболочки коленного сустава на ранних

сроках наблюдения (5-е сутки) и слабовыраженной продуктивной реакцией в синовии на 14-е сутки наблюдения. К 35-м суткам наблюдения каких-либо патологических или реактивных изменений в синовиальных оболочках и суставном хряще определить не удалось. Таким образом, использование модифицированного СВМПЭ не вызывало каких-либо патологических реакций в компонентах синовиальной среды коленного сустава при сравнении с его немодифицированным вариантом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пинчук, Л. С. Эндопротезирование суставов: технические и медико-биологические аспекты / Л. С. Пинчук, В. И. Николаев, Е. А. Цветкова. — Гомель: ИММС НАНБ, 2003. — 308 с.
2. Bipolar hip arthroplasty / W. Petti // Total Joint Replacement / W. Petty [et al.]. — Philadelphia: Saunders Co., 1991. — P. 349–354.
3. Design considerations in cushion form bearings for artificial hip joints / D. Dowson [et al.] // Proc. Instn. Mech. Engrs. H. — 1991. — Vol. 205, № 2. — P. 59–68.
4. Cooper J. R. Macroscopic and microscopic wear mechanism in ultrahigh molecular weight polyethylene / J. R. Cooper, D. Dowson, J. Fisher // Wear. — 1993. — Vol. 162–163, № 6. — P. 378–384.
5. Лин, Ф. Ф. Новая модель суставного хряща человека / Ф. Ф. Лин // Проблемы трения и смазки. — 1974. — № 3. — С. 164–170.
6. Цветкова, Е. А. Физические свойства синовиальной жидкости как смазочной среды суставов / Е. А. Цветкова // Биофизика. — 2005. — Т. 50, № 2. — С. 341–347.
7. Сапожников, А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника: руководство / А. Г. Сапожников, А. Е. Доросевич. — Смоленск: САУ, 2000. — 476 с.

Поступила 27.05.2013

УДК 617.559-089.163:681.3

**КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ
В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ****М. В. Олизарович****Гомельский государственный медицинский университет**

Хирургическое лечение неопухолевых компрессионных поясничных радикулопатий требует предоперационного планирования для достижения необходимых результатов.

Современные методы планирования объема и хода оперативного вмешательства включают компьютерное моделирование зоны хирургического вмешательства.

Проведено 3D-моделирование поясничных позвонков для виртуального планирования в предоперационном периоде.

Ключевые слова: поясничный позвонок, компьютерное моделирование.

**COMPUTER MODELING OF THE LUMBAR VERTEBRAE
IN THE PREOPERATIVE PERIOD****M. V. Olizarovich****Gomel State Medical University**

Surgical treatment of non-tumor compressive lumbar radiculopathy requires preoperative planning in order to achieve the necessary results.

Modern methods of planning and course of surgery include computer modeling of the area of the surgical intervention.

The 3D-modeling of the lumbar spine was performed for the virtual planning in the preoperative period.

Key words: lumbar vertebra, computer simulation.

Введение

Болевой синдром в поясничном отделе позвоночника, в том числе и с иррадиацией в нижнюю конечность — наиболее частая причина ограничения физической активности пациентов моложе 45 лет, занимающая третье место по частоте обращений за медицинской помощью после простудных заболеваний и малых травм [5, 7]. Он также является одной из причин временной утраты трудоспособности и нередко инвалидизации пациента [4, 5].

Основным этиологическим фактором поясничных болей вертеброгенного характера является остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника, нередко сочетающийся со вторичным спондилоартрозом и деформирующим спондилезом [6].

При сформированной грыже межпозвоночного диска, компримирующей корешок или спинной мозг, основным методом лечения является хирургическое удаление фрагментов выпавшего пульпозного ядра.

Современные методы компьютерного 3D-моделирования позволяют создавать модели различных анатомических областей позвоночника [1, 2, 3, 8]. Визуальное планирование хирургических вмешательств по таким моделям безопасно для пациента и позволяет хирургу более реалистично и точно представлять зону оперативного вмешательства [1].

Таким образом, создание компьютерной 3D-модели поясничного отдела позвоночника и ее применение для планирования хирургического вмешательства способствует успешному проведению операции и, соответственно, улучшает результаты лечения.

Цель и методы исследования

Целью настоящего исследования было создание компьютерной 3D-модели нижнепоясничного отдела позвоночника для предоперационного анализа при грыжах поясничных межпозвоночных дисков.

Методика исследования включала создание 3D-модели в программе 3DS MAX 9 и анализ компьютерно-томографических заключений оперированных пациентов.

Объектом исследования стали случаи хирургического лечения пациентов с дискогенными поясничными радикулопатиями.

Изучены карты стационарного больного и протоколы томографических исследований пациентов, лечившихся в нейрохирургическом отделении учреждения «Гомельская областная клиническая больница» в 2011 г.

Проанализированы следующие показатели: поло-возрастная структура пациентов, размеры составляющих позвоночно-двигательного сегмента на уровне планируемой операции, а также данные рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Результаты и обсуждение

Способ построения модели поясничного отдела позвоночника

При изготовлении образца был применен метод компьютерного полигонального моделирования, в процессе которого использованы основные функции и инструменты 3DS MAX9. Модель построена на основе простых примитивов (параллелепипед).

Моделирование выполнялось с использованием двухмерных изображений поясничного позвонка в боковой и аксиальной проекции. Для этого вначале были созданы две перпендикулярные друг другу плоскости, на которые наносились изображения поясничного позвонка с соответствующими размерами.

Во время моделирования использовались такие операции, как выделение, перемещение, удаление, масштабирование, поворот, выравнивание, зеркальное отображение, копирование.

В процессе создания 3D-модели использованы три модификатора: EditPoly, который обеспечил произвольную деформацию поверхностей простых и сложных примитивов; Mesh Smooth, позволяющий выполнять сглаживание поверхностей, и Symmetry, с помощью которого создавались симметричные предметы.

Модель тела позвонка разработана на основе примитива «параллелепипед». При этом, ориентируясь на проекционные изображения, ему были приданы соответствующие размеры, после чего с помощью операции «удаление» была убрана половина параллелепипеда в сагиттальной плоскости.

На следующем этапе был задействован модификатор EditPoly, позволяющий изменять взаиморасположение вершин полигонов и, как следствие, придавать ранее выполненному каркасу примитива форму, соответствующую телу позвонка.

Так как в процессе моделирования проекционное изображение тела позвонка во фронтальной проекции не использовалось, при моделировании боковых сторон параллелепипеда была выполнена операция «масштабирование» для того, чтобы все стороны примитива изменялись в одинаковой степени. При этом для приведения в соответствие контуров тела позвонка и границ рисунка использовалась операция «перемещение».

Верхняя и нижняя стороны виртуального объекта модифицировались одновременно с помощью операций «масштабирование» и «перемещение». Также этим плоскостям придана вогнутость формы путем перемещения полигонов по оси «Z». Затем к измененной половине параллелепипеда был применен модификатор Symmetry, после чего получилась предварительная (с грубыми формами) модель будущего тела позвонка, которую модифицировали с помощью Mesh Smooth, придав модели обтекаемость.

На следующем этапе работы у модели тела позвонка был изменен цвет на темно-бежевый для придания большей схожести с костными тканями.

Особенностью моделирования тела позвонка было то, что параллелепипед для уменьшения числа программных операций делился пополам. Все остальные элементы модели создавались на основе цельного примитива «параллелепипед» по такому же принципу. Для создания симметричных элементов использовалась операция «зеркальное отображение».

Вслед за телом позвонка была создана модель корня дужки, которая будет определять высоту позвоночно-двигательного сегмента на данном уровне. На следующем этапе визуализировали модель полудужки, определяющую ширину позвоночного канала.

Остистый отросток смоделирован из примитива «параллелепипед» без применения модификатора Symmetry и операции «зеркальное отображение», так как этот элемент является оригинальным и не повторяется в позвонке. Затем проведено моделирование верхнего и нижнего суставных отростков.

При создании изображения межпозвоночного диска за основу была взята модель тела позвонка, которую уменьшили в вертикальном размере и изменили угол между горизонтальными плоскостями.

На последующем этапе были сделаны схематические модели верхних суставных отростков и основания крестца.

Все модели составных частей поясничного позвонка были сопоставлены друг с другом с помощью операций «перемещение» и «поворот».

Дальнейшим шагом моделирования было сближение всех частей вместе с помощью операции «перемещение», что представлено на рисунке 1.

С помощью операции «копирование» нами продублированы все элементы модели за исключением основания крестца. В результате сформирована модель нижнепоясничного отдела позвоночника, состоящая из трех поясничных позвонков с межпозвоночными дисками и основанием крестца, которая представлена на рисунке 2.

На окончательном этапе работы все элементы модели соединялись в нужной последовательности с помощью операции «перемещение». С помощью операции «удаление» были убраны плоскости с проекционными изображениями поясничного позвонка.

Завершенная модель нижнепоясничного отдела позвоночника включает 27 частей: основание крестца; 3 тела поясничных позвонков (LIII–LV); 3 дуги поясничных позвонков (LIII–LV); 3 межпозвоночных диска (LIII–LV); 14 суставных отростков; 3 остистых отростка поясничных позвонков (LIII–LV).

В конце компьютерного конструирования созданы и интегрированы в модель схематиче-

ские изображения спинного мозга и его корешков, а также грыжи межпозвонкового диска.

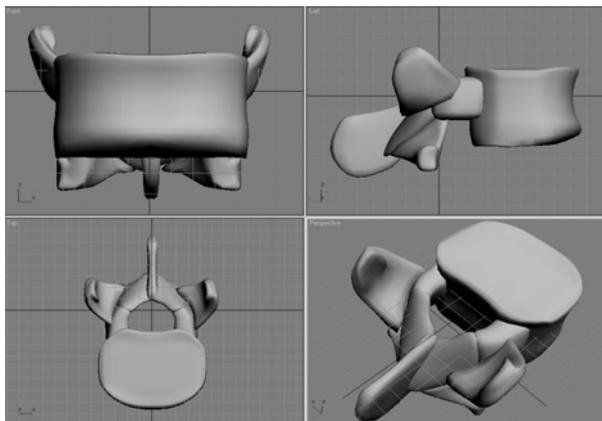


Рисунок 1 — Готовая цельная модель поясничного позвонка

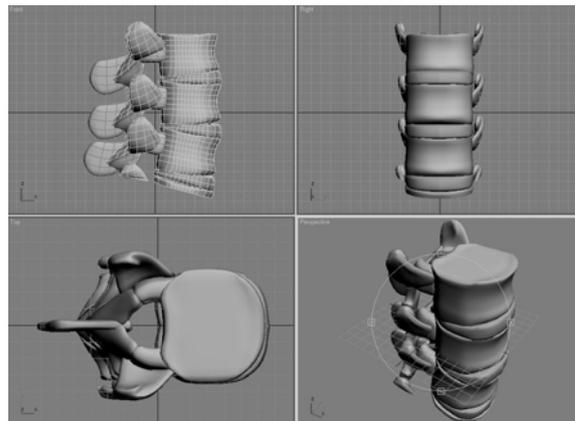


Рисунок 2 — Цельная модель нижнепоясничного отдела позвоночника

Методика предоперационного анализа зоны нейрохирургического вмешательства

Для изменения размера элемента модели необходимо выделить этот элемент, после чего на командной панели выбрать вкладку «Modify», в ней выбрать строку с названием примитива (в этой модели все примитивы «Box»). В появившемся предупреждении выбрать подтверждение («Yes»), что обеспечивало доступ к параметрам элемента.

Единицей измерения является миллиметр. Для получения наиболее точного изображения позвоночно-двигательного сегмента был введен коэффициент на поправку, равный «3».

Этим создавался наиболее реалистичный визуальный эффект проведения предоперационного планирования с моделями позвонков и межпозвонковых дисков разных размеров, что представлено на рисунке 3.

Поло-возрастная характеристика группы пациентов, оперированных с применением анализа по данным компьютерной модели

Поло-возрастной состав пациентов изучен с использованием общепринятого разделения по возрасту. Полученные данные представлены в таблице 1.

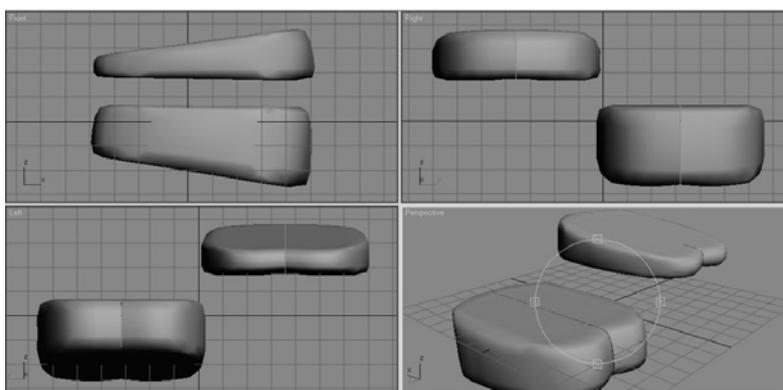


Рисунок 3 — Варианты модели МПД разных размеров при предоперационном планировании

Таблица 1 — Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст, лет	Количество пациентов, n	%	Пол			
			женский	%	мужской	%
20–29	2	7,2	1	3,6	1	3,6
30–39	9	32,1	5	17,8	4	14,4
40–49	10	35,7	5	17,8	5	17,8
50–59	6	21,4	1	3,6	5	17,8
Старше 60	1	3,6	1	3,6	0	0
Всего	28	100	13	46,4	15	53,6

Как следует из данных таблицы, среди пациентов в исследованной группе преобладали лица зрелого возраста (30–49 лет — 67,8 %), женщины составили 46,4 %.

Размерности структур поясничного отдела позвоночника, примененные к модели

Для анализа 3D-модели в разных размерностях позвоночно-двигательного сегмента были вычислены величины структур его составляющих (тел смежных позвонков и межпозвонковых дисков), что представлено в таблице 2.

Исходя из результатов исследования, при математической обработке данных в этой группе пациентов статистическая значимость различия размеров переднего и заднего контуров дисков LIV–V и LV–SI на уровне выпавшей грыжи межпозвонкового диска подтвер-

ждена с критерием $p < 0,05$ (высота передней части межпозвонкового диска выше задней).

Характеристика данных, полученных при рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии пояснично-крестцового отдела позвоночника

Множественность поражения

Оценку множественности поражения поясничного отдела позвоночника проводили по данным компьютерной рентгеновской и магнитно-резонансной томографии пояснично-крестцового отдела позвоночника. Оценивали размер выпячивания всех исследованных поясничных межпозвонковых дисков, при этом в работу были включены только те из них, размеры которых превышали физиологическую протрузию (2 мм). Данные представлены в таблице 3.

Таблица 2 — Размеры структур позвоночно-двигательного сегмента на уровне дискоррадикакулярного конфликта

Уровень дискоррадикалярного конфликта	Верхний позвонок в сегменте, мм		Нижний позвонок в сегменте, мм		МПД на уровне грыжи, мм	
	высота по переднему контуру	высота по заднему контуру	высота по переднему контуру	высота по заднему контуру	высота по переднему контуру	высота по заднему контуру
LIV–V	25,7 ± 2,3	26,3 ± 2,7	27,9 ± 2,3	24,7 ± 2,4	13,2 ± 2,7	6,6 ± 2,3
LV–SI	24,7 ± 3,0	24,6 ± 2,8	—	—	12,8 ± 3,0	5,7 ± 2,1

Таблица 3 — Множественность грыжевых выпячиваний на поясничном уровне

Число грыж у одного пациента	Группа обследованных	
	n	%
Одна	19	67,8
Две	9	32,2
Всего	28	100,0

Как следует из данных таблицы 3, множественные грыжевые выпячивание установлены у 9 (32,2 %) пациентов.

Характеристика уровня дискоррадикалярного конфликта

При планировании хирургического вмешательства проведена математическая оценка уровня диско-радикалярного конфликта. При

этом получены данные рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии, свидетельствующие о величине грыжевого выпячивания и сагиттальном размере позвоночного канала на уровне грыжи (таблица 4).

Данные таблицы 4 свидетельствуют о том, что у половины оперированных пациентов величина грыжевого выпячивания была в пределах 5–8 мм (50 %).

Таблица 4 — Размеры грыжевого выпячивания

Размер грыжевого выпячивания, мм	Число случаев	
	n	%
2–4	10	35,7
5–8	14	50,0
9 и более	4	14,3

Выводы

1. Создание и применение в нейрохирургической практике визуальной масштабируемой 3D-модели нижнепоясничного отдела позвоночника позволит улучшить результаты

операции за счет более точного планирования вмешательства.

2. Возможно использование модели в учебном процессе для студентов и врачей-стажеров нейрохирургов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барыш, А. Е. Конечно-элементное бисегментарное моделирование позвоночных двигательных сегментов CIV–CVI / А. Е. Барыш // Ортоп., травм. и протезир. — 2005. — № 1. — С. 41–49.
2. Верстак, В. А. 3DS Max 8. Секреты мастерства / В. А. Верстак. — СПб.: Питер, 2006. — 672 с.
3. Верстак, В. А. 3DS Max 8 на 100 % / В. А. Верстак, С. В. Бондаренко, М. Ю. Бондаренко. — СПб.: Питер, 2006. — 416 с.
4. Кузнецов, В. С. Вертеброневрология: клиника, диагностика, лечение заболеваний позвоночника / В. С. Кузнецов. — Минск: Книжный дом, 2004. — С. 180–191.
5. Никифоров, А. С. Остеохондроз позвоночника: патогенез, неврологические проявления и современные подходы к лечению / А. С. Никифоров, О. И. Мендель // Укр. мед. часопис. — 2009. — Т. 5–6, № 3 (71). — С. 29–35.
6. Парфенов, В. А. Диагноз и лечение при острых болях в нижней части спины / В. А. Парфенов // Рос. мед. журн. — 2007. — № 4. — С. 17–21.
7. Ширишов, А. В. Поясничной остеохондроз: клиника, диагностика, лечение / А. В. Ширишов, М. А. Пирадов // Рос. мед. журн. — 2004. — № 4. — С. 212–213.
8. 3D modeling and deformation analysis of the vertebra with spherical harmonics / G. Lefaix [et al.] // Engineering in Medicine and Biology Society, 1997. Proceedings of the 19th Ann. International Conf. of the IEEE. — 1997. — Vol. 1. — P. 422–425.

Поступила 29.01.2013

УДК 579:606+620.3:546.57

БИОСОВМЕСТИМЫЕ КОМПОЗИЦИОННЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПОКРЫТИЯ
ДЛЯ ЗАЩИТЫ ИМПЛАНТОВ ОТ МИКРОБНЫХ БИОПЛЕНОК¹Д. В. Тапальский, ¹В. А. Осипов, ¹Г. Н. Сухая,
²М. А. Ярмоленко, ²А. А. Рогачев, ²А. В. Рогачев¹Гомельский государственный медицинский университет
²Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины

Цель: оценить эффективность предотвращения формирования микробных биопленок на титановых поверхностях, содержащих антибактериальные покрытия различного состава, и выбрать оптимальный метод стерилизации имплантатов с антибактериальным покрытием.

Материалы и методы. Для семи типов полимерных покрытий оценена способность предотвращать формирование микробных биопленок *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Изучена эффективность физических методов стерилизации имплантатов с антибактериальными покрытиями.

Результаты. Выявлена способность полного предотвращения формирования микробных биопленок композиционными покрытиями полиуретан – ципрофлоксацин, полилактид – ципрофлоксацин и полиуретан – полилактид – серебро – ципрофлоксацин. Показано, что режимы паровой и воздушной стерилизации имплантатов с полимерными покрытиями позволяют достичь стерильности.

Заключение. Показана высокая микробиологическая эффективность антибактериальных покрытий. Выбран оптимальный режим паровой стерилизации (127 °С, 30 мин), не влияющий на бактерицидную активность образцов.

Ключевые слова: антибактериальные покрытия, наночастицы, серебро, ципрофлоксацин, полимеры, микробные биопленки, стерилизация.

BIOCOMPATIBLE COMPOSITE ANTIBACTERIAL COATINGS
FOR PROTECTION OF IMPLANTS AGAINST MICROBIAL BIOFILMS¹D. V. Tapalskiy, ¹V. A. Osipov, ¹G. N. Sukhaya,
²M. A. Yarmolenko, ²A. A. Rogachiov, ²A. V. Rogachiov¹Gomel State Medical University
²Gomel State University named after F. Skorina

Aim: to estimate efficacy of prevention of microbial biofilm formation on titanium surfaces containing antibacterial coatings with different components, and to choose the optimum method of sterilization for implants with antibacterial coating.

Materials and methods. The ability to prevent the formation of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* microbial biofilms was estimated for seven types of polymeric coatings. The sterilization efficacy of the physical methods for implants with antibacterial coatings was studied.

Results. The study revealed the ability of complete prevention against microbial biofilm formation by composite coatings of polyurethane-ciprofloxacin, polylactide-ciprofloxacin and polyurethane-polylactide-silver-ciprofloxacin. It was shown, that the regimens of steam and air sterilization of the implants with polymeric coatings make it possible to reach sterility.

Conclusion. The study showed the increased microbiological efficacy of the antibacterial coatings. The optimal regimen of steam sterilization (127 °C, 30 minutes) not influencing the bactericidal activity of samples was chosen.

Key words: antibacterial coatings, nanoparticles, silver, ciprofloxacin, polymers, microbial biofilms, sterilization.

Бактериальные инфекции являются серьезными осложнениями при использовании катетеров и имплантатов. Инфекции, связанные с их

применением, являются результатом адгезии бактерий и последующего формирования микробных биопленок в месте имплантации. В боль-

шинстве случаев из-за отсутствия доступных эффективных средств воздействия на микробные биопленки единственным способом лечения имплантат-ассоциированных инфекций является извлечение контаминированных имплантатов [1].

Известно, что 99 % бактерий существуют в природных экосистемах в виде не свободно плавающих клеток, а специфически организованных, прикрепленных к субстрату биопленок. Причем сами бактерии составляют лишь 5–35 % массы биопленки, остальная часть — это межбактериальный матрикс [2, 3]. Микрофлора биопленки более устойчива к воздействию неблагоприятных факторов физической, химической и биологической природы по сравнению со свободно плавающими бактериями [4]. Биопленки устойчивы к высоким концентрациям антибиотиков, которые в 100–1000 раз превышают концентрации, подавляющие обычные клетки в культуральной среде [5–7].

Перспективным направлением в травматологии и ортопедии является создание таких свойств имплантата, при которых не будет происходить образование биопленки. В настоящее время ряд исследователей пытается решить эту проблему при помощи нанесения на поверхности имплантатов покрытий с различными антибиотиками либо напылением серебра [8]. Одним из вариантов решения проблемы имплантат-ассоциированных инфекций является нанесение на ортопедические (травматологические) имплантаты специальных покрытий, обеспечивающих локальное длительное по времени высвобождение антибактериальных веществ в непосредственной близости от имплантата. Важным требованием является программируемая длительность и интенсивность высвобождения активного вещества, которые должны препятствовать возникновению устойчивых штаммов бактерий [9, 10].

С учетом высокой частоты инфекционных осложнений, наблюдающихся при проведении внешней фиксации переломов (стержневые аппараты внешней фиксации), для апробации разрабатываемых покрытий было предложено модифицировать стержневой аппарат внешней фиксации переломов с нанесением антибактериального покрытия на винты Шанца. Ком-

плексное наноструктурное покрытие, наносимое на поверхность имплантата, должно состоять из антибактериального химиопрепарата и биодеструктурируемого полимера, содержащего бактерицидные нанокластеры серебра. Данное покрытие должно: обладать выраженным универсальным бактерицидным действием в раннем послеоперационном периоде (1–2 недели) в отношении всех клинически значимых микроорганизмов, включая полиантибиотикорезистентные изоляты; сохранять антибактериальный эффект в отношении микроорганизмов-возбудителей раневых инфекций в течение всего срока нахождения имплантата в организме (не менее 6–12 недель) и препятствовать формированию бактериальных биопленок на поверхности имплантированного изделия; являться биосовместимым и не оказывать раздражающего действия на ткани в месте имплантации, не оказывать системного действия на организм, связанного с высвобождением антибактериальных факторов.

Одним из критериев использования биодеструктурируемых полимеров в ортопедии является их устойчивость к стерилизации [11]. Воздействие стерилизующих факторов может вызвать деструкцию полимерной цепи, что приводит к снижению молекулярной массы полимера, которое, в свою очередь, отрицательно сказывается на механических свойствах и времени биодеградации.

Цель исследования

Оценить эффективность предотвращения формирования микробных биопленок на титановых поверхностях, содержащих антибактериальные покрытия различного состава, и выбрать оптимальный метод стерилизации титановых имплантатов с антибактериальным покрытием.

Материалы и методы

Методом электронно-лучевого осаждения из активной газовой фазы сформированы моноконпонентные и композиционные покрытия, содержащие наночастицы серебра. Схема осаждения покрытий представлена на рисунке 1. Покрытия формировались на титановых образцах (пластины $12,5 \times 40$ мм из титана марки ВТ-1), наносились на обе стороны образцов. Состав антибактериальных покрытий приведен в таблице 1.

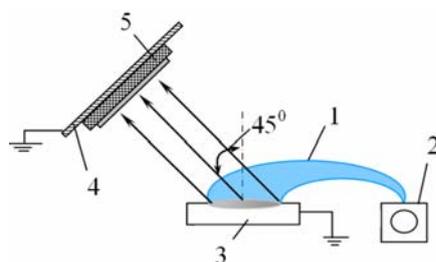


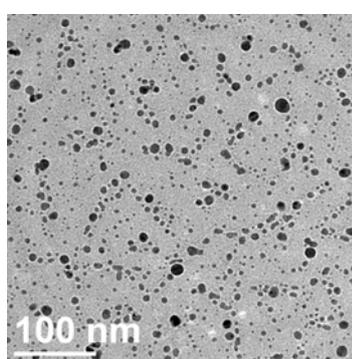
Рисунок 1 — Схема осаждения покрытий из активной газовой фазы:
1 — электронный луч; 2 — электронно-лучевой прожектор с поворотом луча на 180°;
3 — тигель со смесью диспергируемых веществ; 4 — подложкодержатель; 5 — подложка

Таблица 1 — Состав полимерных композиционных антибактериальных покрытий

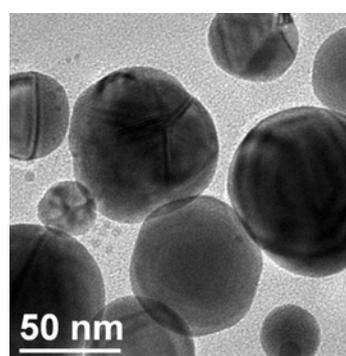
№ п/п	Обозначение	Состав покрытия
1.	ПУ	Монокомпонентное покрытие на основе полиуретана
2.	ПЛ	Монокомпонентное покрытие на основе полилактида
3.	ПУ – Ц	Двухкомпонентное композиционное покрытие полиуретан-ципрофлоксацин
4.	ПЛ – Ц	Двухкомпонентное композиционное покрытие полилактид-ципрофлоксацин
5.	ПУ – Ag	Наноконпозиционное покрытие полиуретан-серебро
6.	ПЛ – Ag	Наноконпозиционное покрытие полилактид-серебро
7.	ПУ – ПЛ – Ag – Ц	Наноконпозиционное покрытие полиуретан-полилактид-серебро-ципрофлоксацин

Ранее было показано, что наноконпозиционные слои представляют собой полимерную матрицу с распределенными внутри нее частицами серебра со средним размером около 20

нм [12]. Результаты электронной просвечивающей микроскопии комплексных покрытий на основе полимеров и наночастиц серебра представлены на рисунке 2.



а



б

Рисунок 2 – Результаты электронной просвечивающей микроскопии покрытий на основе полиуретана и наночастиц серебра (а) и на основе поли-L-лактида и наночастиц серебра (б)

Для изучения эффективности предотвращения формирования микробных биопленок на поверхностях, содержащих покрытия различного состава, использовались две референсные антибиотикочувствительные культуры Американской коллекции типовых культур (АТСС) и один клинический полиантибиотикорезистентный изолят, выделенный от больного с посттравматическим остеомиелитом:

- *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (антибиотикочувствительный);
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (антибиотикочувствительный);
- *Pseudomonas aeruginosa* 50127 MBL (полиантибиотикорезистентный: устойчивый к пиперациллину, пиперацillin/тазобактаму, цефоперазону, цефоперазон/сульбактаму, цефтазидиму, цефепиму, имипенему, меропенему, доприпенему, азтреонаму, азтреонам/тазобактаму, ципрофлоксацину, левофлоксацину, гентамицину, нетилимицину, амикацину, фосфомицину; продуцирующий метало-β-лактамазу).

Стерильные опытные и контрольные образцы (титановые пластины 12,5 × 40 мм) помещали в центрифужные пробирки с 8 мл питательного бульона, содержащего 106 клеток/мл тест-

культуры. Покрытия всех типов тестировались в отношении каждой из бактериальных культур трижды. Дополнительно серия из трех образцов каждого типа исследовалась как «контроль стерильности» (тест-культуры в бульон не вносились).

Пробирки с образцами инкубировались на шейкере при 37 °С 24 ч. Для количественной оценки толщины сформированных биопленок после инкубации проводили окрашивание титановых образцов 0,1 % водным раствором кристаллического фиолетового (30 мин, 37 °С). После окраски образцы ополаскивали дистиллированной водой и обесцвечивали в течение 1 часа 96-процентным этанолом (8 мл на образец). Полученные в результате отмывки спиртовые растворы и стандартные спиртовые растворы кристаллического фиолетового вносили в лунки плоскодонного 96-луночного полистиролового планшета, измерение концентрации кристаллического фиолетового проводили на анализаторе иммуноферментном АИФ-М/340, длина волны 540 нм. Считали, что биомасса сформированной на поверхности образцов биопленки прямо пропорциональна концентрации кристаллического фиолетового в отмывочном растворе. Массу биопленки представляли как

массу красителя, поглощенного биопленкой при окрашивании, и рассчитывали по формуле:

$$m = V(C_1 + C_2 + C_3 - F_1 - F_2 - F_3) / 3,$$

где m — масса кристаллического фиолетового, поглощенного биопленкой, мкг;

V — объем отмывочного раствора для одного образца, мл;

C_1, C_2 и C_3 — концентрации красителя в отмывочных растворах серии опытных образцов, мкг/мл;

F_1, F_2 и F_3 — концентрации красителя в отмывочных растворах серии образцов «контроль стерильности», мкг/мл.

Для выбора оптимального режима стерилизации в качестве тест-образцов использовали титановые имплантанты (винты Шанца) и титановые пластины $12,5 \times 40$ мм с нанесенным антибактериальным покрытием (нанокпозиционное покрытие на основе ципрофлоксацина, хло-

рида серебра, полиуретана и поли-L-лактида с массовым соотношением компонент в исходной смеси 1:2:4:2). Вместе с тест-образцами исследовали контрольные образцы без покрытий. Режимы стерилизации приведены в таблице 2.

Для контроля эффективности стерилизации титановых имплантантов с антибактериальными покрытиями проведен микробиологический контроль их стерильности в соответствии с инструкцией 4.2.10-22-1-2006 «Методы микробиологического контроля санитарно-гигиенического состояния помещений в организациях здравоохранения и стерильности изделий медицинского назначения». Контроль стерильности проводили путем полного погружения контрольных и опытных образцов в питательные среды с последующей инкубацией в течение 14 суток (сахарный бульон и тиогликолевая среда — при температуре 35°C , бульон Сабуро — при температуре 25°C).

Таблица 2 — Режимы стерилизации титановых образцов

№ серии образцов	Метод стерилизации	Температура, $^\circ\text{C}$	Давление, атм.	Экспозиция, мин
1	Паровой	121	1,1	30
2	Паровой	127	1,5	30
3	Воздушный	160	—	60

Для оценки влияния различных методов стерилизации на антибактериальную активность тест-образцов проведено изучение интенсивности формирования микробных биопленок на титановых пластинах $12,5 \times 40$ мм с нанесенным антибактериальным покрытием (нанокпозиционное покрытие на основе ципрофлоксацина, хлорида серебра, полиуретана и поли-L-лактида с массовым соотношением компонент в исходной смеси 1:2:4:2), стерилизованных в трех различных режимах. В качестве контрольных образцов использовали стерильные титановые пластины $12,5 \times 40$ мм без антибактериального покрытия. Исследование выполнено с культурами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* 50127 MBL по вышеописанной методике. Интенсивность формирования микробных биопленок на титановых пластинах оценивали визуально после окрашивания кристаллическим фиолетовым по четырехкрестной системе.

Результаты

Результаты определения интенсивности формирования микробных биопленок на поверхности образцов представлены в таблице 3. Для двухкомпонентных покрытий полиуретан-ципрофлоксацин, полилактид-ципрофлоксацин отмечено полное подавление роста всех тест-культур микроорганизмов не только на поверхности образцов, но и во всем объеме бульонной питательной среды. Нанокпозиционное покрытие полиуретан-полилактид-серебро-ципро-флоксацин полностью подавляло рост *P. aeruginosa* ATCC 27853 и *S. aureus* ATCC 25923 в бульонной питательной среде. Биопленки

на поверхности образцов с данными типами покрытий не обнаруживались. Выявлен рост микробных биопленок на поверхности контрольных образцов (без покрытий) и на поверхности образцов с нанесенными монокомпонентными полимерными покрытиями без антибактериальных факторов (монокомпонентные покрытия на основе полиуретана и полилактида). На поверхности образцов, содержащих нанокпозиционные покрытия ПУ-Аг и ПЛ-Аг, толщина биопленок для различных тест-культур составила от 4,8 до 22,3 % по отношению к толщине биопленок на поверхности контрольных образцов, что свидетельствует о выраженной антибактериальной активности данного типа покрытий.

Таким образом, выявлена способность полного предотвращения формирования микробных биопленок как для двухкомпонентных композиционных покрытий полиуретан – ципрофлоксацин, полилактид – ципрофлоксацин, так и для нанокпозиционного покрытия полиуретан – полилактид – серебро – ципрофлоксацин.

При проведении контроля стерильности опытных (с покрытиями) и контрольных титановых образцов, стерилизованных в различных режимах, показано отсутствие роста во всех пробирках. Таким образом, все выбранные режимы стерилизации изделий с комплексными полимерными антибактериальными покрытиями позволяют достичь стерильности.

Результаты определения интенсивности формирования микробных биопленок на поверхности контрольных и опытных образцов, стерилизованных в различных режимах, представлены в таблице 4.

Таблица 3 — Интенсивность формирования микробных биопленок на поверхности образцов

Состав покрытия	Масса красителя, сорбированная биопленкой, мкг		
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>P. aeruginosa</i> 50127 MBL	<i>S. aureus</i> ATCC 25923
Монокомпонентное покрытие ПУ	6,04	3,96	4,84
Монокомпонентное покрытие Пл	9,51	5,50	7,61
Двухкомпонентное композиционное покрытие ПУ – Ц	0*	0*	0*
Двухкомпонентное композиционное покрытие Пл – Ц	0*	0*	0*
Нанокоспозиционное покрытие ПУ – Ag	0,23	0,86	0,31
Нанокоспозиционное покрытие Пл – Ag	1,08	1,39	0,46
Нанокоспозиционное покрытие ПУ – Пл – Ag – Ц	0*	0,22	0*
Контроль (без покрытия)	4,84	9,73	2,95

* Отсутствие видимого роста микроорганизмов в объеме бульонной питательной среды

Таблица 4 — Интенсивность формирования микробных биопленок на поверхности опытных и контрольных образцов, стерилизованных в различных режимах

Метод стерилизации	№ серии	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>P. aeruginosa</i> 50127 MBL
Паровой, 121 °С, 30 мин	1а (с покрытием)	–	–	+/-
	1б (контрольный)	++++	++++	++++
Паровой, 127 °С, 30 мин	2а (с покрытием)	–	–	–
	2б (контрольный)	++++	++++	++++
Воздушный, 160°С, 60 мин	3а (с покрытием)	–	+/-	++
	3б (контрольный)	++++	++++	++++

Для контрольных образцов (стерильные титановые пластины без антибактериальных покрытий) отмечен интенсивный рост культур микроорганизмов в объеме питательной среды и интенсивное формирование микробных биопленок на поверхности образцов. Для опытных образцов с комплексным антибактериальным покрытием полиуретан – полилактид – ципрофлоксацин – серебро, стерилизованных паровым методом, отмечено полное подавление видимого роста антибиотикочувствительных культур *S.aureus* ATCC 25923 и *P.aeruginosa* ATCC 27853 во всем объеме питательной среды. Образцы, стерилизованные воздушным методом (160°, 60 мин), полностью подавляли видимый рост *S.aureus* ATCC 25923. Интенсивный рост полиантибиотикорезистентного штамма *P.aeruginosa* 50127 MBL наблюдался в объеме питательной среды с образцами, стерилизованными во всех трех режимах, что может быть связано с высокой минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) ципрофлоксацина для данного изолята, которая в 128–256 раз превышает МИК ципрофлоксацина для *P. aeruginosa* ATCC 27853 и в 512 раз — для *S. aureus* ATCC 25923. Тем не менее, даже при наличии видимого роста в объеме питательной среды микробные биопленки *P. aeruginosa* 50127 MBL полностью отсутствовали на поверхности образцов с покрытиями, стерилизованными паровым методом при 127 °С. Интенсивность формирования микробной биопленки *P. aeruginosa* 50127

MBL на поверхности опытных образцов, стерилизованных при 121 °С, была значительно ниже (1+ по четырехкестной системе) по сравнению с контрольными образцами без покрытий.

Стерилизация воздушным методом при 160 °С несколько снижала антибактериальную активность покрытий (интенсивность пленкообразования штаммом *P. aeruginosa* 50127 MBL – 2+, *P. aeruginosa* ATCC 27853 – 1+, рост *S. aureus* ATCC 25923 отсутствовал как на поверхности опытных образцов, так и в объеме питательной среды).

Таким образом, оптимальным методом в плане предотвращения выраженной деструкции биодegradуемого полимера и сохранения поверхностной бактерицидной активности покрытия является паровая стерилизация в режиме 127°С – 1,5 атм. – 30 мин.

Заключение

Выявлена способность полного предотвращения формирования микробных биопленок двухкомпонентными композиционными покрытиями полиуретан-ципрофлоксацин, полилактид-ципрофлоксацин и нанокоспозиционным покрытием полиуретан-полилактид-серебро-ципрофлоксацин.

Проведенное изучение эффективности физических методов стерилизации имплантатов с антибактериальными покрытиями позволило выбрать оптимальный режим паровой стерилизации (127 °С, 30 мин), который не оказывает существенного влияния на молекулярную структуру по-

лимеров и после проведения которого полностью сохраняется бактерицидная активность образцов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Infections associated with medical devices / C. Von Eiff [et al.] // *Drugs*. — 2005. — Vol. 65. — P. 179–214.
2. *Watnick, P.* Biofilm, city of microbes / P. Watnick, R. Kolter // *J Bacteriology*. — 2000. — Vol. 182. — P. 2675–2679.
3. *Costerton, J. W.* Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections / J. W. Costerton, P. S. Stewart, E. P. Greenberg // *Science*. — 1999. — Vol. 284. — P. 1318–1322.
4. *Тец, В. В.* Бактериальные сообщества. В кн.: Клеточные сообщества / В. В. Тец; под ред. В. Теца. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1998. — С. 15–73.
5. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections / W. Costerton [et al.] // *Clinical Investigation*. — 2003. — Vol. 112. — P. 1466–1477.
6. *O'Toole, G. A.* Biofilm formation as microbial development / G. A. O'Toole, H. B. Kaplan, R. Kolter // *Ann. Rev. Microbiol.* — 2000. — Vol. 54. — P. 49–79.
7. *Davies, D.* Understanding biofilm resistance to antibacterial agents / D. Davies // *Nat Rev Drug Discov* 2003. — Vol. 2. — P. 114–122.
8. *Knetsch, M. L.* New strategies in the development of antimicrobial coatings the example of increasing usage of silver and silver nanoparticles / M. L. Knetsch, L. H. Koole // *Polymers*. — 2011. — Vol 3. — P. 340–366.
9. Биосовместимые полимерные антибактериальные покрытия с пролонгированным высвобождением ципрофлоксацина / М. А. Ярмоленко [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2007. — Т. 52. — С. 3–7.
10. *Hetrick, E. M.* Reducing implant-related infections: active release strategies / E. M. Hetrick, M. H. Schoenfisch // *Chemical Society Reviews*. — 2006. — Vol. 35. — P. 780–789.
11. *Middleton, J. C.* Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices / J. C. Middleton, A. J. Tipton // *Biomaterials*. — 2000. — Vol. 21, № 23. — P. 2335–2346.
12. Биосовместимые полимерные антибактериальные покрытия с пролонгированным высвобождением ципрофлоксацина / М. А. Ярмоленко [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2007. — Т. 52, № 11–12. — С. 3–7.

Поступила 07.02.2013

УДК 616.36: 611.018.26: 602.9

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ИХ ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ В ГЕПАТОЦИТАРНОМ НАПРАВЛЕНИИ

А. Г. Скуратов, Д. Р. Петренев, А. Н. Кондрачук, Е. В. Воропаев

Гомельский государственный медицинский университет

Цель работы: оценить фенотипические изменения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) при их дифференцировке в гепатоцитарном направлении.

Материалы и методы. Костномозговые МСК; изолированные гепатоциты, выделенные методом ферментативной перфузии печени; направленная гепатогенная дифференцировка МСК согласно имеющимся и адаптированным протоколам; световая микроскопия; оценка функциональной способности гепатоцит-подобных клеток синтезировать и накапливать гликоген.

Результаты. Наблюдаемые изменения в фенотипе на протяжении этапов дифференцировки свидетельствуют о присутствии в культуре клеток, дифференцированных в гепатоцитарном направлении. МСК приобретали сначала веретенообразный фенотип, который затем сменялся полигональным с многочисленными выростами мембраны. Обнаружены кластеры гепатоцит-подобных клеток с положительной реакцией на гликоген. Наличие ростовых факторов дифференцировочных сред и выделяемых первичными гепатоцитами оказывало «стабилизирующее» влияние на культуру МСК.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, изолированные гепатоциты, гепатогенная дифференцировка.

PHENOTYPIC CHANGES OF MESENCHYMAL STEM CELL IN THEIR DIFFERENTIATION IN HEPATOCYTIC DIRECTION

A. G. Skuratov, D. R. Petrenyov, A. N. Kondrachuk, Y. V. Voropayev

Gomel State Medical University

Objective: to evaluate the phenotypic changes of mesenchymal stem cells (MSCs) in their differentiation in hepatocytic direction.

Materials and methods. Bone-marrow MSCs; hepatocytes isolated by enzymatic perfusion of the liver; directed hepatocytic differentiation of MSCs according to the available and adapted protocols, light microscopy, evaluation of the functional capacity of hepatocyte-like cells to synthesize and accumulate glycogen.

Results. The changes observed in the phenotype during differentiation stages indicate the presence of cells differentiated in hepatocytic direction in the culture. MSCs first gained a spindle-shaped phenotype, which then changed to a polygonal membrane with numerous appendages. The clusters of hepatocyte-like cells positive for glycogen were found. The presence of growth factors, differentiation media and allocated primary hepatocytes had a «stabilizing» effect on the culture of MSCs.

Key words: mesenchymal stem cells, isolated hepatocytes, differentiation in hepatocytic direction.

Введение

В последние годы бурно развиваются технологии по индукции дифференцировки МСК в клетки, которые обладают функциями печени

(гепатоцит-подобные клетки) Мировые научные исследования показали, что определенные комбинации ростовых факторов, а также совместное культивирование МСК как с гепато-

цитами, так и с непаренхиматозными клетками печени индуцируют их дифференцировку в гепатоцит-подобные клетки. Zhang и соавторы проводили совместное культивирование МСК со свежeweделенными крысиными гепатоцитами и показали, что такой подход более эффективен для гепатоцитарной дифференцировки этих клеток, чем просто культивирование в среде содержащей HGF (фактор роста гепатоцитов) [1]. Lange и соавторы культивировали крысиные МСК, меченные GFP (зеленый флюоресцирующий протеин), совместно с фетальными клетками печени (FLCs), и эксперимент показал, что совместное культивирование не только обеспечивало наилучшие условия для гепатоцитарной дифференцировки, но также улучшало рост и дифференцировку FLCs [2]. Chen и соавторы культивировали стромальные стволовые клетки костного мозга мышей в среде, кондиционированной гепатоцитами, и выявили дифференцировку этих клеток в гепатоцит-подобные [3]. Deng и др. проводили совместное культивирование МСК со стелатными клетками печени на различных стадиях их активации и обнаружили, что только активированные стелатные клетки, но не покоящиеся, могут влиять на дифференцировку МСК в гепатоцит-подобные клетки [4].

Эти исследования отчетливо демонстрируют решающую роль определенных цитокинов, ростовых факторов и метаболитов, секретруемых гепатоцитами и непаренхиматозными клеточными элементами печени, для направленной гепатоцитарной дифференцировки МСК. Тем не менее механизмы этого процесса остаются еще не полностью раскрытыми [5].

Цель работы

Оценить фенотипические изменения МСК при их дифференцировке в гепатоцитарном направлении, а также влияние совместного культивирования с клетками печени на эти показатели.

Материал и методы

Объектом исследования являлись лабораторные крысы линии Wistar, ядро F (возраст 6–8 месяцев, масса тела 180–200 г). МСК выделяли из костного мозга и культивировали по стандартной методике [6] с использованием среды α -MEM (SH30265.01 HyClone, 10 % FBS HyClone, 2 мМ L-глутамин; 100 Ед/мл пенициллин; 100 мг/мл стрептомицин; 0,25 мкг/мл амфотерицин В). В эксперимент брали МСК второго пассажа.

Выделение гепатоцитов. Гепатоциты были изолированы с помощью 2-стадийной ферментативной перфузии печени, описанной в работе Seglen и соавт. и адаптированной в нашей лаборатории [7]. Для этого брюшную полость наркотизированного животного вскрывали, канюлировали *v. portae*, вводили 1 мл изотонического раствора с гепарином (500 ед/мл). Вскрывали *v. cava inf.* и перфузировали печень

через канюлю в *v. portae* безкальциевым буферным раствором (9 г/л NaCl, 10 мМ HEPES, pH = 7.4) в течение 7 минут при 37,0 °С при скорости потока 30 мл в минуту. Далее перфузировали 5 минут аналогичным раствором, содержащим 0,07 % коллагеназы II (Sigma, США) при тех же условиях. Далее печень экстирпировали и переносили в стерильную чашку Петри с холодным раствором Хенкса (HBSS без фенолового красного, 14065 GIBCO; 10 мМ HEPES pH = 7.4; 100 Ед/мл пенициллин; 100 мг/мл стрептомицин; 0,25 мкг/мл амфотерицин В). С помощью скальпеля и пинцета разрушали капсулу и диспергировали паренхиму. Клеточную суспензию и фрагменты ткани пропускали через 200 μ m фильтр и дважды отмывали холодным раствором Хенкса (300 г, 5 мин.). Гепатоциты очищали от примеси эритроцитов и дебриса центрифугированием на градиенте плотности Percoll (Sigma, США). Для этого смешивали равные объемы суспензии клеток и 90 % Percoll, забуференного 20 мМ HEPES pH = 7,4, и центрифугировали при 400 g в течение 15 мин. Клетки дважды отмывали холодным раствором Хенкса центрифугированием (300 г, 5 мин.). Концентрацию клеток подсчитывали в камере Горяева и ресуспензировали в полной среде для достижения концентрации 4×10^5 кл/мл.

Дифференцировка МСК в гепатоцит-подобные клетки. Для разработки протокола дифференцировки МСК использовали принципы, описанные в источниках [2, 8, 9, 10]. Для этого МСК второго пассажа высаживали в 6-луночные планшеты (ThinCert, GreinerBioOne) для получения конечной плотности клеток 2×10^4 кл/см². Далее последовательно в три этапа проводили инкубацию клеток в средах, содержащих комбинации дифференцировочных факторов. На этапах 2 и 3 проводили 50 % смену среды каждые 3–4-е сутки.

Совместное культивирование МСК костного мозга и гепатоцитов. Для проведения совместного культивирования МСК и первичных гепатоцитов использовали систему, состоящую из 6-луночного планшета и пластиковых вставок с мембраной с диаметром пор 0,4 μ m (ThinCert, GreinerBioOne Inc.). МСК вносили в лунки планшета для получения плотности клеток 2×10^4 кл/см². Свежeweделенные гепатоциты вносили в камеру вставки. Таким образом МСК и гепатоциты оказывались разделенными мембраной, проницаемой для растворимых факторов и среды, но предотвращающей перемещение клеток между компартаментами. Этапы культивирования и дифференцировочные среды использовали такие же, как и в протоколе направленной дифференцировки МСК.

В процессе эксперимента состояние и морфологию клеточных культур оценивали с помощью

световой инвертированной микроскопии. Для верификации дифференцировки МСК в гепатоцит-подобные клетки оценивали их способность синтезировать и накапливать гликоген, а также концентрацию мочевины в культуральной среде.

Результаты и их обсуждение

Получение и экспансия недифференцированных МСК. Первичные МСК составляют менее 1 % от общего количества клеток костного

мозга. В этой связи популяцию МСК обогащали на основе их способности прилипать к субстрату. Для этого суспензию клеток костного мозга инкубировали 48 часов в пластиковой посуде (37 °С, 5 % CO₂) в базовой среде α -MEM для адгезирования клеток к субстрату. Далее отмывали средой Хенкса, не содержащей ионы кальция и магния, за счет чего удаляли все клеточные элементы, не прикреплённые к пластику (рисунок 1).

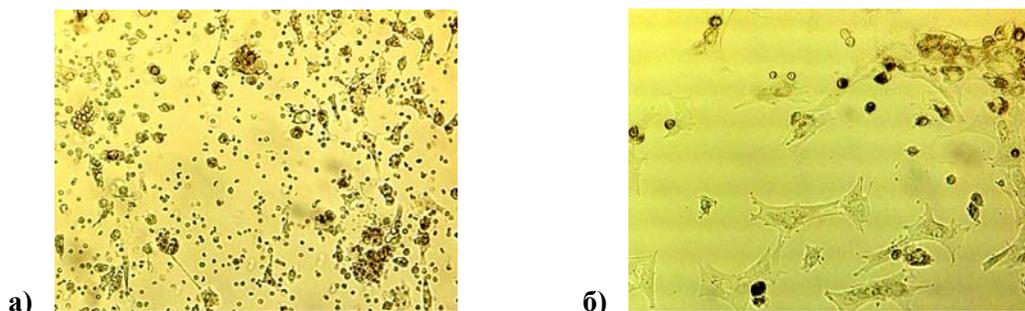


Рисунок 1 — Вид первичной культуры клеток костного мозга через 48 ч инкубирования в среде DMEM/F-12 (а) и среде α -MEM после троекратной отмывки (б) средой Хэнкса без ионов кальция и магния. Увеличение $\times 20$ (а) и $\times 40$ (б)

Дифференцировка МСК в гепатоцитарном направлении. На первом этапе дифференцировки клеток в гепатоцитарном направлении после 24 ч инкубирования клеток в среде, содержащей 1 % FBS, 3 % BSA и β FGF (10 нг/мл), наблюдали гибель и открепление от субстрата части клеточных элементов, вероятно, наиболее требовательных к составу среды и наличию ростовых факторов. Одновременно

с этим процессом наблюдали образование клеточных кластеров вокруг адгезированных к подложке элементов (рисунок 2). Процесс был наиболее выражен на 3-и сутки культивирования в условиях этой селективной среды. К окончанию первого этапа вся культура МСК была преимущественно представлена островками клеток, равномерно распределенными по площади культуральных сосудов.

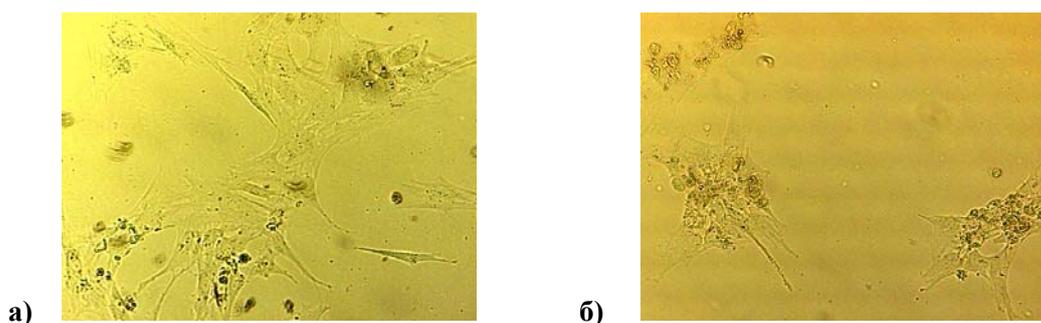


Рисунок 2 — Вид культуры МСК с кластерами клеток через 24 ч (а) и 72 ч (б) инкубации в селективной среде. Увеличение $\times 40$

Второй этап направленной дифференцировки МСК индуцировали на 3-и сутки дифференцировки посредством полной замены селективной среды на среду «Diff1». В отличие от среды, использованной на первом этапе, эта среда содержала 10 % FBS и весь коктейль ростовых факторов — β FGF (10 нг/мл), EGF (10 нг/мл), HGF (20 нг/мл). Контролем служили ячейки с аналогичной средой, но без ростовых факторов. Во всех образцах наблюдали активный рост клеток с одновременным измене-

нием морфологии клеточных элементов. МСК в присутствии ростовых факторов приобретали веретенообразную морфологию и по сравнению с контрольной культурой демонстрировали фенотип с меньшей полигональностью. Рост клеток не был равномерным по всей площади культуральных сосудов. Так, на 4-е сутки культивирования со средой «Diff1» наряду с участками конфлюэнтности (менее 50 %) наблюдали зоны практически со 100 % монослоем. Очевидно, что данный характер распределения клеточных элементов

является следствием образования клеточных кластеров на предыдущем этапе дифференцировки.

Примечательно, что в ячейках с дифференцировочной средой и с мембранными вставками, содержащими первичные гепатоциты, наблюдали формирование так называемых «фокусов адгезии» (рисунок 3). Эти участки,

сформированные клетками с распластанной морфологией, характеризовались многоярусной организацией. В их центральной части наблюдали адгезию дебриса и клеточных элементов округлой формы, что свидетельствует об изменении профиля экспрессии молекул межклеточной адгезии в этих зонах.

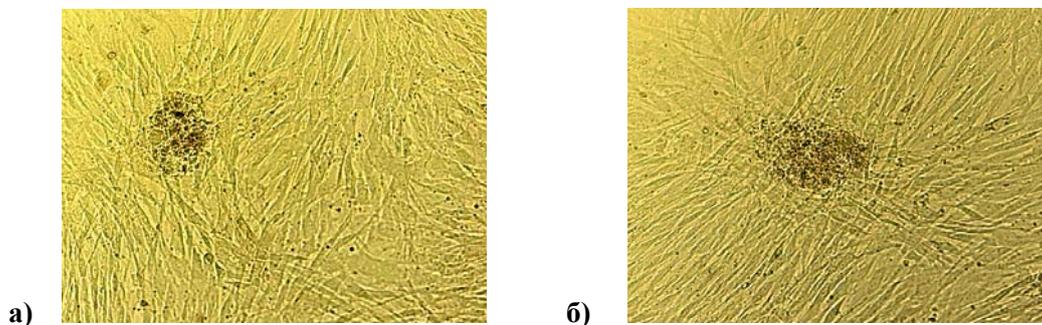


Рисунок 3 — Вид участков культур МСК с повышенной плотностью клеток и образование многоуровневой структуры с так называемыми «фокусами адгезии» в ячейках с дифференцировочной средой «Diff1» (а) и с мембранными вставками, содержащими первичные гепатоциты (б). Увеличение $\times 40$

При дальнейшем культивировании клеток в среде «Diff1» наблюдали образование монослоя практически по всей площади культуральных сосудов. Морфология клеток также претерпевала изменения, и веретенообразный фенотип сменялся полигональным с многочисленными выростами мембраны. При этом контрольная культура претерпевала значительные изменения с образованием гетерогенных структур и чередующихся участков клеток с распластанной и конденсированной морфологией. Вероятно, этот феномен обусловлен спонтанной дифференцировкой клеток в произвольном направлении.

Третий этап дифференцировки инициировали сменой среды на «Diff2», содержащую HGF (20 нг/мл), дексаметазон (0,1 μ М), 1 % ITS, никотиновую кислоту (0,9 мг/мл) и 0,1 % демитилсульфоксида. Значительных изменений морфоло-

гии клеток по сравнению с окончанием предыдущего этапа дифференцировки не наблюдали. Основные изменения были связаны с усложнением структуры многослойной культуры, отмиранием отдельных элементов и колонизацией освобожденных площадей. В большей степени эти процессы были характерны для контрольной культуры. Культура МСК с дифференцировочной средой была более стабильна по морфологическим показателям. Наличие факторов, выделяемых первичными гепатоцитами, также оказывало «стабилизирующее» влияние на культуру МСК.

К окончанию третьего дифференцированного этапа (21–23-е сутки дифференцировки, 43–45-е сутки культивирования клеток *in vitro*) в контрольной культуре без ростовых факторов наблюдали массовую гибель и открепление от субстрата (рисунок 4).

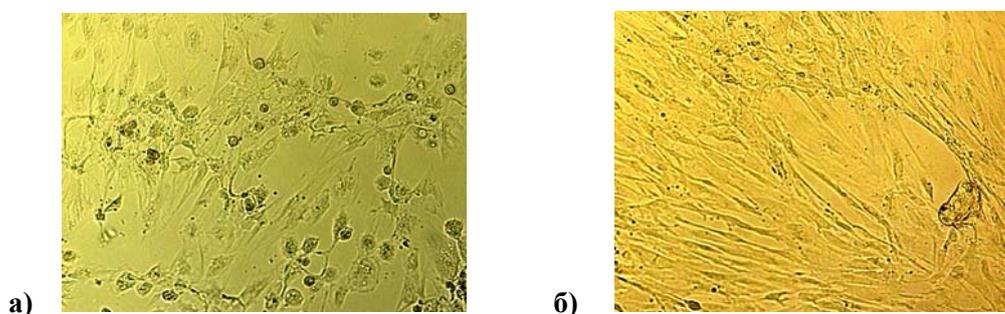


Рисунок 4 — Вид культур МСК в конце третьего этапа дифференцировки на 21-е сутки инкубации в контрольной среде (а) и среде «Diff2» (б). Увеличение $\times 40$

Образцы МСК, культивируемые в дифференцировочных средах, в эти сроки сохраняли характерный распластанный фенотип и многоуровневую структуру клеточного слоя. В от-

дельных участках культур с повышенной плотностью клеток наблюдали образование плотных сфер. Ранее исследователи из различных научных групп сообщали об образовании вторичных

структур при культивировании МСК и их направленной дифференцировке в гепатоцитарном направлении [1]. Мы предполагаем, что эти структуры подобны так называемым «эмбионидным телам», которые образуются при культивировании эмбриональных стволовых клеток.

Для идентификации этих образований мы провели специфическое окрашивание на гликоген после 24 ч инкубации образцов в среде с повышенным содержанием глюкозы. В качестве контроля использовали препараты, приготовленные из свежеизолированных гепатоци-

тов, которые также использовались для кондиционирования среды. Мелкие гранулы гликогена, находящиеся в цитоплазме гепатоцитов, дают розовое окрашивание при проведении ШИК-реакции. Аналогичное диффузное окрашивание было характерно для обнаруженных в культуре МСК образований (рисунок 5.). Таким образом, эти структуры являются кластерами гепатоцит-подобных клеток, выращенными из недифференцированных МСК и сохраняющими контакт со стромой, сформированной из недифференцированных элементов.

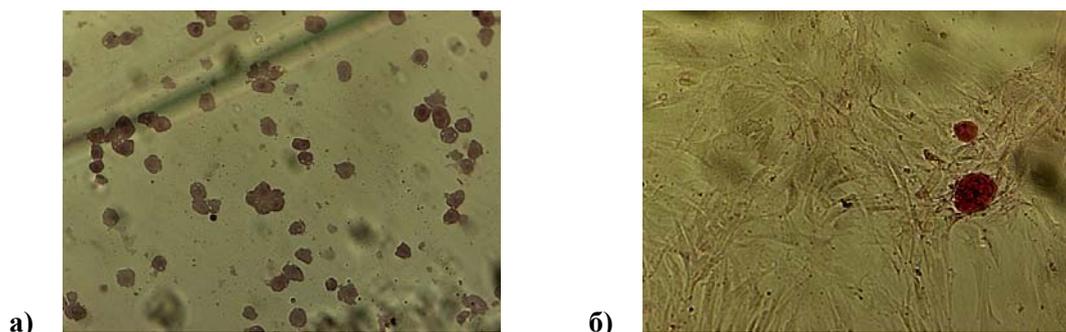


Рисунок 5 — Вид культуры первичных гепатоцитов (а) и клеточных кластеров, появившихся в культуре МСК на 20–25-е сутки гепатоцитарной дифференцировки (б) после проведения специфического окрашивания на гликоген (ШИК-реакция). Увеличение $\times 40$

Представляется важным, что формирование кластеров клеток с морфологическими и биохимическими признаками гепатоцитарной дифференцировки происходило в соответствии с «исходной» программой, то есть сначала формировался слой стромальных элементов, а лишь потом происходило формирование кластеров клеток с отличающимися морфологическими характеристиками и положительной реакцией на гликоген.

Следует также отметить, что в образцах содержащих эти клеточные образования наблюдали тенденцию к повышению уровней продукции мочевины на 5–7 % относительно контрольных культур МСК без дифференцировочных факторов, что является дополнительным критерием, подтверждающим дифференцировку МСК в выбранном направлении.

Заключение

Наблюдаемые изменения в фенотипе на протяжении этапов дифференцировки свидетельствуют о присутствии в культуре клеток, дифференцированных в гепатоцитарном направлении. МСК приобретали сначала веретенообразный фенотип, который затем сменялся полигональным с многочисленными выростами мембраны. Обнаружены кластеры гепатоцит-подобных клеток с положительной на гликоген реакцией. Наличие ростовых факторов дифференцировочных сред и выделяемых первичными гепатоцитами оказывало «стабилизирующее» влияние на культуру МСК.

Представляется важным дальнейший поиск молекулярно-генетических маркеров дифференцировки МСК в гепатоцитарном направлении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Spheroid formation and differentiation into hepatocyte-like cells of rat mesenchymal stem cell induced by co-culture with liver cells / Q. Zhang [et al.] // *DNA Cell Biol.* — 2007. — № 26. — P. 497–503.
2. Hepatocytic differentiation of mesenchymal stem cells in cocultures with fetal liver cells / C. Lange [et al.] // *World J Gastroenterol.* — 2006. — № 12. — P. 2394–2397.
3. In vitro differentiation of mouse bone marrow stromal stem cells into hepatocytes induced by conditioned culture medium of hepatocytes / Y. Chen [et al.] // *J. Cell. Biochem.* — 2007. — № 102. — P. 52–63.
4. Hepatic stellate cells modulate differentiation of bone marrow mesenchymal cells into hepatocyte-like cells / X. Deng [et al.] // *J. Cell. Physiol.* — 2008. — № 217. — P. 138–144.
5. Clonal mesenchymal stem cells derived from human bone marrow can differentiate into hepatocyte-like cells in injured livers of SCID mice / X. R. Tao [et al.] // *J. Cell. Biochem.* — 2009. — № 108. — P. 693–704.
6. A protocol for isolation and culture of mesenchymal stem cells from mouse compact bone / H. Zhu [et al.] // *Nat. Protoc.* — 2010. — № 5(3). — P. 550–560.
7. Seglen, P. O. Preparation of rat liver cells / P. O. Seglen // *Methods Cell Biol.* — 1976. — № 13. — P. 29–83.
8. Дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в гепатоцитоподобные клетки in vitro / Я. И. Исайкина [и др.] // *Вести Национальной Академии Наук Беларуси.* — 2011. — № 1. — С. 10–15.
9. Liver-specific gene expression in mesenchymal stem cells is induced by liver cells / C. Lange [et al.] // *World J Gastroenterol.* — 2005. — № 11(29). — P. 4497–4504.
10. Hepatic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells: In Vitro Strategies / S. Snykers [et al.] // *In Mesenchymal Stem Cell Assays and Applications, Methods in Molecular Biology.* — Vol. 698 — P. 305–314.

Поступила 22.05.2013

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК [612.82:615.272.6:517.21]-092.9

**СПЕКТР НЕЙРОАКТИВНЫХ АМИНОКИСЛОТ В СТРИАТУМЕ КРЫСЯТ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВВЕДЕНИИ ДИНИЛА И АЦЕТАТА СВИНЦА****И. В. Лях, Е. М. Дорошенко, В. М. Шейбак****Гродненский государственный медицинский университет**

Показаны изменения концентраций свободных аминокислот и их производных в стриатуме крысят после хронического совместного и раздельного введения ацетата свинца и динила в дозах 5 и 30 мг/кг массы соответственно. Поступление в организм крысят ацетата свинца вызывало в стриатуме более выраженные нарушения обмена нейроактивных аминокислот, чем аналогичное по длительности введение динила. При этом более существенные изменения наблюдали при совместном введении токсикантов. Негативное воздействие динила и свинца проявляется снижением уровней нейроактивных аминокислот и преобладанием на этом фоне тормозных нейротрансмиттерных соединений.

Ключевые слова: динил, ацетат свинца, аминокислоты, стриатум, крысята.

**SPECTRUM OF NEUROACTIVE AMINO ACIDS IN THE STRIATUM
OF RATS AFTER CHRONIC ADMINISTRATION OF LEAD ACETATE AND DINIL****I. V. Liakh, E. M. Doroshenko, V. M. Sheibak****Grodno State Medical University**

The article shows changes in the concentrations of free amino acids and their derivatives in the striatum of rats after chronic joint and separate administration of lead acetate and dinil dosed 5 and 30 mg/kg, respectively. The intake of lead acetate in the striatum of the rats caused more significant disruption of neuroactive amino acids metabolism, than the similar introduction of dinil. More appreciable changes were observed at the co-administration of toxicants. Meanwhile, the negative affect of lead and dinil manifested by reduced levels of neuroactive amino acids and prevalence of inhibitory neurotransmitters.

Key words: dinil, lead acetate, amino acids, striatum, infant rats.

Введение

Негативное воздействие широко распространенных ароматических углеводородов (бензол, ксилол, фенол) на организм хорошо изучено [4, 6], однако существуют единичные сведения о воздействии динила (смесь 25 % дифенила и 75 % дифенилоксида) на нервную систему [7]. При этом практически отсутствуют исследования о воздействии динила на нервную систему молодых животных. Использование динила при производстве химических волокон нередко сопровождается выбросами этого соединения в атмосферу, что не исключает отравления его парами детского населения.

Наиболее чувствительным к воздействию соединений свинца является ранний период жизни, в течение которого наблюдается самый высокий уровень корреляции между концентрацией свинца в крови и его содержанием в окружающей среде (в атмосферном воздухе, в воде и в пыли) [5, 9].

Ранее нами было установлено, что при длительном воздействии динилом в дозе 5 мг/кг (14 дней) у крыс развивается определенная степень адаптации, что проявляется постепенной

нормализацией уровней биогенных аминов в мозге, дисбаланс которых наблюдается после однократного введения [1]. Одновременно было показано, что совместное поступление в организм динила и свинца вызывает существенный дисбаланс биогенных аминов в отделах головного мозга взрослых крыс [2, 3]. Очевидно, что нервная ткань растущего организма, в которой преобладают процессы формирования нейрхимических механизмов регуляции, связанных с адаптацией к воздействиям окружающей среды, должна характеризоваться особой чувствительностью к токсикантам как органической, так и неорганической природы.

Цель работы

Поскольку помимо биогенных аминов, ряд аминокислот в головном мозге выполняет нейротрансмиттерные функции, провести анализ аминокислотного спектра в стриатуме крысят, подвергавшихся хроническому воздействию динила и свинца.

Материал и методы

Эксперименты были проведены на 37 самцах крыс в возрасте 1 месяц и массой 50–65 г.

Животные были разделены на 4 группы: 1-й группе животных ($n = 9$) внутрижелудочно вводили масляную эмульсию динила в дозе 5 мг/кг массы в сутки, животные 2-й группы ($n = 9$) получали свинец в дозе 30 мг/кг массы, в виде водного раствора ацетата свинца (54 мг/л), 3-й группы ($n = 10$) — свинец и динил в аналогичных концентрациях. Животным контрольной группы ($n = 9$) вводили эквивалентное количество воды. Все введения осуществляли ежедневно на протяжении 30 дней. Декапитацию осуществляли через 24 ч после последнего введения. Образцы стриатума фиксировали в жидком азоте. Определение уровней свободных аминокислот и их производных проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью t-критерия Стьюдента в пакете прикладных программ «Statistica», 7.0, полученные данные выражали как $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

В стриатуме наиболее сильные количественные изменения профиля нейроактивных аминокислот наблюдали при хроническом введении ацетата свинца как отдельно, так и со-

вместно с динилом. Так, если при введении динила наблюдалось изменение 6, а свинца — 24, то при их совместном поступлении от контрольных значений отличались 25 показателей из 28 исследуемых. При этом, как правило, концентрации большинства аминокислот снижались. Следует отметить уменьшение концентраций нейротрансмиттерных аминокислот аспартата (на 35 %), глутамата (на 21 %), ГАМК (на 24 %), а также аминокислот, предшественников биогенных аминов, тирозина (на 34 %) и триптофана (на 57 %). В стриатуме повышались лишь концентрации аминокислот, не выполняющих непосредственно нейротрансмиттерные функции: аланин в группе животных, получавших ацетат свинца, метионин в группе крысят, которым вводили динил, и лизин в группе крысят, получавших оба токсиканта (таблица 1). При этом увеличение концентрации фосфоэтанолamina (на 57 и 43 %) в стриатуме крысят, получавших свинец, и существенное (на 54 и 70 %) уменьшение этаноламина может указывать на изменение интенсивности липидного обмена и деструкцию плазматических мембран [8] (таблица 1).

Таблица 1 — Изменения концентраций свободных аминокислот в стриатуме крысят (нмоль/г ткани) при совместном и раздельном введении динила и свинца

Аминокислоты	Контрольная группа	Группы животных, получавших:		
		динил	ацетат свинца	динил + ацетат свинца
Asp	2912 ± 104	2473 ± 104*	2082 ± 105*+	1894 ± 83*+!
Glu	11321 ± 321	10750 ± 519	9124 ± 347*+	8896 ± 223*+
Asn	139 ± 2	129 ± 7	112 ± 5*+	100 ± 3*+
Ser	1725 ± 57	1571 ± 54	1307 ± 26*+	1331 ± 46*+
Gln	13093 ± 245	11924 ± 492*	11493 ± 666*	11290 ± 386*
His	97 ± 7	86 ± 9	67 ± 8*	63 ± 2*+
Gly	733 ± 37	822 ± 25	803 ± 24	747 ± 34
PEA	463 ± 16	521 ± 32	728 ± 19*+	665 ± 17*+!
Thr	542 ± 68	629 ± 32	660 ± 56	424 ± 37+!
Ctrl	51 ± 4	64 ± 13	33 ± 3*+	35 ± 2*+
Arg	172 ± 9	141 ± 13	96 ± 14*+	85 ± 3*+
βAla	36 ± 3	42 ± 6	22 ± 2*+	30 ± 3!
Ala	855 ± 28	929 ± 82	1178 ± 51*+	707 ± 28*+!
Tau	8571 ± 250	8049 ± 501	7051 ± 246*	7533 ± 177*
βABA	244 ± 16	205 ± 23	162 ± 9*	65 ± 19*+!
GABA	2456 ± 95	2322 ± 127	1858 ± 106*+	1878 ± 114*+
Tyr	70 ± 4	72 ± 5	63 ± 6	47 ± 3*+!
αABA	12 ± 2	31 ± 18	61 ± 21*	14 ± 2!
EA	886 ± 45	868 ± 34	402 ± 53*+	265 ± 15*+!
Val	174 ± 24	142 ± 8	111 ± 5*+	93 ± 3*+!
Met	33 ± 2	40 ± 2*	29 ± 3+	23 ± 2*+
Ctn	52,1 ± 3,4	41 ± 2*	37 ± 4*	47 ± 4
Trp	187 ± 11	162 ± 16	102 ± 4*+	80 ± 7*+!
Ile	93 ± 5	92 ± 4	66 ± 4*+	63 ± 3*+
Phe	90 ± 5	88 ± 7	50 ± 5*+	45 ± 2*+
Leu	104 ± 7	104 ± 6	73 ± 5*+	70 ± 2*+
HPro	220 ± 16	214 ± 15	34 ± 3*+	90 ± 4*+!
Orn	78 ± 11	50 ± 5*	43 ± 8*	33 ± 12*
Lys	330 ± 22	386 ± 21	373 ± 23	426 ± 25*
Pro	146 ± 12	129 ± 12*	167 ± 7	106 ± 12*!

Примечание. В этой и других таблицах: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных; + — $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей динил; ! $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей ацетат свинца

Изменения метаболического профиля нейрорактивных соединений в стриатуме свидетельствуют о том, что хроническое введение ацетата свинца крысам может оказывать более выраженное воздействие на функциональное состояние данной структуры головного мозга, чем аналогичное по длительности введение ароматического углеводорода динила. Поскольку при со-

вместном введении токсикантов практически все наблюдаемые изменения характеризовались снижением концентраций нейрорактивных аминокислот, можно предположить, что нарушаются процессы транспорта аминокислот на уровне гематоэнцефалического барьера, что не исключает одновременно их повышенную утилизацию клетками стриатума (таблица 2).

Таблица 2 — Изменения структуры аминокислотного фонда в стриатуме крысят при раздельном и совместном хроническом введении динила и ацетата свинца

Показатели структуры фонда аминокислот	Контрольная группа	Группы животных, получавших:		
		динил	ацетат свинца	динил + ацетат свинца
Сумма свободных аминокислот и их азотсодержащих метаболитов, нмоль/г	45816 ± 897	44264 ± 1000	38348 ± 1198*+	37115 ± 959*+
Незаменимые аминокислоты, нмоль/г	1553 ± 99	1666 ± 39	1463 ± 46+	1225 ± 53*+!
Заменимые аминокислоты, нмоль/г	31264 ± 562	29852 ± 646	26492 ± 998*	25267 ± 694*+
АРУЦ, нмоль/г	371 ± 29	345 ± 16	249 ± 12*+	227 ± 7*+
АРУЦ (%)	0,8 ± 0,07	0,8 ± 0,03	0,7 ± 0,04+	0,6 ± 0,02*+
Ароматические аминокислоты, нмоль/г	494 ± 20	463 ± 15	382 ± 16*+	278 ± 9*+!
Ароматические аминокислоты (%)	1,1 ± 0,04	1,1 ± 0,06	1 ± 0,04	0,8 ± 0,03*+!
Протеиногенные аминокислоты, нмоль/г	32817 ± 587	31517 ± 658	27955 ± 998*	26491 ± 724*+
Непротеиногенные аминокислоты, нмоль/г	12998 ± 345	12747 ± 499	10393 ± 307*+	10624 ± 280*+
Phe/Tyr	1,3 ± 0,09	1,3 ± 0,15	0,8 ± 0,07*+	1 ± 0,04*
Glu/Gln	0,9 ± 0,03	0,9 ± 0,03	0,8 ± 0,04+	0,8 ± 0,02*+
Сумма серосодержащих аминокислот, нмоль/г	8656 ± 252	8441 ± 446	7117 ± 247*	7604 ± 180*
Тормозные аминокислоты (ТАК), нмоль/г	11759 ± 323	11580 ± 475	9713 ± 293*+	10159 ± 290*
Возбуждающие аминокислоты (ВАК), нмоль/г	14233 ± 385	13686 ± 438	11206 ± 399*+	10790 ± 295*+
ВАК/ТАК	1,2 ± 0,02	1,2 ± 0,03	1,2 ± 0,04	1,1 ± 0,03*+
Gln + Glu	24413 ± 434	23416 ± 668	20617 ± 915*	20186 ± 562*+

Снижение концентраций регистрировали в отношении как тормозных, так и возбуждающих нейротрансмиттерных аминокислот. О существенных нарушениях метаболической интеграции свидетельствует и анализ коэффициентов корреляции между отдельными аминокислотами и группами нейрорактивных аминокислот, выполняющих противоположно различные функции. В то время как у животных, получавших раздельно динил и ацетат свинца, наблюдалось исчезновение или замена положительных и, напротив, появление отрицательных корреляционных индексов, совместное введение токсикантов характеризовалось появлением положительных взаимоотношений в большинстве из исследуемых пар аминокислот, что, по-видимому, является отражением однонаправленности воздействия токсикантов. В группах животных, получавших токсиканты раздельно, наибольшие изменения корреляции регистрировали в парах глицин и глутамин (Glu-Gly, Ser-Gly, Gly-GABA, Gly-Tyr, Gly-Phe, Gln-Tau, Gln-PEA, Asp-Gln, Glu-Gln), а в стриатуме крысят, получавших оба токсиканта, к ним добавлялись

ГАМК (Gly-GABA, Tau-GABA, GABA-Tyr, GABA-Phe) и глутамат (Asp-Glu, Glu-Gln, Glu-Gly, Glu-PEA, Glu-Tau, Glu-EA). Следует отметить, что именно эти нейротрансмиттерные аминокислоты выполняют наибольшую нагрузку в регуляции процессов возбуждения и торможения в клетках ЦНС.

Заключение

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что как раздельное, так и совместное хроническое введение динила и ацетата свинца характеризуется изменениями спектра нейрорактивных аминокислот в стриатуме крысят. Поступление в организм крысят ацетата свинца вызывало в стриатуме более выраженные нарушения обмена нейрорактивных аминокислот, чем аналогичное по длительности введение динила. При этом более существенные изменения наблюдали при совместном введении токсикантов. Негативное воздействие динила и свинца проявляется снижением уровней нейрорактивных аминокислот и преобладанием на этом фоне тормозных нейротрансмиттерных соединений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лях, И. В. Влияние совместного и раздельного хронического введения свинца и динила на уровень катехоламинов в мозге крыс: возможность коррекции нарушений препаратом «тауцинк» / И. В. Лях // Тезисы докладов конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора И. П. Протасевича 15–16 апр. 2010 г. — Гродно: ГрГМУ, 2010. — С. 264.
2. Лях, И. В. Влияние хронического и острого воздействия динилом на уровень биогенных аминов в мозге крыс / И. В. Лях // Сборник научных статей в двух частях «Наука-2010». — Гродно: ГрГУ, 2010. — Ч. 2. — С. 17–19.
3. Лях, И. В. Изменение уровней индоламинов в мозге крыс при совместном и раздельном введении свинца и динила: возможность коррекции нарушений препаратом «тауцинк» / И. В. Лях // Тезисы докладов конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора И. П. Протасевича 15–16 апр. 2010 г. — Гродно: ГрГУ, 2010. — С. 265.
4. Нарушения липидного обмена у работников нефтеперерабатывающих предприятий / В. А. Чепурнов [и др.] // Мед. акад. журнал. — 2005. — Т. 5, № 1. — С. 105–119.
5. Sources and characteristics of lead pollution in the urban environment of Guangzhou / N. S. Duzgoren-Aydin [et al.] // Sci Total Environ. — 2007. — Vol. 385, № (1–3). — P. 182–195.
6. Polybrominated diphenyl ethers induce developmental neurotoxicity in a human in vitro model: evidence for endocrine disruption / T. Schreiber [et al.] // Environ Health Perspect — 2010. — Vol. 118, № 4. — P. 572–578.
7. Toxicological evaluation of chronic exposure to dinil / V. M. Sheibak [et al.] // Gig. Sanit. — 2008. — № 4. — P. 81–82.
8. Molecular and cell biology of phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine metabolism / J. E. Vance [et al.] // Proq. Nucleic. Acid Res. Mol. Biol. — 2003. — Vol. 75. — P. 69–111.
9. Impact of lead pollution in environment on children's health in Shenyang City / C. Wang [et al.] // Acad. J. 1-st Med. Coll. PLA. — 2003. — Vol. 24, № 5. — P. 17–22.

Поступила 18.03.2013

УДК 613.15:574.546.296

МЕТОДИЧЕСКАЯ ОСНОВА ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОГО КАРТИРОВАНИЯ ТЕРРИТОРИИ ПО СТЕПЕНИ РАДОНООПАСНОСТИ

А. А. Лабуда, Л. А. Чунихин

Гомельский государственный медицинский университет

Цель исследования: определение корреляционной связи между объемной активностью радона в помещениях зданий и показателем, определяющим содержание и поведение радона в почвах и геологических породах.

Материалы и методы. Результаты измерений объемной активности радона в помещениях зданий в сельских населенных пунктах Гомельской и Могилевской областей, выполненные 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 обсуждение. Предложен комплексный радоновый показатель, который рассчитывают как произведение относительного содержания урана в геологических породах на относительное значение их проницаемости для радона. Регрессионная зависимость объемной активности от комплексного радонового показателя, усредненная по районам Гомельской и Могилевской областей, имеет довольно высокий коэффициент корреляции — 0,76. Такой степени корреляционной связи достаточно, чтобы использовать данный показатель, полученный по измерениям радоновых характеристик в геологических породах на территории Гомельской и Могилевской 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 геологических породах, регрессионная зависимость, коэффициент корреляции, Гомельская и Могилевская области.

METHODOLOGICAL BASIS FOR ECOLOGIC HYGIENIC MAPPING OF THE TERRITORY ACCORDING TO RADON HAZARD DEGREE

A. A. Labuda, L. A. Chunikhin

Gomel State Medical University

Objective: determination of the correlative relation between the indoor volume radon activity in buildings and some factors related to radon contents in soils and geological stones.

Materials and methods. The results of the indoor volume activity measurements in the rural settlements of Gomel and Mogilev regions, the dose rate power maps and the geologist rocks maps with various uranium contents are foundation for the radon risk mapping.

Results and discussion. We have suggested the complex radon parameter that may be calculated as multiplication of the dose rate on the relative rock uranium content factors and on the relative rock penetration factors. The regression dependence of the radon volume activities on the complex radon factor was taken as average in Gomel and Mogilev regions and has essentially high correlation coefficient — 0.76. This degree of correlation is enough to use this complex radon factor calculated on the measured rock radon characteristics for the territories of Gomel and Mogilev regions for the radon risk mapping to define any radon danger sections. This method may be used for the radon potential mapping of the whole territory of Belarus.

Key words: radon, Gomel and Mogilev regions, dose rate, uranium content in soils, regression, correlation factor.

Введение

Проблема облучения радоном с его дочерними продуктами распада (ДПР) и радиационной защиты на рабочих местах и в жилых помещениях были рассмотрены в Публикации № 50 МКРЗ, 1987 г.; Публикации № 60 МКРЗ, 1990 г. [1, 2]. Принципиально новые подходы к оценке радоновой опасности и радиационной защите от радона и его ДПР были показаны в Публикации № 65 МКРЗ, 1993 г. [3]:

- нецелесообразность использования дозиметрических моделей легкого при оценке доз облучения от ДПР радона;
- единство критериев подхода к защите от радона на рабочих местах и в жилых помещениях;
- введение понятия и критериев для оценки радоноопасных зон, позволяющее сконцентрировать усилия по проведению корректирующих мероприятий.

Первый тезис предусматривает консервативный подход к дозиметрическим оценкам радона, которые часто являются завышенными. Второй тезис распространяет выводы, сделанные в эпидемиологических исследованиях на шахтах, 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 работы

Поиск корреляционных связей между среднерайонными значениями показателей, определяющих наличие радона в геологических породах, и ОА радона в помещениях зданий сельских населенных пунктов, 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 крупномасштабном варианте.

Материал и методы

Материалами для данной разработки являются результаты измерений объемной активности радона в типичных помещениях сельских населенных пунктов (НП) всех районов Гомель-

ской и Могилевской 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 181 населенном пункте районов Могилевской области и в 224 — Гомельской. В каждом обследуемом населенном пункте 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 геологических пород с различным содержанием урана [5]. В настоящей разработке используются также данные по проницаемости различных пород для радона [6].

По картам МЭД были определены их средневзвешенные значения по каждому району Гомельской и Могилевской областей, согласно формуле:

$$P = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{P}_1 \times S_i}{S_{\text{района}}} \quad (1)$$

где P_1 — среднее значение МЭД на i -й площади района, мкР/час;

S_i — площадь со значением МЭД P_{i2} , км²;

$S_{\text{района}}$ — общая площадь района, км².

Среднерайонные 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], содержание урана в них было нормировано на значение максимального содержания урана в породе (глине), принятое за 1. Кроме этого, эксхалация радона зависит от проницаемости пород, которая 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	Супесь моренная	Песчано-гравийная смесь	Супесь	Алеврит	Песок полевой шпатовый	Песок кварцевый
Отн. показатель запаса урана, U...	1,0	0,77	0,70	0,62	0,62	0,46	0,45	0,30	0,11
Отн. показатель пористости грунта, A	0,90	0,90	0,70	0,70	0,85	1,0	1,0	0,90	0,85
Отн. показатель коэф. фильтрации, F	0,002	0,004	0,004	0,027	1,0	0,04	0,04	0,15	0,33

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 населенных пунктах 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, предлагается в качестве комплексного радонового показателя так называемый «радоновый индекс», который можно рассчитать по формуле:

$$R_i = U_i \times A_i \times F_i \quad (3)$$

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.

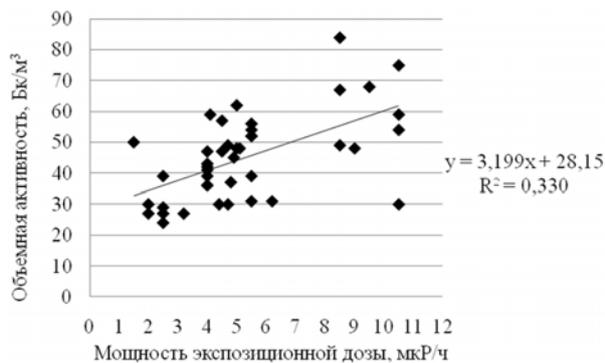


Рисунок 1 — Зависимость среднерайонных значений ОА радона в помещениях от среднего значения МЭД на территории районов

Средневзвешенное значение радонового индекса рассчитываем по формуле:

$$R = \frac{\sum_{i=1}^n R_i \times S_i}{S_{\text{района}}} \quad (4)$$

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 Могилевской областей нормирован на максимальную величину.

Результаты и обсуждение

Линейные регрессионные зависимости средних значений ОА радона, полученных по результатам измерений в районах Гомельской и Могилевской областей, от средневзвешенных значений МЭД и радонового индекса приведены на рисунках 1 и 2.

Исходные данные для полученных регрессионных зависимостей приведены в таблице 2.

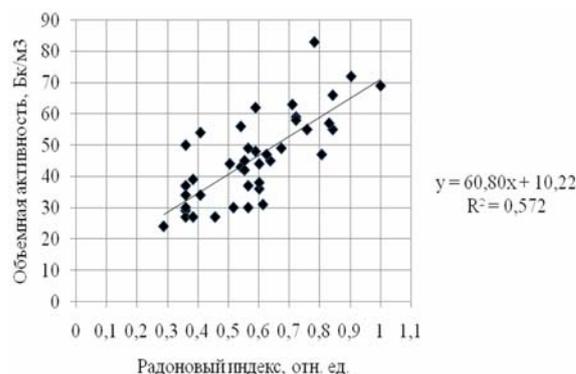


Рисунок 2 — Зависимость среднерайонных значений ОА радона в помещениях от радонового индекса геологических пород

Таблица 2 — Среднерайонные 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

Окончание таблицы 2

№ 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.
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	Бельничский	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

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.

При накоплении достаточного количества измерений для расчета необходимого числа значений радонового индекса на определенной территории можно составить карты радонового потенциала этих территорий, что позволит

выделить наиболее радоноопасные участки. Однако для принятия решений по проведению противорадоновых контрмер необходимо на выделенных радоноопасных участках провести дополнительные исследования по определению среднегодовых значений ОА радона в помещениях зданий [3].

На рисунке 3 приведена регрессионная зависимость среднерайонных показателей ОА радона в помещениях зданий от значений МЭД на открытой местности.

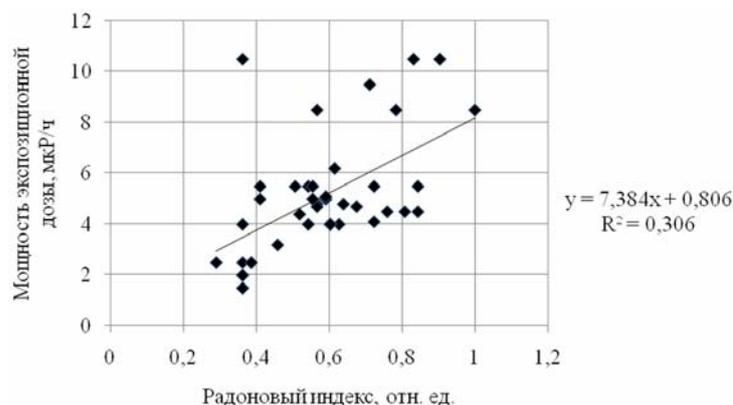


Рисунок 3 — Зависимость средневзвешенных по районам значений МЭД от радонового индекса геологических пород

Относительно небольшое значение коэффициента корреляции показывает, что имеется в соотношении урана, тория и калия в породах, за исключением моренных отклонений в Витебской области, значительно обогащенных ураном [6].

Повышение коэффициента корреляции между ОА радона в помещениях зданий и значениями радонового индекса возможно при учете

уровня грунтовых вод на территории. Как известно [9], в 1–3 м он полностью поглощает почвенный радон, а более 10 м — практически оставляет весь выделенный из пород радон в почвенном воздухе.

Заключение

Полученные регрессионные зависимости комплексного радонового показателя — радо-

нового индекса от ОА радона в помещениях сельских зданий указывает на возможность его использования при построении карт радонового потенциала. Они 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 в отдельных регионах РБ [5]. Это необходимо учитывать при планировании противорадиационных контрмер на территориях, загрязненных чернбыльскими радионуклидами, а также при регистрации доз облучения в Государственном регистре лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС и 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.) / Науч.-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: метод. 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 взаимодействующих геосфер. — М.: Геос, 2005. — С. 173–178.
9. Выполнение комплексной геофизической съемки на площадке возможного размещения АЭС и прогноз миграции радионуклидов с подземными водами (Шкловско-Горещкий 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. Claven-sjo. — Stockholm: SSM, 1994. — 256 p.

Поступила 28.02.2013

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.831-003.84

БОЛЕЗНЬ ФАРА ПРИ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ (случай из практики)

В. Н. Тищенко, Г. В. Тищенко

Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро

В статье проведен ретроспективный анализ секционного случая с болезнью Фара. Изложены литературные данные, приведены собственные наблюдения с акцентом на макроскопическую и гистологическую картину поражения головного мозга. Отмечены трудности ранней диагностики данного заболевания. При патологоанатомическом исследовании в головном мозге выявлены четкие морфологические критерии болезни Фара.

Ключевые слова: болезнь Фара, кальцификация, базальные ганглии, патоморфология.

FAHR DISEASE IN POSTMORTEM EXAMINATION (case report)

V. N. Tishchenko, G. V. Tishchenko

Gomel Regional Clinical Pathologic Bureau

The article provides the retrospective analysis of an autopsy case of Fahr disease. The article presents literature data and the authors' own experience focused on macroscopic and histological lesions of brain. The difficulties of early diagnosis of this disease are stressed. The postmortem examination of the brain revealed distinct morphological criteria of Fahr disease.

Key words: Fahr disease, calcification, basal ganglia, pathomorphology.

Введение

В практике врача-патологоанатома относительно редки случаи обнаружения на аутоп-

сии неатеросклеротических нейродегенеративных заболеваний. Основными этиологическими факторами чаще всего являются алкоголь-

ное и вирусное поражение вещества головного мозга, реже — остро развившиеся демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. Сложность диагностики в таких случаях связана с неубедительным либо скудным анамнезом, неспецифическими изменениями в сосудах и нейронах, отсутствием клинического прижизненного обследования на различные вирусные антигены, схожестью морфологических проявлений при вирусном поражении, невозможностью проведения электронной микроскопии и иммунофлюоресцентного исследования, так как в арсенале врача-патологоанатома чаще всего для диагностики имеется лишь обычный световой микроскоп.

Болезнь Фара — редкое нейродегенеративное заболевание, впервые описанное немецким неврологом Карлом Теодором Фаром в 1930 г. [3]. В литературных источниках встречаются немногочисленные описания случаев этой редкой болезни, публикации относятся преимущественно к неврологической практике. В судебно-медицинских изданиях мы встретили описания практического обнаружения болезни Фара у М. М. Рубинчик, Н. Д. Асмоловой (1988 г.), М. В. Федуловой, Т. И. Русаковой, Э. Н. Ермоленко (2006 г.) [14].

Болезнь Фара (феррокальциноз сосудов головного мозга, идиопатический кальциноз базальных ганглиев) — идиопатическая неатеросклеротическая симметричная интрацеребральная кальцификация коры полушарий, базальных ганглиев и зубчатых ядер мозжечка, связанная с отложением солей кальция и железа в стенках мелких артерий и артериол, а также в вещество головного мозга. Основными проявлениями болезни являются признаки нейродегенеративного процесса [3].

Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, относится к числу редких, его распространенность менее 1/1.000.000. В литературных источниках имеется описание около 200 случаев заболевания. Мужчины болеют чаще. Болезнь поражает людей любого возраста. Условно выделяют три группы больных: лица молодого возраста с признаками церебрального кальциноза, пациенты с гипопаратиреозом и пожилые больные с относительно невыраженной кальцификацией [5]. Этиология болезни Фара окончательно не установлена. Главным патогенетическим механизмом является нарушение кальций-фосфорного метаболизма; основной причиной считается первичный (аутоиммунный) или послеоперационный эндокринный аденоматоз щитовидной либо паращитовидной желез [7, 9, 12]. Другим возможным механизмом называют хронический респираторный алкалоз, приводящий к электролитным нарушениям: гиперкальциемии, ги-

понатриемии, и как следствие, гипоксии мозга [1, 8, 11]. Существует мнение о генетических механизмах нарушения обмена кальция при болезни Фара, ассоциируемых с определенным локусом хромосомы 14q [4]. Публикации, посвященные клиническим или морфологическим нарушениям при рассматриваемом заболевании, редки и касаются единичных случаев болезни.

Характерным рентгенологическим признаком заболевания является массивная кальцификация подкорковых ганглиев (чаще бледного шара) и колена внутренней капсулы. Реже такие нарушения распространяются на полушария мозга и мозжечок [5, 6, 12]. Клиническая картина заболевания разнообразна и не коррелирует с морфологическими данными. Неврологическими симптомами являются разного рода экстрапирамидные нарушения (ригидность, тремор, гиперкинезы), преходящие или стойкие пирамидные знаки, эпилептические приступы, деменция [1, 2, 7]. Нередко отмечаются проявления гипер- или гипопаратиреоза: локальные судороги, тетанические спазмы, боли в дистальных отделах конечностей, положительные симптомы Хвостека и Труссо [8, 11].

Анализ литературных данных показал, что чаще встречаются неполные формы заболевания [10]. Что касается прижизненной диагностики болезни Фара, то с внедрением в клиническую практику современных методов нейровизуализации, прежде всего КТ головного мозга, появилась возможность выявлять признаки заболевания еще в доклинической стадии.

Но даже использование современных диагностических технологий показало, что это заболевание встречается крайне редко. Так, по данным разных авторов [5, 10], при проведении КТ головного мозга рентгенологические признаки этой болезни обнаруживаются в 1–2 % случаев.

При болезни Фара кальцификация встречается во всех участках мозга, но преобладает в области базальных ганглиев [5, 6, 12]. Скопления кальция имеют характерную ультраструктуру. По данным А. Guseo и соавт. [6], кальцинаты состоят из тонких нитей размером 140–400 мкм. Клинические проявления болезни Фара встречаются еще реже, чем рентгенологические. Так, Н. Goldscheider и соавт. [5], проведя КТ головного мозга у 8000 больных, обнаружили кальцификацию базальных ганглиев у 19, и только у 6 из них имелись клинические симптомы болезни. По мнению большинства авторов [5, 9], неврологические расстройства лишь косвенно связаны с локализацией и размерами очагов. Наиболее частыми неврологическими симптомами заболевания являются паркинсонизм и постепенно развивающаяся деменция, что ряд исследователей объясняет экстенсивным типом кальциноза и

нарушением метаболизма нервной ткани [2, 12]. Иногда в клинической картине болезни встречается первичное (чаще аутоиммунное) или послеоперационное нарушение функции парашитовидной железы. В этих случаях изменение выработки паратгормона приводит к снижению содержания кальция и повышению уровня фосфора в крови [7, 10]. Описаны случаи псевдогипопаратиреоза при легочной патологии, когда вследствие гипервентиляции и гипокапнии увеличивается внутриклеточное содержание фосфора [8, 11]. Аналогичные механизмы развития гипоксии мозга объясняют кальцификацию мозга при гипертонической болезни [1]. D. Geschwind и соавт. [4] описали семейный случай заболевания с явлением генетической антиципации, при этом авторам впервые удалось идентифицировать хромосомный локус болезни Фара, картированный на хромосоме 14q.

Диагноз основывается на клинической картине и данных, которые получают при проведении компьютерной томографии и магнитно-ядерного резонанса головного мозга. Дифференциальная диагностика болезни Фара чаще проводится с паразитарным поражением нервной системы (токсоплазмоз, эхинококкоз, цистицеркоз). В этих случаях диагностическую ценность представляют эпидемиологический анамнез и специфические серологические реакции в крови и спинномозговой жидкости. Реже заболевание дифференцируют с туберозным склерозом Бурневилля, при котором встречаются характерные изменения кожи, а также с гипопаратиреозом, синдромом Кенни-Каффей. Пациентам рекомендуется обратиться за генетической консультацией.

В настоящее время отсутствуют эффективные методы лечения болезни Фара, потому при этом заболевании применяются симптоматические средства. При наличии симптомов паркинсонизма предпочтительнее использовать препараты леводопы (мадопар, синемет, наком), нежели дофаминовые агонисты. В качестве патогенетического лечения показано назначение антиоксидантов, мозговых метаболитов, воздействие на электролитный состав крови [2, 13].

Цель работы

Представить случай собственного наблюдения лечения, смерти и последующего патологоанатомического исследования пациента с болезнью Фара.

Материалы и методы

При проведении ретроспективного анализа секционных случаев в Светлогорском межрайонном патологоанатомическом отделении за 5 лет — с 2009 по 2012 гг., расцененных морфологически как нейродегенеративные заболевания, связанные с вирусным (преимущественно герпетическим) и алкогольным поражением центральной нервной системы, выявлен

случай диагностической ошибки. Морфологические изменения, обнаруженные в головном мозге в данном секционном случае, соответствуют болезни (синдрому) Фара.

Для морфологического исследования аутопсийный материал подвергался стандартной процедуре гистологической обработки. Препараты заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение микропрепаратов проводилось с помощью световой микроскопии на микроскопе Leica DM2500.

Результаты и обсуждение

Данные истории болезни

Больной П., 1962 г. р., поступил в инфекционное отделение Светлогорской ЦРБ с жалобами на тошноту, рвоту, повышение температуры, прогрессирующую тугоухость.

Заболел остро, 29.11.2009 г. появился озноб, температура 37,3 °С, с 02.12.2009 г. температура повысилась до 38–39 °С, появилась рвота, дважды отмечалась кратковременная потеря сознания. При поступлении состояние больного средней степени тяжести, зев гиперемирован, язык обложен белым налетом. В легких дыхание везикулярное, ЧД — 14 в минуту, ЧСС — 78 в минуту, пульс ритмичный, АД — 130/80 мм рт. ст., температура 37,5 °С. В сознании, контакту доступен, зрачки равны, РЗС живая, лицо симметрично, походка неуверенная. В позе Ромберга неустойчив. Симптом Кернига положительный с двух сторон. Ригидность мышц затылка — до 3 см. В отделении больной обследован. ИФА ВИЧ, на гепатиты В и С обследован дважды, результаты отрицательные.

Общий анализ крови (06.12.09 г.): эритроциты — $3,72 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 125 г/л, гематокрит — 0,41, лейкоциты — $6,3 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы — 3 %, сегментоядерные нейтрофилы — 85 %, лимфоциты — 9 %, моноциты — 2 %, СОЭ — 11 мм/ч.

Биохимический анализ крови (07.12.09 г.): билирубин — 18,3 мкмоль/л, АЛТ — 40 Ед/л, АСТ — 20 Ед/л, тимоловая проба — 1,8, мочевины — 5,5 ммоль/л, холестерин — 4,4 ммоль/л, альфа-амилаза — 12 Ед/л, глюкоза — 8,6 ммоль/л.

Спинномозговая жидкость (06.12.09 г.): слабо мутная, после центрифугирования — прозрачная, до центрифугирования — ксантохромная, белок — 0,402 г/л, цитоз — 112/3, глюкоза — 4,4 ммоль/л, лимфоциты — 80 %, нейтрофилы — 20 %.

Спинномозговая жидкость (08.12.09 г.): бесцветная, белок — 0,38 г/л, цитоз — 328/3, глюкоза — 2,5 ммоль/л, лимфоциты — 100 %.

Осмотр невролога (08.12.09): острый менингоэнцефалит.

Осмотр ЛОР-врача (08.12.09 г.): хроническая двусторонняя сенсоневральная тугоухость 3–4 ст., слухопротезирование. Острой патологии со стороны носоглотки, ушей не выявлено.

Осмотр офтальмолога (08.12.09 г.): кератопатия, ангиопатия сетчатки обоих глаз.

08.12.2009 г. ухудшение состояния, развились судороги тонико-клонического характера. Больной переведен в отделение реанимации, где продолжено обследование и лечение больного, проведены повторные осмотры неврологом, инфекционистом. Динамика состояния больного отрицательная, усугубилось нарушение сознания, сохранялась ригидность затылочных мышц, синдром Кернига.

Спинальная жидкость (08.12.09 г.): на токсоплазмоз — отрицательно.

Биохимический анализ крови (09.12.09 г.): билирубин — 14,6 мкмоль/л, мочевины — 7,1 ммоль/л, общий белок — 78 г/л, калий — 4,3 ммоль/л.

Спинальная жидкость (09.12.09 г.): бесцветная, прозрачная, белок — 0,52 г/л, цитоз — 143/3, глюкоза — 2,9 ммоль/л, лимфоциты — 100 %.

Консультация инфекциониста ГОИКБ (10.12.2009 г.): острый вирусный менингоэнцефалит.

Осмотр нейрохирурга (11.12.2009 г.): данных об острой нейрохирургической патологии не выявлено.

Компьютерная томография головного мозга (11.12.09 г.): в паравентрикулярных областях выражены проявления имбибиции крови в веществе головного мозга. Подобные массивные изменения имеются также в веществе мозжечка вокруг червя и ствола мозга. Картина может соответствовать геморрагическому процессу в веществе головного мозга, осложнения перенесенного вентрикулита?

Осмотр консилиума инфекционистов ГОИКБ (11.12.2009 г.): кровоизлияние в вещество головного мозга, ушиб головного мозга?

Осмотр невролога ГОКБ (14.12.2009 г.): вирусный неуточненный менингоэнцефалит с геморрагическим пропитыванием вещества головного мозга перивентрикулярно вокруг боковых желудочков, области мозжечка, ствола головного мозга (по данным КТ).

В дальнейшем продолжена терапия в условиях отделения реанимации, состояние больного оставалось на прежнем уровне.

Биохимический анализ крови (31.12.09 г.): общий билирубин — 74,0 мкмоль/л, АЛТ — 248 Ед/л, АСТ — 60 Ед/л, мочевины — 12,1 ммоль/л, общий белок — 44,2 г/л, калий — 3,6 ммоль/л.

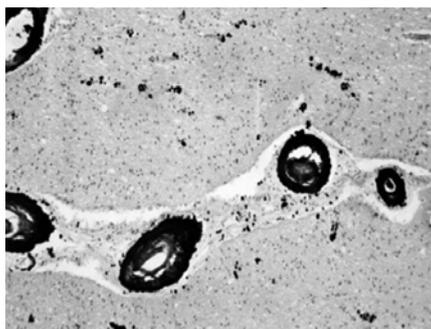


Рисунок 1 — Базальные ганглии (x200)

01.01.2010 г. больной переведен для дальнейшего лечения в неврологическое отделение.

02.01.2010 г. констатирована смерть больного.

Макроскопическая картина центральной нервной системы на аутопсии

Кости черепа целы. Твердая мозговая оболочка перламутровая. Масса головного мозга — 1260 г. Выраженный студневидный отек мягких мозговых оболочек, полнокровие. Головной мозг форму на столе держит. Сосуды основания мозга тонкостенные, зияют, бляшек нет, просвет свободен. При разрезе ткань мозга издает дробный хруст (как будто в ткани мозга множество мелких льдинок). В больших полушариях головного мозга граница между серым и белым веществом стерта, нечеткая. Выражено полнокровие мелких сосудов. Вещество мозга отечно, тянется за ножом. Белое вещество обоих полушарий головного мозга на всем протяжении очень дряблосе, с множественными мелкими очажками размягчения серо-желтого цвета, местами с мелкими кистозными полостями диаметром до 0,1 см. Боковые желудочки расширены, эпендима их разрыхлена, малокровная, в просвете мутная жидкость объемом 10 мл. Сосудистые сплетения малокровны. В мосту и продолговатом мозге аналогичные очажки размягчения диаметром до 0,1 см. Ткань мозжечка на разрезе похрустывает. Мозжечок дряблосе, на разрезе древесного строения, в области ядерных зон с мелкими очажками размягчения диаметром до 0,1 см. На миндалинах мозжечка странгуляционная борозда от вклинения.

Гистологическое исследование головного мозга

Выраженный периваскулярный, перичеселлярный отек, дистрофия нейроцитов, полнокровие сосудов, периваскулярная рассеянная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью макрофагов.

Диффузный кальциноз стенок сосудов (пылевидный, слоистый) в виде кольцевидных отложений солей кальция между адвентицией, средней оболочкой и пограничной мембраной глии, кальцинаты определяются в стенках артерий среднего и мелкого калибра, в стенках капилляров (рисунок 1), а также встречаются единичные кальцинированные вены (рисунок 2).

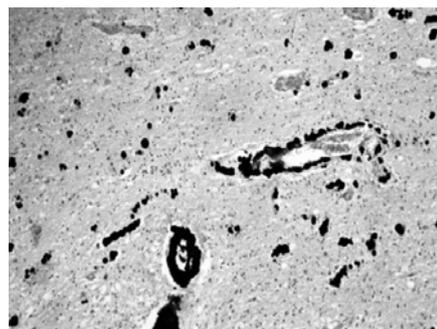


Рисунок 2 — Кора больших полушарий (x200)

Кроме того, соли кальция обнаружены в веществе головного мозга в виде скоплений в форме глыбок (рисунок 3), различной величины округло-овальных петрификатов по типу псаммом и пылевидных частиц, которые видны по ходу капилляров, вокруг отдельных мелких сосудов с образованием муфт петри-

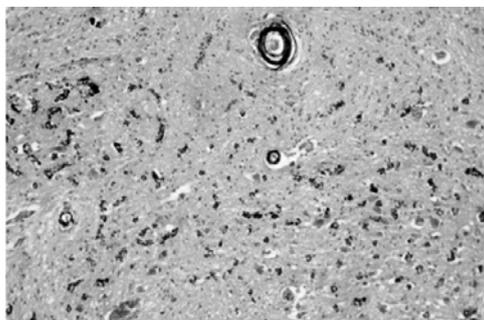


Рисунок 3 — Базальные ганглии, (x200)

фикатов (гомогенные кольца насыщенно сине-фиолетового цвета).

Отмечается кальциноз нейроцитов, особенно выраженный в области подкорковых ядер и в зубчатых ядрах мозжечка (рисунок 4). Обширные очаги сетчатого разрежения, мелкие очаги некрозов со скоплением зернистых и гиалиновых шаров по периферии.

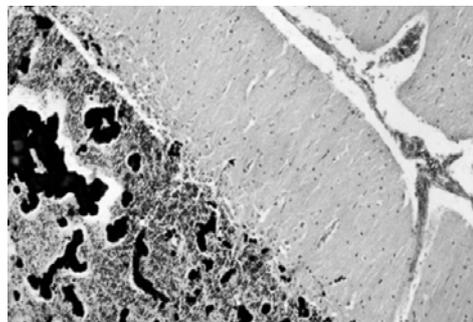


Рисунок 4 — Мозжечок, зубчатые ядра (x200)

Сохраненные нейроны с выраженной дистрофией и дегенерацией, апоптозом, в стволе мозга множественная нейральная вакуолизация.

В мягких мозговых оболочках разволокнение, отек, полнокровие, периваскулярная рассеянная лимфогистиоцитарная инфильтрация, плазматическое пропитывание стенок сосудов с диапедезом эритроцитов.

Со стороны других органов и систем: ишемическая болезнь сердца с диффузным сетчатым кардиосклерозом, нестенозирующий атеросклероз коронарных артерий, атеросклероз аорты без признаков кальциноза.

Заключение

Данный ретроспективный анализ подтвердил необходимость внимательного изучения каждого секционного случая в практике врача-патологоанатома, а также важность преемственности знаний между патологом и клиницистом в повседневной работе.

В связи с ограниченными возможностями районного стационара, к сожалению, невозможно было подтвердить наличие болезни Фара на основании биохимического (Ca^{2+}) и гормонального (паратгормон) анализа крови. Однако данные морфологические изменения, вполне специфические для болезни Фара, позволили выявить наличие редкой патологии посмертно.

Представленные данные и результаты исследования могут быть интересны неврологам, нейрохирургам, врачам-рентгенологам и другим врачам, ведь, несмотря на отсутствие достоверно подтвержденной патогенетической терапии болезни Фара, ранняя диагностика данного заболевания и правильно подобранная симптоматическая терапия позволят значи-

тельно улучшить качество жизни пациентов с этой патологией. Более того, каждый клинически подтвержденный случай болезни Фара приблизит нас к пониманию этиологии и патогенеза данной патологии, и позволит разработать эффективную терапию в будущем.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Величко, М. А. Синдром Фара при гипертонической болезни / М. А. Величко, В. В. Васильев, Ю. Л. Филиппов // Клиническая медицина. — 1993.
2. Синдром Фара / Л. С. Петелин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. — 1988. — № 9.
3. Пономарёв, В. В. Болезнь Фара: клиническая картина и подходы к лечению / В. В. Пономарёв, Д. В. Науменко // Журнал неврологии и психиатрии. — 2004. — № 3.
4. Федулова, М. В. Болезнь Фара, выявленная при судебно-гистологическом исследовании трупа с автомобильной травмой / М. В. Федулова, Т. И. Русакова, Э. Н. Ермоленко // Судебно-медицинская экспертиза. — 2006. — № 57.
5. Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification / D. H. Geschwind [et al.] // Am. J. Hum. Genet. — 1999.
6. Clinical, endocrinological, and computerized tomography scans for symmetrical calcification of the basal ganglia / H. G. Goldscheider [et al.] // Arch. Psychiat. Nervenkr. — 1980.
7. Electron microscopic study of striatodental calcification / A. Guseo [et al.] // Acta Neuropathol. — 1975.
8. Maghraoui, A. Fahr syndrome and dysparathyroidism / A. Maghraoui, N. Birouk, A. Zaim // Presse Med. — 1995.
9. Abolished phosphaturic response to parathormone in adult patients with Fahr disease and its restoration after propranolol administration / E. Pronicka [et al.] // J. Neurol. — 1988.
10. Calcification of the basal ganglia and Fahr disease. Report of two clinical cases and review of the literature / M. Rossi [et al.] // Recent Prog. Med. — 1993.
11. Stellamor, K. Roentgen diagnosis of Fahr's disease / K. Stellamor, V. Stellamor // Rontgenblatter. — 1983.
12. Fahr disease and idiopathic pulmonary hemosiderosis in a 10 year old patient / E. Tardio [et al.] // An. Esp. Pediat. — 1980.
13. Clinical early symptoms and CT findings in Fahr syndrome / F. Taxer [et al.] // Nervenarzt. — 1986.
14. Болезнь Фара, выявленная при судебно-гистологическом исследовании трупа с автомобильной травмой / М. В. Федулова [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. — 2006.

Поступила 22.03.2013

УДК 616-003.829.1:616.71-018.46-006.446.8

**ВТОРИЧНЫЙ ГЕМОХРОМАТОЗ
У ПАЦИЕНТА С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
(случай из клинической практики)****О. В. Конопляник, М. Ю. Жандаров, Л. А. Мартемьянова****Гомельский государственный медицинский университет**

В статье представлен случай вторичного гемохроматоза у пациента с миелодиспластическим синдромом в форме рефрактерной анемии. В основе поддерживающей терапии таких пациентов лежит заместительная терапия компонентами крови. Это облегчает симптомы анемии и, следовательно, является важным методом лечения. Вместе с тем многократные трансфузии компонентов крови повышают риск перегрузки организма железом, приводят к депонированию избытка его в клетках ретикулоэндотелиальной системы, прежде всего в печени, селезенке, железах внутренней секреции и сердце, поэтому главными осложнениями перегрузки железом являются заболевания сердца, печени и эндокринные нарушения.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, гемосидерин, посттрансфузионный гемохроматоз, кардиомиопатия.

**SECONDARY HEMOCHROMATOSIS
IN A PATIENT WITH MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME
(case from clinical practice)****O. V. Konoplyanik, M. Yu. Zhandarov, L. A. Martemyanova****Gomel State Medical University**

The article presents a case of secondary hemochromatosis in a patient with myelodysplastic syndrome in the form of refractory anemia. The main supporting therapy in these patients is based on replacement therapy with blood components. The replacement therapy relieves symptoms of anemia and, therefore, is an important treatment method. However, multiple transfusions of blood components increase the risk of overloading the body with iron and lead to its excess deposited in the cells of the reticuloendothelial system, mainly in liver, spleen, endocrine glands and heart, so the main complications of iron overload are diseases of heart, liver and endocrine disorders.

Key words: myelodysplastic syndrome, hemosiderin, post-transfusion hemochromatosis cardiomyopathy.

Введение

Миелодиспластический синдром — гетерогенная группа заболеваний с первичным поражением костного мозга, характеризующихся увеличением пролиферации и нарушением созревания гемопоэтических клеток. Наиболее частое проявление — рефрактерная анемия в сочетании с различными цитопениями и дисгемопозом. Миелодиспластическим синдромом страдают, главным образом, пожилые люди (возраст большинства больных от 60 до 85 лет), однако могут заболеть и люди более молодого возраста (от 30 лет) [1].

Рефрактерная анемия как одна из форм МДС сопровождается некупирующейся анемией с низким содержанием ретикулоцитов, чаще встречается у людей в возрасте старше 50 лет. Особенно тяжело анемию переносят пожилые пациенты и люди с заболеваниями сердца и легких: у них может развиваться стенокардия, инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца.

Основу лечения МДС составляет поддерживающая терапия, которая включает применение ростовых факторов, лечение интеркуррентных инфекций и заместительную терапию

компонентами крови [1, 2]. У пациентов с низким риском развития острого лейкоза анемия может быть основной клинически значимой проблемой, и заместительная терапия является главным методом лечения. Частота переливаний зависит от состояния больного, тяжести анемии, а также сопутствующей патологии. Однако преимущества трансфузионной терапии необходимо сопоставлять с риском развития перегрузки организма пациента железом. Накопление в организме избыточного количества железа может привести к повреждению органов. Повторные переливания эритроцитов, содержащих железо в составе гемоглобина, приводят к депонированию избытка железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы, прежде всего в печени, селезенке, железах внутренней секреции и сердце, а также в небольшом количестве в тканях мозга или скелетных мышцах. При значительной перегрузке железом может развиваться вторичный посттрансфузионный гемохроматоз с поражением паренхимы внутренних органов [3, 4]. Вследствие массивных плановых гемотрансфузий у больных накапливается значительное количество

во токсичного железа, и тогда основной причиной их смерти может стать сердечная недостаточность или фатальные аритмии [5, 6].

Одним из характерных морфологических признаков гемохроматоза является ржаво-бурая окраска органов и тканей за счет накопления в клетках пигмента, состоящего в основном из гемосидерина. Во внутренних органах, особенно в печени и поджелудочной железе, при гистологическом исследовании обнаруживается железо. В биоптате печени пациента с гемохроматозом (после окрашивания по Перлсу) визуализируются отложения железа в гепатоцитах (синего цвета). При прогрессировании формируются фиброзные тяжи, окружающие дольки печени. Железо откладывается также в эпителии желчных протоков, купферовских клетках и фиброзных перегородках. Воспалительных клеток мало, но выражена пролиферация мелких желчных протоков. На поздней стадии заболевания развивается макронодулярный или смешанный (макро- и микронодулярный) цирроз печени [2, 5].

Отложения железа в сочетании с фиброзом обнаруживаются также в миокарде [4, 6]. Сердце на вскрытии коричневато-кирпичной окраски, часто дилатированы полости, миокард выглядит дряблым, стенки полостей могут быть утолщены. Нередко в полостях обнаруживаются тромбы. В строме миокарда, особенно в участках склероза, в цитоплазме кардиомиоцитов обнаруживается распространенное отложение гемосидерина. Практически все кардиомиоциты имеют перинуклеарное отложение железа [7]. Подобные изменения наблюдаются во всех отделах сердца. Аналогичные изменения происходят в поджелудочной железе, эндокринных железах, коже и других тканях и органах [5].

В данной статье мы приводим случай вторичного гемохроматоза у больного миелодиспластическим синдромом, длительно получавшего заместительную терапию препаратами крови, что сопровождалось отложением гранул железа во внутренних органах с характерными морфологическими их изменениями и сыграло решающую роль в танатогенезе.

Материалы и методы

Объектом наблюдения были данные аутопсии. Кусочки органов умершего подвергались стандартной процедуре гистологической обработки с окраской гематоксилином и эозином, а также производилась обработка парафиновых срезов по методу Перлса, основанному на реакции образования берлинской лазури, с целью выявления соединений железа, депонированного во внутренних органах.

Результаты наблюдения

Больной Р., 79 лет, наблюдался и лечился у гематолога с 2005 года с диагнозом «Миело-

диспластический синдром: рефрактерная анемия». Неоднократно госпитализировался в гематологическое отделение, получал заместительную терапию. Последняя госпитализация – в июле 2012 года. В связи с ухудшением состояния вследствие прогрессирования заболевания, нарастанием анемии, геморрагическим синдромом 10 сентября 2012 года был доставлен в гематологическое отделение для взрослых для дальнейшего лечения.

Данные клинических исследований: общий анализ крови от 10.09.12 г.: СОЭ — 57 мм/ч; эритроциты — $2,3 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин — 74 г/л; тромбоциты — 6×10^9 /л; лейкоциты — $2,45 \times 10^9$ /л; палочкоядерные лейкоциты — 13 %; сегментоядерные — 54,5 %; лимфоциты — 22 %; моноциты — 9,5 %; базофилы — 1 %. Общий анализ крови от 11.09.2012 г.: лейкоциты — $0,7 \times 10^9$ /л; эритроциты — $2,3 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин — 73 г/л; тромбоциты — 2×10^9 /л. Биохимический анализ крови от 10.09.12 г.: АЛТ — 74 U/L; АСТ — 59 U/L; общий билирубин — 26,3 мкмоль/л; кальций (ионизированный) — 1,2 ммоль/л; креатинин — 170 мкмоль/л; общий белок — 52 г/л; натрий — 139 ммоль/л; калий — 5,2 ммоль/л. Биохимический анализ крови от 11.09.2012 г.: АЛТ — 769 U/L; АСТ — 1907 U/L; общий билирубин — 62,9 мкмоль/л; мочевины — 23,4 ммоль/л; кальций (ионизированный) — 1,25 ммоль/л; креатинин — 234 мкмоль/л; натрий — 149 ммоль/л; калий — 5,1 ммоль/л. Общий анализ мочи от 11.09.2012 г.: цвет — соломенно-желтый, прозрачная, pH — кислая, удельный вес 1021, белок — 0,06 г/л, лейкоциты — 0–1–3 в поле зрения, эритроциты — 1–2 в поле зрения, оксалаты в большом количестве, цилиндры гиалиновые — 1–3 в поле зрения. Коагулограмма от 10.09.2012 г.: АЧТВ — 45,3 с, протромбиновый индекс — 0,61 с, фибриноген — 4,5 г/л, тромбиновое время — 15,6 с, МНО — 1,7. Коагулограмма от 11.09.12 г.: АЧТВ — кровь не свернулась, протромбиновый индекс — 0,64 с, фибриноген — 4,5 г/л, тромбиновое время — 14,9 с.

В качестве лечения получал заместительную гемокомпонентную терапию (эритроцитарная масса, тромбоконцентрат), короткими курсами глюкокортикостероиды. Смерть наступила 11.09.2012 г. в 20 часов 50 минут.

Заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание: Миелодиспластический синдром: рефрактерная анемия, прогрессирование.

Осложнения основного заболевания: Выраженный анемический и геморрагический синдром. Агранулоцитоз. Синдром вторичного иммунодефицита: правосторонняя прикорневая пневмония. ДН I. ССВО. Полиорганная недостаточность. Образования правой доли печени и левого надпочечника (Mts из невыясненного источника? Септические отсевы?).

Сопутствующие заболевания: Ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз и постинфарктный (2005 г.). Недостаточность аортального клапана 2 степени, клапана легочной артерии 1–2 степени. Артериальная гипертензия 2 степени, риск 4, Н2А.

Выписка из протокола патологоанатомического исследования

Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, с мелкоточечными кровоизлияниями. Перикард с мелкоточечными кровоизлияниями. Листки плевры, брюшины гладкие, блестящие. Слизистая оболочка трахеи и главных бронхов серого цвета, покрыта скудным количеством густой слизи. Легкие эластичной консистенции, красно-фиолетового цвета с поверхности и на разрезе, при надавливании с поверхности разреза стекает умеренное количество геморрагической жидкости. Стенки бронхов плотные, белесоватые, в просвете их густая слизь. Сердце размерами 12 × 10,0 × 6,5 см, массой 490 г, камеры растянуты, миокард на разрезе темно-коричневого цвета, дряблый. Полости сердца содержат сгустки крови смешанного характера. Клапаны местами уплотнены. Сухожильные нити не укорочены, тонкие. Сосочковые мышцы утолщены. Устья и просвет венечных артерий сужены на 1/3 атеросклеротическими бляшками. Миокард левого желудочка на послойных срезах коричневого цвета с диффузными белесоватыми прослойками. Толщина стенки левого желудочка — 1,4 см, правого — 0,3 см. Интима аорты желтого цвета, с липидными пятнами и полосками во всех отделах, в брюшном отделе — фиброзные бляшки, явления атерокальциноза. Слизистая пищевода серого цвета, продольной складчатости. Слизистая оболочка желудка серого цвета, гладкая, просвет его растянут жидким серого цвета содержимым. Слизистая 12-перстной кишки серо-розового цвета. Фатеров

сосок обычного вида. Петли тонкого и толстого кишечника серо-розового цвета, в просвете во всех отделах темно-коричневое кашицеобразное содержимое. Поджелудочная железа в виде плотного тяжа темно-коричневого цвета. Печень плотной консистенции, массой 2420 г, размером 30 × 22 × 12 × 9 см. Капсула тонкая, гладкая. На разрезе паренхима желтовато-коричневого цвета, однородная. Желчный пузырь грушевидной формы, слизистая его бархатистая, в просвете около 20 мл оливкового цвета желчи. Почки равновеликие, размерами 10 × 5,5 × 3,5 см, общей массой 290 г. Фиброзная капсула снимается с трудом, обнажая мелкобугристую поверхность. На разрезе паренхима бледно-коричневого цвета, слои не дифференцируются. В обеих почках имеются округлые тонко-гладкостенные полости с прозрачным содержимым соломенного цвета (справа в нижнем полюсе диаметром 1,5 см, слева в нижней и средней третях диаметром до 2,0 см). Слизистая лоханок, мочеточников и мочевого пузыря серого цвета, гладкая, блестящая. Мочевой пузырь пуст. Надпочечники листовидной формы, равновеликие, желто-коричневого цвета. Селезенка массой 120 г, темно-вишневого цвета, дряблой консистенции, дает скудный сок. Костный мозг серо-розового цвета.

Данные гистологического исследования

Головной мозг: слабый периваскулярный и перицеллюлярный отек, дистрофия нейронов. Почки: склероз стромы с очаговой лимфоидной инфильтрацией, гидropическая дистрофия эпителия извитых канальцев, инфильтрация эпителия канальцев гемосидерином, отложение в них гранул железа, атрофия эпителия прямых канальцев, в просветах их — белковые цилиндры; склероз части клубочков, гиалиноз и эластофиброз стенок артериол (рисунок 1).

Сердце: инфильтрация кардиомиоцитов гранулами гемосидерина, выраженный интерстициальный и периваскулярный фиброз (рисунок 2).

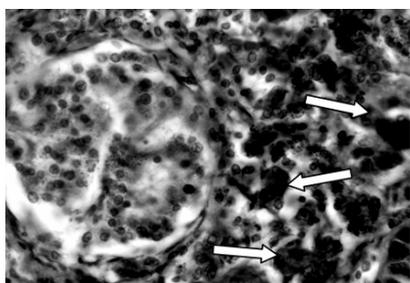


Рисунок 1 — Отложение гемосидерина в почке (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. х400

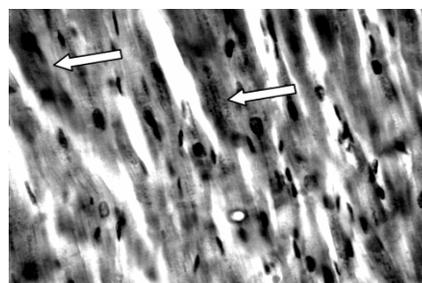


Рисунок 2 — Инфильтрация кардиомиоцитов гемосидерином (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. х400

Легкие: полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, выраженный диффузный гемосидероз, перибронхиальный антракоз, склероз стенок бронхов. Надпочечник: гемосидероз,

гранулы железа при окраске по Перлсу. Печень: зернистая, очаговая жировая дистрофия гепатоцитов, диффузный выраженный гемосидероз, пролиферация желчных капилляров,

разрастание соединительной ткани по ходу капилляров со слабой лимфоидной инфильтрацией, без выраженной тенденции к склеротическим изменениям. При окраске по Перлсу — отложение железа в эпителии желчных протоков, гепатоцитах, в фиброзных перегородках (рисунок 3).

Поджелудочная железа: выраженный междольковый и перидуктальный склероз с диффузным гемосидерозом и очаговой лимфоидной инфильтрацией, атрофией части островков; липоматоз; гиалиноз и эластофиброз стенок артериол; при окраске по Перлсу обнаруживается отложение гранул железа в паренхиме и очагах фиброза (рисунок 4).

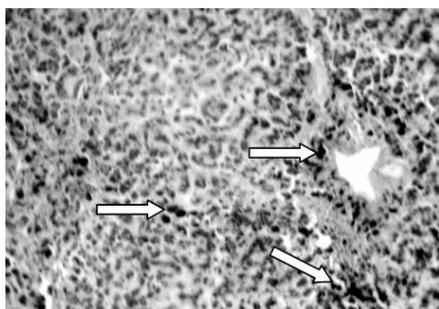


Рисунок 3 — Отложение гемосидерина в печени (указано стрелками). Окраска по Перлсу. х00

Заключение

На основании патоморфологического исследования был выставлен следующий патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: Миелодиспластический синдром: рефрактерная анемия; геморрагический синдром с кровоизлияниями в кожу, серозные и слизистые оболочки, гепато- и спленомегалия.

Осложнения основного заболевания: Посттрансфузионный гемохроматоз: рестриктивная кардиомиопатия (диффузный миофиброз с гемосидерозом, дилатация желудочков); отложение гемосидерина и гранул железа в селезенке, надпочечниках, почках, печени, поджелудочной железе с выраженным ее фиброзом и атрофией паренхимы. Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Сопутствующие заболевания: Ишемическая болезнь сердца: диффузный атеросклеротический кардиосклероз, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий 2 степени, 2 стадии. Артериальная гипертензия в стадии органических изменений. Хронический бронхит. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит с исходом в хроническую почечную недостаточность.

Как видно из приведенных данных, отложение железа в паренхиматозных органах, прежде всего в сердце, поджелудочной железе, печени с последующим повреждением их кле-

Селезенка: диффузный выраженный гемосидероз, гиалиноз и эластофиброз стенок артериол, диффузное отложение железа в паренхиме. Костный мозг: клеточный, соотношение КМ/ЖМ от 1/1 до 3/1. Клетки красного ряда в виде очаговых скоплений, преимущественно по периферии костно-мозговых лакун; количество клеток миелоидного ряда не уменьшено, гипосегментация ядер зрелых форм. Количество МКЦ резко снижено (единичные микромегакариоциты). Резорбция костных балок с расширением костно-мозговых полостей. Диффузный умеренно выраженный гемосидероз. Очаговый слабовыраженный ретикулярный фиброз, слабовыраженный остеосклероз.

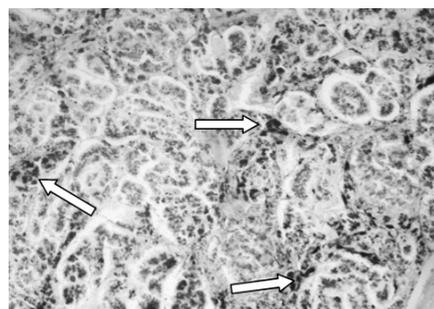


Рисунок 4 — Диффузное отложение железа в паренхиме поджелудочной железы и очагах фиброза (указано стрелками). Окраска по Перлсу. х400

ток и разрастанием соединительной ткани может приводить к развитию недостаточности их функции и смерти больных.

Таким образом, полученные данные указывают на необходимость тщательного наблюдения за пациентами, переносящими частые гемотрансфузии, лабораторный контроль запасов железа в организме (ферритин сыворотки), а также на важность проведения профилактики перегрузки организма железом с использованием препаратов, хелатирующих железо и способствующих тем самым выведению его из организма.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гематология. Новейший справочник / Под ред. К. М. Абдулкадырова. — М.: ЭКСМО, СПб.: Сова, 2004. — 928 с.
2. Клиническая гематология / Под ред. А. Ф. Романовой. — М.: Медицина, 2006. — 456 с.
3. Полунина, Т. Е. Наследственный гемохроматоз / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // Справочник поликлинического врача. — 2009. — № 10. — С. 18–22.
4. Смирнов, О. А. Гиперсидероз и диссидероз с позиции данных о гемохроматозе / О. А. Смирнов // Архив патологии. — 2008. — № 3. — С. 3–8.
5. Полунина, Т. Е. Синдром перегрузки железом: современное состояние проблемы / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // Фарматека. — 2008. — № 13. — С. 54–61.
6. Специфическая кардиомиопатия у больных гемохроматозом / Л. Л. Кириченко [и др.] // Кардиология. — 2005. — № 6. — С. 96–100.
7. Вторичная кардиомиопатия у больного гемохроматозом / Н. В. Куркина [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2007. — № 3. — С. 70–73.

Поступила 01.04.2013

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 выведены 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.