

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь



ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Издается с сентября 2004 г.

№ 3 (45) 2015
(июль – сентябрь)

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

Учредитель и издатель:

учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет»

Главный редактор:

Лызиков Анатолий Николаевич

Заместитель

главного редактора:

Шаршакова Тамара Михайловна

Ответственный секретарь:

Чешик Игорь Анатольевич

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны:

главного редактора —

+375 232 75-60-82

заместителя главного редактора —

+375 232 75-51-91

ответственный секретарь —

+375 232 75-62-54

E-mail: journal@gsmu.by

Секретариат: В. П. Щербина

Редактор: Т. А. Соколова

Компьютерная верстка: С. Н. Козлович

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

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

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

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

Подписано в печать 12.10.2015. Формат 60×84¹/8.
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 12,79. Уч.-изд. л. 13,98.
Тираж 150 экз. Заказ 318.

Отпечатано в учреждении образования
«Гомельский государственный медицинский университет»,
ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель. ЛП № 02330/441 от 04.12.2013.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- А. Н. Лызиков, Б. Б. Осипов,
А. Г. Скуратов, А.А. Призенцов*
Стволовые клетки в регенеративной медицине:
достижения и перспективы..... 4
- Ю. А. Лызикова*
Хронический эндометрит как причина нарушений
репродуктивной функции у женщин 9

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- С. А. Иванов, Л. А. Платошкина, Н. М. Трizza*
Типология дефектов наружного носа с утратой
хряща у пациентов с опухолями кожи..... 16
- М. В. Олизарович, В. Я. Латышева*
Эпидемиологическая и клиническая характери-
стика одноуровневых грыж поясничных межпо-
звоноковых дисков..... 20
- Л. Н. Шейбак*
«Катехоламиновый всплеск» и его значение
для новорожденных 24
- Н. В. Тишкова, В. Д. Кузьмин*
Возможности ультразвуковой ирригоскопии
в диагностике патологии ободочной кишки 29
- А. М. Юрковский, О. И. Аникеев, С. Л. Ачинович*
Дистрофические изменения крестцово-бугорной связки:
сонографические и истологические параллели (*in vitro*) 33
- Л. А. Порошина*
Особенности клинических проявлений инфекцион-
ной экземы, подходы к выбору антибиотикотерапии 38
- Н. В. Волкова, А. Г. Михно, А. В. Солнцева*
Сравнительная оценка показателей долговременного
метаболического контроля детей с сахарным диабетом
1 типа, находящихся на терапии разными видами инсу-
лина с использованием различных средств его введения 41
- Д. А. Зиновкин, Э. А. Надыров*
Клинико-морфологическая характеристика эндо-
метриоидной аденокарциномы тела матки у паци-
ентов с различными исходами заболевания..... 46
- В. В. Железко, И. А. Новикова*
Функциональные свойства нейтрофилов крови у
пациентов с ревматоидным артритом..... 50
- Е. В. Конопляник, Л. В. Дравица*
Анализ частоты и локализации дефектов перипа-
пиллярной сетчатки по результатам сканирующей
лазерной поляриметрии 54

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА
И БИОЛОГИЯ

- Е. К. Солодова, К. А. Кидун, Т. С. Угольник*
Состояние сперматогенеза и эндокринного аппа-
рата семенников крыс в условиях острого имму-
билизационного стресса 57

- Н. С. Мышковец, А. И. Грищук*
Характеристика энергетического обмена тонкого
кишечника интактных крыс 61

- Н. И. Штаненко, Л. А. Будько,
П. А. Севостьянов*
Возрастная динамика многофакторных экспрес-
с-показателей функционального состояния у греб-
цов на байдарках и каноэ в подготовительном
периоде 64

- С. И. Кривенко*
Влияние субстанций лекарственных средств фруг-
люмин А и фруглюмин Б на Т-клеточный и В-
клеточный иммунный ответ у мышей в норме и
при иммунодефицитных состояниях 70

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ
И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

- О. П. Ревтович, О. В. Зотова, Т. Л. Денисевич,
Е. К. Курлянская*
Эпидемиологические аспекты хронической сер-
дечной недостаточности в Республике Беларусь:
факторы риска возникновения и структура 74

- И. В. Веякин, А. А. Чешик, О. Ф. Семененко,
Н. Г. Власова, Ю. В. Горбун, Н. Н. Веякина*
Заболеваемость злокачественными новообразова-
ниями отдельных органов в зависимости от инди-
видуализированных накопленных доз..... 78

- Е. А. Клементьева, С. В. Овсянникова,
А. Н. Никитин*
Оценка содержания радионуклидов ^{210}Pb и ^{210}Po в
рационе питания и их вклад в дозовую нагрузку
жителей Гомельской области 84

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- О. А. Румянцева, А. И. Зарянкина, Л. В. Кривицкая,
Т. Е. Бубневич, И. М. Малолетникова*
Врожденный эпидермолиз..... 89

- Н. В. Николаева, О. В. Зотова*
Некомпактный миокард левого желудочка..... 93

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

- А. В. Воропаева, О. В. Карпенко,
Е. В. Бредихина, Т. П. Кривун,
О. В. Осипкина, О. Ю. Баранов*
Анализ ассоциации полиморфизма генов IL-1 β
(C511T), IL-2 (T330G), IL-13 (C1111T) с развитием
заболеваний желудка 97

- Т. Н. Чубукова, Т. С. Угольник*
Изменения показателей гормонов стресса и ли-
пидного спектра сыворотки крови крыс при ост-
рой церебральной ишемии..... 102

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

- A. N. Lyzikov, B. B. Osipov,
A. G. Skuratov, A. A. Prizentsov*
Stem cells in regenerative medicine: achievements
and prospects..... 4

- Yu. A. Lyzikova*
Chronic endometritis as a cause of disorders of the
female reproductive function.....9

CLINICAL MEDICINE

- S. A. Ivanov, L. A. Platoshkina, N. M. Trizna*
The typology of external nose defects with loss of the
cartilage in patients with skin tumors.....16

- M. V. Olizarovich, V. Ya. Latysheva*
Epidemiological and clinical characteristics of a
singlelevel lumbar intervertebral disc herniation.....20

- L. N. Sheybak*
«Catecholamine Splash» and its significance for newborns.....24

- N. V. Tishkova, V. D. Kuzmin*
The prospects of hydrosonography in diagnosis of col-
on pathology.....29

- A. M. Yurkovskiy, O. I. Anikeyev, S. L. Achinovich*
Dystrophic changes of the sacrotuberous ligament:
histologic and sonographic comparison (*in vitro*)33

- L. A. Poroshina*
Peculiarities of clinical manifestation of infected ec-
zema and approaches to choosing antibiotic therapy.....38

- N. V. Volkova, H. G. Mikhno, A. V. Solntseva*
The assessment of parameters of long-term meta-
bolic control in children with diabetes type I using
undergoing different types of insulin therapy and us-
ing different means of its introduction41

- D. A. Zinovkin, E. A. Nadyrov*
The clinical and morphological characteristic of en-
dometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus in
female patients with different disease outcomes.....46

- V. V. Zhelezko, I. A. Novikova*
The functional properties of neutrophils in patients
with rheumatoid arthritis50

- E. V. Konoplyanik, L. V. Dravitsa*
The analysis of the frequency and location of peripapillary
retinal defects revealed by scanning laser polarimetry54

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

- E. K. Solodova, K. A. Kidun, T. S. Ugolnik*
The state of spermatogenesis and endocrine apparatus
of rat testicles in acute immobilization stress57

- N. S. Myshkavets, A. I. Gritsuk*
The characteristic of energy metabolism of the small
intestine of intact rats 61

- N. I. Shtanenko, L. A. Budko, P. A. Sevostianov*
The age dynamics of multifactor express indicators of
the functional state of kayak and canoe rowers during
training 64

- S. I. Krivenko*
Effects of drug substances fruglyumin A and frug-
lyumin B on T-cell and B-cell-mediated immune re-
sponse in mice in normal and with immunodeficiency..... 70

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE,
HYGIENE

- O. P. Revtovich, O. V. Zotova, T. L. Denisevich,
E. K. Kurlyanskaya*
The epidemiological aspects of chronic heart failure
in the Republic of Belarus: risk factors and structure..... 74

- I. V. Veyalkin, A. A. Cheshik, O. F. Semenenko,
N. G. Vlasova, Yu. V. Gorbun, N. N. Veyalkina*
Incidence of malignant neoplasms of certain organs
depending on individualized accumulated irradiation
doses..... 78

- E. A. Klementyeva, S. V. Ovsianikova, A. N. Nikitin*
The evaluation of the content of ²¹⁰Pb and ²¹⁰Po ra-
dionuclides in diet and their part in the dose of Gomel
region residents 84

CLINICAL CASE

- O. A. Rumyantseva, A. I. Zaryankina, L. V. Krivitskaya,
T. E. Bubnevich, I. M. Maloletnikova*
Congenital epidermolysis..... 89

- N. V. Nikolayeva, O. V. Zotova*
Non-compacted myocardium of the left ventricular 93

NEW TECHNOLOGIES

- A. V. Voropayeva, O. V. Karpenko, E. V. Bredikhina,
T. P. Krivun, O. V. Osipkina, O. Yu. Baranov*
Analysis of genes IL-1B (C511T), IL-2 (T330G), IL-13
(C1111T) polymorphism association with the devel-
opment of stomach diseases 97

- T. N. Chubukova, T. S. Ugolnik*
Changes of stress hormones levels and serum lipid spec-
trum indicators of rats in acute cerebral ischemia102

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 602.9:616-003.93

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

А. Н. Лызиков, Б. Б. Осипов, А. Г. Скуратов, А. А. Призенцов

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: проанализировать достижения и перспективы использования стволовых клеток в регенеративной медицине.

Материалы и методы. Проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, интернет-ресурсов (PubMed и др.) по вопросу использования стволовых клеток в регенеративной медицине.

Результаты. К настоящему времени накоплен богатый опыт как экспериментального, так и клинического использования стволовых клеток с терапевтической целью при заболеваниях сердечно-сосудистой, нервной систем, эндокринных, гематологических, аутоиммунных заболеваниях, болезнях опорно-двигательного аппарата и др.

Заключение. Несмотря на успехи и достижения в регенеративной медицине последних лет, все еще остается ряд проблем и нерешенных вопросов. Использование как эмбриональных, так и постнатальных стволовых клеток имеет свои недостатки. Остается до конца не изученным точный механизм действия введенных стволовых клеток. Необходимым также является изучение отдаленных последствий трансплантации стволовых клеток (в частности, риск онкогенеза).

Ключевые слова: стволовые клетки, регенеративная медицина, трансплантация, дифференцировка, иммуномодуляция.

STEM CELLS IN REGENERATIVE MEDICINE: ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS

A. N. Lyzikov, B. B. Osipov, A. G. Skuratov, A. A. Prizentsov

Gomel State Medical University

Purpose: to analyze achievements and prospects of the application of stem cells in regenerative medicine.

Material and methods. We performed analytical review of national and foreign literature, Internet resources in PubMed and others dealing with the application of stem cells in regenerative medicine.

Results. Rich experience of experimental and clinical application of stem cells in the treatment of cardiovascular, neurological, endocrine, hematological, autoimmune, traumatological, and other diseases has been gained by now.

Conclusion. Notwithstanding the success and achievements in regenerative medicine during the recent years, a lot of problems and questions remain unsolved. The application of both embryonic stem cells and postnatal stem cells has its pros and cons. The exact mechanism of the effect of transplanted stem cells remains unclear. It is necessary to study long-term effects of stem cell therapy (in particular, the risk of oncogenesis).

Key words: stem cells, regenerative medicine, transplantation, differentiation, immunomodulation.

Введение

Исследования и достижения последних десятилетий в вопросах изучения стволовых клеток (СК) привели к созданию новой отрасли медицины — регенеративной медицине. Данное направление возникло на стыке множества наук и технологий, включая тканевую инженерию, клеточную биологию, молекулярную биологию, гистологию, биологию развития, биохимию, физику, химию, прикладную инженерию и прочие дисциплины, что позволяет называть данную отрасль медицины междисциплинарным видом научно-практической деятельности. С 2006 г. в Великобритании выходит специализированный журнал «Regenerative medicine». Появились многочисленные инсти-

туты и компании, занимающиеся разработкой методов лечения с помощью стволовых клеток.

Целью регенеративной медицины является восстановление пораженной заболеванием или поврежденной (травмированной) ткани с помощью активации эндогенных стволовых клеток, а также трансплантации клеток. Регенеративная медицина также подразумевает выращивание тканей и органов в условиях *in vitro* с последующей пересадкой, неспособное к самостоятельной регенерации. Важнейшим разделом регенеративной медицины является клеточная терапия — использование живых клеток различного происхождения, которые при введении в организм пациента способны к активному функционированию, результатом чего

является улучшение или модификация существующей функции органа или ткани либо восстановление или замена утраченной функции [1].

В регенеративной клеточной терапии используются эмбриональные и зрелые (постнатальные) стволовые клетки, поскольку те и другие обладают необходимым пролиферативным и, следовательно, регенеративным потенциалом. Проллиферативный потенциал эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) существенно выше, чем у СК взрослого организма. Однако чрезмерные плюрипотентность и пролиферативная способность ЭСК требуют тщательного контроля поведения импланта после пересадки из-за повышенной иммуногенности и потенциальной канцерогенности этих клеток. Также существенным недостатком использования ЭСК для заместительной терапии является этическая сторона вопроса. Учитывая все это, более предпочтительным становится использование зрелых СК. Основным преимуществом постнатальных СК является возможность использования аутогенного клеточного материала, а значит, не возникает проблем иммунологической совместимости, а также этических препятствий к их использованию. Нет сомнений, что ЭСК невозможно использовать в качестве аутогенного материала, так как выделение их из эмбриона несовместимо с его дальнейшим развитием.

Стволовые клетки взрослого организма можно разделить на три основных группы: гемопоэтические (кроветворные), мультипотентные мезенхимальные (стромальные) и тканеспецифичные прогениторные.

Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) и клетки-предшественники являются наиболее полно охарактеризованными СК взрослого организма. Они находятся в костном мозге и отвечают за непрерывное обновление клеток крови и иммунной системы. Ранние ГСК человека характеризуются фенотипом CD34⁺ CD90⁺ или CD34⁺ CD38⁻. Исключительно полезным свойством ГСК является их способность восстанавливать все клеточные линии крови. ГСК являются первым типом стволовых клеток, использованных в клеточной терапии [2], и ныне широко применяются при трансплантации костного мозга для лечения лейкозий, апластических анемий, первичных и комбинированных иммунодефицитов [3].

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК), первоначально обнаруженные в строме костного мозга, были затем найдены и в других органах, включая плаценту, пуповину, печень и жировую ткань. Недавние исследования показали, что МСК распространены повсеместно, поскольку в качестве периваскулярных клеток (перипитов) являются интегральным клеточным компонентом эндотелия. МСК не несут

типичных поверхностных маркеров гемопоэтических линий клеток (антигены CD14, CD34 и CD45) и позитивны по CD44, CD73, CD90, CD105, CD166 и Stro-1.

Особенностью МСК, объясняющей их широкое применение в клеточной терапии, является очень низкая иммуногенность, что обеспечивает возможность пересадки клеток от практически любого неродственного донора практически любому реципиенту без использования иммуносупрессивной терапии. Кроме того, МСК обладают иммуносупрессивными свойствами против Т-клеток, что делает эти клетки эффективными терапевтическими агентами при лечении больных с остро выраженной реакцией отторжения трансплантированной ткани по причине тканевой несовместимости.

Цель работы

Проанализировать достижения и перспективы использования стволовых клеток в регенеративной медицине.

Материалы и методы

Проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, интернет-ресурсов (PubMed и др.) по вопросу использования стволовых клеток в регенеративной медицине.

Результаты и обсуждение

К настоящему времени накоплен богатый опыт как экспериментального, так и клинического использования стволовых клеток с терапевтической целью при заболеваниях сердечно-сосудистой, нервной систем, эндокринных, аутоиммунных заболеваниях, болезнях опорно-двигательного аппарата, органов пищеварения и др.

Применение СК в гематологии

Одной из первых сфер клинического применения СК стала гематология, а именно, гемобластозы: острые лейкозы, хронический миелолейкоз, миеломная болезнь и др.

При перечисленных заболеваниях опухолевые гемопоэтические клетки разрушаются с помощью больших доз химиотерапии и (или) общего облучения с последующим восстановлением нормального гемопоэза путем трансплантации СК костного мозга [4]. Существует три вида трансплантации: аутогенная, сингенная и аллогенная. При аутогенной трансплантации пациенту пересаживают его собственные стволовые клетки, при сингенной — взятые у однояйцевого близнеца, при аллогенной — взятые у его родственников. Кроме того, возможно использование стволовых клеток человека, не являющегося родственником пациента (неродственный донор).

Применение СК в неврологии

Клеточная терапия в последнее время становится новой стратегией в борьбе с такими неврологическими расстройствами, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, острое нарушение мозгового кровообращения, боковой

амиотрофический склероз, болезнь Хантингтона и др. На сегодняшний день существует достаточно богатый опыт экспериментального применения СК костного мозга в лечении неврологических заболеваний у модельных животных.

Kim и соавт. показали положительный терапевтический эффект от внутривенного введения СК жирового происхождения трансгенным мышам с болезнью Альцгеймера. Позитивный эффект проявлялся в улучшении когнитивных способностей (обучение и память), ускорении эндогенного нейрогенеза и увеличении синаптической стабильности в головном мозге трансгенных мышей [5]. Marconi и соавт. вводили СК жирового происхождения трансгенным мышам с моделированным боковым амиотрофическим склерозом. В результате наблюдалось замедление развития двигательных расстройств на несколько недель, а также увеличение числа поясничных мотонейронов и факторов роста нейронов [6].

Исследование влияния СК на течение болезни Паркинсона проводилось на грызунах, а также более крупных животных (обезьянах). В одном из исследований крысам с ротенониндуцированной болезнью Паркинсона вводили СК, что приводило к увеличению в сыворотке крови трансформирующего фактора роста β , белка-хемоаттрактанта моноцитов, уровня допамина в головном мозге. Все это подтвердило предположение об иммуномодулирующем, противовоспалительном и нейротрофическом эффекте от введения СК. Введение СК в комбинации со специальным ферментом (Ad-NTN-TN) макакам-резус с моделированной болезнью Паркинсона приводило к улучшению паркинсонического поведения: уменьшению тремора и увеличению подвижности [7].

Также имеются свидетельства положительного эффекта от введения СК лабораторным животным с другими неврологическими и нейрохирургическими заболеваниями (спинальная травма, рассеянный склероз, острое нарушение мозгового кровообращения) [8].

Применение СК в кардиологии

Многочисленные исследования на грызунах и свиньях показали, что МСК могут заселять ткань сердца и дифференцироваться в ней. В 2001 г. Тома и соавт. показали, что человеческие МСК костномозгового происхождения, введенные в ткань сердца иммунодефицитных крыс, остаются там через 4 дня после введения и через некоторое время приобретают морфологию, не отличимую от исходных кардиомиоцитов. Однако количество обнаруженных в сердце МСК составило только 0,44 % от введенной дозы [9]. Quevedo и соавт. в модели хронической ишемической кардиомиопатии у свиней показали возможность аллоген-

ных МСК заселять и дифференцироваться в кардиомиоциты, гладкомышечные клетки и эндотелиоциты [10].

В последние годы был проведен ряд исследований на свиньях, овцах и собаках, которые оценивали эффект введения МСК на смоделированную в эксперименте острую (после инфаркта миокарда) и хроническую левожелудочковую недостаточность. В качестве способа доставки стволовых клеток использовались внутривенное введение, открытое хирургическое введение, интракоронарное введение, ретроградное венозное коронарное введение, трансэндокардиальная инфузия [11]. В ходе данных исследований были получены результаты, свидетельствующие, что терапия МСК улучшает функцию левого желудочка, уменьшает размеры постинфарктного рубца, увеличивает перфузию миокарда, при этом интрамиокардиальное введение МСК показало наилучшие результаты.

Успехи экспериментальных исследований привели к началу клинических испытаний МСК в лечении пациентов как с острым инфарктом миокарда, так и хронической ишемической кардиомиопатией.

Одним из первых Strauer в 2001 г. интракоронарно ввел стволовые клетки 46-летнему пациенту с острым инфарктом миокарда. В дальнейшем он продолжил вводить СК костного мозга пациентам с острым инфарктом миокарда и ИБС. Результатом стало улучшение функции сердца (фракция выброса увеличилась на 3–36 %, в среднем на 11,4 %) и уменьшение зоны инфаркта на 1–60 % (в среднем 34 %). Положительный эффект сохранялся в течение 3 лет и более [12].

Chen и соавт. исследовали эффект интракоронарного введения аутологических МСК костного мозга у пациентов с подострым инфарктом миокарда. Через 3 месяца после введения МСК у них отмечалось улучшение функции левого желудочка по сравнению с пациентами контрольной группы. Результаты были подтверждены инструментальными методами (вентрикулография, ПЭТ) [13]. Также было показано, что введение МСК было безопасным способом терапии.

Основываясь на экспериментальных данных, что введение МСК может стимулировать обратное ремоделирование в модели ишемической кардиомиопатии у свиней, Williams и соавт. провели клиническое исследование у пациентов с хронической ишемической кардиомиопатией. Оно показало, что интрамиокардиальное введение МСК приводило к обратному ремоделированию миокарда, улучшению локальной сократимости зоны постинфарктного рубца. Улучшение наблюдалось через 3 месяца после введения и сохранялось через 12 месяцев [14].

Применение СК в лечении аутоиммунных заболеваний

В ходе многочисленных экспериментальных и клинических исследований было показано, что пересаженные реципиенту СК далеко не всегда действуют «напрямую», попадая в пораженный орган и дифференцируясь в тканеспецифичном направлении. Зачастую терапевтический эффект связан с иммуномодулирующим/иммунодепрессивным и противовоспалительным действием на пораженный орган. Этот эффект и лежит в основе использования СК для лечения аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1 типа и др.), а также синдрома «трансплантат против хозяина».

Применение СК в эндокринологии

Основным объектом исследований стволовых клеток в эндокринологии является сахарный диабет 1 типа. Последние достижения биологии СК дают возможность применения трансплантационной терапии больным СД 1 типа с помощью метода генерирования функциональных панкреатических β -клеток. Некоторые ткани являются источником клеток-предшественников или СК, которые в случае успешного выделения и размножения в условиях *in vitro*, а затем дифференцировки для приобретения фенотипа β -клеток могут быть потенциальным источником ткани для трансплантации. Популяции СК можно получить также размножением тканевых СК из биоптатов поджелудочной железы, печени или костного мозга больного. Независимо от происхождения СК будут дифференцироваться в инсулин-продуцирующие клетки (ИПК), которые будут формировать инсулиноподобные структуры для пересадки пациентам с СД [15]. Одним из основных источников зрелых СК, способных к дифференцировке с образованием β -клеток, является ПЖ. Экспериментальными исследованиями было показано, что эпителий протоков ПЖ служит источником клеток, способных к неогенезу островков у взрослых животных при их повреждении, а также может являться источником нормального обновления островков в течение всей жизни [16]. В исследованиях на культуре тканей показана способность клеток протоков человека и мышей к дифференцировке с образованием ИПК. Предполагают, что СК костного мозга могут служить обновляемым источником инсулин-положительных клеток, имеющих в ряде тканей у мышей со стрептозотоциновым СД [17]. Возможно, что у больных СД 1 типа непрерывное обновление островков происходит за счет клеток собственного костного мозга. Однако вновь образованные β -клетки быстро разрушаются антителами. В то же время клетки костного мозга являются пер-

спективным источником аутологичных клеток, так как их биопсия не вызывает сложностей.

Показано, что клетки костного мозга *in vitro* и *in vivo* могут дифференцироваться с образованием клеток эндокринной части ПЖ, а также индуцировать регенерацию эндогенных островков у мышей со стрептозотоциновым СД [18].

Применение СК в гепатологии

В эксперименте было показано, что мезенхимальные СК могут дифференцироваться как в мезодермальные клеточные линии (остеобласты, хондробласты, адипоциты, миоциты и кардиомиоциты), так и в немезодермальные клетки, в том числе и гепатоциты [19]. Это свойство МСК было использовано в экспериментах на лабораторных животных с моделированным острым или хроническим поражением печени.

Также есть результаты первых клинических испытаний введения МСК пациентам с циррозом печени. Через 3, 6 и 12 месяцев после трансплантации МСК наблюдалось улучшение лабораторных показателей сыворотки крови (уровень альбумина, билирубина, АЛТ, АСТ, протромбиновый индекс) [20]. Однако требуются дальнейшие исследования для определения механизма действия МСК, необходимой дозы и способа введения, для изучения отдаленных последствий клеточной терапии.

Применение СК в травматологии и комбустиологии

Мезенхимальные стволовые клетки изолировались из костного мозга и дифференцировались в остеобласты в лабораторных условиях уже в 70–80-х гг. XX в. Дальнейшие исследования показали, что эти клетки могут также превращаться в лаборатории и в хондробласты, миобласты и адипобласты.

На сегодняшний день известны несколько направлений лечения травматологических заболеваний стволовыми клетками: артроз суставов, некроз головки бедра, переломы костей (ускорение консолидации перелома).

В комбустиологии СК могут стать альтернативой аутодермопластики в пластическом закрытии обширных ожоговых дефектов. Суспензия культивируемых клеток пациента или донора, или пласты кожи человека, выращенные вне организма и состоящие из кератиноцитов и/или фибробластов, получают в лабораторных условиях и могут быть использованы для лечения ожоговых больных. Помимо закрытия ожоговых кожных дефектов данная методика может применяться при лечении трофических язв, в косметологии, а также для тестирования медицинских и косметических препаратов при проведении испытаний внешних воздействий на кожу [1].

Несмотря на достижения в клеточной терапии различных заболеваний, все еще остается нерешенным ряд важных вопросов.

Использование постнатальных СК имеет ряд преимуществ перед использованием эмбриональных СК (они изложены выше). Однако у данной группы клеток есть и свои недостатки, нерешенные проблемы. Недостаточно изучены факторы дифференцировки постнатальных СК *in vitro*, их трудно получить в достаточном количестве для развития клинического эффекта после трансплантации. Кроме того, с возрастом их количество и терапевтический потенциал уменьшаются [21].

Также до сих пор остается неясным точный механизм действия введенных СК. Многие исследования показали возможность дифференцировки *in vitro* стволовых клеток в тканеспецифичном направлении. Однако в ряде работ указывается, что процент стволовых клеток, попавших в пораженный орган и дифференцировавшихся в «нужном» направлении, был очень невысок и не являлся достаточным для реального терапевтического эффекта. С другой стороны, в некоторых исследованиях говорится об иммуномодулирующем и противовоспалительном эффекте пересаженных СК [22]. Требуется дальнейшие исследования для раскрытия истинного механизма действия введенных СК.

Еще одним важным нерешенным аспектом являются побочные эффекты введения СК, в частности, риск онкогенеза. Некоторые исследователи высказывали предположение о возможной злокачественной трансформации стволовых клеток в процессе деления ввиду хромосомных aberrаций и делеций [23]. В связи с этим необходимо изучение отдаленных последствий (годы) введения СК для решения вопроса о безопасности клеточной терапии.

Также есть сообщения о возможной передаче вирусов (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса и др.) от донора к реципиенту при аллогенной трансплантации. Поэтому необходимо проведение скрининга на данные вирусы как донора, так и реципиента с целью профилактики инфекционных осложнений.

Заключение

1. К настоящему времени накоплен значительный опыт как экспериментального, так и клинического использования СК с терапевтической целью при заболеваниях сердечно-сосудистой, нервной систем, эндокринных, аутоиммунных заболеваниях, болезнях опорно-двигательного аппарата, органов пищеварения и др.

2. Все еще остаются многие нерешенные вопросы относительно оптимального источника получения СК, необходимости предифференцировки *in vitro*, оптимальных путей, доз и кратности введения, создания микроокружения с введением цитокинов и ростовых факторов, контроля за пролиферацией и дифференцировкой СК для предотвращения канцерогенеза.

3. Поэтому дальнейшая оптимизация методик выделения, культивирования, способов введения СК, исследование их в организме реципиента и механизмов терапевтических эффектов является актуальным и перспективным направлением в клеточной трансплантологии и регенеративной медицине.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мезен Н. И. Стволовые клетки : учеб.-метод. пособие / Н. И. Мезен, З. Б. Квачева, Л. М. Сычик. — 2-е изд., доп. — Минск: БГМУ, 2014. — 62 с.
2. Perry, A. R. The history of bone marrow transplantation / A. R. Perry, D. C. Linch // Blood Rev. — 1996. — № 10. — P. 215–219.
3. Appelbaum, F. R. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome / F. R. Appelbaum, H. J. Deeg // Leuk Res. — 2000. — № 24(8). — P. 653–663.
4. Зуева, Е. Е. Стволовые клетки: некоторые биологические особенности и терапевтические возможности / Е. Е. Зуева, А. В. Куртова, Л. С. Комарова // Гематология. — 2005. — Т. 6. — С. 705–724.
5. The preventive and therapeutic effects of intravenous human adipose-derived stem cells in Alzheimer's disease mice / S. Kim [et al.] // PLoSOne. — 2012. — № 7. — P. 457–462.
6. Systemic treatment with adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorates clinical and pathological features in the amyotrophic lateral sclerosis murine model / S. Marconi [et al.] // Neuroscience. — 2013. — № 248. — P. 333–343.
7. Recovery of behavioral symptoms in hemi-parkinsonian rhesus monkeys through combined gene and stem cell therapy / Y. Zhou [et al.] // Cytotherapy. — 2013. — № 15. — P. 467–480.
8. Changl, K. A. Therapeutic potential of human adipose-derived stem cells in neurological disorders / K. A. Changl, L. Jun-Ho, S. Yoo-Hun // J Pharmacol Sci. — 2014. — № 126. — P. 293–301.
9. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart / C. Toma [et al.] // Circulation. — 2002. — № 105. — P. 93–98.
10. Allogeneic mesenchymal stem cells restore cardiac function in chronic ischemic cardiomyopathy via trilineage differentiating capacity / H. C. Quevedo [et al.] // Proc Natl Acad Sci. — 2009. — № 106. — P. 14022–14027.
11. Percutaneous transvenous cellular cardiomyoplasty: novel non-surgical approach for myocardial cell transplantation / C. A. Thompson [et al.] // J Am Coll Cardiol. — 2003. — № 41. — P. 1964–1971.
12. Strauer, B. 10 years of intracoronary and intramyocardial bone marrow stem cell therapy of the heart / B. Strauer, S. Gustav // Am J Cardiol. — 2011. — Vol. 58, № 11. — P. 1095–1104.
13. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction / S. L. Chen [et al.] // Am J Cardiol. — 2004. — № 94. — P. 92–95.
14. Intramyocardial stem cell injection in patients with ischemic cardiomyopathy: functional recovery and reverse remodeling / A. R. Williams [et al.] // Circ Res. — 2011. — № 108. — P. 792–796.
15. Burns, C. J. Stem cell therapy for diabetes: do we need to make beta cells / C. J. Burns, S. J. Persaud, P. M. Jones // J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 183. — P. 437–443.
16. Clonal identification of multipotent precursors from adult mouse pancreas that generate neural and pancreatic lineages / R. M. Seaberg [et al.] // Nat. Biotechnol. — 2004. — Vol. 22. — P. 1115–1124.
17. Extrapancreatic insulin-producing cells in multiple organs in diabetes / H. Kojima [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101. — P. 2458–2463.
18. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration / D. Hess [et al.] // Nat. Biotechnol. — 2003. — Vol. 21. — P. 763–770.
19. Tocci, A. Mesenchymal stem cell: use and perspectives / A. Tocci, L. Forte // Hematol J. — 2003. — Vol. 4. — P. 92–96.
20. Phase I trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis / M. Mohamadnejad [et al.] // Arch. Iran. Med. — 2007. — № 10(4). — P. 459–466.
21. Стволовые клетки. Перспективы их применения в медицине / З. Б. Квачева [и др.] // Медицинский журнал. — 2005. — № 4. — С. 4–6.
22. Transplantation of mesenchymal stem cells for the treatment of liver diseases, is there enough evidence? / P. H. Meier [et al.] // Stem Cell Research. — 2013. — № 11. — P. 1348–1364.
23. Spontaneous transformation of cultured mouse bone marrow-derived stromal cells / Y. F. Zhou [et al.] // Cancer Res. — 2006 — № 66 (22). — P. 10849–10854.

УДК 618.14-002-036.12

**ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ КАК ПРИЧИНА НАРУШЕНИЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН***Ю. А. Лызикова***Гомельский государственный медицинский университет**

В обзоре изложена основная роль хронического эндометрита в генезе нарушений репродуктивной функции женщин. Выявлены этиологические факторы риска развития и пусковой механизм хронических воспалительных процессов в эндометрии, особенности патогенеза и клиники хронического эндометрита. Показана значимость диагностики хронических эндометритов иммуногистохимическим методом, целесообразность иммуногистохимического исследования для оценки рецепторной экспрессии и выраженности локального иммунитета в эндометрии, необходимость определения белка фертильности альфа-2-микроглобулина (АМГФ) для прогнозирования репродуктивных нарушений.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, рецепторная экспрессия, альфа-2-микроглобулин.

**CHRONIC ENDOMETRITIS AS A CAUSE OF DISORDERS
OF THE FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION***Yu. A. Lyzikova***Gomel State Medical University**

The review deals with the main role of chronic endometritis in the genesis of disorders of the female reproductive function and reveals the etiologic risk factors for the development and starting mechanism of chronic inflammatory processes in the endometrium, features of the pathogenesis and clinical picture of chronic endometritis. The work shows the importance of diagnosis of chronic endometritis with immunohistochemical method, reasonability of immunohistochemical research for the assessment of receptor expression and expressiveness of local immunity in the endometrium, the necessity of detection of fertility alpha-2-microglobulin (AMGF) protein for prediction of reproductive disorders.

Key words: chronic endometritis, infertility, receptor expression, alpha-2-microglobulin.

Введение

Хронический эндометрит — клинко-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфо-функциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки.

Распространенность хронического эндометрита среди женского населения окончательно не изучена и колеблется, по различным данным, от 0,8 до 70 % [1]. По данным А. В. Шуршалиной, доля больных с клиническими проявлениями хронического эндометрита не превышает 3,3 %, однако частота заболевания зависит от характера нозологической патологии: так, хронический эндометрит обнаруживается в 72 % гистологических образцов биоптата эндометрия у женщин с инфекциями, передаваемыми половым путем, в 68 % — у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием [2].

Следует отметить, что 97,6 % всех случаев хронического эндометрита приходится на возрастной интервал от 26 до 35 лет, который является наиболее важным в реализации репродуктивной функции [3].

Известно, что факторами риска хронического эндометрита в современных условиях являются раннее начало половой жизни, инфицирование генитального тракта, длительное использование внутриматочной контрацепции, инвазивные вмешательства в полости матки, такие как гистероскопия, диагностические выскабливания, экстракорпоральное оплодотворение, аспирационная биопсия эндометрия, гистеросальпингография. Особую роль играют внутриматочные вмешательства, выполненные на фоне недиагностированной инфекции, что может привести к нарушению защитных барьеров генитального тракта, усугубляя течение хронического воспалительного процесса в эндометрии. Наряду с вышеперечисленными причинами отмечается возможность первичной хронизации инфекционного процесса [4].

Цель работы

Оценить по данным публикаций значение хронического эндометрита в генезе нарушений репродуктивной функции женщин, определить механизмы их формирования.

Этиология. Наиболее традиционное мнение указывает на ведущую роль в этиологии хронического эндометрита инфекционного фактора. Однако нельзя исключить гипердиагности-

ку данной патологии, так как трудно избежать попадания в пробу эндометрия содержимого эндцервикса при трансцервикальном заборе, что приводит к ложноположительным результатам. Также вызывает интерес низкая конкордантность влагалищных микробов с внутриматочными культурами: только в 30 % случаев одни и те же виды микроорганизмов были найдены и во влагалище, и в полости матки, в то время как в 20 % случаев определенные виды бактерий были выделены лишь из эндометрия [5].

Существует мнение, что присутствие микроорганизмов в полости матки не обязательно имеет этиологическое и диагностическое значение. Некоторые авторы в своих работах указывают на то, что слизистая оболочка матки не может быть стерильна. Считается, что на эндометрий непрерывно происходит воздействие восходящей инфекции из нижних отделов полового тракта, а во время менструации осуществляется физиологическая защита эндометрия от микроорганизмов. Такая точка зрения предполагает наличие микроорганизмов в эндометрии почти у всех женщин. Однако в некоторых случаях данный механизм может оказаться недостаточным для защиты слизистой оболочки матки от патогенов, в результате чего, возможно, происходит развитие хронического воспалительного процесса в эндометрии [6].

Несомненно, большую роль в этом играют иммунные факторы. Существует предположение, что развитие воспалительного процесса зависит от состояния иммунной системы макроорганизма, а это может быть определено генетической предрасположенностью и наличием факторов риска.

По данным В. А. Колмык и соавт., у пациенток с хроническим эндометритом иммуногистохимическая методика позволила диагностировать бактериально-вирусную инфекцию. Во всех случаях были обнаружены анаэробы: *Clostridium Coccoides*, *Propionibacterium freudenreihii* и вирус простого герпеса. Таким образом, в ходе исследования определена смешанная анаэробная бактериально-вирусная этиология хронического эндометрита. Возможно, с этим связан тот факт, что почти в 70 % случаев применение рутинных методов диагностики не позволяет выявить возбудителя [7]. Некоторые клиницисты вовсе не придают значения роли инфекционных агентов в развитии заболевания, поскольку в большинстве случаев этиология хронического эндометрита остается неизвестной, и тогда его называют неспецифическим хроническим эндометритом. Именно с неспецифическим эндометритом чаще всего связывают бесплодие, невынашивание беременности и преждевременные роды.

Патогенез. Особенностью патогенеза хронического эндометрита является волнообраз-

ный, прогрессирующий характер патологического процесса. Хронический воспалительный процесс в эндометрии сопровождается образованием воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов, расположенных вокруг желез и кровеносных сосудов, отмечается очаговый фиброз стромы, склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия. В очагах воспаления наблюдается выраженная пролиферация моноцитов, которые, достигнув экстравакуляриальных тканей, трансформируются в макрофаги. В очаге воспаления макрофаги продуцируют цитокины (IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α), которые активируют лимфоциты и факторы, стимулирующие клеточную пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, эндотелиоцитов, тромбоцитов, секретируют ферменты (кислые фосфатазы — гидролазы, липазы, эстеразы; нейтральные протеазы — эластазы, коллагеназы), разрушающие и изменяющие структуру экстрацеллюлярного матрикса [8].

В своем исследовании С. D. Pietro сравнил профиль экспрессии 25 генов, кодирующих белки, участвующие в воспалительной реакции во время «окна имплантации». Результаты показали, что у пациенток с хроническим эндометритом значительно изменена экспрессия генов, кодирующих провоспалительные цитокины, факторы роста и процессы апоптоза [8].

По данным Н. А. Гомболевской и соавт., хронический эндометрит может быть представлен 3 вариантами: полный симптомокомплекс, неполная форма с очаговой или рассеянной инфильтрацией стромы лимфоцитами и плазматитами, неполная форма с фиброзированием стромы эндометрия. При всех формах хронического эндометрита, по данным авторов, повышается экспрессия мРНК генов IL-1B, IL-6, IL-8, IL-12A, TNF α , IL-10, TLR9, LIF, VEGFA. В то же время, отмечается дисбаланс соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, поэтому авторы рекомендуют выделять индексы отношения экспрессии генов IL-1B/IL2, IL10/FoxP3, TLR 9/IL2R. Так, хронический эндометрит со склерозированием сосудов и фиброзом стромы характеризуется повышением экспрессии целого ряда маркеров, в то время как уровень других, например, FoxP3 (скурфин), α -цепь рецептора IL2 остается неизменным. Чувствительность и специфичность данного метода диагностики составляет 93,3 % [9].

Важную роль в патогенезе хронического эндометрита играет эндогенная интоксикация бактериальным эндотоксином грамотрицательных микроорганизмов, который в зоне воспаления активирует генерацию активных форм кислорода и способствует развитию окислительного стресса, ведущего к гиперпродукции свобод-

ных радикалов и деструкции мембран, нарушению функции антиоксидантной защиты. В условиях прогрессирования патологического процесса нарастают явления эндотоксикоза, происходит повреждение сосудистой эпителиальной поверхности, что является одной из основных причин нарушения продукции и соотношения простаглицина и тромбосана, приводящее к тромбозам [10].

В некоторых работах обсуждается роль эффекторов иммунной системы — рецепторов Toll-like (TLRs) в половых органах, которые поддерживают механизмы врожденной противомикробной резистентности в эндометрии, препятствуя микробной колонизации слизистой оболочки матки. Так, у человека выделено 11 типов TLRs, каждый из них отличается по специфичности к различным лигандам микробных клеток и может отвечать на широкий спектр протеинов бактерий, грибов, паразитов и вирусов [11].

Существует мнение, что врожденные иммунные реакции против патогенов в эндометрии осуществляются за счет активации TLRs 2–4 и 9 типов. Т. Hirata и соавторы показали, что уровень экспрессии этих четырех типов TLRs (2, 3, 4, 9) меняется в разные фазы менструального цикла: высокий уровень экспрессии имеет место в перименструальном периоде и низкий уровень — в перивуляторном. Возможно, повышенная экспрессия TLRs перед менструацией является защитным механизмом, и наоборот, в перивуляторном периоде низкая экспрессия TLRs может предотвратить неблагоприятный воспалительный ответ в эндометрии.

При хроническом воспалительном процессе в эндометрии нарушается образование TLRs, что приводит к недостаточной активации эффекторов иммунной системы и неэффективной защитной реакции эндометрия [11].

По данным Н. А. Гомболевской, у пациенток с хроническим эндометритом, склонных к прогрессирующему фиброзу, механизм заболевания начинается с активации TLR9. Так, у пациенток с хроническим эндометритом авторами отмечено повышение экспрессии TLR 2, TLR 9 в 2,6 и 9 раз соответственно. Возможно, противоречивость данных связана с взятием образцов эндометрия в различные дни фазы менструального цикла [9].

У пациенток с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом отмечается снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, резкое снижение уровня всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, $p \leq 0,001$) в сравнении с аналогичными показателями у здоровых женщин. Полученные результаты свидетельствуют о тяжести заболевания, высокой вероятности хронизации процесса и возможном рецидивировании. Специфические антитела играют значительную роль в нейтрализации виру-

сов на этапе проникновения их через входные ворота до фиксации на клетках-мишенях (IgG, IgM) или при первичном попадании их на эпителий слизистых (IgA). Антитела обеспечивают защиту от реинфекции. Отмечается угнетение гуморального звена иммунитета по трем классам иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) у женщин с репродуктивными нарушениями при наличии хронического эндометрита в сравнении с группой здоровых женщин и женщин без хронического эндометрита. Можно предположить, что у пациенток с хроническим воспалительным процессом в эндометрии не срабатывает защитная функция секреторного IgA, что приводит к персистенции возбудителя в эндометрии [12].

Воздействие половых стероидов на эндометрий в норме и при хроническом воспалительном процессе. Морфологические изменения в составных компонентах эндометрия в норме на протяжении менструального цикла проходят под воздействием эстрогенов и прогестерона. Эстрадиол — наиболее активный эстроген, связываясь с α -рецепторами эстрадиола, вызывает увеличение толщины эндометриальной ткани. Кроме этого, эстрадиол обеспечивает повышение чувствительности ткани к прогестерону, индуцируя экспрессию рецепторов к прогестерону, поскольку для эффектов прогестерона необходимо предшествующее или одновременное воздействие эстрогенов на эндометрий. Эпителиальные клетки эндометрия эстрогенчувствительные, но они пролиферируют не в результате прямого действия эстрадиола. Эстрогены действуют на стромальные клетки, способствуя синтезу ростовых факторов эпителиальных клеток, что приводит к увеличению синтеза ДНК и размножению соседних клеток эпителия. В противоположность пролиферативному эффекту эстрогена действие прогестерона способствует дифференцировке эндометрия. Он может ингибировать и оказывать действие, противоположное пролиферативному эффекту эстрогенов на функциональный слой. Наиболее значимый результат действия прогестерона в эндометрии — дифференцировка ткани эндометрия, инактивация эстрадиола через стромальные рецепторы к прогестерону, обеспечение подготовки эндометрия к имплантации эмбриона. Продукция и секреция богатых гликогеном субстанций эпителиальными клетками также индуцируется прогестероном [13].

Сосуды функционального слоя эндометрия обладают исключительной чувствительностью к стероидным половым гормонам, этого свойства лишены сосуды базального слоя, они не подвергаются циклическим изменениям. Полноценное развитие эндометрия и его изменения в течение менструального цикла является важным для наступления беременности. Проду-

цируемый эпителиоцитами эндометриальных желез белок гликоделин, антигенно идентичный $\alpha 2$ -микроглобулину фертильности (АМГФ), является мощным иммуносупрессором, защищающим хориальный мешок и эмбрион от иммунного ответа материнского организма.

АМГФ — димерный гликопротеин, молекулярная масса которого варьирует от 42 до 56 кД. Появляется АМГФ в глубоких базальных железах эндометрия на 5-й день после овуляции и на 10-й постовуляторный день его концентрация увеличивается за счет синтеза всеми железами эндометрия и маточных труб. АМГФ присутствует в эпителии маточных труб, секреторном эндометрии, децидуальной оболочке плаценты, является биохимическим показателем функционального состояния эндометрия, обладает иммуносупрессорной активностью, обеспечивает локальное подавление иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион. Кроме этого, АМГФ ингибирует активность естественных киллеров и Т-клеток, повышает продукцию ИЛ-6 эпителиальными клетками секреторного эндометрия, в высокой концентрации подавляет иммунный ответ матери на развивающийся эмбрион и тормозит развитие стрессовой реакции материнского организма. Количество белка возрастает во время формирования имплантационного «окна» и сохраняется высоким до наступления менструации, после чего экспрессия белка временно прекращается. В пролиферативной фазе белок в ткани эндометрия не обнаруживается. Синтез АМГФ минимальный в перивуляторный период, резко усиливается в периимплантационный период и сохраняется на высоком уровне в случае наступления беременности.

Концентрация белка гликоделина в менструальной крови напрямую зависит от уровня прогестерона в крови женщины во вторую фазу менструального цикла и ЛГ в перивуляторном периоде.

Любой патологический процесс, нарушающий функциональное состояние эндометрия, сопровождается снижением выработки фертильных факторов с нарушением адаптивных свойств организма и приводит к расстройству процессов имплантации и плацентации, отсутствию наступления беременности в спонтанных циклах и циклах лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий.

При хронических воспалительных процессах в эндометрии нарушается структурная перестройка, что проявляется снижением синтеза АМГФ. Часто у пациенток с хроническим эндометритом наблюдается нормальная концентрация прогестерона во вторую фазу цикла в крови и неполноценная фаза секреции из-за нарушения рецепторной экспрессии к прогестерону. Для нормальной

функции яичников характерным является уровень АМГФ, равный 16–64 мкг/мл, для недостаточности лютеиновой фазы — от 2 до 12 мкг/мл, для ановуляции — менее 2 мкг/мл [15].

При хроническом эндометрите из-за повреждения рецепторного аппарата и отсутствия адекватных секреторных преобразований эндометриальных желез наблюдается уменьшение секреторной активности. Как известно, рецепторная структура эндометрия является отражением его функциональных особенностей как во время менструального цикла, так и при реализации процессов репродукции. В частности, было доказано, что во время менструального цикла решающую роль играет не столько абсолютное содержание стероидных гормонов, сколько количество функционально полноценных рецепторов, которое определяет нормальное развитие эндометрия, необходимое для успешной имплантации и наступления беременности. Одним из характерных признаков хронического эндометрита является снижение чувствительности его рецепторов к действию половых гормонов и неполноценность циклических превращений даже при удовлетворительном синтезе эстрогенов и прогестерона [17].

Следует отметить, что при хроническом эндометрите рецепторы к стероидным гормонам были исследованы лишь в небольшом числе работ. Е. М. Демидова с соавторами (1991) установила, что для данной патологии характерно повышение концентрации рецепторов стероидных гормонов в эндометрии, на основании чего сделано предположение, что данные изменения могут способствовать в дальнейшем прерыванию беременности даже при нормальной секреторной трансформации эндометрия. По данным других авторов, при хроническом эндометрите происходит снижение уровня рецепторов прогестерона, что приводит к нарушению репродуктивной функции [18].

По данным В. К. Таболовой, хронический воспалительный процесс в железистых и стромальных клетках функционального слоя эндометрия способствует снижению экспрессии рецепторов прогестерона и в меньшей степени — рецепторов эстрогена. В результате этого изменяются биохимическая активность клеток эндометрия, межклеточные взаимодействия, что приводит к нарушению адгезии бластоцисты [8].

Следует отметить, что в ряде исследований не выявлены изменения уровня экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрогену у пациенток с хроническим эндометритом.

По данным Е. Л. Казачкова, у пациенток с хроническим эндометритом расстройство рецептивности эндометрия включает повреждение поверхностного эпителия слизистой оболочки матки, нарушение созревания пинопо-

дий к моменту «окна имплантации», снижение экспрессии лейкоимингибирующего фактора (LIF). Так, авторы наблюдали увеличение экспрессии эстрогеновых рецепторов в эпителии и клетках стромы и уменьшение экспрессии прогестероновых рецепторов. Соотношение прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в группе пациенток с хроническим эндометритом было 1,6 в клетках стромы, в то время как для нормальной имплантации необходимо значение данного показателя от 2 до 4. При хроническом эндометрите уровень экспрессии LIF был резко снижен ($-0,95 \pm 1,3$ балла). Выявленные закономерности свидетельствуют, что хронический эндометрит сопровождается почти четырехкратным снижением LIF, что указывает на значительное угнетение рецептивности эндометрия и может приводить к неудачной имплантации [19]. Кроме LIF одним из важнейших факторов регуляции адгезии и инвазии эмбриона признан VEGF-A (сосудистый эндотелиальный фактор роста), который участвует в регуляции толерантности иммунной системы матери путем смещения Th-1 иммунной реакции в сторону Th-2. В своих исследованиях Н. А. Гомболевская и соавторы, напротив, указывают на повышение экспрессии LIF и VEGF-A [9]. Противоречивость полученных данных может быть связана с различными морфологическими изменениями при хроническом эндометрите, что требует изменить подходы к клинико-морфологической классификации данной патологии.

Несмотря на то, что хронический эндометрит ассоциирован с нарушением рецептивности эндометрия, спорными остаются данные об эффективности, виде, дозировке и способах введения гормональных препаратов у пациенток с хроническим эндометритом. Считается, что при наиболее часто встречающемся пероральном пути применения эстрогенов для обеспечения высокого уровня этого гормона в сосудах, снабжающих матку, рекомендуют назначать высокие дозы препарата, что увеличивает риск возникновения осложнений. Однако сложно учитывать время введения эстрогена при хроническом эндометрите, так как улучшающие ростовые возможности эндометрия препарат может спровоцировать активацию воспалительной реакции и очаговую гиперплазию ткани. Таким образом, данная сторона проблемы нарушения репродукции при хроническом эндометрите требует более глубокого изучения и осмысления, что позволит найти адекватные варианты коррекции нарушений репродуктивной функции у женщин.

Роль хронического эндометрита в репродуктивных потерях. Эндометрий содержит большое число иммунокомпетентных клеток, что имеет большое значение для иммуно-

логического диалога между эндометрием и плодным яйцом, создания оптимальных условий для имплантации и плацентации. Самая многочисленная популяция среди лейкоцитов — большие гранулярные лимфоциты — CD56 клетки. В фазу пролиферации доля CD56 составляет 8 % от всех клеток эндометрия, а в секреторную фазу — 60–70 %. В норме NK-клетки под воздействием прогестерона мигрируют в эндометрий и при физиологической беременности экспрессируют рецепторы, которые связываются с молекулами локуса HLA-G. Такое взаимодействие обеспечивает подавление цитотоксической активности NK-клеток [20]. Локализованные в ткани эндометрия NK-клетки продуцируют IFN- γ (интерферон- γ), необходимый для ремоделирования сосудов при беременности на локальном уровне. Предполагают, что продуцируемый во время беременности прогестерон связывается с рецепторами T-клеток CD8, что приводит к выработке прогестерониндуцированного блокирующего фактора (PIBF), который, воздействуя на NK, реализует иммунный ответ матери, направленный на эмбрион, в сторону менее активных NK-больших гранулярных лимфоцитов, несущих маркеры CD56, CD16. Иммунный ответ матери в норме реализуется через Th2, который продуцирует регуляторные цитокины (интерлейкины IL-3, IL-4, IL-10, IL-13) [21]. При хроническом аутоиммунном эндометрите изменяется иммунорегуляторный индекс за счет уменьшения цитотоксических T-лимфоцитов, повышения количества T-хелперов, что приводит к преобладанию иммунной реакции Th-1 типа.

Поскольку большинство исследователей выявило снижение количества рецепторов к прогестерону при хроническом эндометрите, у данной категории пациенток происходит уменьшение количества цитотоксических T-лимфоцитов, что приводит к снижению продукции PIBF, при этом количество активированных NK увеличивается. В этих условиях в иммунном ответе матери участвуют лимфокинактированные киллеры (LAK), несущие маркеры CD56, CD16, происходит активация эмбриотоксического ответа Th1 с продукцией провоспалительных цитокинов (IL1, IL6, TNF- α). Повышение содержания провоспалительных цитокинов сопровождается активацией протромбиназы с образованием гематом, тромбозов, нарастает расстройство микроциркуляции в зоне воспаления, что и приводит к прерыванию беременности. Если прерывания не происходит, то в дальнейшем наблюдается развитие плацентарной недостаточности. Увеличение количества субпопуляции иммунокомпетентных клеток CD56, CD16 в «лимфоидных фолликулах» базального и функционального слоев эндометрия при хро-

ническом эндометрите является одним из механизмов, приводящих к самопроизвольному аборту эмбриона (плода), имеющего нормальный набор хромосом, за счет увеличения эмбриотоксических цитокинов.

Клиника. Клинические проявления хронического эндометрита отображают глубину структурных и функциональных изменений в ткани и зависят от этиологического фактора, длительности заболевания и наличия сопутствующей патологии матки.

Хронический эндометрит может проявляться самыми разнообразными клиническими симптомами, такими как: обильные или скудными менструации, аномальные маточные кровотечения, синдром тазовой боли, бесплодие, диспареуния, невынашивание беременности. В том случае, если хронический эндометрит сочетается с простой гиперплазией, железисто-фиброзными полипами эндометрия, в клинической картине ведущими симптомами становятся нарушения менструальной функции, кровотечения по типу метроррагии [22].

Учитывая особенности течения хронического эндометрита с преобладанием стертых форм заболевания, в последнее время все чаще основным клиническим признаком является нарушение репродуктивной функции в виде бесплодия, включая неэффективность ЭКО и привычное невынашивание беременности.

Ряд авторов считает, что наиболее информативными клиническими проявлениями хронического эндометрита являются циклические маточные кровотечения и наличие стойкого болевого синдрома, которые диагностируются в 94 и 56 % случаев [23].

Диагностика хронического эндометрита. Актуальными являются вопросы усовершенствования диагностики хронического эндометрита. Данная патология рассматривается как клинико-морфологический синдром с обязательным присутствием плазматических клеток, стромального отека и воспалительных лимфоидных инфильтратов, комплексом морфофункциональных изменений эндометрия, приводящих к нарушению его циклической трансформации и рецептивности.

Иммунногистохимическое исследование является «золотым стандартом» диагностики хронического эндометрита. На 7–10-й день менструального цикла из полости матки производится забор материала путем аспирационной биопсии в амбулаторных условиях. Одним из критериев хронического эндометрита является определение иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих маркеры активации и маркеры натуральных киллеров, что позволяет оценить степень выраженности воспалительного процесса, а по динамике изменения изучаемых па-

раметров оценить эффективность проводимой терапии. В эндометрии определяются лимфоциты, экспрессирующие маркеры CD56+, CD16+, HLA-DR(II)+, CD138+, CD4+, CD8+, иммунорегуляторный индекс, изменения рецепторной экспрессии эстрогеновых рецепторов и рецепторов прогестерона в эндометрии. Функциональная активность эндометрия определяется количеством специфического белка фертильности иммуноферментным методом [23].

В настоящее время дискутируется диагностическая значимость одного из маркеров хронического эндометрита — повышение концентрации плазматических клеток в эндометрии. Например, по данным А.В. Шуршалиной, иммуногистохимическая детекция плазматических клеток с помощью маркера CD138 позволяет выявить их в 100 % случаев у пациенток с хроническим эндометритом. Bayer-Garner и соавторы также обнаружили плазматические клетки у пациенток с хроническим эндометритом в 100 % случаях, в то время как у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями плазматические клетки обнаружены не были. Однако S. Achilles и соавторы выявили плазматические клетки у 48,3 % здоровых фертильных женщин, у которых полностью отсутствовали клинические проявления хронического эндометрита и лабораторно подтвержденные ИППП. L. Adegboyeга и соавторы провели исследование прогностической ценности обнаружения эозинофилов в диагностике хронического эндометрита. Авторы исследовали биоптаты эндометрия 422 пациенток и обнаружили эозинофилы в биоптате у 72,5 % пациенток. Во всех биоптатах, содержащих эозинофилы, продемонстрировано наличие CD138 — маркера плазматических клеток. Полученные авторами результаты позволяют предположить, что присутствие в биоптатах эндометрия эозинофилов может свидетельствовать о наличии хронического эндометрита [8, 24].

Одним из основных методов диагностики хронического эндометрита считается гистероскопия. Однако Е. Г. Кобаидзе отмечает, что использование только гистероскопических критериев может привести к гипердиагностике. Так, при проведении гистероскопии 2190 женщинам хронический эндометрит был заподозрен у 438 из них (20 %), при этом гистологически заболевание подтверждено у 388 (17,7 %). Некоторые авторы считают, что специфических макроскопических изменений со стороны эндометрия при хроническом эндометрите не отмечается [8].

Критериями морфологической диагностики хронического эндометрита являются: наличие лимфоидных инфильтратов, присутствие в строме плазматических клеток, наличие очагового фибрирования стромы эндометрия. Счи-

тается, что одним из информативных методов диагностики является детекция плазматических клеток с помощью маркера CD138. Однако описаны случаи, когда плазматические клетки выявляются у здоровых фертильных женщин при отсутствии клинических проявлений эндометрита. Несмотря на противоречивость результатов исследований, большинство патоморфологов при выявлении плазматических клеток в строме трактуют это как хронический эндометрит. Следовательно, актуальными являются исследования, направленные на разработку морфологических критериев хронического эндометрита.

Таким образом, существующая потребность совершенствования диагностических алгоритмов хронического эндометрита обусловлена противоречивостью результатов эндоскопических и патоморфологических методов обследования.

Антибактериальная терапия. Отдавая приоритет эмпирической антибактериальной терапии, ряд исследователей считают ее назначение оправданным даже при стерильных посевах эндометрия и отдельных клинических проявлениях заболевания. Однако интенсивная антибактериальная терапия, усугубляющая вагинальный дисбиоз, приводит к новым репродуктивным потерям. Подобные микробиологические параллели, обозначающие причиной персистирующей эндометриальной инфекции условно-патогенную микрофлору, подтверждаются серией научных работ [25].

Бессистемная терапия предопределяет стертое, бессимптомное и затяжное течение воспалительных заболеваний органов малого таза, в частности, эндометрита, каждая попытка лечения которого сопровождается новой волной иммунологических расстройств, способствуя дальнейшей хронизации процесса, удлинению сроков выздоровления и укорочению периодов ремиссии. Исходя из этого требует дальнейшего исследования разработка методов лечения хронического эндометрита, включающих различные подходы, направленные на элиминацию возбудителя и коррекцию иммунологических и гормональных нарушений.

Заключение

Хронический эндометрит и вызванные им морфофункциональные нарушения являются одной из причин бесплодия, невынашивания беременности, а также плацентарной недостаточности. Анализ научных публикаций показал существование большого разнообразия методов диагностики, что свидетельствует об отсутствии единого подхода к диагностике данной патологии.

Таким образом, в настоящее время остаются актуальными вопросы совершенствования методов диагностики хронического эндометрита, позволяющих верифицировать диагноз, избегая повторных вхождений в полость

матки, методов профилактики хронического эндометрита после внутриматочных вмешательств. Актуальным также является поиск новых технологий лечения хронического эндометрита, прегравидарной подготовки у женщин с морфофункциональными нарушениями эндометрия, которые позволят снизить частоту нарушений репродуктивной функции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Здановский, В. М. Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий у бесплодных пациенток с патологией эндометрия / В. М. Здановский, Н. Б. Буравченко // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — № 2. — С. 39–42.
2. Гомболевская, Н. А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита (обзор литературы) / Н. А. Гомболевская, Л. А. Марченко // Проблемы репродукции. — 2012. — Т. 18, № 1. — С. 42–46.
3. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E. B. Jonson-Macananny [et al.] // Fertile&Sterile. — 2010. — № 93. — P. 437–441.
4. Lebovitz, O. Treating patients with «thin» endometrium — an ongoing challenge / O. Lebovitz, R. Orvieto // Gynecologic Endocrinology. — 2014. — Vol. 30, № 6. — P. 409–414.
5. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E. B. Jonson-Macananny [et al.] // Fertile&Sterile. — 2010. — № 93. — P. 437–441.
6. Состояние основных звеньев иммунной системы у женщин с репродуктивными нарушениями на фоне хронического эндометрита и при его отсутствии / И. Н. Данусевич [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — № 3(85), Ч. 2. — С. 72–74.
7. Роль специфической иммуногистохимической методики в диагностике хронического эндометрита / В. А. Колмык [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. — 2015. — № 1(49). — С. 34–37.
8. Таболова, В. К. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфо-функциональные и молекулярно-генетические особенности / В. К. Таболова, И. Е. Корнеева // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 10. — С. 17–22.
9. Оценка экспрессии мРНК генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите / Н. А. Гомболевская [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 11. — С. 35–40.
10. Бурлев, В. А. Циклический ангиогенез зупоического эндометрия / В. А. Бурлев, Н. А. Ильяслова, О. Л. Шишканова // Проблемы репродукции. — 2006. — № 66. — С. 22–30.
11. Морфофункциональная характеристика рецептивности слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите / Е. Л. Казачков [и др.] // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. — 2013. — № 25. — С. 127–131.
12. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J. C. Kasius [et al.] // Fertile&Sterile. — 2011. — № 96 (6). — P. 145–146.
13. Мальцева, Л. И. Хронический эндометрит и тазовая боль / Л. И. Мальцева, Г. Р. Смолина, Е. Ю. Юпатов // Акушерство. Гинекология. Репродукция. — 2012. — Т. 6, № 3. — С. 23–27.
14. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения / И. А. Кузнецова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2015. — № 5. — С. 42–49.
15. α2-микроглобулин фертильности (гликоделин) как маркер функциональной активности эндометрия / М. Н. Болтовская [и др.] // Проблемы репродукции. — 2000. — № 6. — С. 20–24.
16. Морфофункциональная характеристика нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е. Л. Казачков [и др.] // Архив патологии. — 2014. — № 3. — С. 53–58.
17. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО / Л. Д. Ниаури [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 9. — С. 44–49.
18. Цаганова, Л. В. Роль хронического эндометрита в генезе бесплодия / Л. В. Цаганова, И. В. Кабулова, И. А. Золоева // Кубанский научный медицинский вестник. — 2014. — № 4(146). — С. 131–136.
19. Хронический эндометрит, эндокринная функция яичников и рецептивность эндометрия: есть ли связь? / Е. Л. Казачков [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. — 2014. — № 5. — С. 20–23.

20. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом / В. А. Лебедев, В. М. Машков, И. А. Клиндухов // Трудный пациент. — 2012. — Т. 10, № 5. — С. 38–43.

21. Локальная лимфотропная иммунотерапия как новый подход к лечению хронического эндометрита / И. В. Ярема [и др.] // Вестник лимфологии. — 2013. — № 4. — С. 18–24.

22. Polisseni, F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients / F. Polisseni, E. Vambirra, A. Camargos // Gynecologic obstetric investigations. — 2003. — № 55. — P. 205–210.

23. Romero, R. Can endometrial infection explain implantation failure, spontaneous abortion and preterm birth after in vitro fertilization? / R. Romero, J. Espinoza, M. Mazor // Fertility & Sterility. — 2004. — № 84. — P. 799–804.

24. Kawai, T. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity / T. Kawai, S. Akira // Immunity. — 2011. — № 34. — P. 637–650.

25. Дубницкая, Л. В. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения / Л. В. Дубницкая, Т. А. Назаренко // Consilium medicum. — 2007. — № 9. — С. 45–52.

Поступила 22.05.2015

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.212.3:616.5-006

ТИПОЛОГИЯ ДЕФЕКТОВ НАРУЖНОГО НОСА С УТРАТОЙ ХРЯЩА У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ КОЖИ

С. А. Иванов¹, Л. А. Платошкина¹, Н. М. Тризна²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, г. Минск

Цель: обосновать необходимость дифференцировать определенные типы дефектов с утратой хряща нижней трети носа.

Материал и методы. В исследования включен 121 пациент со злокачественными новообразованиями наружного носа, которым было проведено радикальное хирургическое лечение с одномоментной пластикой дефекта нижней трети носа. Утрата хряща наблюдалась у 35 (28,9 %) пациентов. Различные способы пластического замещения использовались для устранения дефектов кожи, двухслойных (кожа + хрящ) и сквозных дефектов.

Результаты. Наиболее сложным в техническом отношении было замещение незамкнутых сквозных дефектов, что обусловлено необходимостью восстановления внутренней и наружной эпителиальных выстилок, хрящевого слоя, моделирования контура ноздри. Наибольшее количество специфических осложнений зарегистрировано при устранении сквозных незамкнутых изъянов.

Заключение. Среди дефектов наружного носа с утратой хряща можно выделить сквозные и «двухслойные» с утратой наружной кожи и хряща, сквозные замкнутые и незамкнутые. Это определяет методику и технику пластического замещения дефекта и прогнозируемый риск специфических осложнений.

Ключевые слова: наружный нос, утрата хряща, замещение дефектов, дефекты кожи, сквозные дефекты.

THE TYPOLOGY OF EXTERNAL NOSE DEFECTS WITH LOSS OF THE CARTILAGE IN PATIENTS WITH SKIN TUMORS

S. A. Ivanov¹, L. A. Platoshkina¹, N. M. Trizna²

¹Gomel State Medical University

N. N. Alexandrov National Cancer Center
of Belarus for Oncology and Medical Radiology, Minsk

Objective: to substantiate the necessity to differentiate certain types of nasal defects with loss of the lower third nose cartilage.

Material and methods. 121 patients with malignant neoplasm's of the external nose having undergone radical surgery with single-step plastics of the lower third nose defect were included into the study. 35 of them (28.9 %) had cartilage loss. We used different reconstructive techniques to remove the skin defects, two-layer (skin + cartilage) and full-thickness defects.

Results. From the technical point of view the most difficult was to remove unclosed full-thickness defects. The necessity was caused by the reconstruction of external and internal epithelial linings, missing cartilage and modeling of the nostril contour. Most of specific complications were revealed while removing the unclosed full-thickness defects.

Conclusion. Full-thickness and two-layer (skin + cartilage) defects can be singled out among defects with loss of cartilage. In addition we divide full-thickness defects into defects with closed and unclosed contours. The suggested classification determines reconstructive methods and techniques and the predicted risk of complications.

Key words: external nose, cartilage loss, defect repair, skin defects, full-thickness defect.

Введение

Наружный нос (НН) является центром лицевого рельефа и в значительной степени определяет индивидуальный облик и эстетическое восприятие человека [1–4]. Анатомическая область имеет сложное строение и рельеф с наличием наружной и внутренней эпителиальной выстилки, хрящевого и костного остова, двух естественных отверстий. Хирургическое лечение рака кожи предполагает удаление участка тканей с отступлением в стороны от края опухоли по 0,5–2,0 см, при непосредственном контакте новообразования с экстрадермальными структурами (фасции, мышцы, хрящ, кость и др.) выполняется их резекция en block [1–6]. Такие вмешательства приводят к образованию изъязнов, которые даже при размере 1,5–2 см требуют пластического замещения [1–6].

Существует большое число способов устранения изъязнов НН. Хирургическая тактика при устранении дефектов НН базируется на общепринятой классификации отделов носа [1–4]. Выделяют следующие субъединицы: кончик носа, два крыла носа, мягкотканые треугольники, спинка носа, два боковых ската, корень носа [1–4]. Это подразделение ориентировано на устранение изъязнов только наружной кожи определенной локализации и размера или сквозных дефектов [1–6]. Другие критерии учитывают задачи, решаемые при реконструкции частей носа. Например, пластическое замещение дефекта (ПЗД) в области носового отверстия требует восстановления клапанной функции и контура ноздри [7, 9]. Поскольку НН состоит из анатомически и функционально разнородных слоев ткани, при ПЗД возникает задача формирования пластического материала с включением соответствующих типов тканей: наружная кожа, хрящевой остов, кожа преддверия носа [8]. Это существенным образом влияет на хирургическую технику.

При устранении однотипных дефектов обычно характерен специфический спектр осложнений. Авторы научных публикаций по этой теме упоминают гематомы, воспаление, некроз кожного лоскута, некроз хрящевого трансплантата, контрактуры рубца, «провисание» крыла носа, валикообразное утолщение ножки лоскута [1, 3, 5, 6, 9]. Гематома и септическое воспаление раны не являются специфичными и могут осложнять любое вмешательство. Остальные обычно являются неудачей при решении задачи, преследуемой при устранении конкретного типа дефекта.

Мы полагаем, что указанная классификация не учитывает некоторые варианты изъязнов, требующие особой тактики при замещении. Речь идет о случаях утраты наружного покрова и хрящевых структур с сохранением кожи преддверия («двухслойные» дефекты). Могут образовываться также сквозные дефекты с замкнутым и незамкнутым контуром.

Цель исследования

Обосновать необходимость дифференцировать определенные типы дефектов с утратой хряща нижней трети носа.

Материал и методы

Исследование проведено на базе Гомельского областного клинического онкологического диспансера (ГОКОД). В течение 2009–2014 гг. выполнено 121 хирургическое вмешательство на тканях нижней трети носа с пластическим замещением дефекта. Мужчин было 48, женщин — 73. Средний возраст — $67,8 \pm 11,0$ года. Показания к операции: рак кожи носа — 112, меланома кожи носа — 2, пострезекционные и постлучевые дефекты — 7. Выполнялось удаление опухоли в соответствии с принятыми в РБ Алгоритмами диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями (Приказ МЗ РБ № 258 от 11.03.2012 г.) с одномоментным ПЗД.

Проведено исследование пропорционального распределения дефектов по количеству утраченных слоев, сопоставлена частота использования однотипных способов замещения и частота послеоперационных осложнений при различных вариантах дефектов. Определение статистической значимости производилось с использованием непараметрического критерия Chi square, критерий значимости (p) — 0,05.

Результаты и обсуждение

Эпителиальные опухоли кожи в большинстве наблюдений выявляются в I–II стадии, размер редко превышает 2–2,5 см [10]. Длина и ширина дефекта обычно соответствуют 1–2 субъединицам НН, то есть 3–4 см. При удалении опухоли кожи дефект обычно ограничен кожей и подкожной клетчаткой, но при инвазии опухоли дополнительно резецируют хрящевые структуры и кожу преддверия. В нашем материале доля дефектов по числу утраченных слоев распределилась в следующей пропорции:

- дефекты только кожного слоя — 84 (69,4 %);
- сквозные дефекты с утратой хряща — 18 (14,9 %);
- дефекты кожи и хрящевых структур («двухслойный») — 17 (14,0 %);
- дефект кожи наружной поверхности и преддверия (сквозной) — 2 (1,6 %).

Наибольший удельный вес составляют изъязны только покровных тканей НН — 69,4 % (рисунки 1 и 2). Такие дефекты были устранены ротацией кожно-фасциальных (КФЛ) или кожно-подкожных (КПЛ) лоскутов из соседних анатомических областей. При утрате кожи менее 1,5–2 субъединиц пластический материал формировали из покровов щеки или спинки корня носа. Дефекты более 1,5–2 субъединиц устраняли тканями из области лба.



Рисунок 1 — Дефект кожи кончика и спинки носа без утраты экстрадермальных структур



Рисунок 2 — Дефект кожи крыла и мягкотканого треугольника носа

В то же время почти треть вмешательств (30,6 %) привела к утрате двух или трех слоев НН. Примерно в равной мере представлены дефекты всех слоев — 16,6 % и «двухслойные» (наружная кожа или кожа преддверия носа + хрящ) — 14,0 %. Таким образом, дефекты кожи и хряща НН встречаются достаточно часто — 29 % и требуют при этом более сложных методик ПЗД с восстановлением нескольких разнородных слоев.

Задача устранения дефектов кожи — восстановление целостности покрова [1–4, 6]. Основные проблемы: получение достаточного количества донорской кожи, минимальные изменения в донорской зоне [1–4]. При наличии сквозного дефекта дополнительно требуется восстановление кожи преддверия и хрящевого остова [1–4]. Основные проблемы: несоответствие толщины субъединицы после ПЗД, дополнительная травма в донорской зоне, методика трансплантации хряща [1–4]. Если утрачена только наружная кожа и хрящ, упрощается получение достаточной площади донорской кожи и методика трансплантации хряща, легче воссоздать естественную толщину субъединицы.

Мы сопоставили частоту использования определенных хирургических техник для устранения дефектов с утратой одинакового числа слоев. В нашем материале применялись следующие варианты ПЗД:

- транспозиция КПЛ или КФЛ — 89 операций;

- транспозиция КПЛ или КФЛ с формированием дубликатуры концевого отдела (способ Йозефа, 1931) — 5;

- транспозиция КПЛ или КФЛ с одновременной трансплантацией фрагмента хряща (КПЛ/КФЛ + X) — 12;

- формирование органотипического материала с двусторонней эпителиальной выстилкой и включением фрагмента хряща (ОМ + X) — 9;

- формирование органотипического материала с двусторонней эпителиальной выстилкой без включения фрагмента хряща (ОМ) — 5;

- трансплантация полнослойного фрагмента аурикулы (ПФА) — 1.

Мы проанализировали преимущественное использование однотипных способов реконструкции при дефектах различной глубины. Результаты представлены в таблице 1.

Как следует из данных таблицы 1, КПЛ или КФЛ использовались для устранения 83 из 84 изолированных дефектов кожи наружной поверхности и преддверия носа — 98,8 %, а также для устранения 6 из 17 (35,3 %) «двухслойных» дефектов. Различие по этому критерию статистически значимое, $p < 0,001$, то есть дефекты только кожи и «двухслойные» требовали различного подхода при ПЗД. Один случай использования КПЛ + X для кожного дефекта объясняется желанием избежать седловидной деформации после резекции значительного фрагмента мягких тканей.

Таблица 1 — Способы реконструкции при дефектах носа различной глубины

Способ реконструкции	Тип дефекта		
	кожа, n = 84	кожа + хрящ, n = 17	сквозной, n = 20
КПЛ, КФЛ	83	6	—
Способ Йозефа	—	—	5
КПЛ/КФЛ + X	1	11	—
ОМ + X	—	—	9
ОМ	—	—	5
ПФА	—	—	1

Хирургические методики, основанные на формировании пластического материала с двухсторонней эпителиальной выстилкой (ОМ + Х, ОМ, способ Йозефа, трансплантация ПФА), применялись только при устранении сквозных дефектов — 15 из 15 операций (100 %). При замещении «двухслойных» изъянов (рисунок 3) перечисленные способы не применялись ни разу. Различие по этому критерию статистически значимое, $p < 0,0001$. Использование трансплантации хряща, в том числе в составе ПФА имело место при устранении 11 из 17 «двухслойных» дефектов (64,7 %) и 10 из 20 сквозных (50,0 %), различие по этому критерию статистически не значимо, $p > 0,5$. Таким образом, тактика в отношении сквозных и «двухслойных» дефектов отличалась не восстановлением утраченного хрящевого остова, а необходимостью формирования наружной и внутренней эпителиальной выстилки. Эта оперативная техника является достаточно трудоемкой и может служить аргументом для отнесения «двухслойных» и сквозных изъянов к разным типам.

В нашем материале наблюдались следующие специфические осложнения ПЗД НН: парциальный некроз кожного лоскута — 11, некроз РАДТ в составе ОПМ — 1, некроз полнослойного или хрящевого трансплантата — 2, контрактура рубца с укорочением крыла носа — 9, «провисание» крыла носа — 4. Образование валикообразного утолщения ножки КППЛ не было предметом сравнения, так как является

планируемым состоянием после транспозиции лобного лоскута и сравнительно легко корригируется. В таблице 2 представлено распределение осложнений при восстановлении различных типов дефектов.

Некроз хрящевого трансплантата наблюдался только при соответствующих операциях (2 наблюдения из 21, 9,5 %); частота этого осложнения в целом соответствует литературным данным [6]. Частота некроза кожи при устранении сквозных дефектов выше (4 из 20, 20,0 %), чем изъянов только кожи (6 из 84, 7,1 %) и «двухслойных» дефектов (1 из 17, 5,9 %), $p < 0,05$.

Деформация крыла носа вследствие контрактуры или провисания встречалась реже всего при устранении изолированных кожных дефектов (5 из 84, 6,0 %). ПЗД «двухслойных» изъянов привело к деформации крыла носа в 2 наблюдениях из 17 (11,8 %). При устранении сквозных изъянов частота этих осложнений значительно выше — 6 из 20 (30,0 %), $p < 0,05$.

В онкологической клинике приходится иметь дело со сквозными дефектами двух типов, отличие которых имеет важное прикладное значение. Первый вариант — полнослойный изъян замкнутой формы (рисунок 4). Он образуется, если при удалении опухоли удается сохранить контур наружного отверстия носа. Второй вариант — полнослойный незамкнутый дефект, при котором утрачен край ноздри в области кончика и (или) крыла носа (рисунок 5).



Рисунок 3 — Дефект наружной кожи и крыльчатого хряща («двухслойный»)



Рисунок 4 — Сквозной замкнутый дефект нижней трети носа



Рисунок 5 — Сквозной незамкнутый дефект нижней трети носа

Таблица 2 — Структура осложнений при устранении различных дефектов носа

Осложнение	Тип дефекта		
	кожа, n = 84	кожа + хрящ, n = 17	сквозной, n = 20
Некроз кожного лоскута	6	1	4
Некроз хрящевого трансплантата	—	—	2
Укорочение крыла носа	5	1	3
Провисание крыла носа	—	1	3
Некроз РАДТ	—	—	1

Наиболее существенное отличие вариантов — наличие или отсутствие элемента свободного края ноздри. Восстановление этой структуры является наиболее сложным в техническом отношении, так как требуется смоделировать рельеф и толщину, создать ровный контур, при этом избежать критической ишемии тканей. Порой при замещении незамкнутого дефекта приходится прибегать к формированию пластического материала избыточного размера, уповая на последующую хирургическую редукцию и ремоделирование в один или несколько этапов. Кроме того, замкнутый дефект можно устранять лоскутом с односторонней (только наружной) эпителиальной выстилкой. Рана со стороны преддверия заживает вторичным натяжением. Замкнутый контур дефекта образует при этом своего рода каркас, предупреждающий развитие деформации при формировании рубца. При восстановлении незамкнутого дефекта риск контрактуры или пролапса крыла носа выше. В нашем материале среди 20 сквозных дефектов присутствуют 8 замкнутых и 12 незамкнутых, соответственно, 40 и 60 %. Число наблюдений не является достаточным для полноценного сравнения. Однако следует отметить, что после ПЗД замкнутой формы ни разу не наблюдалось деформации крыла носа, а при устранении незамкнутых изъянов это осложнение развилось у 6 из 12 пациентов. Мы считаем приведенные аргументы достаточными для дифференциации сквозных дефектов носа на замкнутые и незамкнутые.

Выделение упомянутых дефектов используется при хирургическом лечении опухолей кожи в ГОКОД. Возможная область применения — ПЗД после травматических повреждений носа.

Заключение

Среди дефектов НН с утратой хряща можно выделить сквозные и «двухслойные» с утратой наружной кожи и хряща, сквозные замкнутые и незамкнутые. Это определяет методику и технику ПЗД и прогнозируемый риск специфических осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Singh, D. J. Aesthetic Considerations in Nasal Reconstruction and the Role of Modified Nasal Subunits / D. J. Singh, S. P. Bartlett. — *Plast and ReconstrSurg.* — 2003. — № 2. — P. 639–648.
2. Shaye, D. A. Advances in Nasal Reconstruction / D. A. Shaye, J. M. Sykes, Ji-Eon Kim. — *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery.* — 2011. — № 19. — P. 251–256.
3. Thornton, J. F. Nasal Reconstruction: An Overview and Nuances / J. F. Thornton, J. R. Griffin, F. C. Constantine. — *Semin-PlastSurg.* — 2008. — № 22. — P. 257–268.
4. Park, S. S. Nasal Reconstruction in the 21st Century — A Contemporary Review / S. S. Park. — *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology.* — 2008. — № 1. — P. 1–9.
5. Clinical Outcome of Cutaneous Flaps Versus Full-Thickness Skin Grafts After Mohs Surgery on the Nose / M. A. Jacobs [et al.]. — *DermatolSurg.* — 2010. — № 36. — P. 23–30.
6. Jewett, B. S. Repair of Small Nasal Defects / B. S. Jewett. — *Facial PlastSurgClin N Am.* — 2005. — № 13. — P. 283–299.
7. Weerda, H. Reconstructive Facial Plastic Surgery: A Problem-Solving Manual / H. Weerda. — Germany: Thieme, 2001. — P. 26–27.
8. Giele, H. Oxford Specialist Handbook in Surgery: Plastic and reconstructive surgery / G. Henk, O. Cassel. — England: Oxford University Press, 2008. — P. 305–339.
9. Singh, D. Nasal Reconstruction: Aesthetic and Functional Considerations for Alar Defects / D. J. Singh, S. P. Bartlett. — *Facial Plastic Surgery*, 2003. — Vol. 19, № 1. — P. 19–27.
10. Skin Cancer of the nose: Options for Reconstruction / C. C. Conte [et al.] // *Journal of Surgical Oncology.* — 1988. — № 38. — P. 1–7.

Поступила 23.02.2015

УДК 616.711.6-007.43-08-036.22

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОДНОУРОВНЕВЫХ ГРЫЖ ПОЯСНИЧНЫХ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ

М. В. Олизарович, В. Я. Латышева

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: анализ эпидемиологических данных и неврологических нарушений при одноуровневых грыжах поясничных межпозвонковых дисков (МПД) без сопутствующих факторов компрессии корешка.

Материал и методы. Проведен опрос, изучена медицинская документация и протоколы томографических исследований 150 пациентов с одноуровневой грыжей поясничных МПД, оперированных в нейрохирургическом отделении учреждения «Гомельская областная клиническая больница» в 2011–2012 гг.

Заключение. Среди пациентов с одноуровневой грыжей поясничных МПД незначительно преобладали мужчины (78 человек — 52,0 %). Двигательный дефицит отмечался у 10,0 % пациентов. Превалировал парез сгибателей стопы (6,0 %). Нарушение функции тазовых органов было редким неврологическим расстройством (2,0 %).

Ключевые слова: грыжа межпозвонкового диска, поясничная радикулопатия.

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF A SINGLE-LEVEL LUMBAR INTERVERTEBRAL DISC HERNIATION

M. V. Olizarovich, V. Ya. Latysheva

Gomel State Medical University

The aim of this study was to analyze epidemiological data and neurological disorders in single-level lumbar intervertebral disc herniation without confounding factors of root compression.

Material and methods. 150 patients with single-level lumbar intervertebral disc herniation operated in the Neurosurgical Department of Gomel Regional Clinical Hospital over 2011–2012 were interviewed, and their medical records and protocols of tomographic studies were studied.

Conclusion. The patients with single-level lumbar intervertebral disc herniation males were mostly men (78 people — 52.0 %). 10.0 % of the patients detected motor deficits. Of them, paresis of the flexor muscles of the foot prevailed (6.0 %). Impaired function of pelvic organs was a rare neurological disorder (2.0 %).

Key words: intervertebral disc herniation, lumbar radiculopathy.

Введение

Изучение эпидемиологии грыж поясничных МПД позволило ряду авторов установить зависимость их формирования от пола и возраста, при этом признается связь с возрастом в развитии и их формировании при остеохондрозе позвоночника [1, 2]. Анализ результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) поясничного отдела позвоночника выявил снижение интенсивности сигнала от диска с увеличением возраста, что свидетельствует о дегенерации пульпозного ядра [3]. При этом показано, что дистрофические изменения в дисках могут определяться даже в возрасте от 3 до 10 лет [4].

Установлены гендерные зависимости при остеохондрозе позвоночника. При анализе 600 протоколов аутопсий обнаружено, что дегенеративные изменения МПД у мужчин определялись в более раннем возрасте и были более выражены по сравнению с таковыми у женщин [5].

На фоне остеохондроза позвоночника чаще всего грыжа на поясничном уровне формируется в возрастной группе 41–50 лет, что обусловлено влиянием биологических свойств диска в этом возрасте [6].

Таким образом, изучение особенностей эпидемиологии и клинической картины дискогенных поясничных радикулопатий позволит проводить, в том числе, и хирургическое лечение пациента с учетом гендерного и возрастного факторов.

Цель исследования

Анализ эпидемиологических данных и неврологических нарушений при одноуровневых грыжах поясничных МПД без сопутствующих факторов компрессии корешка.

Материалы и методы

Методика исследования включала опрос пациентов и оценку клинических данных с

учетом результатов нейровизуализации поясничного отдела позвоночника при компьютерной рентгеновской томографии (КТ) и МРТ.

Объектом исследования была группа пациентов с диагностированной одноуровневой грыжей МПД без сопутствующих иных факторов компрессии спинномозгового корешка на поясничном уровне.

Проведен опрос, изучена медицинская документация и протоколы томографических исследований 150 пациентов, лечившихся в нейрохирургическом отделении учреждения «Гомельская областная клиническая больница» в 2011–2012 гг.

Проанализированы следующие показатели: поло-возрастная структура пациентов, социальный статус, тип физической нагрузки и особенности неврологического статуса.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием статистической компьютерной программы «Statistica», 11.0 («StatSoft», США). Данные обрабатывались с помощью непараметрических методов исследования. Для сравнения показателей использовали критерий Манна-Уитни. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Учитывались также абсолютные числа и относительные величины в процентах.

Результаты и обсуждение

Эпидемиология исследованной группы

Полученные нами данные по поло-возрастному составу представлены в таблице 1.

Как следует из данных таблицы 1, среди пациентов обследованной группы с грыжей поясничных межпозвоночных дисков преобладали мужчины — 78 (52,0 %) человек (чел.), преимущественно лица трудоспособного возраста — от 30 до 59 лет (134 чел. — 89,3 %).

Таблица 1 — Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст, лет	Количество пациентов, n = 150	%	Пол			
			женский	%	мужской	%
20–29	8	5,3	3	2,0	5	3,3
30–39	47	31,3	24	16,0	23	15,3
40–49	45	30,1	25	16,7	20	13,3
50–59	42	28,0	16	10,6	26	17,3
60 и старше	8	5,3	4	2,7	4	2,7
Всего	150	100,0	72	48,0	78	52,0

У пациентов в анамнезе установлены заболевания: желудочно-кишечного тракта (19 случаев — 12,7 %), сердечно-сосудистой системы (14 — 9,3 %), женских половых органов (4 — 2,7 %), опорно-двигательного аппарата, почек, нервной системы и органов чувств (по 2 чел. — 1,3 %), органов дыхания и эндокринопатии (по 1 случаю — 0,6 %).

Городских пациентов было больше (114 чел. — 76,0 %), чем сельских (36 чел. — 24,0 %), $p < 0,05$.

При анализе характера трудовой деятельности выявлено, что преимущественно интеллектуальная и «сидячая» работа была у 44 (29,3 %) чел., тяжелым физическим трудом в обследованной группе занимались 40 (26,7 %), легким и умеренным физическим трудом — 49 (32,7 %) пациентов, не работали (на пенсии или безработные) — 17 (11,3 %) чел.

В данной группе 71 (47,3 %) пациент поступил в стационар с открытым листком нетрудоспособности, у 9 (6,0 %) чел. непрерывный срок временной нетрудоспособности превышал 2 мес., что свидетельствовало о значительных трудопотерях среди работающих.

Анализ клинических данных

В данной группе пациентов болевые ощущения в поясничном отделе позвоночника беспокоили 149 (99,3 %) чел., при этом на постоянный характер боли указали 65 (43,3 %) обследованных. Непостоянные боли, возникающие преимущественно при физической нагрузке, отмечали 34 (22,7 %) чел., только при сидении — 18 (12,0 %), при ходьбе — 29 (19,3 %), в положении лежа — 4 (2,7 %) пациента. У некоторых обследо-

ванных усугубление болевого синдрома было обусловлено воздействием всех этих факторов, но, при этом, боль не носила постоянный характер.

На боли в одной конечности указали 144 (96,0 %) чел., у 6 (4,0 %) — болевые ощущения были в обеих нижних конечностях. На постоянный характер боли в ногах указали 112 (74,7 %) чел. Непостоянные корешковые боли, возникающие преимущественно при ходьбе, отмечали 27 (18,0 %) чел., при сидении — 10 (6,7 %), возникающие только при физической нагрузке, беспокоили 1 (0,6 %) чел.

Характер болевых ощущений в нижней конечности был следующим: тянущие — у 62 (41,3 %) обследованных, ноющие — у 59 (39,3 %), стреляющие — у 36 (24,0 %), жгучие — у 12 (8,3 %), колющие, сжимающие, соответственно, у 10 (6,7 %) чел., крутящие — 9 (6,0 %) чел., режущие — у 6 (4,0 %). Боль усиливалась при кашле и чихании у 70 (46,7 %) чел. У некоторых пациентов различные типы болей сочетались.

Длительность болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника до операции представлена в таблице 2.

При анализе установлено преобладание пациентов со сроком болей в поясничном отделе позвоночника до операции от 6 мес. до 1 года (40 чел. — 26,7 %), $p < 0,05$.

Показатели длительности болевого синдрома с иррадиацией в ногу у обследованных пациентов представлены в таблице 3.

Данные таблицы 3 свидетельствуют о преобладании пациентов со сроком корешковых болей до операции от 1 до 3 мес. (59 чел. — 39,3 %), $p < 0,05$.

Таблица 2 — Длительность болей в поясничном отделе позвоночника

Число пациентов	Длительность поясничных болей до операции					
	3–6 мес.	6 мес.–1 год	1–3 года	3–5 лет	5–10 лет	более 10 лет
150 чел.	22	40	31	28	16	13
100 %	14,7	26,7	20,6	18,7	10,7	8,6

Таблица 3 — Длительность болей, иррадиирующих в ногу, до операции

Число пациентов	Длительность корешковых болей до операции							
	до 1 мес.	1–3 мес.	3–6 мес.	6 мес.–1 год	1–3 года	3–5 лет	5–10 лет	более 10 лет
150 вел.	21	59	32	16	10	6	3	3
100 %	14,0	39,3	21,3	10,7	6,7	4,0	2,0	2,0

Клинические маркеры болевого синдрома

Объективным фактором оценки болевого синдрома в нижней конечности у данной категории пациентов выступали симптомы натяжения и как наиболее показательный — симптом Ласега. Частота его встречаемости в зависимости от степени выраженности составила: слабо выраженный — 2 чел. (1,3 %), умеренно выраженный — 116 чел. (77,4 %), резко выраженный — 12 чел. (8,0 %).

Отсутствовал симптом Ласега в незначительном числе случаев — у 2 (1,3 %) чел., что, по-видимому, обусловлено особенностью расположения нервного корешка в зоне дискордикулярного конфликта.

Характеристика неврологических расстройств

Диагноз устанавливали согласно классификации, разработанной в Белорусском НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии с учетом статистической классификации МКБ 10-го пересмотра [7].

Наиболее значимым неврологическим расстройством было снижение силы в различных мышечных группах на нижней конечности, что отражало степень компрессии корешка выпавшим пульпозным ядром и факт вовлечения в дискорадикулярный конфликт одной из корешковых артерий. Величина и особенности зоны кровоснабжения данной артерии обуславливали степень и распространенность поражения мышц.

Основные проявления нарушений локомоторной функции представлены на рисунке 1.

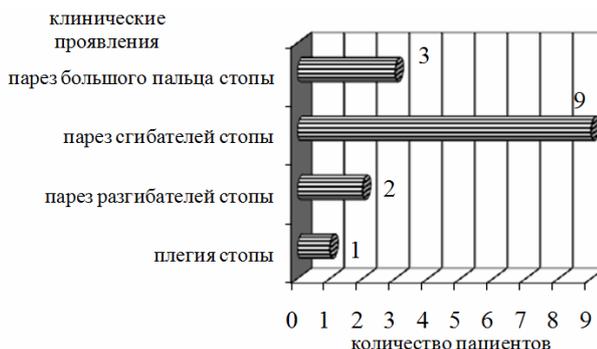


Рисунок 1 — Клинические проявления двигательных нарушений

Согласно полученным данным, при грыже поясничных МПД двигательный дефицит отмечался у 15 (10,0 %) пациентов. Наиболее часто диагностирован парез сгибателей стопы (9 чел. — 6,0 %). В подавляющем большинстве случаев снижение мышечной силы ног не установлено (135 чел. — 90,0 %). Поражение сгибателей стопы превалировало над разгибателями (9 случаев против 2), $p < 0,05$.

Нами оценена зависимость развития мышечной слабости от локализации грыжевого выпячивания, что представлено в таблице 4.

Таблица 4 — Слабость мышечных групп в зависимости от уровня выпадения грыжи МПД

Уровень	Слабость мышечной группы					
	разгибатели стопы		сгибатели стопы		мышцы большого пальца стопы	
	n	%	n	%	n	%
L _{IV} -L _V	0	0	8	88,9	2	66,6
L _V -S _I	3	100	1	11,1	1	33,3
Всего	3	100	9	100	3	100

Следует отметить, что все случаи (3 чел.) пареза разгибателей стопы определялись при грыже на уровне L_V-S_I. Установлено значимое превалирование локализации грыжи на уровне L_{IV}-L_V при клинической картине пареза сгибателей стопы (8 чел. — 88,9 %), $p < 0,05$.

Оценка функции тазовых органов проведена нами по нарушению мочеиспускания как наиболее чувствительного и достоверного симптома тазовых нарушений. Задержка мочи определялась в тех случаях, когда пациент не мог помочиться без катетера. Учащение фиксировали при частоте актов мочеиспускания более 6 раз в сутки.

В исследованной группе отмечены 2 случая (1,3 %) учащенного мочеиспускания у женщин при грыже на уровне L_{II}-L_{III} и L_V-S_I. Диагностирован один случай (0,6 %) задержки мочи у мужчины в возрасте 50 лет со срединно-боковой грыжей межпозвоночного диска L_{IV}-L_V слева.

Нарушение болевой чувствительности определяли по изменению восприятия укола. В данной группе гипалгезия и анальгезия выявлялась у 89 (59,3 %) пациентов, гипералгезия — у 3 (2,0 %), у 58 (38,7 %) чел. чувствительность была сохранена.

Рефлекторная сфера изучена по изменению коленного и ахиллового рефлексов. В контрольной группе снижение рефлексов было у 99 (66,0 %) чел., арефлексия — у 6 (4,0 %), повышение — у 8 (5,3 %) пациентов.

В исследованной группе диагностированы: дискогенная радикулопатия L₃ — 2 (1,3 %) случая, дискогенная радикулопатия L₄ — 29 (19,3 %), радикулопатия L₅ — 49 (32,7 %), S₁ — 51 (34,1 %) случая, односторонняя бирадикулопатия L₄,L₅ — у 2 (1,3 %) пациентов, односторонняя бирадикулопатия L₅,S₁ — у 3 (2,0 %), двусторонняя радикулопатия S₁ — в 2 (1,3 %) случаях, радикулоишемия L₄-L₅ — в 9 (6,0 %), радикулоишемия L₅-S₁ — в 3 (2,0 %) случаях.

Характеристика данных, полученных при КТ и МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника

Оценку уровня поражения поясничного отдела позвоночника проводили по данным КТ и МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Локализация позвоночно-двигательного сегмента, подвергавшегося оперативному лечению, представлена в таблице 5.

Таблица 5 — Уровни хирургического вмешательства у пациентов

Локализация процесса	Число случаев	
	n	%
L _{II} -L _{III}	1	0,6
L _{III} -L _{IV}	2	1,3
L _{IV} -L _V	69	46,1
L _V -S _I	74	49,3
L _V -L _{VI}	4	2,7
Всего	150	100

Как следует из данных таблицы, наиболее часто поражение межпозвоночного диска встречалось на уровне L_V-S_I (74 чел. — 49,3 %). Редким оказалось поражение диска на уровне L_{II}-L_{III} (1 чел. — 0,6 %).

Выводы

1. Среди пациентов обследованной группы преобладали мужчины (78 человек — 52,0 %). По возрасту — лица трудоспособного возраста от 30 до 59 лет (134 чел. — 89,3 %).

2. Выраженность симптома натяжения (Ласега) как маркера корешкового болевого синдрома и степени компрессии корешка в 77,4 % была умеренной.

3. Установлено преобладание пациентов со сроком корешковых болей до операции от 1 до 3 мес (39,3 %).

4. Двигательный дефицит отмечался у обследованных в 10,0 % случаев, парез сгибателей стопы — в 6,0 %.

5. Выявлено значимое превалирование локализации грыжи на уровне L_{IV}-L_V при клинической картине пареза сгибателей стопы (88,9 %).

6. Нарушение функции тазовых органов при одноуровневой грыже поясничного межпозвоночного диска было редким неврологическим расстройством (2,0 %).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Маркин, С. П. Современный взгляд на проблему боли в позвоночнике / С. П. Маркин // Рос. мед. журн. — 2009. — № 11. — С. 15–19.
2. Парфенов, В. А. Диагноз и лечение при острых болях в нижней части спины / В. А. Парфенов // Рос. мед. журн. — 2007. — № 4. — С. 17–21.
3. Battie, M. C. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences / M. C. Battie, T. Videman, E. Parent // Spine. — 2004. — № 29. — P. 2679–2690.
4. Boos, N. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs / N. Boos [et al.] // Spine. — 2002. — № 27. — P. 631–2644.
5. Miller, J. A. Lumbar disc degeneration: correlation with age, sex, and spine level in 600 autopsy specimens / J. A. Miller, C. Schmatz, A. B. Schultz // Spine. — 1988. — № 13. — С. 173–178.
6. Кушнирук, П. И. Клинико-эпидемиологический анализ группы пациентов с хирургически верифицированными грыжами межпозвоночных дисков на поясничном уровне / П. И. Кушнирук, В. Г. Медведев, В. Ю. Тихаев // Журн. «Вопр. нейрохир. им. Н. Н. Бурденко». — 2011. — № 1. — С. 34–37.
7. Антонов, И. П. Классификация заболеваний периферической нервной системы / И. П. Антонов // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова. — 1985. — № 4. — С. 481–487.

Поступила 16.02.2015

УДК 616-053.3:577.175.52

«КАТЕХОЛАМИНОВЫЙ ВСПЛЕСК» И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Л. Н. Шейбак

Гродненский государственный медицинский университет

Приведены результаты собственных исследований сыворотки пуповинной крови по обеспеченности предшественниками и метаболитами катехоламинов у доношенных и недоношенных новорожденных детей, а также в зависимости от способа родоразрешения и использования амниотомии. Показано, что контроль содержания ароматических аминокислот фенилаланина и тирозина, а также метаболитов катехоламинов в сыворотке крови позволяет прогнозировать и своевременно назначать кардиотоническую терапию.

Ключевые слова: катехоламины, новорожденный, пуповинная кровь.

«CATECHOLAMINE SPLASH» AND ITS SIGNIFICANCE FOR NEWBORNS

L. N. Sheybak

Grodno State Medical University

The article presents the results of our own study on provision of cord blood serum with precursors and metabolites of catecholamines in term and preterm newborns, and depending on the way of delivery and the use of amniotomy. It has been shown that monitoring over the content of aromatic amino acids of phenylalanine and tyrosine, and also catecholamine metabolites in the blood serum makes it possible to predict and promptly prescribe cardiotonic therapy.

Key words: catecholamines, newborn, umbilical cord blood.

Переход ребенка от внутриутробного существования к самостоятельной жизни и приспособление к условиям новой среды обитания имеют решающее значение для здоровья человека в последующие периоды жизнедеятельности. Целый ряд хронических заболеваний и патологических состояний нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой и кроветворной систем имеют своей основой морфофункциональные нарушения, возникшие во время адаптации и напряженного функционирования после рождения [1, 6, 21].

В зависимости от ряда причин у детей в раннем неонатальном периоде могут наблюдаться неадекватно низкая или чрезмерно высокая функциональная активность, недостаточно координированные реакции, повышенная истощаемость функций и срывы адаптации в виде нарушения мозгового кровообращения, синдрома дыхательных расстройств, отека и геморрагического синдромов, гипогликемии и гипокалиемии, конъюгационной желтухи, гормоно- и энергодефицитных состояний. На основе этих патологических изменений возможно развитие энцефалопатии, рецидивирующих заболеваний органов дыхания, морфофункциональных изменений сердечно-сосудистой системы, анемии, аллергии и других патологических хронических заболеваний. Не вызывает сомнения тот факт, что причинами многих хронических, инвалидирующих или фатальных патологических состояний у взрослых являются заболевания перинатального периода, они представляют собой пролонгированную патологию эмбриона и плода [6, 14, 20].

Биогенные амины — группа азотсодержащих органических соединений, образующихся в организме человека путем декарбоксилирования аминокислот. Многие из биогенных аминов: гистамин, серотонин, норадреналин, адреналин, тирамин и другие — биологически активные вещества, которые выполняют функции гормонов и (или) нейромедиаторов, оказывают воздействие на процессы торможения и возбуждения в коре головного мозга и подкорковых центрах, влияют на кровяное давление и целый ряд других функций.

Путь биосинтеза катехоламинов известен с 1939 г. и представлен цепью превращений: тирозин → L-ДОФА → дофамин → норадреналин → адреналин. Тирозин образуется из фенилаланина, и данная реакция является скоростью-лимитирующей, то есть ингибируется по механизму отрицательной обратной связи одним из конечных продуктов (L-ДОФА, дофамином, норадреналином). L-ДОФА легко проникает через гематоэнцефалический барьер, но не обладает биологической активностью. Дофаминергическая система мозга уча-

ствует в реализации многих физиологических функций человека. Выброс катехоламинов в родах обеспечивает массивную рефлекторную афферентацию, способствует первому вдоху, крику, возбуждению шейных и лабиринтных тонических рефлексов с формированием типичной для новорожденного флексорной позы и мышечного тонуса [5, 6]. Активация симпатoadrenalовой системы играет жизненно важную роль в регуляции многих физиологических адаптивных реакций во время и после рождения, в числе которых частота сердечных сокращений, сердечный выброс, артериальное давление, перераспределение кровотока и термогенез [6]. Причины, опосредующие увеличение симпатических влияний в момент рождения, неизвестны, но, скорее всего, включают несколько факторов, в том числе гипоксию, ацидоз, компрессию головы и холод [5, 14, 15, 18].

Влияние особенностей метаболизма ароматических аминокислот на соматический статус новорожденного ребенка в настоящее время сомнений не вызывает. В частности, известное пограничное состояние — транзиторная гипертирозинемия встречается, по данным американских неонатологов, у 5–10 % новорожденных. Сопровождается это состояние летаргией, нарушением питания, снижением двигательной активности в периоде новорожденности и в дальнейшем при отсутствии коррекции — снижением интеллекта. У таких детей в крови повышено содержание фенилаланина, что может приводить к положительному тесту Гатри при скрининг-обследовании на фенилкетонурию [6].

Учитывая быстрое разрушение катехоламинов *in vivo* и *in vitro*, в мировой лабораторной практике используется определение их предшественников и метаболитов. Известно, что определение основных метаболитов биогенных аминов, таких как VMA — ванилилминдальная кислота (основной метаболит адреналина и норадреналина) и HVA — гомованилиновая кислота (основной метаболит дофамина) является диагностически значимым. В результате деградации дофамина образуется дигидроксифенилуксусная (DOPAC) и гомованилиновая кислота (HVA). Определение этих метаболитов нашло свое применение в различных областях медицины, например, в диагностике феохромоцитом (VMA) и нейроblastом (VMA и HVA) — опухолей, проявляющихся артериальной гипертензией, которая сопровождается увеличением экскреции этих соединений в 4–10 раз. Определение основных метаболитов биогенных аминов используется для диагностики нейроblastом у детей (в Японии скрининг на нейроblastому

является обязательным у всех новорожденных), нейрохимических нарушений при паркинсонизме (HVA), экстрапирамидных гиперкинезах (HVA и VMA), мигрени и других нарушениях мозгового кровообращения (VMA, HVA), гипоталамическом синдроме, миоклонической эпилепсии и судорогах неясной этиологии. Оценка статуса биогенных аминов проводится при психической депрессии (VMA), для контроля эффективности терапии антидепрессантами (VMA) и нейролептиками. Определение биогенных аминов и родственных соединений проводится ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографией [2, 3].

Роль биогенных аминов в клинико-метаболической адаптации новорожденных детей изучена недостаточно. Особенно важно понимание состояния биогенного статуса у новорожденных при условии использования новых технологий в акушерстве и перинатологии. Во многом это обусловлено широким использованием высокоактивных биологически активных соединений (дофамин, норадреналин, адреналин) у детей при заболеваниях периода новорожденности. Симпатомиметические препараты повторяют эффекты, наблюдаемые при стимуляции постганглиолярных симпатических нервов. Выделены следующие естественные катехоламины: дофамин (главным образом, центральный нейротрансмиттер), норадреналин (симпатический нейротрансмиттер) и адреналин (обладающий метаболическими и гормональными свойствами). Метаболизм происходит быстро, с различной скоростью, так что стабильная концентрация достигается в течение 10–15 минут после начала инфузии, клиренс не зависит от функции почек. Эффекты различных катехоламинов (и их синтетических производных) различают в зависимости от типа рецепторов, на которые они действуют. Учитывая, что биогенные амины являются мощными биорегуляторами, определение их уровней в различных биологических средах организма на ранней стадии развития может иметь важное диагностическое и прогностическое значение [1, 4, 13].

Накануне и во время родов происходят выраженные изменения содержания целого ряда биологически активных веществ не только в организме матери, но и в фетоплацентарном комплексе, в организме самого плода. Причем известно, что высокая метаболическая активность плода особенно заметна в отношении биологически активных соединений. Данные литературных источников позволяют считать, что повышенный синтез биологически активных веществ в организме плода и плаценте при рождении является не вторичной реакцией в ответ на «родовый стресс», а первичным процессом, направленным на аутогибернацию плода [1].

Нами было проанализировано содержание предшественников и метаболитов катехоламинов в крови у 26 пар матерей и их детей сразу после рождения, однако корреляционной зависимости выявить не удалось. При этом содержание катехоламинов в крови новорожденных было значительно выше, чем в крови матери [7]. По данным R. Paulick et al. (1985), катехоламины, определяемые в пуповинной крови, имеют плодное происхождение [15]. Следовательно, при наличии функционального единства системы «мать-плацента-плод» имеет место автономный фетоплацентарный синтез и метаболизм данных биологически активных соединений.

Известно состояние, которое у детей именуется как «катехоламиновый всплеск», при котором усиливается образование сурфактанта, всасывание легочной жидкости, увеличивается растяжимость легких и расширение бронхиол, увеличивается кровоток в жизненно важных органах (сердце, головной мозг). Катехоламины оказывают метаболические эффекты, обеспечивающие снабжение организма энергией. Основным источником энергии в организме новорожденного служит глюкоза. Катехоламины, в основном адреналин, индуцируют расщепление гликогена в печени, способствуют глюконеогенезу. Адреналин и норадреналин стимулируют липолиз в жировой ткани и протеолиз в печени, обеспечивая восполнение энергетического материала. Эти метаболические эффекты имеют большое значение для предотвращения гипогликемии у новорожденного. При быстром падении уровня гликемии в крови секреция катехоламинов мозговым слоем надпочечников резко повышается и, соответственно, ликвидируется гипогликемия. При высоком уровне катехоламинов ингибируется секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы, благодаря чему тормозятся все инсулинзависимые процессы. Однако длительное воздействие высоких концентраций катехоламинов усиливает катаболизм белков, вызывая уменьшение массы тела новорожденного [6, 16, 18, 21].

Первостепенное значение имеет общая клинико-физиологическая оценка новорожденного в первые минуты, особенно в первые 60 секунд жизни. Состояние плода оценивается в следующих целях:

- 1) для выявления заболеваний, патологических синдромов, требующих лечения;
- 2) для ретроспективной оценки состояния плода в дородовом периоде и в момент самих родов;
- 3) для прогнозирования состояния в неонатальном периоде, на последующих этапах онтогенеза и дачи обоснованных рекомендаций.

Заслуживает внимания вопрос о связи между уровнем ряда биологически активных веществ в пуповинной крови только что родившегося плода и степенью общей депрессии, то есть величиной интегративного показателя состояния новорожденного. По данным литературных источников, повышение циркулирующих катехоламинов (адреналина, норадреналина), по результатам исследований крови, в том числе пуповинной, коррелирует со значениями рН и степенью ацидоза.

У 85 новорожденных детей мы проанализировали влияние способа родоразрешения на содержание метаболитов катехоламинов в сыворотке пуповинной крови. Обнаружено достоверное снижение содержания DOPAC и HVA в сыворотке пуповинной крови вне зависимости от плановости и экстренности оперативного родоразрешения. Содержание L-ДОФА было несколько выше при экстренном родоразрешении, что сближало значения данного показателя с естественными родами. В целом, исходя из оценки клинической ситуации, у детей, родившихся путем операции кесарево сечение, ранняя неонатальная адаптация достоверно чаще сопровождалась значительной потерей массы тела, желтушным синдромом и транзиторной неврологической дисфункцией [8, 10, 12, 14]. При оперативном родоразрешении не происходит формирования адекватного «катехоламинового всплеска», что сопровождается снижением основных адаптивных реакций.

В то же время аналогичный анализ влияния способа родоразрешения на катехоламиновый статус пуповинной крови при преждевременном родоразрешении показал наличие показателей при плановом кесаревом сечении, более близких к контрольным у доношенных новорожденных. Полученные результаты могут объяснить более благополучное выживание недоношенных новорожденных детей, родившихся в результате планового кесарева сечения. Однако в целом у недоношенных новорожденных детей содержание предшественников и метаболитов в сыворотке пуповинной крови было достоверно меньше, чем у доношенных [8].

Катехоламины способствуют реализации энергетического потенциала организма, который у недоношенного ребенка весьма невелик. Если энергетические резервы незначительны, то выброс катехоламинов может привести к еще большему истощению и даже к гибели [11]. При оценке объективного статуса недоношенного новорожденного ребенка, как правило, присутствует мышечная гипотония, гипо- или арефлексия, нередко отсутствие крика при возбуждении, склонность к ги-

потермии, плохая адаптируемость к энтеральному питанию.

При анализе степени недоношенности и показателей обмена катехоламинов в сыворотке пуповинной крови у 64 детей нами выявлено повышение содержания тирозина по мере уменьшения срока гестации [8]. Выраженная незрелость ферментов печени у детей с экстремально и очень низкой массой тела, вероятно, является одной из причин отсутствия способности адекватно обеспечить себя катехоламинами. Накопление тирозина и, соответственно, фенилаланина является фактором риска для адаптации и дальнейшего невропсихического развития новорожденного. При повышенных концентрациях тирозина в сыворотке пуповинной крови у недоношенных детей имел место достоверный дефицит предшественников и метаболитов дофамина.

Согласно результатам исследований П. С. Бабкина (1987 г.), в норме длительность первого послеродового апноэ у плода характеризуется значительной вариабельностью и зависит от изменений уровня биологически активных веществ. В большинстве случаев при естественном течении родов первый вдох возникает через 5–30 секунд после родов. Нарушения этого процесса у только что родившегося плода могут стать одной из основных причин развития асфиксии — «не включения» или запоздалого «включения» легочного дыхания у новорожденного [1, 20].

В настоящее время нередко используется методика родовозбуждения путем вскрытия плодного пузыря (амниотомия). Проведенный анализ содержания биогенных аминов в сыворотке пуповинной крови у 24 новорожденных детей, родившихся с использованием амниотомии, показал достоверное снижение содержания HVA. Вероятно, данное акушерское мероприятие провоцирует чрезмерный стресс у плода и продолжительную циркуляцию катехоламинов у новорожденного, что также не является физиологичным [12]. Накопление биогенных аминов в организме новорожденного может отрицательно сказаться на физиологическом статусе и вызвать ряд существенных нарушений в организме. Использование амниотомии при родоразрешении через естественные родовые пути сопровождалось гемorragиями в кожу у каждого четвертого новорожденного [10]. При этом известно, что адреналин вызывает рост функциональной активности тромбоцитов и оказывает гемостатическое действие [5].

Раннее вскрытие плодного пузыря, по мнению П. С. Бабкина, может явиться причиной нарушения транспорта гормонов между плацентой и плодом, гормонального обмена, метаболизма в системе «мать-плацента-плод».

Тактика форсированного ведения родов может оказать отрицательное влияние на плод: период изгнания может протекать при слабой гистернии и, следовательно, при слабой естественной защите плода в родах и после рождения. Назначение роженице гормональных и высокоактивных препаратов с целью стимуляции родовой деятельности и обезболивания также может отрицательно влиять на плод и новорожденного. Они могут изменять выраженность и продолжительность послеродовой депрессии у новорожденного [1, 6].

С целью сохранения адекватной перфузии головного мозга, сердца, почек и желудочно-кишечного тракта путем стабилизации артериального давления в практике отделений неонатальной реанимации используются такие препараты, как дофамин, добутамин, адреналин, норадреналин [6]. Использование дофамина у доношенных новорожденных детей при перинатальной гипоксии снижает смертность и улучшает неврологический прогноз. Известно, что при ишемии головного мозга, особенно в стриатуме, происходит резкое увеличение внеклеточной концентрации ряда моноаминов, особенно дофамина: от нМ до мкМ уровня. Освобождение дофамина из нейронов наиболее велико при глобальной ишемии. Накопление дофамина в головном мозге считают вероятной причиной эксайтотоксического повреждения и гибели нейронов. Очевидно, что исходный уровень дофамина и его предшественников может оказывать определяющее влияние на подбор адекватной кардиотонической терапии [8].

Анализ содержания предшественников и метаболитов катехоламинов в сыворотке пуповинной крови у 20 недоношенных новорожденных детей различного гестационного возраста показал последующую необходимость использования кардиотонической терапии именно в том случае, когда отмечалось снижение обеспеченности естественными метаболитами (DOPAC). Вероятно, необходимость использования кардиотонической терапии в период ранней неонатальной адаптации зависит от содержания естественных катехоламинов в сыворотке пуповинной крови [8, 14, 20, 21].

Таким образом, оценивая значимость «катехоламинового всплеска» при рождении, можно сделать вывод, что возможность контроля обеспеченности естественными предшественниками и метаболитами катехоламинов у новорожденных позволит прогнозировать ухудшение состояния в ранний неонатальный период. В случае преждевременного родоразрешения из-за осложнений течения беременности наиболее благоприятным является плановое кесарево сечение. Дальнейшее изучение обмена катехоламинов в периоде новорожденности позволит совершенст-

вовать помощь при рождении и в ранний неонатальный период как доношенным, так и недоношенным новорожденным детям.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бабкин, П. С. Интранатальная гистерния плода / П. С. Бабкин, И. П. Бабкина. — Воронеж: Изд-во ВГУ, 1987. — 120 с.
2. Егорова, М. О. Биохимическое обследование в клинической практике / М. О. Егорова. — М.: Практическая медицина, 2008. — 144 с.
3. Кишкун, А. А. Клиническая лабораторная диагностика: учеб. пособие / А. А. Кишкун. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. — 976 с.
4. Пальчик, А. Б. Пограничные состояния нервной системы у новорожденных / А. Б. Пальчик // Педиатрия. — 1998. — № 5. — С. 29–34.
5. Физиология адаптационных процессов / Ф. З. Меерсон [и др]. — М.: Наука, 1986. — 635 с.
6. Шабалов, Н. П. Неонатология: учеб. пособие: В 2 т. / Н. П. Шабалов. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — Т. 1. — 608 с.
7. Шейбак, Л. Н. Биогенные амины сыворотки крови у новорожденных детей и их матерей / Л. Н. Шейбак, Т. С. Шерешик, Н. Г. Малышко // В сб. статей «Актуальные проблемы медицины». — 2009. — Т. 4. — С. 145–147.
8. Шейбак, Л. Н. Катехоламины сыворотки пуповинной крови доношенных и недоношенных новорожденных детей / Л. Н. Шейбак, Е. В. Каткова, Е. М. Дорошенко // Журнал ГрГМУ — 2010. — № 2. — С. 152–154.
9. Шейбак, Л. Н. Предшественники и метаболиты катехоламинов у доношенных новорожденных детей / Л. Н. Шейбак, Т. С. Шерешик, Е. М. Дорошенко // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2010. — № 2. — С. 117–121.
10. Шейбак, Л. Н. Показатели катехоламинового обмена у доношенных новорожденных детей с переходными состояниями / Л. Н. Шейбак, Т. С. Протасевич // Актуальные проблемы медицины. — Мат. ежегодной итоговой научно-практической конф. (27 января 2015 г.). — Гродно: ГрГМУ, 2015. — Ч. 2 — С. 304–306.
11. Шейбак, Л. Н. Гомеостаз глюкозы и метаболическая адаптация плода и новорожденного / Л. Н. Шейбак // Мед. новости. — 2002. — № 2. — С. 25–28.
12. Шерешик, Т. С. Влияние акушерских мероприятий и способа родоразрешения на катехоламиновый статус пуповинной крови новорожденных детей / Т. С. Шерешик // Репродуктивное здоровье в Беларуси. — 2010. — № 4. — С. 44–51.
13. Dick, W. F. Anaesthesia for caesarean section (epidural and general): effects on the neonate / W. F. Dick // Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol. — 1995. — Vol. 59. — P. 61–67.
14. Hagnevik, K. Catecholamine surge and metabolic adaptation in the newborn after vaginal delivery and caesarean section / K. Hagnevik, G. Faxelius // Acta Paediatr Scand. — 1984. — Vol. 73, № 5. — P. 602–609.
15. Paulick, R. Catecholamines in arterial and venous umbilical blood: placental extraction correction with fetal hypoxia and transcutaneous partial oxygen tension / R. Paulick // J. Perinatal Med. — 1985. — Vol. 13, № 1. — P. 31–42.
16. Paulick, R. Catecholamines in arterial and venous umbilical blood: placental extraction, correlation with fetal hypoxia, and transcutaneous partial oxygen tension / R. Paulick, E. Kastendieck, H. Wernze // J Perinatal Med. — 1985. — Vol. 13, № 1. — P. 31–42.
17. Schulpins, K. H. Maternal-neonatal amino acid blood levels in relation to the mode of delivery / K. H. Schulpins, G. D. Vlachos // Acta Obstet Gynecol Scand. — 2009. — Vol. 88, № 1. — P. 71–77.
18. Sheibak, L. Precursors and metabolites of catecholamines in umbilical blood serum of full-term newborns and their after-birth adaptation / L. Sheibak, V. Sheibak, T. Shereschik // Archives of perinatal medicine. — 2002. — Vol. 18, № 2. — P. 106–110.
19. Slotkin, T. A. Adrenomedullary catecholamine release in the fetus and newborn: secretory mechanisms and their role in stress and survival / T. A. Slotkin, F. M. Seidler // J. Dev Physiol. — 1988. — Vol. 10, № 1. — P. 1–16.
20. Wang, J. X. The influence of mode of delivery on the level of catecholamines in umbilical cord blood of neonates / J. X. Wang, W. Y. Zhang // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 2009. — Vol. 89, № 19. — P. 1340–1342.
21. Ward, A. M. Size at birth and cardiovascular responses to psychological stressors: evidence for prenatal programming in women / A. M. Ward, V. M. Moore, A. Steptoe // J. Hypertens. — 2004. — Vol. 22. — P. 2295–2301.

УДК 616-073.4-8:616.345

**ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ИРРИГОСКОПИИ
В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ***Н. В. Тишкова, В. Д. Кузьмин***¹Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель**

Цель: оценить возможности ультразвуковой ирригоскопии в диагностике различной патологии ободочной кишки.

Материалы и методы. Обследовано 107 пациентов. Для исследования использовалась диагностическая среда на основе крахмала и соли. Результаты сравнивались с данными рентгеновской ирригоскопии и фиброколоноскопии.

Результаты. Отмечена высокая информативность ультразвуковой ирригоскопии у пациентов с аномалиями развития ободочной кишки, в установлении причин экстраорганный компрессии, в диагностике мукоцеле червеобразного отростка, образований размером более 1 см. Исследование оказалось малоинформативным в диагностике катаральных воспалительных заболеваний и функциональных нарушений ободочной кишки, при наличии очаговой патологии размером до 1 см.

Заключение. Ультразвуковую ирригоскопию нельзя считать методом скрининга патологии ободочной кишки. Решение о необходимости проведения этого исследования должно приниматься совместно с рентгенологами, эндоскопистами и врачами ультразвуковой диагностики.

Ключевые слова: ультразвуковая ирригоскопия, патология ободочной кишки, рентгеновская ирригоскопия, фиброколоноскопия.

**THE PROSPECTS OF HYDROSONOGRAPHY
IN DIAGNOSIS OF COLON PATHOLOGY***N. V. Tishkova, V. D. Kuzmin***Republican Research Center
for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel**

Objective: to assess the prospects of hydrosonography in diagnosis of various colon pathologies.

Material and methods. We examined 107 patients and used the diagnostic medium based on starch and salt for the study. The results were compared with data of X-ray barium enema and fibrocolonoscopy.

Results. Hydrosonography was shown to be highly informative in detection of causes of extraorganic compression, in diagnosis of mucocele of the appendix, formations larger than 1 cm in patients with colon abnormalities. The study was low-informative in diagnosis of inflammatory catarrhal illnesses and functional colon disorders in the presence of focal pathology up to 1 cm.

Conclusion. Hydrosonography can not be considered as a screening method for the diagnosis of colon pathology. The decision about the necessity to conduct this study should be taken in conference with radiologists, endoscopists and sonographers.

Key words: hydrosonography, colon pathology, X-ray barium enema, fibrocolonoscopy.

Введение

Рентгеновская ирригоскопия (РИ) и фиброколоноскопия (ФКС) — общеизвестные и высокоинформативные методы выявления патологии ободочной кишки (ОК). При проведении РИ и ФКС выявляется локализация и характер поражения стенки кишки, однако установить степень распространения процесса за пределы кишки, причину экстраорганный компрессии общепринятыми методами не всегда представляется возможным [1, 2].

Внедрение в гастроэнтерологию ультразвукового исследования (УЗИ) кишечника позволило существенно расширить представление о морфологии ОК. УЗИ дает возможность оценить структуру кишечной стенки, выявить распространенность и характер ее поражения,

оценить взаимоотношение стенки кишки и окружающих тканей, выявить регионарные лимфоузлы и изменения в параколитической клетчатке. Кроме этого, УЗИ отличает неинвазивность, полное отсутствие лучевой нагрузки, возможность проведения полипозиционного исследования и тем самым дает возможность получить мультиплановое представление об изучаемом объекте. Однако ряд объективных причин препятствует детальному осмотру стенки ОК: газ, содержимое кишки, анатомические особенности ее расположения. С целью улучшения условий визуализации, повышения информативности и точности УЗИ ОК используется заполнение ее диагностической средой, создающей оптимальные условия для осмотра всех отделов кишки (ультразвуковая ирриго-

скопия (УИ)). При проведении исследования происходит постепенное заполнение просвета ободочной кишки и сепарация ее стенок, что дает возможность изучения как внутреннего контура стенок и анатомических особенностей, так и взаимоотношения стенок кишки с окружающими органами и тканями [3].

Цель исследования

Оценить возможности УИ в диагностике различной патологии ОК.

Материалы и методы

В ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» в 2009–2013 гг. проведено 107 УИ. Обследовано 82 (76,6 %) женщины и 25 (23,4 %) мужчин в возрасте от 18 до 76 лет. На исследование гастроэнтерологом (терапевтом) был направлен 31 (30 %) пациент, 21 (19 %) пациентке УИ была назначена гинекологом по программе предоперационного обследования, 41 (38 %) пациент выбрал УИ как метод исследования ОК самостоятельно, 14 (13 %) пациентов направлены на УИ врачами диагностических служб.

Исследование проводилось на сканере экспертного класса VOLUSON i конвексным датчиком с частотой 2,5–5,0 МГц, линейным датчиком с частотой 6–12 МГц, при необходимости использовались датчики для получения 3–4D-изображения. Применялась диагностическая среда на основе крахмала и соли комнатной температу-

ры объемом 2000–2300 мл. Исследование выполнялось натощак после предварительной подготовки (прием препарата «Фортранс» по схеме, предоставляемой в аптечной сети). Отделы ОК исследовались по мере заполнения просвета диагностической средой. Использовался полипозиционный и мультипланарный осмотр ОК, терминального отдела подвздошной кишки, контактирующих со стенками кишки органов и параколитической клетчатки. Перед проведением УИ всем пациентам выполнено обзорное УЗИ органов брюшной полости. Тем пациентам, у которых при проведении обзорного УЗИ выявлены классические ультразвуковые симптомы «пораженного полого органа» или «кокарды», указывающие на далеко зашедший процесс поражения кишечной стенки, УИ не выполнялась. Проводился анализ амбулаторных карт и историй болезни пациентов, принимались во внимание данные РИ и ФКС, проведенных в других медицинских учреждениях г. Гомеля и Республики Беларусь, срок давности исследований — не более 1 года.

Анализ данных проводился с применением пакета статистических программ «Statistica», 6.0 с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Результаты и обсуждение

Характер жалоб, предъявляемых пациентами, представлен в таблице 1.

Таблица 1 — Жалобы, предъявляемые пациентами

Жалобы	Количество пациентов
Боль или дискомфорт	41 (38 %)
Диарея, чередовании диареи с запорами	12 (11 %)
Запоры	17 (16 %)
Кровь в каловых массах	2 (2 %)
Потеря веса	4 (4 %)
Жалоб нет	31 (29 %)

Аномалии развития

У 28 пациентов при проведении УИ выявлены аномалии развития ОК. Как видно из данных таблицы 2, информативность УИ в выявлении этой патологии достаточно высока. Случаи гипердиагностики могут быть объяс-

нены большой вариабельностью анатомической нормы и невозможностью получить обзорное изображение всех отделов ОК при проведении УИ, в то время как РИ считается «золотым стандартом» диагностики аномалий развития ОК [1–4].

Таблица 2 — Результаты УИ и РИ у пациентов с аномалиями развития ОК

Признак	УИ (n = 28)	РИ (n = 26)
Долихосигма	14	9
Долихоколон	9	9
Добавочная нисходящая петля	3	1
Добавочные петли восходящей и поперечной кишок	2	2
Аномалий развития не выявлено	—	5

Воспалительные заболевания и функциональные нарушения ОК

Для данного исследования выделено 2 группы пациентов. В основную группу включено

29 пациентов, направленных на исследование гастроэнтерологом или терапевтом с жалобами на боль или дискомфорт в проекции разных отделов ОК, запоры или чередование запоров с

диареей. Клинический диагноз: синдром раздраженного кишечника или хронический колит. В контрольную группу вошли 18 пациентов, направленных на исследование гинекологом для предоперационного обследования, вышеуказанных жалоб не предъявлявших. Проводился количественный и качественный ана-

лиз полученных данных. Количественно оценивались высота гаустр (ВГ) и расстояние между гаустрами (РМГ) в разных отделах ОК [3, 5, 6]. Статистически значимой разницы количественных показателей у пациентов основной и контрольной групп не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3 — Количественные показатели УИ у пациентов контрольной и основной групп

Отдел ОК	Контрольная группа (n = 18)		Основная группа (n = 29)	
	ВГ (мм)	РМГ (мм)	ВГ (мм)	РМГ (мм)
Слепая и восходящая	17,6 ± 0,4	26 ± 0,3	17 ± 0,3	25,6 ± 0,4
Поперечная	10,8 ± 0,4	21 ± 0,6	10,1 ± 0,2	20,3 ± 0,1
Нисходящая	8,2 ± 0,2	22,3 ± 0,4	8,4 ± 0,3	22 ± 0,3
Сигмовидная	7,1 ± 0,3	19,6 ± 0,3	6,8 ± 0,4	19,1 ± 0,2

Качественный анализ заключался в визуальной оценке характера гаустрации (выражена равномерно, неравномерно) в разных отделах ОК [3, 5, 6]. Неравномерность выраженности гаустрации (НВГ) выявлена у 17 пациентов основной группы: в сигмовидной кишке (n = 8), в сигмовидной и нисходящей ОК (n = 3), во всех отделах ОК (n = 6). НВГ в сигмовидной и (или) нисходящей ОК выявлена также у 5 пациенток контрольной группы. Отмечена выраженная зависимость этого показателя от возраста пациентов: в основной группе НВГ выявлена у пациентов в возрасте 64–73 года, в контрольной — у пациенток в возрасте 58–66 лет. Корреляция НВГ с наличием жалоб была незначительной ($r = 0,18$). Так, у 6 (75 %) пациентов основной группы с НВГ в сигмовидной кишке единственной жалобой был дискомфорт в области правого или левого подреберий.

Обследована 1 пациентка онкогематологического профиля с болями в правой подвздошной области. При проведении обзорного УЗИ в зоне интереса выявлено образование слоистой структуры размерами 9,3×5,3 см. Выполнена УИ. Стенки слепой кишки неравномерно утолщены до 1,3–2,0 см, четко определяются утолщенные слои стенки, границы каждого четкие, дифференцировка слоев сохранена, подчеркнута, протяженность поражения около 11 см. Парацельная клетчатка инфильтрирована. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Предположено наличие очагового колита. При проведении ФКС верифицирован псевдомембранозный колит.

Очаговая патология

У 4 пациентов выявлены полипы на тонкой ножке размерами от 1,7 до 3,1 см. Выглядели они как образования средней экзогенности, с однородной эхоструктурой, свободно смещающиеся при передвижении диагностической среды. Полип на широком основании размером 1,8×1,4 см имел идентичные эхографические признаки, располагался неподвижно

относительно стенки кишки. Отмечена обильная васкуляризация полипов: во всех случаях в режиме цветового доплера выявлялся питающий сосуд в основании полипов, смешанный тип кровотока внутри образований. Наличие полипов в ободочной кишке верифицировано при проведении КС.

При проведении УИ выявлено 2 подслизистых образования ОК. Первое располагалось в поперечно-ободочной кишке, имело правильную форму, среднюю экзогенность, однородную эхоструктуру, размеры 2,5×1,0 см. Учитывая хорошие условия визуализации, удалось выявить источник роста — подслизистый слой. Другое образование выявлено в области селезеночного угла, имело размеры 2,3×1,8 см, повышенную экзогенность и однородную эхоструктуру, широкое основание и причудливую форму, также исходило из подслизистого слоя. В обоих случаях образования аваскулярны. При проведении ФКС первое имело эндоскопические признаки подслизистого образования, второе признано липомой. У 1 пациентки при проведении УИ в области передней стенки сигмовидной кишки выявлено пристеночно расположенное образование пониженной экзогенности, с четкими ровными контурами, размер 2,0×1,7 см. Прилежащая к нему стенка утолщена, дифференцировка слоев частично нарушена. Клетчатка вокруг пораженного отдела сигмовидной кишки гиперэхогенная, регионарные лимфоузлы не выявлены. При проведении ФКС образование признано гнойным дивертикулитом, при этом в сигмовидной кишке выявлены единичные дивертикулы размером до 0,6 см без признаков воспаления, не визуализировавшиеся при УИ.

Имелось 22 отрицательных результата. У 11 пациентов с дивертикулезом ОК (размер дивертикулов 0,6 ± 0,2 см) при проведении УИ очаговой патологии выявлено не было. У 2 пациентов не диагностирована ворсинчатая опухоль ректосигмоидного отдела протяженно-

стью 4–6,5 см. В остальных 9 случаях не были выявлены полипы различных отделов ободочной кишки размерами $0,6 \pm 0,2$ см.

Экстраорганный компрессия

У 4 пациентов при проведении ФКС были выявлены признаки сдавления извне сигмовидной и поперечно-ободочной кишок. Всем пациентам перед проведением УИ проводилось трансабдоминальное УЗИ, женщинам также выполнялось трансабдоминальное и трансвагинальное УЗИ органов малого таза. У 2 пациентов в проекции левого яичника выявлены жидкостные образования с неоднородным содержанием размером 7–9 см. Тесной связи со стенкой сигмовидной кишки выявить не удалось. УИ: стенка сигмовидной кишки толщиной 0,3 см, дифференцировка слоев не изменена, окружающая клетчатка обычной эхогенности. У 1 пациентки в проекции левого яичника выявлено солидное образование размером до 10 см с участками распада. Для оценки состояния прилежащей стенки сигмовидной кишки проведена УИ. Выявлены признаки прорастания опухоли в стенку кишки: нарушение дифференцировки слоев, неравномерное утолщение до 0,7–0,8 см, отсутствие визуализации серозной оболочки в месте контакта с опухолью. Окружающая клетчатка гиперэхогенная, выявлены регионарные лимфоузлы размером 0,5–0,7 см. Пациентке проведено МРТ малого таза, выявлена тесная связь опухоли яичника со стенкой сигмовидной кишки. У 1 пациента в проекции задней стенки поперечно-ободочной кишки выявлено опухолевидное образование размером $9,2 \times 3,8$ см, с умеренно неоднородной структурой за счет гиперэхогенных линейных включений, со смешанным типом васкуляризации. УИ: стенка кишки в месте контакта с образованием, окружающая клетчатка не изменены. Высказано предположение о наличии конгломерата вторично измененных лимфоузлов. У пациента диагностирован лимфогранулематоз. При дальнейшем наблюдении на фоне специфического лечения отмечено постепенное уменьшение размеров образования вплоть до его исчезновения.

Патология червеобразного отростка

У 5 пациентов (4 женщин, 1 мужчины) была заподозрена патология червеобразного отростка невоспалительного характера при проведении колоноскопии и (или) трансвагинального УЗИ у женщин. Всем пациентам проведено УЗИ правой подвздошной области трансабдоминальным доступом. Во всех случаях в проекции аппендикса слепой кишки выявлено жидкостное образование длиной 3,4–6,0 см, шириной 1,0–1,8 см. У 2 пациентов содержимое имело однородный характер, стенки образования толщиной до 0,3 см, структура их аналогична стенке ободочной кишки. У 3 пациентов

содержимое полости аппендикса было неоднородным, с наличием перегородок и мелко- или крупнодисперсной взвеси, стенки полости утолщены до 0,5–0,7 см, структура стенок однородная. В 1 случае отмечена смещаемость образования при перемене положения тела пациента, у остальных пациентов положение образования не изменялось. Парацекальная клетчатка во всех случаях не изменена, регионарные лимфоузлы не выявлены. Четко определить происхождение образования при трансабдоминальном УЗИ не удалось. При проведении УИ на фоне наполненного мочевого пузыря у 4 пациентов выявлено широкое основание аппендикса, заброс диагностической среды в просвет отростка не зарегистрирован. В 1 случае основание отростка четко не определялось, образование выглядело «припаянным» к неизменной стенке слепой кишки. Во всех случаях отмечено существенное улучшение визуализации образований при проведении УИ. Впоследствии всем пациентам выполнена аппендэктомия в разных учреждениях г. Гомеля, при проведении гистологического исследования в 3 случаях выявлена слизистая цистаденома (неоднородное содержимое с взвесью и перегородками, толстые стенки по данным УЗИ), в остальных — гиперплазия слизистой оболочки без признаков клеточной атипии (однородное содержимое, структура стенок аналогична кишечной по данным УЗИ) [7, 8].

Выводы

1. УИ обладает рядом уникальных диагностических возможностей в оценке состояния стенки ободочной кишки, протяженности и характера ее поражения, выявлении образований, находящихся за пределами кишки, и их связи с кишечной стенкой, определении структуры образований, оценке состояния окружающих тканей, что может оказать существенную помощь в сложных диагностических случаях.

2. УИ не имеет преимуществ перед РИ в диагностике аномалий развития ОК. Также не выявлено каких-либо специфических ультразвуковых признаков, позволяющих применять УИ для диагностики колитов и функциональных нарушений ОК. Учитывая вышесказанное, а также низкую информативность УИ в диагностике образований ободочной кишки размером до 1 см, целесообразно использовать метод как скрининговый. Для успешного применения УИ и правильной интерпретации полученных данных требуется тесное сотрудничество врачей ультразвуковой диагностики, эндоскопистов, рентгенологов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Руководство по гастроэнтерологии / под редакцией Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 864 с.
2. Ройтберг, Г. Е. Внутренние болезни. Система органов пищеварения: учеб. пособие / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 560 с.

3. Ультразвуковая диагностика и семиотика заболеваний ободочной и прямой кишок / А. И. Кушнеров [и др.]. — Минск: Ольден, 2006. — 232 с.

4. Nakahara, A. Sigma elongatum and dolichosigma / A. Nakahara, H. Kashimura, H. Fukutomi // Ryoikibetsu Shokogun Shirizu. — 1994. — № 6. — С. 56–58.

5. Турко, Т. В. Синдром раздраженного кишечника / Т. В. Турко, В. М. Махов // РМЖ. — 2006. — № 1. — С. 52–61.

6. Crade, M. Ultrasound examination of the sigmoid colon: possible new diagnostic tool for irritable bowel syndrome / M. Crade,

V. Pham // Ultrasound in Obstetrics&Gynecology. — 2006. — № 27(2). — Р. 206–209.

7. Компьютерно-томографическая семиотика мукоцеле червеобразного отростка (клиническое наблюдение) / И. П. Колганова [и др.] // Медицинская визуализация. — 2013. — № 4. — С. 67–74.

8. Мукоцеле аппендикса. Обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения / Е. Е. Сидорова [и др.] // Медицинская визуализация. — 2008. — № 1. — С. 72–76.

Поступила 16.03.2015

УДК 616.748.11-007.17-073.48+611.018

ДИСТРОФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРЕСТЦОВО-БУГОРНОЙ СВЯЗКИ: СОНОГРАФИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ (*IN VITRO*)

А. М. Юрковский¹, О. И. Аникеев², С. Л. Ачинович²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер

Цель: определить возможности сонографии при оценке выраженности дистрофических изменений крестцово-бугорной связки.

Материал. Крестцово-бугорные связки от 23 трупов (возраст умерших от 29 до 76 лет): 13 мужчин (средний возраст $69,2 \pm 5,8$ года) и 10 женщин (средний возраст $57,8 \pm 11,9$ года).

Результаты. Выделены критерии, позволяющие оценивать умеренные и выраженные дистрофические изменения.

Заключение. Сделан вывод о возможности не только констатации факта повреждения крестцово-бугорной связки, но и более детальной оценки выраженности изменений, выявляемых при сонографии.

Ключевые слова: сонография, крестцово-бугорная связка.

DYSTROPHIC CHANGES OF THE SACROTUBEROUS LIGAMENT: HISTOLOGIC AND SONOGRAPHIC COMPARISON (*IN VITRO*)

A. M. Yurkovskiy¹, O. I. Anikeyev², S. L. Achinovich²

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Oncologic Clinic

Objective: to determine the prospects of ultrasound imaging in the assessment of expressiveness of dystrophic changes of the sacrotuberous ligament.

Material. Sacrotuberous ligaments from 23 corpses (the age of the dead was 29–76): 13 men (the average age was 69.2 ± 5.8) and 10 women (the average age was 57.8 ± 11.9).

Results. The criteria making it possible to assess mild, moderate, and expressed dystrophic changes have been picked out.

Conclusion. We have drawn the conclusion that it is possible not only to detect injuries of the sacrotuberous ligament, but also to give a more detailed assessment of the expressiveness of changes revealed in ultrasound imaging.

Key words: ultrasound imaging, sacrotuberous ligament.

Введение

Под синдромом боли в нижней части спины (СБНС) понимают боль, локализирующуюся между нижней границей XII пары ребер и ягодичными складками [1]. Возникновение этого синдрома в ряде случаев может быть обусловлено патологией связок пояснично-крестцовой области [2], и в частности, крестцово-бугорной связки (КБС) [3].

Судя по данным, приведенным в публикации С. П. Миронова с соавт., повреждение КБС у пациентов с СБНС — явление не столь редкое: авторы выявили его у 14 % пациентов с пояснично-крестцовым болевым синдромом [3].

Теоретически подобное повреждение может возникнуть при нутации крестца, при

напряжении сухожилия длинной головки двуглавой мышцы бедра, а также при напряжении грушевидной и большой ягодичной мышц [4]. При этом риск возникновения повреждений КБС будет в значительной мере зависеть (также, впрочем, как и в других связках) от выраженности присутствующих дистрофических изменений [5].

Факторами, в значительной мере предопределяющими выраженность таких изменений, согласно данным, полученным при гистологических исследованиях пояснично-подвздошных (ППС) и задних длинных крестцово-подвздошных связок (ЗДКПС), являются: возраст [6–7]; высокий (> 30,0) или, наоборот, низкий (< 18,5) индекс

массы тела [8]; «фоновый» синдром недифференцированной соединительнотканной дисплазии [9].

В какой мере вышеуказанные факторы влияют на выраженность дистрофических изменений КБС, неизвестно. Как неизвестно и то, насколько точно эти изменения могут быть оценены сонографически.

Цель исследования

Определить возможности сонографии при оценке выраженности дистрофических изменений крестцово-бугорных связок.

Материал и методы исследования

Для достижения поставленной цели было проведено сопоставление данных сонографии с результатами морфологических исследований *in vitro*. Для этого на первом этапе была выполнена аутопсия КБС от 23 трупов (возраст умерших от 29 до 76 лет): 13 мужчин (средний возраст $69,2 \pm 5,8$ года) и 10 женщин (средний возраст $57,8 \pm 11,9$ года).

На втором этапе проводилась сонография образцов КБС на ультразвуковом сканере Toshiba Aplio XG с использованием датчиков с диапазоном частот 16–18 МГц. Оценка сонографического паттерна проводилась двумя специалистами ультразвуковой диагностики по единой схеме.

На заключительном этапе готовились гистологические препараты: осуществлялась стандартная процедура парафиновой проводки; срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилин-эозином; кроме того, проводились ШИК-реакция и окраска по Ван Гизону. Микроскопия гистологических препаратов проводилась в проходящем свете при большом увеличении ($\times 400$).

Оценивались патогистологические изменения в баллах по следующим критериям: оценка клеток фибробластического дифферона (0 баллов — удлиненная форма ядра без отчетливой визуализации цитоплазмы, 1 балл — форма ядра приобретает яйцевидную конфигурацию, но без отчетливой визуализации цитоплазмы, 2 балла — ядро округляется, немного увеличивается, визуализируется малое количество цитоплазмы, 3 балла — ядро округлое, большое, с обильной цитоплазмой и формирующимися углублениями);

оценка межучного вещества (0 баллов — отсутствие окрашивания межучного вещества, 1 балл — окрашивающийся муцин между волокнами, 2 балла — окрашивающийся муцин между волокнами с нарушением дифференцировки коллагеновых волокон, 3 балла — муцин повсюду, с незаметным прокрашиванием волокон коллагена); оценка коллагеновых волокон (0 баллов — четкая дифференцировка волокон, 1 балл — разделение отдельных волокон с сохранением четкости границ, 2 балла — разделение волокон с утратой четкости границ, увеличение межучного вещества, 3 балла — разделение волокон коллагена с полной потерей архитектоники связки); васкуляризация (0 баллов — кровеносные сосуды, расположенные между волокнами, не визуализируются, 1 балл — капилляры в количестве до 1 в 10 полях зрения, 2 балла — 1–2 капилляра в 10 полях зрения, 3 балла — более чем 2 в 10 полях зрения). В дальнейшем выполнялось ранжирование изменений от 0 (неизмененные связки) до 12 баллов (наиболее выраженные нарушения) [10].

Субъекты в зависимости от величины индекса массы тела (ИМТ) были распределены на следующие группы: пониженная масса (ИМТ < 18,5), нормальный вес (ИМТ 18,5–24,9), избыточный вес (ИМТ 25,0–29,9), ожирение (ИМТ > 30,0) [11].

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ «Statistica», 8.0 StatSoftInc. Для оценки взаимосвязи признаков использовался метод Спирмена (Spearman Rank Order Correlations). Для сравнения коллатеральных связок применялся U-тест (Mann-Whitney Test).

Результаты и обсуждение

Среди исследованных образцов (n = 46) сонографические признаки дистрофических изменений разной степени выраженности (согласно шкале *Bonar*) были выявлены во всех образцах (таблица 1). С учетом того, что статистически значимых различий выраженности дистрофических изменений в контралатеральных связках выявлено не было (U-тест, p = 0,82), полученные данные объединены в одну строку.

Таблица 1 — Морфологическая характеристика образцов КБС

№ п/п	Возраст	ИМТ	Оценка в баллах по шкале <i>Bonar</i>				сумма баллов
			фибробласты	межучное вещество	коллагеновые волокна	васкуляризация	
1–2	58	32,5	2	1	1	2	6
3–4	74	25,6	1	2	2	2	7
5–6	66	21,5	2	1	1	2	6
7–8	66	24,9	2	1	1	2	6
9–10	75	21,2	2	2	2	2	8
11–12	81	33,7	3	2	2	2	9
13–14	67	22,1	1	2	2	2	7
15–16	63	25,2	1	2	2	2	7
17–18	75	38,3	2	2	2	2	8

Окончание таблицы 1

№ п/п	Возраст	ИМТ	Оценка в баллах по шкале <i>Bonar</i>				
			фибробласты	межуточное вещество	коллагеновые волокна	васкуляризация	сумма баллов
19–20	73	29,7	2	2	2	2	8
21–22	64	23,7	1	2	2	2	7
23–24	64	18,9	2	2	1	1	6
25–26	52	24,7	2	1	2	2	7
27–28	73	30	2	2	2	2	8
29–30	65	23,8	2	1	1	2	6
31–32	49	32,3	2	1	1	2	6
33–34	76	32,1	2	2	2	2	8
35–36	58	27,8	1	2	2	2	7
37–38	39	23,8	1	2	1	1	5
39–40	52	28,1	2	1	1	2	6
41–42	50	31,6	2	1	1	2	6
43–44	29	19,7	1	1	1	1	5
45–46	86	28,3	3	2	2	2	9

Гистологической оценке по шкале *Bonar* в 5–6 баллов (20 препаратов) соответствовал следующий сонографический паттерн: сохранение фибриллярной текстуры, отсутствие гипоэхогенных зон и кальцификатов в пределах связки. При этом гистологически выявлялось разделение отдельных волокон с сохранением целостности связки.

Гистологической оценке по шкале *Bonar* в 7–8 баллов (22 препарата) соответствовал следующий сонографический паттерн: отсутствие четкого отображения фибриллярной текстуры, неоднородность структуры с наличием гипоэхогенных зон в пределах связки. Данному варианту соответствовали следующие гистологические данные: нарушение дифференцировки фибриллярных волокон, их разделение, округ-

ление ядер клеток фибробластического дифферона, наличие видимой цитоплазмы и кровеносных сосудов между волокнами.

При гистологической оценке в 9 баллов по шкале *Bonar* (4 препарата) на сонограммах отмечалась «смазанность» фибриллярной текстуры связок, наличие гипоэхогенных участков в пределах связки (сонографический эквивалент мукоидной дистрофии). Данному варианту соответствовали следующие гистологические данные: исчезновение дифференцировки фибриллярных волокон, уменьшение количества клеток фибробластического дифферона, округление их ядер и наличие обильной цитоплазмы; кроме того, наличие видимых кровеносных сосудов между волокнами (более 2 в 10 полях зрения).

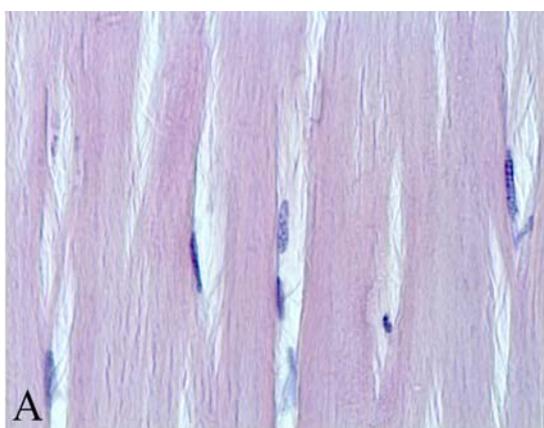


Рисунок 1 — Гистологические и сонографические параллели при оценке в 5–6 баллов по шкале *Bonar*:
А — микрофотография КБС при оценке по шкале *Bonar* в 6 баллов, окраска гематоксилин-эозин, ув.×400: есть немного увеличенные, округляющиеся ядра, определяется малое количество цитоплазмы, разделение отдельных волокон с сохранением четкости границ;
Б — сонограмма: дифференцировка фибриллярных волокон не нарушена, отсутствие гипоэхогенных участков в пределах связки

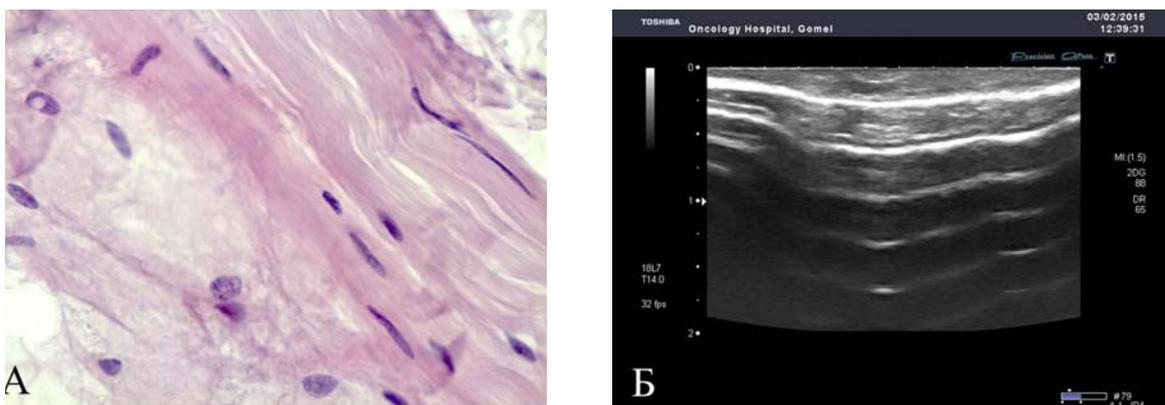


Рисунок 2 — Гистологические и сонографические параллели при оценке 8 баллов по шкале *Bonar*:
А — микрофотографии КБС при оценке по шкале *Bonar* в 8 баллов, окраска гематоксилин-эозином, ув.×400: разделение фибриллярных волокон, округление ядер клеток фибробластического дифферона;
Б — сонограмма: сохранение четкости отображения фибриллярной текстуры, появление гипозоногенных участков в пределах связки

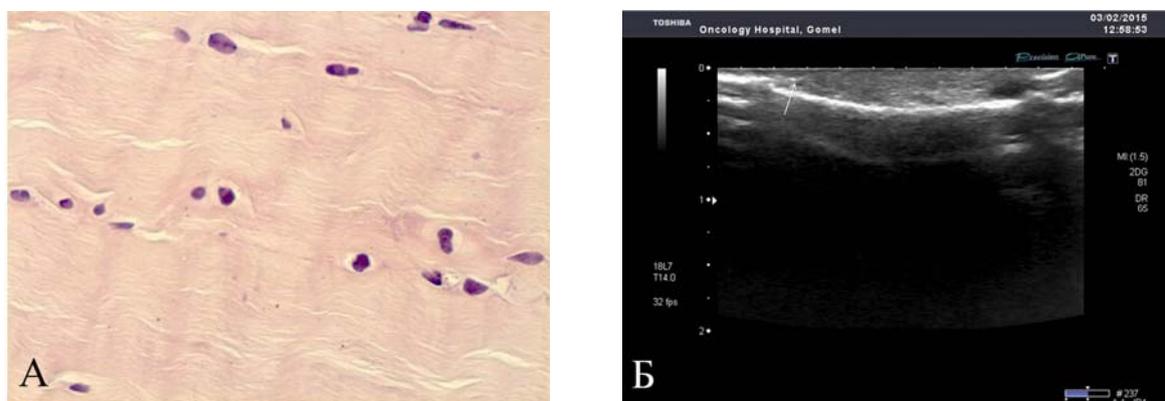


Рисунок 3 — Гистологические и сонографические параллели при оценке в 9 баллов по шкале *Bonar*:
А — микрофотографии КБС при оценке в 9 баллов по шкале *Bonar*, окраска гематоксилин-эозином, ув.×400: исчезновение дифференцировки фибриллярных волокон, уменьшение количества фибробластов, округление их ядер;
Б — сонограмма: уменьшение четкости отображения фибриллярной текстуры, наличие гипозоногенных участков, микрокальцинат (стрелка)

Исходя из предположения, что возрастной фактор может оказывать существенное влияние на характер сонографического паттерна КБС, была проведена оценка степени взаимосвязи этого фактора со шкалой *Bonar*. Уровень корреляции оказался достаточно высоким: $R = 0,82$ $p = 0,00001$ (без учета гендерной принадлежности материала). При этом была отмечена одна интересная особенность, а именно: различие показателей у мужчин и женщин. Так, у мужчин коэффициент корреляции оказался ни-

же ($R = 0,7$; $p = 0,01$), чем у женщин ($R = 0,93$; $p = 0,0001$). Возможно, что это не более чем особенность данной выборки, однако нельзя исключать и другое: влияние феномена нарастания с возрастом количества поперечных связей между фибриллами коллагена у мужчин [12].

В связи с отсутствием четких представлений относительно возрастных (то есть присущих конкретному возрастному периоду) значений шкалы *Bonar* была проведена оценка соответствующих данных (таблица 2).

Таблица 2 — Средние значения оценок, характеризующих выраженность дистрофических изменений КБС в различные возрастные периоды (без учета гендерной принадлежности исследованного материала)

Возрастные периоды (годы)	25–35	36–45	46–60	60–74	75–89	≥ 90
Оценка по шкале <i>Bonar</i>	5,0 ± 0,0	5,0 ± 0,4	6,3 ± 0,4	6,8 ± 0,6	8,4 ± 0,4	Нет материала

Как следует из данных таблицы 2, соотношение оценок между возрастными периодами 46–60/36–45 лет и 75–89/60–74 составляет в

среднем 1,25. То есть в периоды 36–45 и 60–74 лет темпы нарастания выраженности дистрофических изменений в КБС будут наиболее высо-

кими, а значит, и наиболее высоким будет риск возникновения повреждений.

Предполагая, что избыточный вес также может оказывать влияние на состояние КБС,

был проведен сравнительный анализ средних значений шкалы *Bonar* у мужчин и женщин относительно определенных значений ИМТ (данные представлены в таблице 3).

Таблица 3 — Выраженность дистрофических изменений КБС (по шкале *Bonar*) в сопоставлении с индексом массы тела (с учетом гендерной принадлежности морфологического материала)

Показатели	Диапазон значений индекса массы тела субъектов, у которых был взят морфологический материал									
	< 18,5		18,5–24,9		25,0–29,9		30,0–34,9		35,0–40,0	
Пол	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
Оценка по <i>Bonar</i>	нет материала	нет материала	6,6 ± 0,48	5,3 ± 0,4	7,0 ± 0,0	6,5 ± 0,5	7,0 ± 0,5	6,5 ± 0,5	7,0 ± 0,0	нет материала

Корреляционный анализ не выявил статистически значимой взаимосвязи ($R = 0,27$; $p = 0,2$) между выраженностью дистрофических изменений КБС и ИМТ у субъектов с избыточной массой тела и ожирением (26,1 и 30,5 % исследованных связей соответственно). Возможно, это является следствием вариабельности прикрепления КБС к крестцу и седалищным буграм. Отсюда и предположение, что состояние КБС (у субъектов с ИМТ, превышающим норму) может оказаться различным — в силу наличия различных вариантов уменьшения, увеличения либо переадресации напряжения через связанные с КБС структуры (сухожилия длинной головки двуглавой мышцы бедра, грушевидные и большие ягодичные мышцы, а также ЗКПС и крестцовоостистые связки [4]).

По результатам исследования были сделаны следующие **выводы**:

1. В комплексе причин, приводящих к дистрофическим изменениям КБС, возрастной фактор является определяющим ($R = 0,82$ $p = 0,00001$).

2. ИМТ не является фактором, заметно влияющим на выраженность дистрофических изменений КБС ($R = 0,27$; $p = 0,2$).

3. Спектр сонографических изменений КБС зависит от степени выраженности дистрофических изменений:

— четкое отображение фибриллярной текстуры и отсутствие гипоэхогенных зон в пределах связки соответствуют незначительным по выраженности дистрофическим изменениям (5–6 баллов по шкале *Bonar*);

— четкое отображение фибриллярной текстуры и наличие мелких гипоэхогенных зон в пределах связки могут соответствовать умеренным дистрофическим изменениям (7–8 баллов по шкале *Bonar*);

— отсутствие четкого отображения фибриллярной текстуры, наличие гипоэхогенных участков и кальцификатов в связке могут соот-

ветствовать умеренным дистрофическим изменениям (9 баллов и более по шкале *Bonar*).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. A consensus approach toward the standardization of back pain definitions for use in prevalence studies / C. E. Dionne [et al.] // *Spine*. — 2008. — Vol. 33, № 1. — P. 95–103.
2. Миронов, С. П. Пояснично-крестцовый болевой синдром у спортсменов и артистов балета (диагностический алгоритм) / С. П. Миронов, Г. М. Бурмакова // *Вестник Российской АМН*. — 2008. — № 8. — С. 8–12.
3. Диагностические возможности сонографии при пояснично-крестцовых болях / С. П. Миронов [и др.] // *Вестник травматологии и ортопедии*. — 2003. — № 1. — С. 24–30.
4. Юрковский, А. М. Связки, ассоциированные с крестцово-подвздошным сочленением: анатомический базис для лучевой диагностики (обзор литературы) / А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович, В. Я. Латышева // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2013. — № 4. — С. 67–72.
5. Юрковский, А. М. Есть ли патологический континуум при повреждениях подвздошно-поясничной связки? / А. М. Юрковский // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2012. — № 4. — С. 27–32.
6. Юрковский, А. М. Сопоставления сонографических и гистологических данных при дистрофических изменениях подвздошно-поясничной связки / А. М. Юрковский, О. И. Аникеев, С. Л. Ачинович // *Журнал ГрГМУ*. — 2011. — № 4. — С. 74–77.
7. Юрковский, А. М. Сопоставления сонографических и гистологических данных при дистрофических изменениях задней длинной крестцово-подвздошной связки / А. М. Юрковский, О. И. Аникеев, С. Л. Ачинович // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2014. — № 3. — С. 107–112.
8. Юрковский, А. М. Есть ли взаимосвязь между выраженностью дистрофических подвздошно-поясничной и задней длинной крестцово-подвздошной связки и индексом массы тела / А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович, В. Я. Латышева // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2014. — № 3. — С. 68–72.
9. Юрковский, А. М. Медуллобластома ассоциированная с фиксирующим гиперостозом: случай из практики и краткий обзор литературы / А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2012. — № 3. — С. 46–51.
10. Юрковский, А. М. Диагностическая значимость морфометрических показателей клеток фибробластического дифферона при оценке выраженности дистрофических изменений подвздошно-поясничных связок / А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2014. — № 1. — С. 102–107.
11. World Health Organization. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. (WHO technical report series no. 854). — Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1995. — P. 329–330.
12. Mechanical properties and collagen cross-linking of the patellar tendon in old and young men / C. Couppé [et al.] // *J. Appl. Physiol.* — 2009. — Vol. 107. — P. 880–886.

Поступила 27.04.2015

УДК 616.521-022.1:615.33

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ЭКЗЕМЫ,
ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ**

Л. А. Порошина

Гомельский государственный медицинский университет

Инфекционная экзема — широко распространенное заболевание кожи. В последнее время имеет тенденцию к тяжелому течению, резистентности к терапии, частым рецидивам. В статье отображены клинические особенности проявления заболевания, исследованы особенности микробного пейзажа пораженной кожи пациентов, антибиотикочувствительность данных микроорганизмов.

Ключевые слова: инфекционная экзема, микробная экзема, микроорганизмы, стафилококки, антибиотики, антибиотикочувствительность, микозы стоп, онихомикозы.

**PECULIARITIES OF CLINICAL MANIFESTATION OF INFECTED ECZEMA
AND APPROACHES TO CHOOSING ANTIBIOTIC THERAPY**

L. A. Poroshina

Gomel State Medical University

Infected eczema is considered to be a widespread skin disease. Recently it has had a tendency for severe disease course, resistance to therapy and frequent relapse. This article describes clinical features of manifestations of the disease, studies microflora of patient's skin lesions, antibiotic sensitivity of these microorganisms.

Key words: microbic eczema, infected eczema microorganisms, antibiotics, antibiotic sensitivity, tinea pedis (athlete's foot), onychomycosis.

Экзема — хроническое, рецидивирующее заболевание с островоспалительными симптомами, представленное полиморфизмом морфологических элементов, которое формируется в результате сложного комплекса этиологических и патогенетических факторов [1, 2]. Термин «микробная экзема» возник в начале XX в. В. В. Иванов в 1916 г. описал особую форму экземы вокруг послераневых рубцов (впоследствии такую экзему стали называть паратравматической). В настоящее время к клиническим разновидностям микробной экземы относят нуммулярную, паратравматическую, варикозную, сикозиформную и экзему сосков и пигментного кружка у женщин [1–3]. Термин «микробная экзема» по международной классификации болезней соответствует диагнозу инфекционного дерматита, инфекционной экземы (ИЭ) и монетовидной экземы.

Экзема — широко распространенное заболевание кожи, которым страдает от 2 до 10 % трудоспособного населения, доходя в индустриально развитых государствах до 20 %, и является самой частой патологией в практике врача-дерматовенеролога, составляя 30–40 % среди всех кожных заболеваний [4]. Микробная экзема в последние годы имеет тенденцию к более тяжелому течению с частыми продолжительными рецидивами, значительным распространением патологического процесса на коже, а также характеризуется резистентностью к общепринятым методам лечения [5–6].

Частые рецидивы и резистентность к стандартной терапии приводят пациентов с экземой к длительной потере трудоспособности, преимущественно у лиц молодого возраста, что ставит проблему лечения экземы в ряд важнейших не только дерматологических, но и социально-экономических задач.

Патогенез ИЭ сложный и до конца не изученный, на него оказывают влияние различные эндогенные и экзогенные факторы. Согласно современным представлениям, микробная экзема развивается как сенсibilизация к микробному антигену на фоне изменения нейроэндокринной, иммунной систем, нарушения функции желудочно-кишечного тракта. Экзема — аллергическое заболевание, реакция кожи на внешние и внутренние раздражители. Сенсibilизация, которая возникает на один из аллергенов, в дальнейшем становится поливалентной, и пациент отвечает экзематозной реакцией на любой раздражитель. Аллергическое состояние у пациентов экземой может быть обусловлено и продуктами жизнедеятельности глистов, различных патогенных микроорганизмов, возбудителей дерматофитий, кандид особенно при обитании их в коже (язвы, гнойные раны) или в очагах хронической инфекции.

Несомненна роль микробных факторов в патогенезе ИЭ. Общепринято, что в патогенезе заболевания решающая роль отводится бактериальной сенсibilизации при ведущей роли *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus* (3-hemoly-

thicus)], чаще идентифицируется ассоциация стрептококков и стафилококков. Микробные аллергены обладают достаточно выраженной антигенной активностью, что ведет к сенсибилизации организма и способствует перестройке иммунного ответа. Микробная сенсибилизация является пусковым, поддерживающим и утяжеляющим фактором у пациентов, страдающих экземой. Условия для развития сенсибилизации к микроорганизмам создают также хронические очаги воспаления в миндалинах, корнях кариозных зубов, в придаточных пазухах носа, в желчном пузыре, в придатках. Под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов моновалентный очаг сенсибилизации трансформируется в поливалентный. Более того, возможно, что под влиянием бактериальной флоры формируются аутоантигены кожи [7]. У пациентов, страдающих микробной экземой, отмечается дисбиоз кожи в очагах поражения: преобладание патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, часто в ассоциации, при высокой плотности микрофлоры [8].

Помимо бактериальных инфекций при аллергических заболеваниях причинно значимыми аллергенами могут быть дрожжи рода *Candida*. Они относятся к условно-патогенным микроорганизмам и могут индуцировать формирование гиперчувствительности немедленного типа у лиц с заболеваниями атопического генеза. Установлено, что *Candida albicans* является причинно значимым аллергеном для 29–64 % больных бронхиальной астмой, 57 % — атопическим дерматитом и 78 % — ИЭ [9]. У. К. Нобл (1986) упоминал активное участие в формировании микробной экземы дрожжеподобных грибов рода *Pityrosporum*. У пациентов, страдающих экземой, нередко встречаются микозы стоп. Экзема микотического генеза осложняет течение микозов стоп и составляет, по разным источникам, до 20–30 % от всех дерматозов [10]. Считается, что микозы стоп являются одной из основных причин развития экзематозных реакций. Грибковая инфекция вызывает сенсибилизацию иммунной системы на антигены гриба, что и приводит к аллергическим проявлениям на коже. Процесс сенсибилизации вызывает сама грибковая клетка, продукты ее жизнедеятельности. Грибы также становятся своеобразными проводниками для других аллергенов. Такие патологические изменения на коже при микозах стоп, как сухость, наличие избыточного шелушения, трещины, эрозии приводят к нарушению барьерной, защитной функции кожи и способствуют более выраженной сенсибилизации к различным аллергенам. У пациентов с микозами стоп в результате аллергической перестройки в 3 раза чаще развиваются аллергические кожные ре-

акции, формируется поливалентная сенсибилизация к аллергенам. Под влиянием микозов стоп увеличивается не только частота возникновения аллергодерматозов, но и их выраженность и распространенность, уменьшается продолжительность ремиссий, возрастает частота рецидивов [10].

Роль микотической инфекции при микробной экземе и их взаимосвязи изучены недостаточно. В связи с этим актуально изучение встречаемости микоза стоп у больных микробной экземой и особенностей течения заболевания на его фоне. Микозы вызываются патогеном, элиминация которого вполне возможна. Именно поэтому их лечение будет положительно отражаться на ассоциированных с микробной экземой кожных проявлениях, позволяя достигать более длительной ремиссии.

Цель работы

Изучить распространенность инфекционной экземы в Гомеле и области, определить характер течения заболевания, оценить роль сопутствующих заболеваний в возникновении ИЭ и их влияние на течение патологического процесса, выявить особенности микробного пейзажа в очагах кожных проявлений экземы, антибиотикочувствительность данных микроорганизмов, проанализировать роль микотических поражений в развитии заболевания.

Материалы и методы

В процессе выполнения работы была изучена частота обращаемости за медицинской помощью пациентов, страдающих ИЭ. У 58 пациентов мужского пола, проходивших стационарное лечение в дермато-венерологическом отделении № 2 учреждения «Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер (ГОККВД), изучалась сопутствующая патология, профессиональная принадлежность, особенности течения ИЭ, наличие микотических поражений методом микроскопии ногтевых пластинок. Также был исследован материал из очагов поражения на коже на предмет определения микрофлоры путем проведения культуральной диагностики (посев отделяемого из очагов поражения на коже на мясопептонный агар, культивирование при температуре +37 °С в течение 24–48 часов) с последующим определением антибиотикочувствительности с использованием диско-диффузного метода у 34 пациентов.

Результаты исследования

В 2013 г. в ГОККВД по поводу ИЭ обратилось 1232 пациента, у 1012 из них диагноз был поставлен впервые. В 2014 г. ИЭ была диагностирована у 1316 пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью в УГОККВД, первично — у 999 человек. За 2013 г. стационарно в УГОККВД по поводу ИЭ пролечилось 510 пациентов, в 2014 г. — 549. Таким образом, стационарная помощь понадобилась 41,6 %

пациентов. Средняя длительность госпитализации составила 11,2 койко-дня.

Возраст 58 обследуемых был от 16 до 70 лет, с преобладанием людей трудоспособного возраста (таблица 1).

По профессиональной принадлежности пациенты относились к различным группам. Среди обследуемых встречались пенсионеры, безработные, студенты, но преобладали люди рабочих специальностей (таблица 2).

Таблица 1 — Возраст исследуемой группы пациентов

Возраст пациентов, лет	Абсолютное число пациентов	Процентное соотношение
16–29	13	22,4 %
30–49	26	44,8 %
50–79	19	32,8 %

Таблица 2 — Профессиональная принадлежность

Профессия	Количество	Процентное соотношение
Пенсионеры	13	22,4 %
Безработные	4	6,9 %
Рабочие	28	48,3 %
Руководители	6	10,3 %
Студенты	5	8,6 %
Прочие	2	3,4 %

У большинства пациентов в исследуемой группе имелись те или иные сопутствующие заболевания, среди которых преобладали заболеваний системы кровообращения (44,8 %) в виде ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, варикозное расширение вен нижних конечностей встречалось у 22,4 %, заболевания желудочно-кишечного тракта (41,4 %), такие как гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Было изучено течение инфекционной экземы, частота рецидивов заболевания. В обследуемой группе диагноз был выставлен впервые 23 (39,7 %) пациентам, а у 35 (60,3 %) — заболевание имело рецидивирующий характер. У 31 пациента экзематозные высыпания на коже проявлялись 1 раз в несколько лет. У 4 пациентов обострения процесса были более 1 раза в год.

При обследовании ногтевых пластинок у пациентов с инфекционной экземой было выявлено, что у 50 больных имелись изменения их цвета и формы. Преимущественно данные

изменения локализовались на ногтях нижних конечностей (42 чел.). При микроскопическом исследовании у 40 из них были найдены нити мицелия и выставлен диагноз: «Онихомикоз» (70,0 % исследованных пациентов).

У 34 пациентов с инфекционной экземой мы оценили характер микробного пейзажа пораженных участков. В преобладающем количестве исследований (73,5 %) наблюдался рост стафилококков, у 6 пациентов имело место сочетанная флора в виде грамположительных и грамотрицательных палочек в сочетании со стафилококками, у 3 пациентов роста микрофлоры на питательной среде отмечено не было.

При наличии роста микрофлоры на питательной среде мы определяли ее антибиотико-чувствительность к цефаклору, азитромицину, клиндамицину, гентамицину, офлоксацину, ципрофлоксацину, цефалексину, цефотаксиму, рифампицину, цефтриаксону, оксациллину, доксициклину (таблица 3).

Таблица 3 — Антибиотикочувствительность микрофлоры

Название АБ	Кол-во исследований (n = 32)	Чувствительна	Слабо чувствительна	Устойчива	Доля чувствительности в %
Цефаклор	10	7	—	3	70 ± 0,3
Азитромицин	14	9	—	5	64,2 ± 0,35
Клиндамицин	11	9	—	2	81,8 ± 0,18
Гентамицин	15	15	—	—	100 ± 0,05
Офлоксацин	11	8	2	1	72,7 ± 0,27
Ципрофлоксацин	13	11	—	2	84,6 ± 0,15
Цефалексин	12	8	2	2	77,7 ± 0,22
Цефотаксим	9	8	—	1	66,6 ± 0,33
Рифампицин	8	8	—	—	100 ± 0,05
Цефтриаксон	6	6	—	—	100 ± 0,05
Оксациллин	6	4	—	2	66,6 ± 0,33
Доксициклин	5	4	—	1	80 ± 0,2

Таким образом, микроорганизмы оказались чувствительны к гентамицину, рифампицину и цефтриаксону во всех проводимых исследованиях, к ципрофлоксацину были чувствительны в 84,6 %, к клиндамицину — в 81,8 %, наибольшая устойчивость наблюдалась к азитромицину — 35,8 %.

Выводы

1. Для проведения адекватной терапии пациентов, страдающих инфекционной экземой, необходимо обследовать его на наличие сопутствующей патологии, проводить своевременное и рациональное ее лечение, что будет способствовать уменьшению рецидивов заболевания. Особую роль следует уделять проблемам со стороны желудочно-кишечного тракта, системы кровообращения, лечению варикозного расширения вен нижних конечностей.

2. У всех пациентов с инфекционной экземой следует проводить осмотр ногтевых пластинок на предмет наличия ониходистрофий, обследовать на наличие грибковой инфекции и при возможности проводить противогрибковую терапию, так как онихомикоз выявляется в 70,0 % случаев, а микотическая сенсibilизация может утяжелять течение дерматоза, способствовать рецидивам заболевания.

3. При назначении антибиотикотерапии пациентам с ИЭ необходимо отдавать предпочтение цефтриаксону и гентамицину, применение азитромицина нежелательно.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Адаскевич, В. П.* Кожные и венерические болезни / В. П. Адаскевич, В. М. Козин. — 2 изд. — М.: Мед. лит., 2007. — 672 с.
2. *Скрипкин, Ю. К.* Кожные и венерические болезни / Ю. К. Скрипкин, А. Л. Машкиллейсон, Г. Я. Шарапова. — М., Медицина, 1995. — 462 с.
3. *Иванов, О. Л.* Кожные и венерические заболевания: справочник / О. Л. Иванов. — М.: Медицина, 1997. — 352 с.
4. *Charles, J. Eczema / J. Charles, Y. Pan, G. Miller // J. Aust Fam Physician.* — 2011. — № 40 (7). — P. 467.
5. *Потекаев, Н. С.* Экзема: ремарки к современным представлениям / Н. С. Потекаев // Клиническая дерматовенерология. — 2009. — № 1. — С. 67–73.
6. *Юнусов, Е. И.* Экзема: дифференцированный подход к выбору наружной терапии / Е. И. Юнусов // Леч. врач. — 2013. — № 5. — С. 46–48.
7. *Глухенький, Б. Т.* Иммунозависимые дерматозы: экзема, атопический дерматит, истинная пузырчатка, пемфигоиды / Б. Т. Глухенький, Е. А. Грандо. — Киев: Здоровья, 1990. — 230 с.
8. *Касымов, О. И.* Микробиоценоз кожи и состояние сенсibilизации больных микробной экземой / О. И. Касымов, С. Х. Муниева // Научно-практический профессиональный журнал. — 2007. — № 2. — С. 14.
9. *Маркова, О. Н.* Микробная экзема: клиника, патогенез и принципы лечения / О. Н. Маркова // Военно-медицинский журнал. — 2007. — № 7. — С. 23–25.
10. *Рукавишникова, В. М.* Микозы стоп / В. М. Рукавишникова. — 2-е изд. — М.: ЭликсКом, 2003. — 332 с.

Поступила 30.04.2015

УДК 616.379-008.64-053.2-098

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДОЛГОВРЕМЕННОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, НАХОДЯЩИХСЯ НА ТЕРАПИИ РАЗНЫМИ ВИДАМИ ИНСУЛИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ СРЕДСТВ ЕГО ВВЕДЕНИЯ

Н. В. Волкова, А. Г. Михно, А. В. Солнцева

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Цель: провести сравнительный анализ долговременной компенсации углеводного обмена у детей с сахарным диабетом 1 типа, находящихся на терапии разными видами инсулина с использованием различных способов его введения.

Материалы и методы. Проанализированы данные 77 историй развития детей с сахарным диабетом 1 типа. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от вида применяемого инсулина и способа его введения. Проанализированы исходные и актуальные на момент исследования показатели уровня гликированного гемоглобина, частоты самоконтроля гликемии, наличие острых осложнений сахарного диабета.

Результаты. У детей, находившихся на непрерывном подкожном введении инсулина, выявлено статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина при отсутствии острых осложнений заболевания. В группе детей, длительно применявших в терапии аналоги инсулина, установлено достоверное снижение вариабельности гликемии, не отмечено острых осложнений заболевания.

Заключение. Выявлена долговременная компенсация углеводного обмена у детей с сахарным диабетом 1 типа, находившихся на помповой инсулинотерапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, гликированный гемоглобин, инсулиновая помпа, аналоговые инсулины.

THE ASSESSMENT OF PARAMETERS OF LONG-TERM METABOLIC CONTROL IN CHILDREN WITH DIABETES TYPE I USING UNDERGOING DIFFERENT TYPES OF INSULIN THERAPY AND USING DIFFERENT MEANS OF ITS INTRODUCTION

N. V. Volkova, H. G. Mikhno, A. V. Solntseva

Belarusian State Medical University, Minsk

Objective: to carry out comparative analysis of long-term compensation of carbohydrate metabolism in children with diabetes type 1 undergoing different types of insulin therapy and using different means of its introduction.

Material and methods. We analyzed data of 77 medical histories of children with diabetes type 1. The patients were divided into 3 groups depending on the type of insulin and the way of its introduction. We analyzed both initial and current for the moment of the experiment parameters of glycosylated hemoglobin levels, frequency of blood glucose self-testing, presence of acute complications of diabetes mellitus.

Results. The children undergoing continuous subcutaneous insulin introduction revealed significant decrease of glycosylated hemoglobin levels and absence of acute complications of diabetes. The group of children using insulin analogues for a long time had significantly lower glycemia variability and revealed no acute complications of diabetes.

Conclusions. We revealed long-term compensation of carbohydrate metabolism in the children with diabetes type I who used insulin pump therapy.

Key words: diabetes type I, glycosylated hemoglobin, insulin pump, insulin analogues.

Введение

Дети с сахарным диабетом 1 типа имеют определенные сложности в контроле углеводного обмена. С одной стороны, высокие концентрации глюкозы в крови, выраженная вариабельность гликемии, повышенный уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) ассоциированы с развитием хронических микро- и макрососудистых осложнений [1]. С другой стороны, в исследовании Diabetes Control and Complications Trial (1995) установлено, что снижение уровня HbA_{1c} на каждые 10 % от исходного связано не только с уменьшением риска микроваскулярных осложнений, но и с увеличением на 18 % вероятности развития тяжелых гипогликемических состояний [2]. Периодические эпизоды гипогликемии в детском возрасте могут иметь негативное кратковременное и долгосрочное влияние на когнитивные функции и эмоциональный статус, вызывать страх гипогликемических состояний. Боязнь низких уровней гликемии, особенно в ночное время, значительно ухудшает качество жизни ребенка и ставит под угрозу достижение оптимального метаболического контроля заболевания [1].

Новые виды инсулинотерапии, включающие применение аналогов инсулина, использование современных средств его введения — инсулиновых помп, значительно расширили возможности контроля диабета [3]. Особенностью аналогов инсулина является более физиологичный профиль действия в организме. Препараты ультракороткого действия имитируют выброс инсулина в ответ на прием пищи, а пролонгированного — постоянную базальную секрецию инсулина в здоровом организме [4].

Аналоги инсулина обладают рядом преимуществ. Препараты ультракороткого действия можно вводить непосредственно перед едой или сразу после еды, что актуально для детей с непостоянным, меняющимся аппетитом. Их использование достоверно улучшает состояние углеводного обмена, снижая уровни постпрандиальной гликемии и уменьшая ее вариабельность [4]. Пролонгированные аналоги инсулина за счет беспикового действия способствуют достижению оптимальных показателей глюкозы крови натощак. Кроме того,

применение аналогов инсулина снижает частоту развития ночных гипогликемий [4].

Несомненным достижением диабетологии стало внедрение в клиническую практику средств для непрерывного подкожного введения инсулина. Помпа для введения инсулина наиболее точно имитирует нормальный ритм секреции гормона [1]. Помповая терапия способствует оптимизации гликемического контроля, уменьшению вариабельности уровня глюкозы крови, минимизирует феномен утренней зари, снижает частоту и тяжесть гипогликемий. Использование помпы позволяет подбирать более гибкий режим скорости подачи инсулина с учетом физической активности и приема пищи, улучшает качество жизни пациентов. При этом методе заместительной терапии отмечается менее выраженная периферическая гиперинсулиемия, что позволяет избежать инсулинорезистентности и, как следствие, передозировки экзогенного инсулина [4].

Помповая инсулинотерапия не является панацеей в решении всех проблем контроля и лечения сахарного диабета. Для успешного лечения заболевания важны желание и мотивация самого пациента [5]. К необходимым условиям достижения оптимального метаболического контроля относятся достаточный уровень знаний ребенка и членов его семьи о принципах самоконтроля заболевания [6], высокая приверженность пациента к лечению, одним из главных критериев которой является достаточная частота измерений гликемии на протяжении суток [5]. В случае неправильного управления помпой, несвоевременной смены катетера возможны частые эпизоды кетоацидоза и гипогликемии, инфицирование в местах установки катетера [6]. Важно помнить, что использование инсулиновой помпы не отменяет интенсивную терапию, а помогает ее совершенствовать и достигать целевых уровней контроля углеводного обмена.

Цель работы

Провести сравнительный анализ долгосрочной компенсации углеводного обмена с оценкой комплаентности у детей с сахарным диабетом 1 типа, находившихся на терапии разными видами инсулина с использованием различных способов его введения.

Материалы и методы

Проанализированы данные 77 историй развития (форма 112/у) детей с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 5 до 17 лет, наблюдавшихся в городском детском эндокринологическом центре г. Минска. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от вида применяемого инсулина и способа его введения: 1-я группа — пациенты на помповой инсулинотерапии с использованием аналога инсулина ультракороткого действия (аспарт) ($n = 18$, средний возраст $13,02 \pm 3,75$ года); 2-я группа — дети, находившиеся на базис-болюсной терапии аналогами инсулина ультракороткого (аспарт) и длительного действия (детемир), метод введения — шприц-ручки ($n = 31$, средний возраст $12,15 \pm 3,18$ года); 3-я группа (сравнения) — дети, находившиеся на базис-болюсной терапии генно-инженерными инсулинами короткого (актрапид) и средней продолжительности действия (Нейтральный Протамин Хагедорна — НПХ), метод введения — шприц-ручки ($n = 28$, средний возраст $13,72 \pm 3,50$ года). Достоверных различий по возрасту у пациентов выделенных групп не отмечено ($p > 0,05$).

В рамках Национальной программы демографической безопасности (2011–2015 гг.) помповая инсулинотерапия у детей с сахарным диабетом 1 типа г. Минска проводилась с использованием помп Medtronic MiniMed, Paradigm VEO, позволяющих оценить уровень гликемии в рамках реального времени.

В 1-й и 2-й группах проанализированы исходные и актуальные на момент настоящего исследования показатели HbA_{1c} , суточной дозы ин-

сулина, частоты самоконтроля гликемии, наличие острых осложнений сахарного диабета (кетоацидотических и гипогликемических состояний). В группе сравнения вышеперечисленные параметры были оценены на момент выполнения исследования. В 1-й и 2-й группах дополнительно проведен анализ данных суточного мониторинга гликемии, выполненного перед назначением аналогов инсулина или переводом на непрерывное подкожное введение инсулина, с уточнением вариабельности гликемии, наличия эпизодов снижения уровня глюкозы крови ниже $3,5$ ммоль/л.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы «Excel» 2010. Данные представлены в виде средних значений и среднеквадратичного отклонения. Для оценки достоверности различий вычислялся доверительный коэффициент Стьюдента (t). Различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе детей возраст манифестации заболевания составил $7,63 \pm 3,72$ года, стаж сахарного диабета — $5,36 \pm 4,11$ года (рисунок 1). Длительность непрерывного подкожного введения инсулина была $1,25 \pm 1,15$ года, при этом 4 пациентов использовали помпу более 2 лет.

До перевода на помповую терапию 66,7 % пациентов находились на терапии двумя аналогами инсулина: ультракороткого и длительного действия (рисунок 2).

Выявлено, что суточные дозы инсулина при переводе на непрерывное подкожное введение инсулина достоверно не изменились (до перевода — $0,91 \pm 0,40$ ед/кг, на помповой терапии — $0,91 \pm 0,29$ ед/кг, $p > 0,05$).

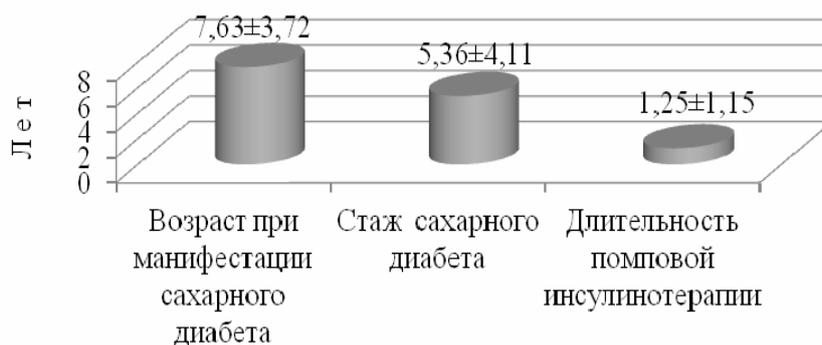


Рисунок 1 — Показатели возраста манифестации сахарного диабета, стажа заболевания и длительности помповой инсулинотерапии у детей 1-й группы



Рисунок 2 — Распределение пациентов в зависимости от препаратов инсулина, применяемых до начала

Исходные уровни HbA_{1c} соответствовали показателям субкомпенсации углеводного обмена ($7,81 \pm 0,86$ %). При переводе на помповую инсулинотерапию установлено статистически значимое снижение показателей HbA_{1c} , которое было характерно для компенсации углеводного обмена ($6,99 \pm 0,74$ %, $p = 0,004$).

Среди осложнений инсулинотерапии с использованием помп у 2 пациентов наблюдалась аллергическая реакция кожи в местах введения

катетера в виде небольшой гиперемии, исчезающей через несколько часов после смены места введения; у 1 ребенка вследствие нарушения гигиенических правил в месте длительного нахождения катетера однократно образовался абсцесс.

Во 2-й группе манифестация заболевания отмечалась в $5,77 \pm 3,57$ года, стаж сахарного диабета был $6,02 \pm 3,76$ года, длительность терапии аналогами инсулина — $2,83 \pm 2,26$ года (рисунок 3).



Рисунок 3 — Показатели возраста манифестации сахарного диабета, стажа заболевания, длительность терапии аналогами инсулина у детей 2-й группы

Суточные дозы инсулина при терапии аналогами инсулина ($0,91 \pm 0,29$ ед/кг) достоверно не отличались от исходных ($0,84 \pm 0,42$ ед/кг, $p > 0,05$).

Нами установлено, что уровни HbA_{1c} до начала терапии аналогами инсулина ($7,75 \pm 2,07$ %) и актуальные на момент проведения данного исследования ($7,78 \pm 1,13$ %) соответствовали показателям субкомпенсации и достоверно не имели различий ($p > 0,05$). Выявленная исходная удовлетворительная компенсация углеводного обмена была обусловлена лабораторно подтвержденной (по результатам суточного мониторинга гликемии) высокой вариабельностью гликемии, наличием гипогликеми-

ческих состояний, что стало показанием для перевода пациентов на данный вид инсулинов.

Стаж сахарного диабета детей группы сравнения составил $4,18 \pm 3,12$ года. В этой группе детей выявлен самый высокий уровень HbA_{1c} на момент проведения исследования ($9,02 \pm 2,34$ %), что соответствовало степени декомпенсации. Установлены статистически значимые отличия показателей HbA_{1c} в группе 3 в сравнении с группами 1 и 2 (рисунок 4).

Выявлено, что суточная доза инсулина в группе детей, находившихся на базис-болюсной терапии генно-инженерными инсулинами, составила $0,86 \pm 0,27$ ед/кг и достоверно не отличалась от показателей в группах пациентов 1 и 2 (рисунок 5).

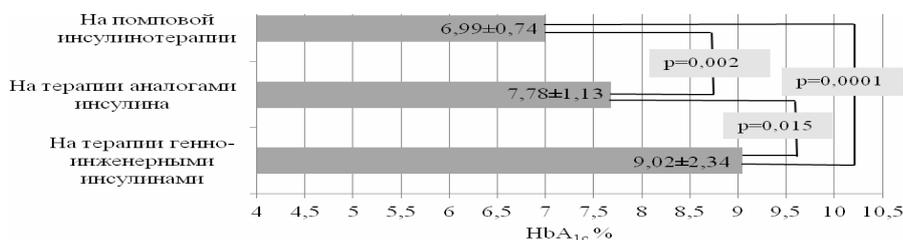


Рисунок 4 — Показатели гликированного гемоглобина в группах обследованных детей с сахарным диабетом 1 типа

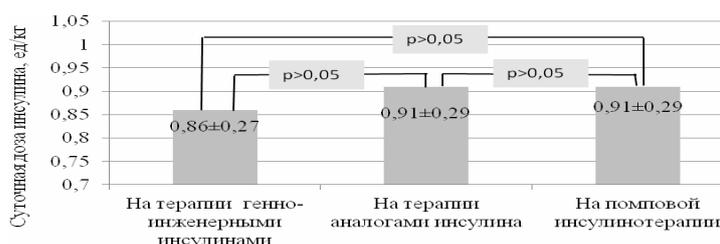


Рисунок 5 — Показатели суточной дозы инсулина в группах обследованных детей с сахарным диабетом 1 типа

Установлено наиболее частое проведение самоконтроля гликемии в течение суток у детей на помповой инсулинотерапии ($9,00 \pm 3,60$ раз в сутки), что связано с высокой мотивацией пациентов этой группы к достижению целевых показателей углеводного контроля. Частота измерения гликемии детьми, находившимися на базис-болюсной терапии аналогами инсулина ($5,09 \pm 1,27$) и генно-инженерными инсулинами ($4,45 \pm 0,95$), не имела достоверных различий между собой (рисунок 6).

Использование помповой инсулинотерапии и аналогов инсулина помогло решить проблему острых осложнений сахарного диабета. После перевода на новые виды инсулинов и способы введения препаратов у детей 1-й и 2-й групп случаи гипогликемических и кетоацидотических ком не зарегистрированы. В группе сравнения случаи диабетического кетоацидоза отмечены у 5 пациентов, в том числе у 1 ребенка диагностирована кетоацидотическая кома (таблица 1).

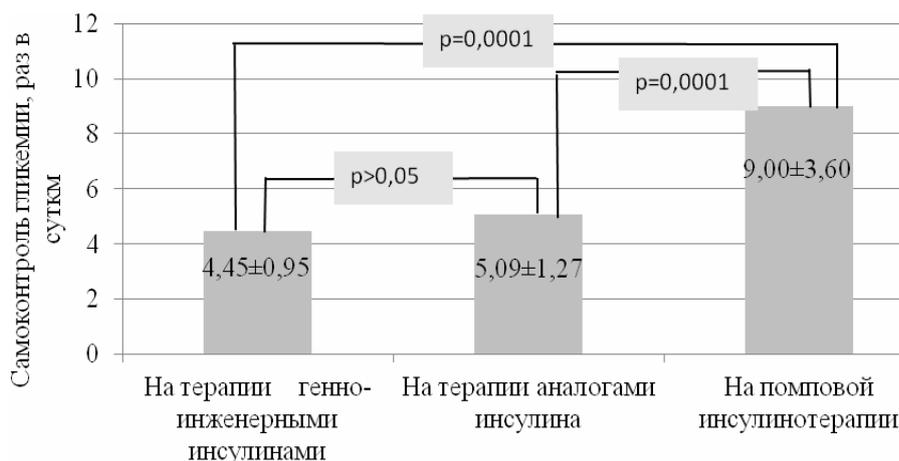


Рисунок 6 — Показатели частоты контроля гликемии в группах обследованных детей с сахарным диабетом 1 типа

Таблица 1 — Острые осложнения заболевания в группах обследованных детей с сахарным диабетом 1 типа

Группа обследованных пациентов	Количество и вид острых осложнений	
	до перевода на новые виды инсулина и способы введения препарата	за период нового вида терапии
1-я (n = 18)	У 2 детей (11,1 %) гипогликемические комы в ночное время	0
2-я (n = 31)	У 1 ребенка (3,2 %) — 1 гипогликемическая и 1 кетоацидотическая комы	0
3-я (n = 28)	У 5 детей (17,9 %) — диабетический кетоацидоз, кетоацидотическая кома	

На основании проведенного исследования были сделаны следующие **выводы**:

1. У детей с сахарным диабетом 1 типа при непрерывном подкожном введении инсулина ультракороткого действия наблюдается статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина и отсутствие острых осложнений заболевания (тяжелых гипогликемических и кетоацидотических состояний, ком) по сравнению с исходными показателями.

2. При длительном применении интенсифицированной терапии аналогами инсулина ультракороткого и пролонгированного действия у пациентов с сахарным диабетом 1 типа происходит достоверное снижение вариабельности гликемии, не отмечается острых осложнений заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age-Group / P. Moshe [et al.] // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30 (6). — P. 1653–1654.
2. The Relationship of Glycemic Exposure (HbA1c) to the Risk of Development and Progression of Retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial / The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // Diabetes. — 1995. — Vol. 44 (8). — P. 968–983.
3. Outpatient Insulin Therapy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus / E. Dawn [et al.] // JAMA. — 2003. — Vol. 289 (17). — P. 2254–2264.
4. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium / R. Hanas [et al.] // Pediatric Diabetes. — 2009. — Vol. 10, Suppl. 12. — P. 1–2.
5. The Use of Insulin Pumps in Youth with Type 1 Diabetes / D. M. Maahs [et al.] // Diabetes Technology and Therapeutics. — 2010. — Vol. 12 (1). — P. 59–65.
6. Помповая инсулинотерапия сахарного диабета у детей и подростков / В. А. Петеркова // Проблемы эндокринологии. — 2012. — Т. 58, № 2. — С. 5–18.

Поступила 08.05.2015

УДК 618.14-006-091.8-076

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТЕЛА МАТКИ У ПАЦИЕНТОК
С РАЗЛИЧНЫМИ ИСХОДАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Д. А. Зиновкин, Э. А. Надыров

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

Проведено ретроспективное сравнение клинических и морфологических критериев у 60 пациенток с эндометриоидной аденокарциномой тела матки I-III стадии с благоприятным и неблагоприятным исходами. Увеличение стадии по FIGO является независимым прогностическим признаком прогрессии. MELF-паттерн может быть использован как один из патоморфологических предикторов опухолевой прогрессии. Глубина инвазии более 54 % толщины миометрия повышает вероятность рецидива.

Ключевые слова: эндометриоидная аденокарцинома тела матки, FIGO, MELF-паттерн, глубина инвазии миометрия.

**THE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC
OF ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA OF THE UTERINE CORPUS
IN FEMALE PATIENTS WITH DIFFERENT DISEASE OUTCOMES**

D. A. Zinovkin, E.A. Nadyrov

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The article presents a retrospective comparison of the clinical and morphological criteria in 60 patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus of I-III stages with good and poor outcomes. The increase of the stage according to FIGO is an independent prognostic feature of progression. MELF- pattern may be used as a pathomorphological predictor of tumor progression. The invasion of tumor of more than 54 % of the myometrium increases risks for relapse.

Key words: endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus, FIGO, MELF pattern, depth of myometrial invasion.

Введение

Рак эндометрия, или рак тела матки — одно из наиболее распространенных заболеваний женской половой сферы. В течение последних трех десятилетий во всех экономически развитых странах отмечен неуклонный рост заболеваемости раком эндометрия [1].

По данным Белорусского Канцер-регистра, в 2013 г. стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости раком тела матки в республике составлял 22,6/00000 женщин, при этом стандартизованный по возрасту показатель смертности составил 3,1/00000 женщин. Анализ заболеваемости указывает на повышение количества случаев данной патологии, начиная с возраста 40 лет, при этом пик заболеваемости достигается к 60 годам [2].

Наиболее часто встречающейся локализацией рака тела матки является эндометриоидная аденокарцинома (ЭА), которая выявляется, по мнению разных авторов, в 75–90 % всех случаев рака тела матки [3–5].

В настоящее время используются различные клинико-морфологические критерии, из них наиболее часто используются стадия по TNM-классификации, степень дифференцировки, наличие/глубина инвазии и опухолевых эмбо-

лов, характер роста опухоли, а также ее гистологический вариант. Однако их прогностическая значимость, по мнению различных авторов, неоднозначна [4].

Цель исследования

Изучить клинические и морфологические параметры ЭА для оценки прогноза заболевания.

Материалы и методы

В исследовании использовались данные Белорусского Канцер-регистра и архивный гистологический материал 60 пациенток с патогистологически верифицированным диагнозом ЭА I–III стадии (FIGO, 2009 г.) [6, 7]. Пациентки были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациентки, имевшие рецидивы либо умершие от ЭА в течение 5 лет после постановки диагноза (неблагоприятный исход). Во 2-ю группу вошли пациентки, не имевшие рецидивов в течение 5 лет после постановки диагноза (благоприятный исход). Средний возраст в группе с благоприятным исходом составил $62,7 \pm 10,1$ года; с неблагоприятным — $65,2 \pm 9,6$ года. У пациенток обеих групп при работе с историями болезни определяли стадию FIGO, стадию по TNM.

Для гистологического исследования готовились срезы толщиной 5–7 мкм, которые мон-

тировали на обработанные L-полилизинном предметные стекла и окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Степень дифференцировки (G) устанавливали на основании критериев Международной гистологической классификации ВОЗ по патологии и генетике опухолей молочной железы и органов женской репродуктивной системы [6]. Глубину инвазии определяли на обзорной микроскопии при увеличении $\times 12,5$ с использованием морфометрической программы ImageJ. MELF-паттерн десмопластической реакции стромы ЭА выявляли при микроскопии с увеличением $\times 200$ [8]. Подсчитывали среднее количество эмболов в сосудах опухоли в 5 неперекрывающихся полях зрения при увеличении $\times 400$, после чего рассчитывали количество на 1 мм^2 по следующей формуле:

$$A = \frac{1000000 \text{ мкм}^2}{S},$$

где А — количество эмболов в 1 мм^2 ткани опухоли;

n — среднее количество эмболов в 5 полях зрения;

S — площадь поля зрения микроскопа при увеличении $\times 400$ (в данном исследовании площадь поля зрения составила $118952,07 \text{ мкм}^2$).

Для сравнительного анализа качественных показателей использовались таблицы сопряженности 2×2 (критерии Йетса и χ^2). При сравнении исследуемых групп по критериям глубины инвазии и количества эмболов в 1 мм^2

опухоли применялся ROC-анализ. Статистически значимым считался результат при $p < 0,05$. Обработка данных производилась с использованием пакетов программ «Statistica», 8.0 и Medcalc 15.4[9].

Результаты и обсуждение

По мнению ряда авторов, стадия по FIGO, по TNM, G и MELF-паттерн являются наиболее значимыми критериями ЭА тела матки [7]. Клинико-морфологическая характеристика пациентов с ЭА представлена в таблице 1.

Стадия по FIGO считается одним из прогностически значимых признаков течения заболевания, который коррелирует с исходом ЭА [1, 7]. В нашем исследовании I, II стадия по FIGO наблюдалась у 20 (66,7 %) пациенток I-й группы, III стадия — у 10 (33,3 %). У пациенток 2-й группы I, II стадия определялась в 26 (86,7 %) случаях, III стадия — у 4 (13,3 %) женщин. При сравнении количества случаев I, II стадии с III из групп с различным исходом заболевания была выявлена статистически значимая разница ($p = 0,009$).

На стадиях $T_{1,2}$ ЭА наблюдалась в 22 (73,3 %) случаях у пациенток с неблагоприятным исходом, при этом T_3 отмечался в 8 (26,7 %) случаях. В группе женщин с благоприятным исходом стадии $T_{1,2}$ выявлялись в 26 (86,7 %) случаях, T_3 — в 4 (13,3 %). При сравнении количества случаев $T_{1,2}$ и T_3 из групп с различным исходом заболевания не было выявлено статистически значимой разницы, $p = 0,1004$ (таблица 1).

Таблица 1 — Клинико-морфологическая характеристика пациентов с ЭА

Показатель	Благоприятный исход, n (%)	Неблагоприятный исход, n (%)	p
FIGO			
I, II стадия	26 (86,7 %)	20 (66,7 %)	0,009*
III стадия	4 (13,3 %)	10 (33,3 %)	
T			
$T_{1,2}$	22 (73,3 %)	26 (86,7 %)	0,100
T_3	8 (26,7 %)	4 (13,3 %)	
N			
N_0	29 (96,7 %)	28 (93,3 %)	1,00
N_1	1 (3,3 %)	2 (6,7 %)	
M			
M_0	30 (100 %)	29 (96,7 %)	1,00
M_1	0 (0 %)	1 (3,3 %)	
G			
$G_{1,2}$	28 (93,3 %)	24 (80 %)	0,255
G_3	2 (6,7 %)	6 (20 %)	
MELF			
MELF+	5 (16,7 %)	17 (56,7 %)	0,013*
MELF-	25 (83,3 %)	13 (43,3 %)	

* Статистически значимо: $p < 0,05$

Важность факторов метастазов в лимфатические узлы и отдаленные метастазы в органы была признана в 1988 г., когда система поста-

новки диагноза рака эндометрия и рака яичников была изменена с клинической на хирургическую. Текущие руководящие принципы, ус-

тановленные FIGO в 1988 и 2009 гг., рекомендуют тазовую и парааортальную лимфаденэктомию как часть хирургической постановки диагноза всем пациентам с раком эндометрия [8].

Отсутствие метастазов в лимфатические узлы (N_0) наблюдалось у 28 (93,3 %) пациенток с неблагоприятным исходом, метастазы в регионарные лимфатические узлы (N_1) определялись у 2 (6,7 %) женщин. В группе с благоприятным исходом N_0 отмечалось у 29 (96,7 %) пациенток, N_1 наблюдались только в 1 (3,3 %) случае. При сравнении количества случаев N_0 и N_1 из групп с различным исходом заболевания не было выявлено статистических различий ($p = 1,0$).

Отдаленные метастазы (M_1) наблюдались в 1 (3,3 %) случае в 1-й группе пациенток. Во 2-й группе метастазы не были обнаружены ни в одном случае. При сравнении количества случаев M_0 и M_1 из групп с различным исходом заболевания не было выявлено статистической разницы ($p = 1,0$).

Известно, что степень дифференцировки злокачественной опухоли ассоциируется с прогнозом и стадией ЭА и является решающей в определении стадии, а также тактики лечения. Наиболее часто используются критерии определения степени дифференцировки злокачественных опухолей основывающиеся на классификациях FIGO и ВОЗ, которые учитывают особенности гистоархитектоники и ядерные особенности ЭА. Пятилетняя выживаемость при

G_1 составляет 94,0 %, при G_2 — 84 % и 72 % — при G_3 [7, 10]. Также S. Lax (2011) была предложена модификация классификации FIGO, основанная на использовании двух степеней дифференцировки: высокой и низкой [12].

$G_{1,2}$ наблюдались у 24 (80 %) пациенток с неблагоприятным исходом, G_3 отмечался у 6 (20 %) женщин. В группе пациенток с благоприятным исходом $G_{1,2}$ выявлялся в 28 (93,3 %), G_3 — в 2 (6,7 %). При сравнении количества случаев $G_{1,2}$ и G_3 в исследуемой группе и группе сравнения не было выявлено статистической разницы ($p = 0,255$).

Акроним «MELF» (microcystic, elongated, fragmented) был введен в 2003 г. S. K. Murray et al. для описания необычных изменений участков инвазии в миометрий ЭА тела матки, характеризующихся образованием микрокист, выстланных клетками с эозинофильной цитоплазмой, удлинённых железистых структур и кластеров единичных клеток (рисунок 1) [12]. Хотя считалось, что эта фибромиксоидная стромальная реакция изначально представляла собой дегенеративный процесс, ряд исследований показал, что MELF-паттерн может являться специфичной опухолевой реакцией стромы, подобно эпителиально-мезенхимальным взаимодействиям, наблюдаемым в других опухолях [13]. Отличительные изменения желез, которые характеризуют MELF, часто связаны с фибромиксоидной стромальной реакцией.

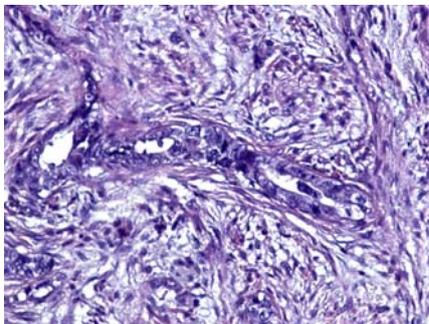


Рисунок 1 — Фибромиксоидная реакция стромы вокруг желез MELF-паттерна. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 200$

Можно предположить, что данная стромальная реакция представляет собой «среду», которая усиливает распространение опухолевых клеток. Аналогичные изменения были описаны при плоскоклеточном раке вульвы, проявляющиеся в выраженном фибромиксоидном ответе на агрессивное лечение [14]. Ряд иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований опухолевых клеток в области MELF-паттерна инвазии ЭА выявило разобщение клеток и исчезновение экспрессии белка клеточной адгезии E-кадгерина. Вероятно, эти изменения являются определяющими для увеличения инва-

зивной способности ЭА и усиления метастатического потенциала [12, 13].

В группе с неблагоприятным исходом MELF-паттерн наблюдался в 5 (16,7 %) случаях. В группе с благоприятным исходом фибромиксоидные изменения, характерные для MELF-паттерна, отмечались в 17 (56,7 %) случаях ЭА. При сравнении количества случаев наличия MELF-паттерна из групп с различным исходом заболевания была выявлена статистическая разница ($p = 0,013$).

Для прогноза течения заболевания существуют различные способы оценки инвазии

миометрия, такие как деление толщины миометрия на трети, определение глубины инвазии миометрия в миллиметрах и расстояния между краем роста опухоли и серозной оболочкой матки (также в мм) [6]. Многообразие систем оценки инвазии миометрия ЭА создает трудности с оценкой прогностического значения данного фактора [7].

Инвазия миометрия является независимым предиктором течения заболевания, при этом глубокое прорастание ЭА в миометрий связано с плохой выживаемостью. В клиническом исследовании Гинекологической онкологической группы рецидивы ЭА развивались только у 1 %

пациентов без вставания опухоли в миометрий [14]. Исследование 400 пациентов с 1-й клинической стадией ЭА показали, что пятилетняя выживаемость составила 94 %, когда опухоль ограничена эндометрием, 91 % случаев — если опухоль прорастала среднюю треть миометрия, и 59 % — когда опухоль выросла в нижнюю треть [15]. При проведении ROC-анализа данного показателя установлено, что площадь под ROC-кривой составила 73,1 % (ДИ 60,1÷83,7; $p < 0,001$). Чувствительность была равна 73,3 % (ДИ 54,1÷87,7), специфичность — 70 % (ДИ 50,6÷85,3), пороговое значение показателя — 54,1 % (рисунок 2).

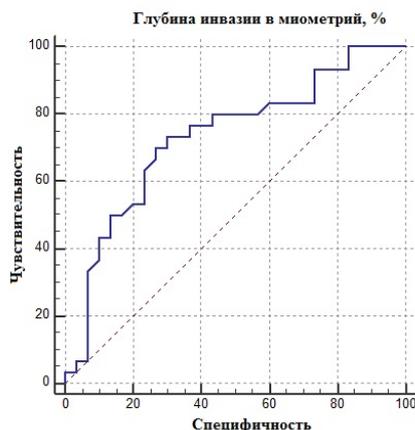


Рисунок 2 — Чувствительность и специфичность показателя глубины инвазии в миометрий

Наличие опухолевых эмболов в сосудах стромы ЭА матки является важным прогностическим фактором и связано с высокой вероятностью рецидива, плохой выживаемостью и метастазами в регионарные лимфатические узлы. Данный прогностический фактор не зависит от G аденокарциномы и глубины инвазии в миометрий [10]. Выявление лимфоваскулярной инвазии при гистологическом исследовании операционного материала матки, удаленной по поводу ЭА, позволяет клиницистам принимать решение о

проведении адекватной лучевой адъювантной терапии и при необходимости системной расширенной лимфаденэктомии (рисунок 3) [14].

При проведении ROC-анализа этого показателя установлено, что площадь под ROC-кривой составила 69,1 % (ДИ 55,9÷80,4; $p < 0,001$). Чувствительность была равна 56,7 % (ДИ 47,4 ÷ 74,5), специфичность — 80 % (ДИ 61,4 ÷ 92,3), пороговое значение показателя — 6,7 эмболов в 1 мм² опухолевой ткани ЭА (рисунок 4).

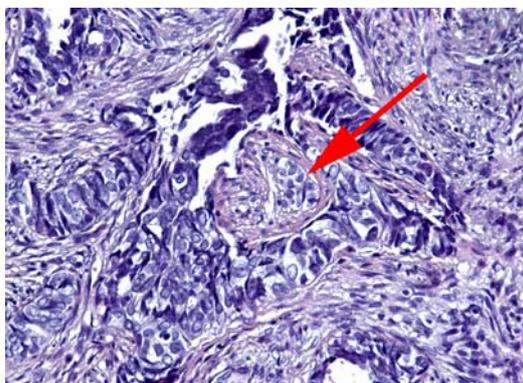


Рисунок 3 — Вставание и эмболизация вены комплексами ЭА (указано стрелкой). Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение ×200

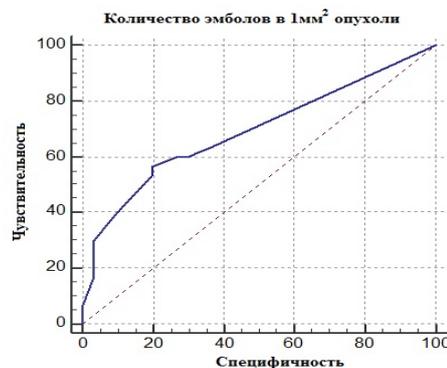


Рисунок 4 — Чувствительность и специфичность показателя количества эмболов в 1 мм² опухоли

Выводы

1. Увеличение стадии по FIGO является независимым прогностическим признаком прогрессии ЭА ($p < 0,05$).

2. MELF-паттерн, являясь проявлением эпителиально-мезенхимального взаимодействия ЭА и организма пациентки, может быть использован как один из патоморфологических предикторов развития рецидивов данной опухоли ($p < 0,05$).

3. В исследовании показано, что глубина инвазии более 54 % толщины миометрия повышает вероятность рецидивов ЭА ($p < 0,05$), что, вероятно, может быть связано с переходом ЭА на новую стадию развития.

4. Увеличение количества раковых эмболов в опухолевой ткани более 6,7 на мм² является фактором неблагоприятного прогноза течения ЭА ($p < 0,05$), что может быть связано с увеличением циркуляции опухолевых стволовых клеток в организме с последующим их переселением в опухолевые ниши.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клинические рекомендации. Онкология / под ред. В. И. Чисова, С. Л. Дарьяловой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 501–520.
2. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / Гос. учреждение «Республ. научн.-практ. центр онкол. и мед. радиол. им Н. Н. Александрова»; редкол. О. Г. Суконко [и др.]. — Минск: Профессиональные издания, 2012. — С. 278–295.
3. *Океанов, А. Е.* Статистика онкологических заболеваний / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин; под ред. О. Г. Суконко. — Минск, 2014. — С. 147–152.

4. *Damjanov, I.* Cancer grading manual / I. Damjanov, F. Fan. — New York: Springer, 2013. — P. 121–122.

5. Necrosis related HIF-1 α expression predicts prognosis in patients with endometrioid endometrial carcinoma / L. M. Seeber [et al.] // BMC Cancer. — 2010. — Vol. 307, № 10. — P. 1471–1477.

6. Endometrial carcinoma / G. S. Silverberg [et al.] // World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs / A. Fattaneh [et al.]. — Lyon, 2000. — P. 221–230.

7. Quantifying the risk of recurrence and death in stage III (FIGO 2009) endometrial cancer / S. A. Milgrom [et al.] // Gynecol. Oncol. — 2014. — Vol. 134, № 2. — P. 297–301.

8. Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma: a study of their frequency, associated diagnostic problems, and prognostic significance / S. K. Murray [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2003. — Vol. 22, № 4. — P. 324–333.

9. *Реброва, О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 512 с.

10. Trends in endometrial cancer incidence by race and histology with a correction for the prevalence of hysterectomy, SEER 1992 to 2008 / P. M. Jamison [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2013. — Vol. 22, № 2. — P. 233–241.

11. Risk-scoring models for individualized prediction of overall survival in low-grade and high-grade endometrial cancer / M. M. Al Hilli [et al.] // Gynecol. Oncol. — 2014. — Vol. 133, № 3. — P. 485–493.

12. *Lax, S.* Prognostic parameters of endometrial carcinoma / S. Lax // Pathologie. — 2011. — Vol. 3, Suppl 2. — P. 255–264.

13. Unusual patterns of endometrial carcinoma including MELF and its relation to epithelial mesenchymal transition / R. J. Zaino [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2014. — Vol. 33, № 4. — P. 357–364.

14. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer / S. R. Guntupalli [et al.] // Gynecol. Oncol. — 2012. — Vol. 124, № 1. — P. 31–35.

15. Does the presence of adenomyosis and lymphovascular space invasion affect lymph node status in patients with endometrioid adenocarcinoma of the endometrium? / F. Musa [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 207, № 5. — P. 417–426.

Поступила 05.06.2015

УДК 612.112.93:616.72–002.77

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ
У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

В. В. Железко, И. А. Новикова

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены результаты оценки функциональных свойств нейтрофилов крови у 34 пациентов с ревматоидным артритом. Обнаружено снижение поглотительной и кислород-продуцирующей активности на фоне увеличения образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET). Выявлена зависимость показателей NET-образующей активности лейкоцитов от концентрации ревматоидного фактора; спонтанной кислород-продуцирующей активности от функционального класса и степени активности заболевания.

Ключевые слова: нейтрофил, нейтрофильные внеклеточные ловушки, фагоцитоз, НСТ-тест.

**THE FUNCTIONAL PROPERTIES OF NEUTROPHILS
IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

V. V. Zhelezko, I. A. Novikova

Gomel State Medical University

The article presents the results of the assessment of functional features of neutrophils in 34 patients with rheumatoid arthritis. The study revealed a decrease in absorbing and oxygen producing activity associated with the increased formation of neutrophil extracellular traps (NET) and the dependence of parameters of NET forming activity of white blood cells on the rheumatoid factor, as well as the dependence of spontaneous oxygen producing activity on the functional class and the disease development.

Key words: neutrophil, neutrophil extracellular traps, phagocytosis, NBT-test.

Введение

В настоящее время нейтрофильным гранулоцитам (НГ) отводится важная роль в развитии и поддержании воспалительного процесса при ревматоидном артрите (РА), что обусловлено продукцией ими различных медиаторов воспаления (активные формы кислорода, ИЛ-8, ИЛ-12, серотонин, кинины, простагландины, лейкотриены и др.). В то же время сведения об изменении функциональных свойств НГ при РА достаточно противоречивы. Так, у пациентов с длительностью РА менее одного года описано увеличение кислород-продуцирующей и поглотительной активности [1], тогда как другие авторы, напротив, сходятся во мнении об уменьшении реактивности нейтрофильных гранулоцитов при данном заболевании [2, 3]. Относительно недавно была открыта и детально изучена способность НГ к образованию в ответ на действие эндогенных и экзогенных стимулов так называемых «нейтрофильных внеклеточных ловушек» (neutrophil extracellular traps, NET), которые представляют собой сетеподобные структуры, состоящие из ДНК, гистонов, различных белков и ферментов гранул (эластаза, миелопероксидаза и др.) [4]. Предполагается, что компоненты NET (ДНК, белки, ферменты и др.) участвуют в формировании аутоиммунного воспаления и могут выступать факторами аутоагрессии [5, 6, 7]. В то же время изменение параметров NET в комплексе с другими проявлениями реактивности НГ в зависимости от клинико-лабораторных особенностей РА не изучалось.

Цель исследования

Оценить проявления функциональной активности нейтрофилов крови у пациентов с РА в зависимости от клинико-лабораторных особенностей заболевания.

Материалы и методы

В исследование включены 34 пациента (22 серопозитивных и 12 серонегативных по общему РФ) с достоверным диагнозом РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.) в возрасте от 20 до 50 лет, среди них 22 женщины и 12 мужчин. Длительность заболевания варьировала от 3 месяцев до 26 лет. Степень активности РА согласно индексу DAS28 квалифицировалась как низкая у 17 пациентов, умеренная — у 11, высокая — у 6. Рентгенологическая стадия I по Штейнбрökerу установлена у 8 (23 %), II — у 16 (47 %), III — у 5 (15 %), IV — у 5 (15 %) пациентов. По функциональному классу пациенты распределились следующим образом: с 1 ФК — 7 пациентов, со 2 ФК — 20 пациентов, с 3 ФК — 7 пациентов. На момент включения в исследование все пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты. Глюкокортикоиды (ГКС) внутрь периодически курсами или постоянно получали 18 пациентов. Средняя су-

точная доза ГК в пересчете на преднизолон составила $8,88 \pm 1,71$ мг/сут. В контрольную группу вошли 42 практически здоровых человека, сопоставимых по полу и возрасту.

Материалом для исследования служили лейкоциты, полученные из гепаринизированной крови путем отстаивания в течение 45 минут при 37 °С. Оценивали поглотительную активность НГ в реакции фагоцитоза *S. aureus* инактивированного нагреванием (штамм ATCC 25923, количество микробных тел — 10^8 КОЕ/мл) [8]. Подсчитывали процент НГ, поглотивших микробные частицы — фагоцитарный индекс (ФИ); среднее число фагоцитированных объектов на один нейтрофил — фагоцитарное число (ФЧ). Продукцию нейтрофилами активных форм кислорода определяли в реакции восстановления нитросинего тетразолия в спонтанном (НСТ_{сп}) и стимулированном инактивированным *S. aureus* (НСТ_{ст}) вариантах с микроскопической оценкой результата [9]. Результат выражали как процент содержания формазан-положительных клеток на 100 сосчитанных лейкоцитов.

Способность НГ к образованию внеклеточных ловушек определяли по методу И. И. Долгушина и соавт. [10] в нашей модификации [11, 12]. Лейкоциты инкубировали в течение 30 минут при 37 °С без стимулятора (спонтанный уровень, NET_{сп}) и в присутствии *S. aureus* (стимулированный тест — NET_{ст}). Учитывали четко определяемые нейтрофильные сети, подсчитывая не менее 200 нейтрофилов. В качестве NET расценивали тонкие свободнолежащие внеклеточно расположенные нити, занимающие пространство, в 2–3 раза превосходящее размер неизменного НГ. Результат выражали как относительное количество внеклеточных ловушек на 100 сосчитанных лейкоцитов.

Концентрацию общего ревматоидного фактора (РФ) и С-реактивного белка (СРБ) определяли в сыворотке крови методом латекс-агглютинации (тест-системы ООО «Анализ МедПром», Республика Беларусь). Результат выражали в МЕ/мл для РФ и в мг/мл для СРБ.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов: критерий U Манн-Уитни, корреляционный анализ Спирмена. Результаты выражали в виде Me (25 %; 75 %), где Me — медиана, 25 % — нижний квартиль, 75 % — верхний квартиль. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Результаты комплексной оценки функциональных свойств нейтрофилов у пациентов с РА представлены в таблице 1.

Из данных таблицы 1 видно, что у пациентов с РА наблюдалось снижение поглотительной активности НГ (показатели ФИ, ФЧ) ($p < 0,05$) и их потенциальной способности к выра-

ботке кислородных радикалов в стимулированном НСТ-тесте ($p = 0,005$), но увеличение экструзии внеклеточных ловушек как в спонтанном ($NET_{сп}$), так и в стимулированном *S. aureus* ($NET_{ст}$) тестах ($p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно).

Параметры базальной кислород-продуцирующей активности НГ (спонтанный НСТ-тест) в целом по группе пациентов с РА не изменялись по сравнению со здоровыми лицами, однако различались в зависимости от степени активности заболевания (рисунок 1).

Таблица 1 — Показатели функционального статуса НГ у пациентов с РА

Показатель	Здоровые лица (n = 42)	Пациенты с РА (n = 34)
НСТ _{сп} , %	13,0 (9,0; 13,0)	10,0 (7,0; 16,0)
НСТ _{ст} , %	49,5 (46,0; 54,0)	42,0 (37,0; 52,0)*
NET _{сп} , %	3,0 (2,0; 3,0)	6,0 (3,0; 7,0)*
NET _{ст} , %	5,0 (3,0; 7,0)	9,0 (6,0; 12,0)*
ФИ, %	73,0 (68,0; 78,0)	59,0 (53,0; 65,0)*
ФЧ	8,0 (7,0; 8,0)	6,0 (5,0; 7,0)*

* Различия значимы ($p < 0,05$) в сравнении с группой здоровых лиц

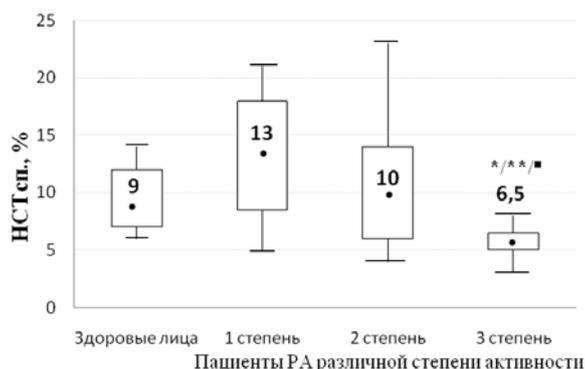


Рисунок 1 — Значения спонтанного НСТ-теста у пациентов с РА в зависимости от степени активности заболевания

* Различия значимы ($p < 0,05$) в сравнении с группой здоровых лиц; ** различия значимы ($p < 0,05$) в сравнении с пациентами с 1-й степенью активности, *** различия значимы ($p < 0,05$) в сравнении с пациентами со 2-й степенью активности. Данные представлены в виде (Me; 25 %-75 %; Min-Max)

На рисунке 1 видно, что у пациентов с 3-й степенью активности заболевания наблюдалось значимое снижение формазан-положительных клеток в спонтанном НСТ-тесте как по сравнению со здоровыми лицами, так и относительно пациентов с 1-й и 2-й степенью активности РА ($p = 0,036$; $p = 0,007$; $p = 0,045$ соответственно). У пациентов первых двух групп уровень НСТ_{сп} не отличался от контроля, хотя имелась некоторая тенденция к повышению данного показателя у пациентов с 1-й степенью активности заболевания. Выявлена отрицательная взаимосвязь умеренной силы между показателями базальной продукции свободных радикалов НГ и степенью активности РА ($r_s = -0,36$, $p = 0,04$). Аналогичная взаимосвязь наблюдалась между значениями НСТ_{сп}, с одной стороны, и ФК заболевания — с другой ($r_s = -0,46$, $p = 0,006$). Возможно, выявленные особенности связаны с функциональным истощением гранулоцитов, которое максимально проявляется по мере повышения активности заболевания.

Способность НГ к продукции активных форм кислорода в стимулированном НСТ-тесте, который, как известно, отражает потенциальную способность НГ к ответу на активирующий фактор, была снижена в общей группе пациентов (таблица 1). При этом наиболее выраженные изменения наблюдались у пациентов с повышенными значениями СОЭ ($n = 14$, $p < 0,01$) и СРБ ($n = 15$, $p < 0,01$) относительно контрольной группы. Зависимость количества формазан-положительных нейтрофилов в стимулированном тесте (НСТ_{ст}) от степени активности заболевания не была значимой.

Обнаруженные нами изменения кислород-продуцирующих свойств нейтрофилов у пациентов с РА могут быть связаны с влиянием получаемых лекарственных препаратов. В частности, известна способность ГКС угнетать образование супероксидных радикалов и поглотительную активность нейтрофилов [13]. Однако в наших исследованиях у пациентов, получающих ($n = 18$) и не получающих ГКС ($n = 16$), параметры НСТ-теста значимо не различались.

Как указывалось выше, на фоне снижения поглотительной и кислород-продуцирующей активности НГ у пациентов с РА отмечалась активация NET-образующих свойств (таблица 1). Причины данного явления неясны. Обе изученные нами реакции (продукция кислородных радикалов и образование NET) являются способами реализации бактерицидного потенциала нейтрофилов. Из данных литературных источников известно, что интенсивность высвобождения нейтрофильных внеклеточных ловушек зависит от степени активации NADPH-оксидазы, ответственной также за образование активных форм кислорода [1, 4]. Однако в наших исследованиях, напротив, снижение продукции кислородных радикалов нейтрофилами сочеталось с повышенным количеством NET. Возможным объяснением данного явления может служить участие в этих реакциях различных субпопуляций НГ, при этом образование NET при 30-минутной инкубации осуществляется преимущественно через кислород-независимый механизм, не связанный с NADPH-оксидазой [14]. Возможно, этим объясняется выявленный нами факт отсутствия значимых взаимосвязей между количеством NET и формазан-положительных клеток (НСТ-тест). В то же время ме-

жду NET_{сп} и поглотительной активностью НГ (ФИ) взаимосвязь была значимой и носила обратный характер ($r_s = -0,34$, $p = 0,026$). Это вполне логично, если учесть, что образование NET рассматривается как альтернативный фагоцитозу процесс, который включается на более поздних этапах контакта фагоцита с антигеном (более 3 ч) [15].

Результаты современных научных исследований свидетельствуют, что одним из стимуляторов высвобождения внеклеточных ловушек нейтрофилами у пациентов с РА может выступать РФ [4, 5]. Нами установлено, что уровень базального NET-образования у пациентов с серопозитивным РА ($n = 22$) был значимо выше в сравнении с серонегативным РА ($n = 12$; $p = 0,04$), что может указывать на возможное присутствие в крови серопозитивных пациентов активаторов экструзии NET. При этом у пациентов с концентрацией РФ более 60 МЕ/мл (отклонение более 3 σ от нормальных значений, $n = 15$) количество внеклеточных ловушек в спонтанном тесте значимо превышало аналогичный параметр пациентов с более низким титром РФ (менее 60 МЕ/мл, $n = 7$) (рисунок 2). При этом между концентрацией РФ и количеством NET обнаруживалась прямая взаимосвязь средней силы ($r_s = 0,53$, $p = 0,027$).

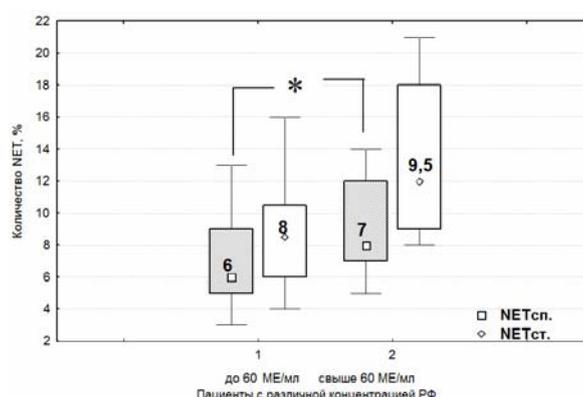


Рисунок 2 — Количество NET в зависимости от концентрации РФ

* Различия между группами значимы ($p < 0,05$).

Данные представлены в виде (Me; 25 %–75 %; Min–Max)

Количество NET_{ст} у пациентов с концентрацией РФ свыше 60 МЕ/мл также было повышенным, но только в виде тенденции, что, возможно, связано с выраженными индивидуальными колебаниями данного параметра. Больные с максимально высокими значениями NET_{ст} (от 10 до 21 %, $n = 10$) имели преимущественно (у 9 из 10 человек) 1-ю и 2-ю степень активности заболевания и более высокое содержание лейкоцитов в периферической крови ($11,2$ ($9,5$; $12,9 \times 10^9/л$), $p < 0,043$ относительно здоровых лиц). Только в этой группе пациентов были выявлены взаимосвязи NET_{ст} ↔ НСТ_{сп} ($r_s = -0,5$; $p = 0,039$) и NET_{ст} ↔ концентрация РФ ($r_s = 0,48$; $p = 0,049$). Интересно

также отметить значимую взаимосвязь способности нейтрофилов к образованию ловушек (NET_{ст}) с количеством лейкоцитов ($r_s = 0,56$; $p = 0,031$) и сегментоядерных нейтрофилов ($r_s = 0,55$; $p = 0,049$) в периферической крови, не характерную для остальных пациентов с РА.

Выявленные нами ассоциации между различными проявлениями реактивности нейтрофилов и клинико-лабораторными особенностями заболевания у пациентов с РА позволяют рассматривать изученные параметры как потенциальные маркеры иммунологической активности процесса, а также эффективности терапии и прогнозирования течения заболевания.

Выводы

1. У пациентов с РА снижена поглотительная (фагоцитоз *S. aureus*) и кислород-продуцирующая (НСТ-тест) активность нейтрофилов крови ($p < 0,05$ и $p = 0,005$ соответственно), но повышена способность к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) ($p < 0,01$).

2. Установлены более высокие значения NET у пациентов с серопозитивным РА по сравнению с серонегативным вариантом заболевания ($p = 0,04$) и обнаружена прямая взаимосвязь между концентрацией РФ и количеством нейтрофильных сетей ($r_s = 0,53$, $p = 0,027$).

3. Выявлена отрицательная взаимосвязь показателей спонтанной кислород-продуцирующей активности нейтрофилов с функциональным классом и степенью активности ревматоидного артрита ($r_s = -0,36$, $p = 0,04$ и $r_s = -0,46$, $p = 0,006$ соответственно).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Enhanced phagocytosis and superoxide anion production by neutrophils in early rheumatoid arthritis patients related to positivity to anti-cyclic citrullinated peptides and rheumatoid factor / M. B. P. Siqueira [et al.] // *Ann Rheum Dis*. — 2012. — № 71, Suppl. 3. — P. 641.
2. Клеточные и гуморальные факторы рецидивирующего течения ревматоидного артрита / В. Н. Коваленко [и др.] // *Український ревматологічний журнал*. — 2007. — № 1 (27). — С. 47–54.
3. Studies of phagocytic cell function in rheumatoid arthritis. I. Phagocytic and metabolic activities of neutrophils / W. M. Attia [et al.] // *Ann Allergy*. — 1982. — № 48 (5). — P. 279–282.
4. Neutrophil extracellular traps kill bacteria / V. Brinkmann [et al.] // *Science*. — 2004. — Vol. 303. — P. 1532–1535.

5. The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis / H. L. Wright // *Nature Reviews Rheumatology* [Electronic resource] — 2014. — Mode of access <http://www.nature.com/nrrheum/journal/vaop/ncurrent/full/nrrheum.2014.80.html>. — Date of access: 17.09.2014.

6. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis / R. Khandpur [et al.] // *Sci Transl Med*. — 2013. — Vol. 5. — P. 178.

7. Kaplan, M. J. Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases / M. J. Kaplan // *Arthritis Research & Therapy*. — 2013. — Vol. 15. — P. 219–228.

8. Дуглас, С. Д. Исследование фагоцитоза в клинической практике / С. Д. Дуглас, П. Г. Куи. — М.: Медицина, 1983. — 109 с.

9. Park, B. H. Infections and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils. A diagnostic aid / B. H. Park, S. M. Fikrig, E. M. Thwack // *Lancet*. — 1968. — Vol. 7. — P. 532–534.

10. Долгушин, И. И. Методы обнаружения нейтрофильных ловушек / И. И. Долгушин, Ю. С. Шишкова, А. Ю. Савочкина // *Аллергология и иммунология*. — 2009. — Т. 10, № 3. — С. 458–462.

11. Железко, В. В. Способность нейтрофилов к образованию внеклеточных ловушек в различных модельных системах / В. В. Железко, О. Ю. Слышова // *Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины-2014»*, Гомель, 23–24 апреля 2014 г. / Гомельский гос. мед. университет; редкол.: А. Н. Лычиков [и др.]. — Гомель, 2014. — Т. 1. — С. 142–143.

12. Новикова, И. А. Комплексная оценка функциональной активности нейтрофилов при хроническом рецидивирующей фурункулезе / И. А. Новикова, Н. В. Гусакова, А. В. Гомоляко // *Медицинская иммунология*. — 2014. — Т. 16, № 1. — С. 81–88.

13. Глюкокортикоиды в лечении системной красной волчанки: положительные и отрицательные стороны / Н. В. Середавкина [и др.] // *Клиницист*. — 2014. — № 1. — С. 63–70.

14. Camiccia, G. Neutrophil extracellular traps in sepsis / G. Camiccia, R. Pozner, G. de Larranaga // *Shock*. — 2014. — Vol. 42, № 4. — P. 286–294.

15. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps / T. A. Fuchs [et al.] // *J Cell Biol*. — 2007. — Vol. 176 (2). — P. 231–241.

Поступила 29.06.2015

УДК 617.735-07:681.7.069.24

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ И ЛОКАЛИЗАЦИИ ДЕФЕКТОВ ПЕРИПАПИЛЛЯРНОЙ СЕТЧАТКИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СКАНИРУЮЩЕЙ ЛАЗЕРНОЙ ПОЛЯРИМЕТРИИ

Е. В. Конопляник, Л. В. Дравица

Гомельский государственный медицинский университет

Проведено обследование 375 пациентов (680 глаз), разделенных на группы. В 1-ю группу вошли пациенты с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) на фоне миопии; во 2-ю — ПОУГ на фоне гиперметропии и эмметропии; в 3-ю — с миопией; в 4-ю — с гиперметропией. Всем пациентам выполнена лазерная поляриметрия. Проанализирована частота и локализация дефектов слоя нервных волокон сетчатки (СНВС).

Установлено, что дефекты СНВС встречались значительно чаще у пациентов с ПОУГ, чем у пациентов, не имеющих данного заболевания. У пациентов группы 1 раньше и в большей степени поражен верхний сектор СНВС, у пациентов группы 2 — нижний сектор СНВС.

Ключевые слова: глаукома, перипапиллярная сетчатка, лазерная поляриметрия.

THE ANALYSIS OF THE FREQUENCY AND LOCATION OF PERIPAPILLARY RETINAL DEFECTS REVEALED BY SCANNING LASER POLARIMETRY

E. V. Konoplyanik, L. V. Dravitsa

Gomel State Medical University

The medical screening included 375 patients (680 eyes): Group 1 — patients with POAG with myopia; Group 2 — Patients with POAG associated with emmetropia and hyperopia; Group 3 — patients with myopia; Group 4 — patients with hyperopia. All the patients underwent laser polarimetry. The frequency and location of RNFL defects was analyzed. The patients with POAG observed RNFL defects significantly more often than patients without the disease. The patients of Group 1 had had lesions in the upper RNFL part before and to a greater extent, the patients of Group 2 — the lower part of RNFL.

Key words: glaucoma, peripapillary retina, laser polarimetry.

Введение

Снижение толщины СНВС в перипапиллярной зоне в настоящее время является одним из наиболее показательных критериев прогрессирования глаукомного процесса [1, 2]. Оценка толщины перипапиллярного СНВС заслуживает особого внимания, поскольку именно с возникновения дефектов нервных волокон в перипапиллярной зоне начинается глаукомное поражение [1]. По мнению большинства исследователей, наиболее значимым для ранней диагностики глаукомы является толщина СНВС в нижнем секторе [3, 4]. По другим данным, при глаукоме преимущественно поражается СНВС верхнего сектора [5, 6]. Ранее указывалось, что диагностическую ценность лазерная поляриметрия имеет только на поздних стадиях глаукомы [7]. Однако современные исследования подтверждают наличие изменений данных лазерной поляриметрии уже на ранних стадиях глаукомного процесса [8]. Лазерная поляриметрия кроме средних количественных значений толщины СНВС дает возможность оценить наличие локальных дефектов СНВС. Эти локальные потери СНВС могут иметь место и быть значительными, но при этом не вызывать истончения СНВС ниже индивидуально нормального уровня. В протоколе лазерной поляриметрии они изображены в виде цветных квадратов на черно-белом изображении глазного дна (отклонения от нормальной схемы), цветовой код определяет статистическое значение отклонения от нормы. Данные о частоте и распределении локальных дефектов в СНВС у пациентов, страдающих ПОУГ и без нее, в доступных литературных источниках отсутствуют, в связи с чем представляется целесообразным рассмотреть, являются ли локальные дефекты характерными лишь для глаукомного процесса или они с равной частотой встречаются и у пациентов, не страдающих глаукомой.

Цель работы

Проанализировать частоту встречаемости локальных дефектов СНВС у пациентов с ПОУГ на фоне миопической и гиперметропической рефракции и в группах пациентов, сопоставимых по рефракции, не страдающих глаукомой; определить сектор перипапиллярной сетчатки, чаще подвергающийся патологическим изменениям при глаукоме.

Материал и методы

Всего под наблюдением находилось 375 пациентов (680 глаз). Их средний возраст составлял $60,3 \pm 11,8$ года (от 35 до 86 лет). Среди

обследованных — 116 мужчин (30,93 %) и 259 женщин (69,07 %).

В соответствии с диагнозом все обследованные пациенты были разделены на группы и подгруппы, сопоставимые по возрасту и полу.

В группу 1 вошли пациенты с ПОУГ на фоне миопической рефракции, всего 171 человек (296 глаз). Степень близорукости в этой группе составляла в среднем $-5,07 \pm 4,22$ D. По стадии ПОУГ группа 1 была разделена на подгруппы: ПОУГ I стадии — ГМ 1 (142 глаза); ПОУГ II стадии — ГМ 2 (74 глаза), ПОУГ III стадии — ГМ 3 (45 глаз) и ПОУГ IV стадии — ГМ 4 (35 глаз).

Группу 2 составили пациенты с ПОУГ на фоне гиперметропической рефракции, всего 83 человека (161 глаз). Среднее значение рефракции пациентов равнялось $+0,95 \pm 0,71$ D. В соответствии со стадией глаукомного процесса пациенты группы 2 были разделены на подгруппы: Г 1 (72 глаза), Г 2 (41 глаз), Г 3 (24 глаза) и Г 4 (24 глаза).

В группу 3 вошли 98 пациентов с миопической рефракцией без наличия глаукомы (183 глаза). Средняя величина рефракции у обследованных пациентов с миопией составила $-4,53 \pm 3,05$ D. Группа 3 была разделена на подгруппы в соответствии со степенями близорукости: миопия слабой степени (от $-1,0$ D до $-3,0$ D) — М 1 (73 глаза), миопия средней степени (от $-3,25$ D до $-6,0$ D) — М 2 (53 глаза) и миопия высокой степени (более $-6,0$ D) — М 3 (57 глаз).

Группу 4 (группа контроля) составили 23 пациента (40 глаз) с гиперметропией, сопоставимой по величине рефракции с группой 2. Средняя рефракция у пациентов этой группы равнялась $+0,75 \pm 0,77$ D.

Всем пациентам была проведена лазерная поляриметрия, проанализировано распределение локальных дефектов СНВС в верхнем и нижнем секторах, рассчитана частота встречаемости локальных дефектов перипапиллярной сетчатки. Для сравнения частот встречаемости локальных дефектов применялся χ^2 -критерий Пирсона с поправкой Йетса («Statistica», 8.0, StatSoft, США). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Количество выявленных локальных дефектов СНВС у пациентов групп 1–3 представлено в таблицах 1–3.

Таблица 1 — Локальные дефекты СНВС в верхнем и нижнем секторах у пациентов с ПОУГ на фоне миопической рефракции (группа 1)

Показатели	Superior Average		Inferior Average		p
	количество	%	количество	%	
ПОУГ I стадии на фоне миопической рефракции (n = 142)	65	45,8	8	5,63	p < 0,001
ПОУГ II стадии на фоне миопической рефракции (n = 74)	47	63,5	11	14,86	p < 0,001
ПОУГ III стадии на фоне миопической рефракции (n = 45)	36	80	16	35,56	p < 0,001
ПОУГ IV стадии на фоне миопической рефракции (n = 35)	32	91,43	16	45,71	p < 0,001

Из данных таблицы 1 и на рисунке 1 видно, что у пациентов группы 1 наиболее часто патологическим изменениям подвергался верхний сектор СНВС. Количество локальных дефектов СНВС было значимо больше в верхнем

секторе по сравнению с нижним во всех подгруппах ($p < 0,001$), что указывает на преимущественное поражение верхнего сектора СНВС у пациентов с ПОУГ на фоне миопической рефракции.

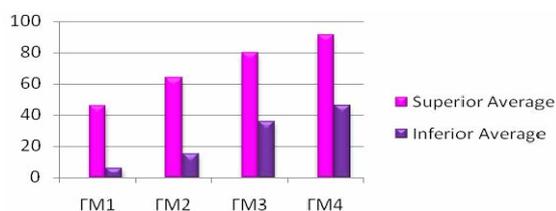


Рисунок 1 — Количество (%) локальных дефектов слоя нервных волокон сетчатки у пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне миопической рефракции (группа 1)

Иной была картина в группе 2 (таблица 2). В подгруппе Г1 (I стадия ПОУГ) локальные дефекты СНВС в верхнем секторе не были обнаружены ни в одном случае, в то время как в нижнем секторе у пациентов данной подгруппы они встречались в 27,78 % случаев ($p < 0,001$). При II стадии ПОУГ (подгруппа Г2) локальные

дефекты СНВС в нижнем секторе были обнаружены у 51,22 % пациентов, в верхнем секторе доля локальных дефектов СНВС была значимо ниже — 26,83 % случаев ($p < 0,05$). У пациентов с III и IV стадиями ПОУГ (подгруппы 3 и 4) частота локальных дефектов в верхнем и нижнем секторах не имела значимых отличий ($p > 0,05$).

Таблица 2 — Локальные дефекты СНВС в верхнем и нижнем секторах у пациентов с ПОУГ (группа 2)

Показатели	Superior Average		Inferior Average		p
	количество	%	количество	%	
ПОУГ I стадии (n = 72)	0	0	20	27,78	$p < 0,001$
ПОУГ II стадии (n = 41)	11	26,83	21	51,22	$p < 0,05$
ПОУГ III стадии (n = 24)	16	66,67	20	83,33	$p > 0,05$
ПОУГ IV стадии (n = 24)	20	83,33	20	83,33	$p > 0,05$

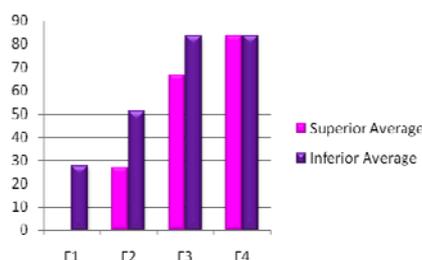


Рисунок 2 — Количество (%) локальных дефектов слоя нервных волокон сетчатки у пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы (группа 2)

У пациентов с ПОУГ как в группе 1, так и в группе 2 отмечалось увеличение количества локальных дефектов СНВС при увеличении стадии глаукомы, исключение составили пациенты подгрупп Г3 и Г4, где частота локальных дефектов в нижнем секторе была одинаковой (рисунки 1, 2).

У пациентов группы 3 не было обнаружено значимых различий в частоте локальных дефектов СНВС в верхнем и нижнем секторах ($p > 0,05$). Распределение количества локальных дефектов СНВС у пациентов с миопией разных степеней представлено в таблице 3.

Таблица 3 — Локальные дефекты СНВС в верхнем и нижнем секторах у пациентов с миопией (группа 3)

Показатели	Superior Average		Inferior Average		p
	количество	%	количество	%	
Миопия слабой степени (n = 73)	3	4,1	2	2,7	$p > 0,05$
Миопия средней степени (n = 53)	8	15,1	5	9,4	$p > 0,05$
Миопия высокой степени (n = 57)	2	3,5	1	1,8	$p > 0,05$

У здоровых пациентов (группа 4) локальные дефекты СНВС в верхнем и нижнем секторах не были обнаружены ни в одном случае.

Выводы

1. Проведенный статистический анализ показал, что локальные дефекты СНВС встречались значимо чаще у пациентов с ПОУГ, чем у пациентов, не имеющих данного заболевания ($p < 0,05$).

2. У пациентов с ПОУГ как в группе 1, так и в группе 2 отмечалось увеличение количества локальных дефектов СНВС при увеличении стадии глаукомы, исключение составили пациенты подгрупп Г3 и Г4, где частота локальных дефектов в нижнем секторе была одинаковой.

3. У пациентов с ПОУГ на фоне миопической рефракции количество локальных дефектов СНВС было значимо больше в верхнем секторе по сравнению с нижним во всех стадиях глаукомного процесса ($p < 0,001$). Это свидетельствует о преимущественном поражении верхнего сектора перипапиллярной сетчатки у пациентов с ПОУГ на фоне миопической рефракции.

4. У пациентов с ПОУГ в сочетании с гиперметропией локальные дефекты СНВС значимо чаще обнаруживались в нижнем секторе при I и II стадиях глаукомы ($p < 0,05$), в то время, как при III и IV стадиях частота локальных дефектов в верхнем и нижнем секторах была сопоставима ($p > 0,05$).

5. У пациентов группы 3 не было обнаружено значимых различий в распределении локальных дефектов СНВС в верхнем и нижнем секторах ($p > 0,05$).

6. У здоровых пациентов (группа 4) локальные дефекты СНВС в верхнем и нижнем секторах не были обнаружены ни в одном случае.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Курышева, Н. И.* Глаукомная оптическая нейропатия / Н. И. Курышева. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 136 с.
2. *Remo, S. Jr.* The Optic Nerve in Glaucoma / S. Jr. Remo. — Rio de Janeiro. «Cultura Medica», 2006. — 404 p.
3. Индикаторы информативности развития глаукомы при структурно-топографическом анализе диска зрительного нерва (на примере изучения результатов лазерной поляриметрии и компьютерной ретинотомографии) / А. В. Куроедов [и др.] // Глаукома. — 2007. — № 3. — С. 10–16.
4. *Mohammadi, K.* Retinal nerve fiber layer thickness measurement with scanning laser polarimetry predict glaucomatous visual field loss / K. Mohammadi, C. Bowd, R. Weinreb // Amer. J. of Ophthalmol. — 2004. — Vol. 138. — P. 592–601.
5. Discrimination between normal and glaucomatous eyes with visual field and scanning laser polarimetry measurements / R. Lauandepimentel [et al.] // British Journal of Ophthalmology. — 2001. — Vol. 85, № 5. — P. 586–591.
6. Optic disc imaging in perimetricaly normal eyes of glaucoma patients with unilateral field loss / J. Caprioli [et al.] // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. — 2006. — Vol. 104. — P. 202–211.
7. *Чернякова, Т. В.* Новые технологии в диагностике офтальмологических заболеваний / Т. В. Чернякова // Клиническая офтальмология. Современные методы исследования в офтальмологии. — 2006. — № 2. — С. 54–58.
8. *Джумова, М. Ф.* Структурные изменения слоя нервных волокон сетчатки в различных квадрантах перипапиллярной области при глаукомной оптиконейропатии / М. Ф. Джумова, А. Ю. Чекина, А. А. Джумова // ARS MEDICA. — 2009. — № 9 (19). — С. 56–58.

Поступила 02.09.2015

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 616.69-008.6+616.43-092.9]:616-092.18/-092.19 СОСТОЯНИЕ СПЕРМАТОГЕНЕЗА И ЭНДОКРИННОГО АППАРАТА СЕМЕННИКОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

Е. К. Солодова, К. А. Кидун, Т. С. Угольник

Гомельский государственный медицинский университет

В эксперименте на беспородных крысах-самцах было установлено, что однократный 3-часовой иммобилизационный стресс вызывает в семенниках крыс нарушение процесса сперматогенеза, но не оказывает влияния на относительное количество клеток Лейдига. Установлено, что в условиях однократного кратковременного иммобилизационного стресса в семенниках крыс нарушается соотношение основных морфофункциональных типов клеток Лейдига: увеличивается количество неактивных клеток Лейдига за счет снижения числа активных форм стероидпродуцирующих клеток.

Ключевые слова: крысы, иммобилизационный стресс, семенники, извитые семенные каналы, сперматогенез, клетки Лейдига.

THE STATE OF SPERMATOGENESIS AND ENDOCRINE APPARATUS OF RAT TESTICLES IN ACCUTE IMMOBILIZATION STRESS

E. K. Solodova, K. A. Kidun, T. S. Ugochnik

Gomel State Medical University

The experiment carried out on outbred male rats has showed that one-time 3-hour immobilization stress breaks the spermatogenesis process in testicles of rats but does not change the relative number of Leydig cells. It was found out that the one-time immobilization stress leads to disorders of the main morphofunctional types of Leydig cells — the number of inactive Leydig cells increases due to the reduction of active forms of steroid-secreting cells.

Key words: rats, immobilization stress, testicles, curved seminiferous tubules, spermatogenesis, Leydig cells.

Введение

В последние десятилетия многие исследования посвящены влиянию стресса на организм и его повреждающему эффекту, угрожающему гомеостазу. Образующиеся при стрессе свободные радикалы и продукты перекисного окисления липидов оказывают негативное влияние на морфологические характеристики различных тканей и органов, включая семенники.

Окислительный стресс оказывает влияние на процессы пролиферации и дифференцировки клеток сперматогенного эпителия, нарушает стероидогенез в клетках Лейдига (КЛ), вызывает гибель мужских половых клеток и эндокриноцитов семенников путем апоптоза, приводя к снижению их численности и функциональной активности [1–6].

Согласно научным данным, иммобилизационный стресс приводит к значительным нарушениям морфологии семенников, и как следствие, к ухудшению состояния сперматогенеза у экспериментальных животных [7, 8, 9]. В то же время морфологические изменения семенников крыс в результате кратковременной иммобилизации изучены недостаточно.

Цель работы

Изучить состояние сперматогенеза, количество КЛ и соотношение их различных форм в семенниках беспородных белых крыс при действии острого 3-часового иммобилизационного стресса.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование было выполнено на 24 половозрелых самцах беспородных белых крыс массой 250 (230; 265) г в возрасте 8–10 месяцев. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде и соблюдением 12-часового светового режима дня. Крысы были разделены на 2 группы: опытную ($n = 11$) и контрольную (интактные животные) ($n = 13$). Крыс опытной группы подвергали воздействию острого иммобилизационного стресса. Экспериментальных животных помещали в индивидуальный пластиковый контейнер (ограничивающий движения), подгоняемый под размер животного, со свободным доступом воздуха. Время пребывания крыс в иммобилизаторах составляло 3 ч [10]. С целью нивелирования влияния временного фактора на функциональное состояние животных все исследования проводили в первую половину суток с 8 до 12 часов. Эксперименты на животных проводились в соответствии с Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным (редакция — октябрь 2008 г.) [11].

В конце эксперимента животных обеих групп декапитировали. С целью исключения влияния анатомических особенностей кровоснабжения на результат исследования для оценки морфоло-

гических изменений был выбран правый семенник [12].

Семенники фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (по Лилли) в течение 24 часов при комнатной температуре. Гистологическая проводка производилась с использованием изопропилового спирта [13]. Семенники заливали в парафин и изготавливали поперечные серийные срезы толщиной 5 мкм на микротоме Leica RM 2125 (Германия). Срезы проводили в этиловом спирте и ксилоле, окрашивали гематоксилином (по Майеру) и эозином. Окрашенные препараты заключали в полистирол под покровное стекло.

Изучение микроструктуры семенников проводили на световом микроскопе MINIMED 502 (Россия) при общем увеличении $\times 400$, $\times 1000$

В каждом гистологическом препарате исследовали 100 извитых семенных канальцев (ИСК). Среди них оценивали канальцы с 4 генерациями половых клеток (сперматогонии, сперматоциты, сперматиды и сперматозоиды); с 3 генерациями половых клеток (сперматогонии, сперматоциты, сперматиды); с 2 генерациями половых клеток (сперматогонии, сперматоциты) и с 1 генерацией половых клеток (сперматогонии) [14].

Индекс сперматогенеза рассчитывали по формуле:

$$I = \frac{\sum \alpha}{A},$$

где I — индекс сперматогенеза;

α — количество слоев сперматогенного эпителия, обнаруженных в каждом канальце;

A — количество подсчитанных канальцев [14].

Определяли относительное количество КЛ, приходящихся на поперечный срез одного извитого семенного канальца, и процентное соотношение активных и неактивных форм эндокриноцитов [14]. Относительное количество КЛ рассчитывали у 9 животных опытной группы и у 10 — контрольной.

Активные формы КЛ определяли у 8 животных опытной группы и у 13 — контрольной. КЛ большого и среднего размеров оценивали как активные формы эндокриноцитов, малого размера — как неактивные.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 8.0. Проверку на нормальность распределения изучаемых признаков проводили с помощью теста Шапиро — Уилки (W). Поскольку закон распределения большинства исследуемых числовых показателей отличался от нормального, для оценки различий между группами использовали критерий Манна — Уитни (U). Данные в тексте и таблице приведены в виде $Me (Q1; Q3)$, где Me — медиана, $Q1; Q3$ — верхний и нижний квартиль. Различия между показателями считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$ [15].

Результаты и обсуждение

Индекс сперматогенеза, отражающий количество поколений сперматогенных клеток в стенке ИСК, является важнейшим количественным показателем, характеризующим генеративную активность семенника, а его снижение свидетельствует о нарушении процессов сперматогенеза [16, 17].

В исследованиях Ю. Н. Королева с соавт. [7] было продемонстрировано, что однократ-

ное воздействие 6-часового иммобилизационного стресса через сутки приводит к снижению индекса сперматогенеза в семенниках крыс.

В эксперименте нами было установлено, что уже через 3 часа после однократного воздействия иммобилизационного стресса отмечается снижение индекса сперматогенеза у крыс опытной группы по отношению к животным контрольной группы, $p < 0,01$ (таблица 1).

Таблица 1 — Состояние ИСК и индекс сперматогенеза у крыс после острого 3-часового иммобилизационного стресса

Параметры	Опытная группа	Контрольная группа	p
Канальцы с 4 поколениями половых клеток (%)	67,0 (63,5; 69,5)	73,0 (72,0; 75,0)	0,002
Канальцы с 3 поколениями половых клеток (%)	33,0 (29,5; 36,5)	26,0 (24,0; 29,0)	0,008
Канальцы с 2 поколениями половых клеток (%)	0 (0; 0,5)	0 (0; 1,0)	0,469
Канальцы с 1 генерацией половых клеток (%)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,884
Индекс сперматогенеза (%)	3,67 (3,64; 3,69)	3,72 (3,71; 3,75)	0,008

Снижение индекса сперматогенеза у крыс опытной группы в условиях острой 3-часовой иммобилизации связано со снижением числа ИСК с 4 поколениями половых клеток (на 8,2 %; $p < 0,01$) и увеличением числа ИСК с 3-мя поколениями половых клеток (на 26,9 %; $p < 0,01$) в сравнении с группой контроля. Эти изменения могут быть обусловлены замедлением (частичным блокированием) процессов дифференцировки половых клеток в направлении сперматиды — сперматозоиды [7].

Известно, что КЛ являются основными интерстициальными эндокриноцитами семенников, продуцирующими тестостерон, недостаток которого приводит к снижению мейотического деления сперматоцитов и нарушению их превращения в сперматиды [18].

При обзорной микроскопии гистологических препаратов семенников крыс КЛ чаще визуализировались в интерстиции органа в виде скоплений и реже — как отдельно лежащие клетки. Они имели разнообразную форму, достаточно крупные размеры, оксифильно окрашенную цитоплазму, светлые округлые ядра с четко видимыми ядрышками и глыбчатым расположением гетерохроматина. В интерстициальной ткани семенников крыс контрольной и опытной групп присутствовали КЛ различных

морфофункциональных типов: малые, средние и большие. Согласно данным литературных источников, малые КЛ представляют собой инволюционирующие и незрелые формы эндокриноцитов, малоактивных в процессе стероидогенеза [14, 19]. КЛ среднего и большого размеров являются эндокриноцитами, активно продуцирующими стероидные гормоны [19, 20, 21].

В исследованиях О. Н. Шевантаевой и соавт. было показано, что окислительный стресс, вызванный острой гипобарической гипоксией, приводит к снижению численности клеток Лейдига через сутки после моделирования терминального состояния у животных [2].

Морфометрический анализ КЛ показал, что у животных опытной и контрольной групп относительное их количество составило 9,7 (9,4; 10,0) и 10,0 (9,9; 10,1) % соответственно, $p > 0,05$. Следовательно, кратковременный иммобилизационный стресс не оказывает влияния на относительное количество эндокриноцитов в семенниках беспородных белых крыс.

Однако нами было установлено, что у животных опытной группы в условиях острого иммобилизационного стресса происходит изменение распределения КЛ различных морфофункциональных типов. Данные о распределении КЛ по размерам представлены на рисунке 1.

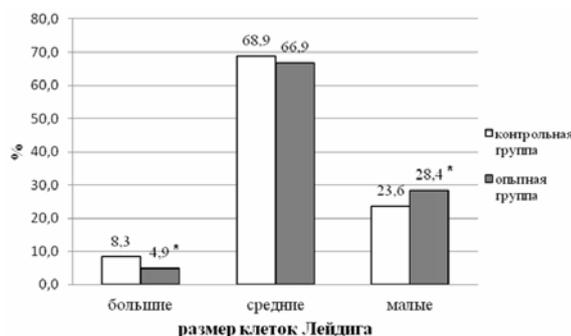


Рисунок 1 — Морфофункциональные типы клеток Лейдига у крыс опытной и контрольной группы (* значимо по сравнению с контролем, $p < 0,05$)

У крыс контрольной группы большая часть КЛ была представлена клетками средних размеров, и они составили 68,9 (65,3; 72,3) % от общего количества эндокриноцитов, что согласуется с исследованиями других авторов [1]. Большие и малые КЛ в семенниках крыс интактной группы составили, соответственно, 8,3 (6,0; 9,4) и 23,6 (19,8; 25,6) % (рисунок 1). У крыс опытной группы в популяции интерстициальных эндокриноцитов также преобладали КЛ средних размеров — 66,9 (63,9; 67,2) %. Большие и малые КЛ у животных опытной группы составили, соответственно, 4,9 (4,6; 6,0) и 28,4 (25,6; 31,3) %.

Таким образом, в результате нашего исследования было выявлено, что окислительный стресс, обусловленный однократной кратковременной иммобилизацией крыс [22], вызывает у стрессированных животных увеличение в популяции КЛ малых гормонально неактивных эндокриноцитов на 4,8 % в сравнении с группой контроля, $p = 0,007$. Увеличение количества малых КЛ происходит преимущественно за счет снижения у животных опытной группы на 3,4 % числа больших гормонально активных форм эндокриноцитов в сравнении с контрольными животными, $p = 0,03$. Количество КЛ средних размеров статистически значимо не различалось в сравниваемых группах.

В исследованиях И. Ю. Саяпиной и соавт. [1] было зарегистрировано увеличение числа малых КЛ в условиях окислительного стресса на ранних сроках (7-е сутки) адаптации крыс к низким температурам за счет снижения количества средних и больших КЛ.

Возрастание числа малоактивных КЛ и снижение количества высокоактивных КЛ в условиях однократного кратковременного иммобилизационного стресса, на наш взгляд, может являться предпосылкой к последующему угнетению стероидогенеза и, как следствие, еще большему нарушению процесса сперматогенеза в семенниках крыс.

Выводы

1. Однократное воздействие 3-часового иммобилизационного стресса вызывает нарушения процессов сперматогенеза в семенниках беспородных белых крыс, что указывает на высокую чувствительность сперматогенного эпителия к действию иммобилизационного стресса даже в условиях однократной кратковременной иммобилизации животных.

2. Однократное воздействие 3-часового иммобилизационного стресса не вызывает изменений относительного количества КЛ у беспородных белых крыс, приходящихся на поперечный срез одного извитого семенного канальца.

3. Однократное воздействие 3-часового иммобилизационного стресса приводит к возрастанию в интерстиции семенников крыс количества малоактивных форм КЛ за счет снижения высокоактивных гормонпродуцирующих эндокриноцитов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Саяпина, И. Ю. Репродуктивная функция семенников крыс после семидневной адаптации к низким температурам по данным морфологического анализа / И. Ю. Саяпина, Т. Л. Огородникова // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета (Научный журнал КубГАУ) [Электронный ресурс]. — Краснодар: КубГАУ, 2013. — № 05(89). — IDA[article ID]: 0891304030. — Режим доступа: <http://ej.kubargo.ru/2013/05/pdf/24.Pdf>.
2. Шевантаева, О. Н. Роль окислительного стресса в патогенезе нарушений сперматогенеза в постреанимационном периоде / О. Н. Шевантаева, К. Н. Конторщикова, Ю. И. Косюга // Современные технологии в медицине. — 2011. — № 3. — С. 27–30.
3. Nicotine induces apoptosis in TM3 mouse Leydig cells / K. H. Kim [et al.] // Fertility and Sterility. — 2005. — Vol. 83, № 4. — P. 1093–1099.
4. Studies of the protective role of vitamin C and E against polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) — induced oxidative damage in Leydig cells / P. Murugesan [et al.] // Free Radical Research. — 2005. — Vol. 39, № 11. — P. 1259–1272.
5. Protection of cyclophosphamid-induced toxicity in reproductive tract histology, sperm characteristics, and DNA damage by an herbal source; evidence for role of free-radical toxic stress / M. A. Rezvanzar [et al.] // Human & Experimental Toxicology. — 2008. — Vol. 27, № 12. — P. 901–910.
6. Stimulating effects of quercetine on sperm quality and reproductive organs in adult male rats / L. Taepogsorat [et al.] // Asian Journal of Andrology. — 2008. — Vol. 10, № 2. — P. 249–258.
7. Структурно-функциональные нарушения в семенниках крыс в условиях острого иммобилизационного стресса / Ю. Н. Королев [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. — 2012. — Т. 4. — С. 25–28.
8. Effects of immobilization stress on testicular germ cells apoptosis in rats / H. Yazawa [et al.] // Human Reproduction. — 1999. — Vol. 14, № 7. — P. 1806–1810.
9. Aziz, M. N. Effect of acute immobilization stress with or without a heme oxygenase inducer on testicular structure and function in male albino rats / M. N. Aziz, M. M. Ragy, M. F. Gayyed // J Basic Clin Physiol Pharmacol. — 2013. — Vol. 69, № 1. — P. 255–262.
10. Богомолова, Н. В. Функциональная морфология клеток крови в условиях острого иммобилизационного стресса при облучении электромагнитными волнами миллиметрового диапазона / Н. В. Богомолова, В. Ф. Киричук, С. И. Киреев // Современные наукоемкие технологии. — 2006. — № 6. — С. 43–44.
11. Хельсинская декларация всемирной медицинской ассоциации: этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования (Сеул, 2008) // Морфология. — 2010. — № 2, Т. 4. — С. 69–72.
12. Никитин, Н. А. Анатомические особенности венозного оттока от репродуктивных органов крыс / Н. А. Никитин, А. В. Никитина, А. В. Байтингер // Бюллетень сибирской медицины. — 2012. — № 2. — С. 84–92.
13. Пешков, М. В. Метод гистологической проводки тканей с использованием изопропанола и минерального масла / М. В. Пешков, И. И. Дыгало // Архив патологии. — 2009. — № 3. — С. 39–41.
14. Ухов, Ю. И. Морфометрические методы в оценке функционального состояния семенников / Ю. И. Ухов, А. Ф. Астраханцев // Арх. анат. гистол. и эмбриол. — 1983. — Т. 84, № 3. — С. 66–72.
15. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2003. — 312 с.
16. Потемина, Т. Е. Нарушение сперматогенеза в условиях стресса у самцов крыс / Т. Е. Потемина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2008. — Т. 145, № 6. — С. 645–647.
17. Tash, J. S. Long-term (6-wk) hindlimb suspension inhibits spermatogenesis in adult male rats / J. S. Tash, D. C. Johnson, G. C. Enders // Journal of Applied Physiology. — 2002. — Vol. 92, № 3. — P. 1191–1198.
18. Cheng, C. Y. The biology of spermatogenesis: the past, present and future / C. Y. Cheng, D. D. Mruk // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. — 2010. — Vol. 365 (1546). — P. 1459–1463.
19. Брюхин, Г. В. Характеристика инкреторной функции семенников потомства самок крыс с экспериментальным хроническим поражением печени различного генеза / Г. В. Брюхин, М. Л. Сизоненко, А. С. Романов // Вопросы морфологии XXI в. Вып. 2: сб. науч. тр. — СПб.: Деан, 2010. — С. 70–75.
20. Bergh, A. Local differences in Leydig cell morphology in the adult rat testis: evidence for a local control of Leydig cells by adjacent seminiferous tubules / A. Bergh // Int. J. Androl. — 1982. — Vol. 5, № 3. — P. 325–330.
21. Mori, H. Morphometric analysis of Leydig cells in the normal rat testis / H. Mori, A. K. Christensen // J. Cell Biol. — 1980. — Vol. 84, № 2. — P. 340–354.
22. Стресс-индуцированные изменения антиоксидантного статуса сперматозоидов и морфологии семенников крыс / К. А. Кидун [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2014. — № 2(40). — С. 119–125.

УДК 612.33:616 – 092.9

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА
ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ИНТАКТНЫХ КРЫС

Н. С. Мышковаец, А. И. Грицук

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: изучить показатели тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования колец слизистой двенадцатиперстной кишки интактных белых крыс.

Материалы и методы. В работе были использованы белые крысы-самцы массой 180–230 г. Изучение параметров тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования проводили полярографическим методом на устройстве «Record 4».

Результаты. Дана характеристика основных параметров тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования слизистой тонкого кишечника интактных белых крыс. Показана высокая дыхательная активность на эндогенных и экзогенных субстратах, обусловленная выполнением тонким кишечником множества энергозависимых метаболических функций.

Заключение. Большой вклад в энергетику тонкого кишечника вносят насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты. Интенсивность тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования слизистой тонкого кишечника соответствует другим аэробным тканям.

Ключевые слова: митохондриальное окисление, слизистая кишечника, окислительное фосфорилирование, белые крысы.

THE CHARACTERISTIC OF ENERGY METABOLISM
OF THE SMALL INTESTINE OF INTACT RATS

N. S. Myshkavets, A. I. Gritsuk

Gomel State Medical University

Objective: to study the indicators of tissue respiration and oxidative phosphorylation of the rings of the mucous membrane of the duodenum intact in white rats.

Material and methods. We used white male rats with body mass of 180–230 g. The parameters of tissue respiration and oxidative phosphorylation were studied by the polarographic method on the device «Record 4».

Results. The work gives the characteristic of the key parameters of tissue respiration and oxidative phosphorylation of the mucous membrane of the small intestine of intact white rats. It shows high respiratory activity both on endogenous, and exogenous substrates, which is caused by the fact that the small intestine perform a great number of energy-dependent metabolic functions.

Conclusion. Saturated and unsaturated fatty acids make a great contribution to the energy properties of the small intestine. The intensity of tissue respiration and oxidative phosphorylation of the mucous membrane of the small intestine is consistent with other aerobic tissues.

Key words: mitochondrial oxidation, mucous membrane of the small intestine, oxidative phosphorylation, white rats.

Введение

Тонкий кишечник является основным органом ассимиляции пищи, осуществляющим при участии высокоорганизованных ферментных систем гидролиз всасывание нутриентов и эндогенных метаболитов [1]. Энергозависимость этих процессов, а также интенсивное кровоснабжение и оксигенация тонкого кишечника косвенно свидетельствуют об активном митохондриальном дыхании.

В первых работах, посвященных изучению тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования (ТД и ОФ), выполненных на изолированных митохондриях слизистой кишечника методом полярографии 70-80-х гг. прошлого века и [2–5] или интактных энтероцитах [6, 7], было показано, что по уровню сопряжения ТД и ОФ, активности ферментов цикла

Кребса, дыхательной цепи (ДЦ) и прочим параметрам митохондриальное дыхание слизистой оболочки тонкого кишечника близко к таковым других аэробных тканей. Также проведены исследования и описаны особенности функционирования митохондрий в разных отделах тонкого кишечника и влияние различных факторов на эффективность процессов энергообразования [8].

Необходимо подчеркнуть, что процесс фракционирования митохондрий сопряжен со значительным повреждением этих органелл и осуществляется не в физиологических условиях. Как правило, в процессе эксперимента практически невозможно воспроизвести условия внутриклеточной среды, состав и концентрацию субстратов, учесть воздействие регуляторных факторов, транспортных потоков и другие закономерности клеточного метаболизма. Соответст-

венно, изучение дыхательных параметров изолированных митохондрий существенно ограничивает возможность аппроксимации полученных результатов к условиям *in vivo* целого органа и организма [9]. Более того, известно, что митохондрии, выделенные из слизистой тонкого кишечника крыс, характеризуются биохимической гетерогенностью, предполагающей их разделение на «легкие», «средние» и «тяжелые» фракции, которые отличаются по скорости поглощения кислорода, активности дыхательных ферментов и другим важным параметрам. В процессе выделения изолированных митохондрий невозможно получить «митохондриальный набор», который отражал бы условия *in vivo*, поскольку в интактной клетке происходит совместная работа с неизвестным уровнем сопряжения указанных митохондриальных фракций [5].

Слизистая тонкого кишечника является гетерогенной тканью, состоящей из динамично изменяющихся клеток, находящихся на разных стадиях пролиферации, дифференцировки, старения и отмирания, при этом каждая клеточная субпопуляция существенно отличается по ряду биохимических параметров, в том числе митохондриальному окислению.

Все вышеизложенные факты показывают, что более объективным и информативным является изучение тканевых фрагментов интактной слизистой тонкого кишечника. Метод позволяет оценить не только скорость дыхания и активность полиферментных комплексов ДЦ митохондрий, но также состояние систем, контролирующих поступление и утилизацию метаболитов, проницаемость, целостность и сократительную способность митохондриальных мембран и другие параметры [9].

Анализ доступных литературных источников свидетельствует об отсутствии работ, посвященных изучению основных параметров митохондриального окисления фрагментов слизистой тонкого кишечника интактных животных.

Цель исследования

Изучить показатели тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования колец слизистой двенадцатиперстной кишки интактных белых крыс.

Материалы и методы

В работе использовались белые крысы-самцы массой 180–230 г, всего 60 животных. При проведении эксперимента были соблюдены требования Хельсинской Декларации по гуманному обращению с животными (1975, пересмотрено в 1993), Директивы Совета Европейского Сообщества по защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (1986) и других нормативных актов, принятых в международной практике лабораторного животноводства.

Животные содержались на стандартном рационе вивария. После декапитации часть тон-

кого кишечника изолировали, промывали в охлажденном физиологическом растворе, выворачивали «наизнанку», освобождали от соединительных элементов и пищевых частиц. Обработанные таким образом фрагменты кишечника нарезали в виде колец размером 1–1,5 мм, которые помещали в раствор Хэнкса. Изучение параметров ТД и ОФ проводили полярографическим методом на устройстве «Record 4» (ИТЭБ РАН, Пущино) в ячейке объемом 2 мл в растворе Хэнкса, закрытым платиновым электродом Кларка при температуре +25 °С.

Состояние энергетического обмена кольцевых срезов кишечника оценивали путем определения скорости потребления кислорода на эндогенных субстратах ($V_{\text{энд}}$), в присутствии экзогенных сукцината ($V_{\text{як}}$) и глутамата ($V_{\text{глу}}$), а также применяя разобшитель окислительного фосфорилирования 2,4-динитрофенол ($V_{\text{днф}}$) [10]. Для более полной характеристики состояния энергетического обмена тонкого кишечника рассчитывали ряд относительных величин: коэффициенты стимулирующего действия (СД) для каждого субстрата и разобшителя соответственно: $\text{СД}_{\text{як}} = V_{\text{як}}/V_{\text{энд}}$; $\text{СД}_{\text{глу}} = V_{\text{глу}}/V_{\text{энд}}$; $\text{СД}_{\text{днф}} = V_{\text{днф}}/V_{\text{энд}}$.

Оценку соотношения основных субстратов митохондриального окисления проводили методом ингибиторного анализа, используя амитал — ингибитор 1 комплекса ДЦ и малонат — конкурентный ингибитор сукцинатдегидрогеназы (СДГ). На основании полученных данных рассчитывали показатели амиталрезистентного дыхания (АРД) и малонатрезистентного дыхания (МРД): $\text{АРД} = V_{\text{ам}}/V_{\text{энд}}$; $\text{МРД} = V_{\text{мал}}/V_{\text{ам}}$ [11, 12].

Скорость поглощения кислорода тканью выражали в нмоль кислорода за 1 минуту на мг белка. Концентрацию белка в предварительно гомогенизированных препаратах тонкого кишечника определяли биуретовым методом.

Полученные экспериментальные данные обрабатывали статистически, используя приложение «Microsoft Excel», и представляли в таблицах в виде $X \pm Sx$ (среднее \pm ошибка среднего).

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований подтверждают предположение о высокой дыхательной активности энтероцитов интактных животных, что соответствует современным представлениям о кишечнике как органе с интенсивным кровоснабжением, оксигенацией и аэробным обменом [13]. Значительная скорость митохондриального окисления слизистой интактного кишечника наблюдается не только на эндогенных субстратах ($V_{\text{энд}}$), но и при введении в инкубационную среду экзогенного сукцината ($V_{\text{як}}$) и глутамата ($V_{\text{глу}}$) (таблица 1). Данный феномен может быть обусловлен содержанием большого числа митохондрий в различных клеточных структурах стенки тонкого кишечника (энтеро-

циты, клетки гладкой мускулатуры и др.) [14]. Также известно, что слизистая тонкого кишечника относится к интенсивно пролиферирующим тканям и, соответственно, требует огромных энергетических затрат для осуществления всех этапов обновления. Соответственно, интенсивное эндогенное дыхание, адекватная реакция на добавку экзогенных субстратов (таблица 1) свидетельствуют об этом, а также ха-

рактеризуют высокую степень интактности исследуемого препарата, поскольку считается, что образцы с малыми механическими повреждениями обладают всеми перечисленными признаками. Даже при низком уровне НАД- и ФАД-зависимых субстратов биологического окисления дыхательная активность поддерживается благодаря интенсивной утилизации эндогенных жирных кислот и кетонных тел [15].

Таблица 1 — Показатели ТД интактного кишечника на эндогенных и экзогенных субстратах ($X \pm Sx$)

Показатели	$V_{\text{энд}}$	$V_{\text{як}}$	$СД_{\text{як}}$	$V_{\text{глу}}$	$СД_{\text{глу}}$
Интактные крысы	$9,14 \pm 1,81$	$12,4 \pm 2,67$	$1,37 \pm 0,19$	$11,41 \pm 2,33$	$1,20 \pm 0,13$

После внесения в инкубационную среду разобщителя окислительного фосфорилирования 2,4-динитрофенола ($V_{\text{диф}}$) наблюдается увеличение скорости тканевого дыхания (таблица 2). Эффект усиления дыхательной активности связан с тем, что разобщитель повышает проницаемость мембраны для протонов. При этом транспорт электронов по дыхательной цепи на кислород ускоряется, но образования АТФ митохондриальной АТФ-

азой не происходит из-за снижения протондвижущей силы, которая в норме обуславливает перенос протонов через внутреннюю мембрану митохондрий [9]. Наличие эффекта разобщения при внесении в систему 2,4-динитрофенола также подтверждает высокую степень интактности препарата и адекватную работу всех комплексов дыхательной цепи исследуемых колец слизистой двенадцатиперстной кишки белых крыс.

Таблица 2 — Показатели степени сопряжения ТД и ОФ кишечника интактных животных ($X \pm Sx$)

Показатели	$V_{\text{энд}}$	$V_{\text{диф}}$	$СД_{\text{диф}}$
Интактные крысы	$9,14 \pm 1,81$	$11,88 \pm 3,85$	$1,20 \pm 0,12$

Данные ингибиторного анализа (таблица 3) позволяют количественно оценить функциональность и соотношение соответствующих

субстратов пиридинзависимого и флавопротеидзависимого участков (комплексов 1 и 2) ДЦ митохондрий.

Таблица 3 — Коэффициенты ингибиторного анализа ($X \pm Sx$)

Показатели	АРД	МРД
Интактные крысы	$0,88 \pm 0,09$	$0,76 \pm 0,09$

Полученные данные свидетельствуют о важной роли глутамата и, возможно, других НАД-зависимых субстратами в обеспечении энергией клеток слизистой кишечника. Интенсивно используются экзогенный сукцинат, а также ненасыщенные и насыщенные жирные кислоты. Вклад НАД-зависимых субстратами в энергетику тонкого кишечника соответствует таковому для других аэробных тканей. Уровень малонапряженного дыхания указывает на значительный вклад жирных кислот как энергетических субстратов, превышающий таковой для миокарда [11] и других кислородзависимых тканей. Именно высокое содержание в энтероцитах жирных кислот, выступающих мощными дезинтеграторами мембранных структур, негативно влияет на процесс фракционирования клетки и выделения изолированных митохондрий [5].

Заключение

Для более полной характеристики основных энергетических параметров слизистой тонкого кишечника предпочтительно использовать минимально поврежденные тканевые фрагменты в виде кольцевых срезов, что значительно облегчает аппроксимацию полученных результатов к условиям *in vivo*. Данный подход позволил установить, что существенный вклад в энергетику вносят насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, а интенсивность тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования слизистой тонкого кишечника соответствует таковой в других аэробных тканях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Современные представления о всасывании моносахаридов, аминокислот и пептидов в тонкой кишке млекопитающих / Н. М. Тимофеева [и др.] // Успехи физиологических наук. — 2000. — Т. 31, № 4. — С. 24–37.

2. Symons, L. E. Respiratory activity of rat intestinal mitochondria / L. E. Symons // Nature. — 1966. — № 23. — P. 422–423.
3. Bronk, J. R. The polarographic determination of the respiration of the small intestine of the rat / J. R. Bronk, D. S. Parsons // Biochim Biophys Acta. — 1965. — Oct. 13. — P. 397–404.
4. Ахмеров, Р. Н. Выделение интактных митохондрий из слизистой кишечника / Р. Н. Ахмеров // Узбекский биологический журнал. — 1978. — № 4. — С. 38–41.
5. Адрианов, Н. В. Биохимическая гетерогенность митохондрий слизистой оболочки тонкого кишечника крыс / Н. В. Адрианов, В. Б. Спиричев, Н. Г. Шуппе // Вопросы медицинской химии. — 1977. — Т. 23, № 3. — С. 398–403.
6. Bronk, J. R. The relationship between mitochondrial structural changes and respiration rate in intact mucosal cells / J. R. Bronk, D. K. Jasper // Biochem J. — 1970. — № 116(4). — P. 33.
7. Bronk, J. R. Variations in mitochondrial structure as a function of the respiration rate of rat intestinal mucosa / J. R. Bronk, D. K. Jasper // J Physiol. — 1968. — № 197(1). — P. 14–16.
8. О функциональном состоянии митохондрий слизистой оболочки тонкой кишки при тепловых стрессах / Х. Н. Мусаев [и др.] // Физиологический журнал СССР. — 1983. — Т. 69, № 1. — С. 135–139.
9. Современные проблемы биохимии. Методы исследования: учеб. пособие / Е. В. Барковский [и др.]; под ред. проф. А. А. Чиркина. — Минск: Выш. шк., 2013. — 491 с.
10. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом / Г. М. Франк [и др.]; под общ. ред. Г. М. Франка. — М.: Наука, 1973. — 196 с.
11. Влияние инкорпорированных радионуклидов цезия на ультраструктуру и процессы тканевого дыхания митохондрий кардиомиоцитов / А. И. Гризук [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед.-биол. наук. — 2002. — № 2. — С. 63–70.
12. Николс, Д. Дж. Биоэнергетика. Введение в хемоосмотическую теорию / Д. Дж. Николс. — М.: Мир, 2002. — 190 с.
13. Biologi of Disease / N. Ahmed [et al.] — Garland Science, 2006. — 600 p.
14. Small Bowel Review Normal Physiology Part 2 / A. B. R. Thomson [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. — 2001. — Vol. 46, № 12. — P. 2588–2607.
15. Мохова, Е. Н. Дыхание митохондрий в тканевых препаратах / Е. Н. Мохова // Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма: сб. науч. ст. / Академия наук СССР, Институт биологической физики; под ред. д.б.н. М. Н. Кондрашовой. — М.: Наука, 1978. — С. 67–72.

Поступила 20.03.2015

УДК 612.73/74:612.013.7:796.8

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА МНОГОФАКТОРНЫХ ЭКСПРЕСС-ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ У ГРЕБЦОВ НА БАЙДАРКАХ И КАНОЭ В ПОДГОТОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Н. И. Штаненко¹, Л. А. Будько¹, П. А. Севостьянов²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной диспансер спортивной медицины

Цель: Провести анализ возрастной динамики показателей энергетического обеспечения и функционального состояния при мышечной деятельности у гребцов на байдарках и каноэ в подготовительном периоде.

Материалы и методы. Обследованы 32 спортсмена мужского пола, которые были разделены на 3 возрастные группы (13–15 лет, 16–18 лет и 19–21 год). Функциональное состояние и основные параметры системы энергообеспечения мышечной деятельности спортсменов оценивали по данным ПАК «Омега-С» и с помощью АПК «D-тест» до и после тренировки.

Результаты. Исходя из полученных данных, можно предположить, что возрастные особенности показателей аэробной мощности тесно взаимосвязаны с суммарным эффектом вегетативной регуляции (TP), активностью парасимпатки (HF) и особенно симпатического звена, что проявляется при физической нагрузке (VLF, LF).

Заклучение. Установлена степень взаимосвязи функциональных и энергетических показателей ПАК «Омега-С» с параметрами многофакторной экспресс-диагностики С.А. Душанина с применением АПК «D-тест». Данная методика дает возможность прогнозирования реакции организма на физическую нагрузку.

Ключевые слова: гребля на байдарках и каноэ, вариабельность сердечного ритма, аэробные и анаэробные механизмы мышечной деятельности.

THE AGE DYNAMICS OF MULTIFACTOR EXPRESS INDICATORS OF THE FUNCTIONAL STATE OF KAYAK AND CANOE ROWERS DURING TRAINING

N. I. Shtanenko¹, L. A. Budko¹, P. A. Sevostianov²

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Clinic of Sport Medicine

Objective: to analyze the age dynamics of parameters of energy supply and functional state in kayak and canoe rowers during training.

Material and methods: We examined 32 male sportsmen who were divided into 3 age groups (13–15, 16–18 and 19–21 years old). The functional state and the basic parameters of energy supply system of muscular activity of the sportsmen were evaluated by data of the computer program complexes «Omega-C» and «D-test» before and after training.

Results: The data obtained make it possible to make a supposition that the age features of the parameters of aerobic capacity are closely interconnected with the resultant effect of vegetative regulation (TP waves), parasympathetic activity (HF waves) and especially sympathetic link, which is revealed in physical exercise (VLF, LF waves).

Conclusion: the study revealed the degree of interconnection of functional and energetic parameters of the computer program complex «Omega-C» with the parameters of multifactor express-diagnostics by S. A. Dushanin with the use of the computer program complex «D-test». This method makes it possible to prognose organism reactions to physical exercise.

Key words: kayak and canoe rowing, heart rate variability, aerobic and anaerobic of muscular activity.

Введение

Организм — это саморегулируемая система, стремящаяся к поддержанию постоянства внутренней среды. Физическая нагрузка оказывает выраженное воздействие на внутреннюю среду мышц и организма в целом, смещая многие биохимические показатели от уровня, характерного для состояния покоя, к уровню, соответствующему состоянию деятельности. Степень этих изменений зависит от характера и интенсивности физической нагрузки и индивидуальной реакции на нее организма, отражающей уровень тренированности. Сразу после прекращения нагрузки в организме начинаются процессы, которые стремятся восстановить исходное состояние, соответствующее гомеостазу покоя. В ходе этих процессов закрепляются изменения, позволяющие в дальнейшем минимизировать возмущение внутренней среды при аналогичных нагрузках. Спортивную тренировку следует рассматривать как процесс адаптации (направленного приспособления) организма к воздействию тренировочных нагрузок.

Различают срочную и долговременную адаптацию. Срочная адаптация — это ответ организма на однократное воздействие тренировочной нагрузки, выражающийся в «аварийном» приспособлении к изменившемуся состоянию своей внутренней среды. Ответ этот сводится преимущественно к изменениям в энергетическом обмене и к активации нервных центров, ответственных за регуляцию энергетического обмена. Под воздействием длительных физических нагрузок происходят адаптационные изменения, которые формируются постепенно на основе многократной реализации срочной адаптации и путем суммирования следов в организме спортсменов [1, 2]. В свою очередь, эти изменения сопровождаются различными изменениями в структуре метаболизма [3, 4, 5]. При выполнении физической нагрузки в организме повышается скорость катаболических процессов, сопровождающихся выделением энергии и синтезом АТФ. Энергию для мышечного сокращения дает расщепление АТФ до АДФ (аденозиндифосфата) и неорганического фосфата. Количество АТФ в мышцах очень невелико и его достаточно для обеспечения высокоинтенсивной работы лишь в течение 1–2 секунд. Для продолжения работы необходимо возобновление (ресинтез) АТФ, которая производится за счет различных биохимических процессов, протекающих при мышечных нагрузках. Принято выделять аэробный путь с использованием кислорода и анаэробный путь без использования кислорода и в связи с этим три обобщенных механизма энергообеспечения: анаэробно-креатинфосфатный, анаэробно-гликолитический и аэробный [1, 6, 7, 8].

Длительное и поэтапное формирование различных источников энергообеспечения в

возрастном интервале от 7 до 17 лет зависит от многих факторов в том числе и от скорости созревания энергетических систем различных типов мышечных волокон [1–5].

Весь постнатальный онтогенез человека разделен на периоды устойчивого состояния и критические периоды. Критические периоды жестко контролируются генетически, именно в эти периоды возможны совпадения увеличения функциональных возможностей организма и ростовых процессов, дифференцировок и митотической активности. Таким периодом у человека является практически весь этап полового созревания. Пусковым механизмом является нейро-гуморальная система, которая играет решающую роль в формировании взрослой, окончательной системы энергообеспечения мышечной деятельности [6–10]. С критическими периодами частично совпадают так называемые сенситивные периоды (периоды особой чувствительности), которые возникают на их базе и менее всего контролируются генетически, то есть являются особенно восприимчивыми к влияниям внешней среды, в том числе и к тренировочным нагрузкам. В эти периоды в наибольшей степени развиваются функциональные резервы организма, наилучшим образом происходят реакции адаптации к физическим нагрузкам. Тренировочные воздействия в сенситивные периоды наиболее эффективны. Они являются сигналом для «аккордного» применения тренировочной работы, направленной на развитие наиболее «благоприятных» физических качеств — силы, скорости, выносливости и др. Так, например, сенситивный период развития абсолютной мышечной силы наблюдается в 14–17 лет, особенно выраженный у мальчиков и связанный с усиленной секрецией мужских половых гормонов (андрогенов). В юношеском возрасте устанавливается характерная для взрослого организма топография мышечной силы, однако коррекцию в нее вносит специфика мышечной тренировки. Максимального значения качество силы достигает к возрасту 18–20 лет.

Эффективная тренировка, ведущая к высоким достижениям, возможна только при хорошем знании и правильном применении принципов энергообеспечения физической деятельности. Для достижения наилучших результатов и сохранения здоровьесберегающего принципа тренировок необходимо планировать нагрузки с учетом влияния возрастных особенностей спортсменов, контроля мощности, емкости и эффективности анаэробных и аэробных механизмов энергообеспечения в тренировочном процессе. Ранняя спортивная специализация при недостаточной адекватности применяемых нагрузок может задержать рост и развитие ребенка, ограничить спортивные достижения [1, 5]. По

мнению ряда авторов [А. Zeni-Hoch, 2003; К. В. Markou, 2004], недостаточное энергетическое обеспечение, неадекватное расходу энергии на физические нагрузки, может приводить к серьезным нарушениям функционального состояния, задержке развития сердца, изменению функционирования гипоталамо-гипофизарной системы регуляции, развитию эндокринных нарушений, нарушений репродуктивной функции, остеопорозу и эндотелиальной дисфункции.

Оценка функционального состояния и динамики параметров энергообеспечения мышечной деятельности у разных возрастных групп спортсменов является актуальным направлением исследований, потому что признаки, обусловленные естественным возрастным развитием, переплетаются с признаками, возникающими в итоге адаптации организма к систематическим занятиям спортом.

Для исследования и оценки процессов регуляции в организме и для определения степени напряжения регуляторных систем в настоящее время широкое распространение получил метод анализа variability сердечного ритма (VPC). Информация о том, какова «цена» этой адаптации, содержится в волновой структуре сердечного ритма и может быть выявлена с помощью математического анализа ряда кардиоинтервалов [10, 11, 12,].

Исследование VPC также используют в спортивной практике для оценки текущего функционального состояния и адаптационного потенциала организма; для раннего выявления дезадаптации и состояния перетренированности; для осуществления срочного контроля над процессом физической тренировки с целью его оптимизации [13, 14].

В настоящее время в литературных источниках имеется мало данных об интерпретации показателей энергообеспечения спортсменов по данным комплекса «Омега-С» (уровень и резервы энергетического обеспечения, энергетический баланс, показатели анаболизма и катаболизма), а также взаимосвязи данных параметров с результатами других методов оценки энергообеспечения мышечной деятельности.

При прогнозировании реакции организма на физическую нагрузку, мы решили оценить степень взаимосвязи функциональных показателей ПАК «Омега-С» с показателями многофакторной экспресс-диагностики С. А. Душанина, которая позволяет без нагрузочных тестов, применения газоанализаторов и инвазивных методов исследования, получить представление о возрастной динамике показателей энергетического обеспечения мышечной деятельности гребцов на байдарках и каноэ.

Цель исследования

Провести анализ возрастной динамики показателей энергетического обеспечения и функ-

ционального состояния при мышечной деятельности у гребцов на байдарках и каноэ в подготовительном периоде.

Материалы и методы

Обследование спортсменов проводилось на базе УЗ «Гомельский областной диспансер спортивной медицины» в начале первого подготовительного периода, этап подготовки приходился на ноябрь-декабрь. Выполнено обследование 32 спортсменов мужского пола, которые для удобства исследования были разделены на 3 возрастные группы (13–15 лет, 16–18 лет и 19–21 год). Вид спорта — гребля на байдарках и каноэ. Функциональное состояние и основные параметры системы энергообеспечения мышечной деятельности спортсменов оценивали по данным ПАК «Омега-С» и с помощью АПК «D-тест» до и после тренировки. Полученные данные обрабатывались методами параметрического и непараметрического анализа с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statistica», 12.0 с расчетом критерия Стьюдента, Пирсона и Спирмена. Различия считаются достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Одной из главных задач в циклических видах спорта, к которым относится гребля на байдарках и каноэ, является развитие выносливости (аэробных возможностей) как одного из основных составляющих мастерства спортсмена. Подготовительный период является наиболее продолжительной структурой тренировочного макроцикла. Здесь закладывается функциональная база, необходимая для выполнения больших объемов специальной работы, направленной на непосредственную подготовку двигательной и вегетативной сфер организма к эффективной соревновательной деятельности. В подготовительный период особое внимание уделяется избирательному воздействию на возможности к аэробному и анаэробному ресинтезу АТФ, на развитие скоростно-силовых способностей, совершенствованию техники движений, продуктивности дыхания, экономичности работы и др.

Одной из современных разработок, используемых в контроле тренировочного процесса, является методика оценки функционального состояния спортсменов с помощью ПАК «Омега-С». Существенным преимуществом данного комплекса является одновременное получение информации о состоянии организма спортсмена, в частности, об уровнях тренированности, метаболических ресурсах, о состоянии систем управления. Для изучения вегетативной регуляции сердца используются показатели спектрального анализа variability сердечного ритма. Спектральная оценка в программе «Омега» рассчитывается по TP, HF, LF, VLF. TP (total) — суммарная мощность

спектра, отражающая активность нейрогуморальных влияний на сердечный ритм. По данным литературных источников, мощность высокочастотного спектра (дыхательных волн HF) оценивается в виде относительной величины (%) по отношению к суммарной мощности спектра и в норме составляет 40–50 %. Соответственно мощность низкочастотного спектра (симпатический компонент LF) составляет 25–35 %. Снижение доли HF при нормальном показателе LF может означать повышение активности спектра VLF. У 1-й группы спортсменов значительно преобладает VLF (41 %) и HF (35 %) компонент несколько снижен, что может свидетельствовать о снижении влияния автономной регуляции на сердечную деятельность и переходе на церебральное эрготропное обеспечение, проявляющееся мобилизацией защитных механизмов. Это может указывать на состояние функционального напряжения, в том числе на повышение активности симпатoadренальной системы и системы «гипофиз–надпочечники», что приводит к расширению бронхов, увеличивается легочная вентиляция и газообмен в альвеолах, повышается тонус мышц и возбудимость рецепторов. Можно предположить, что такая активация подкорковых нервных центров являться «ценой» адаптации к мышечной деятельности организма подростков. У спортсменов 2-й группы повышение компонента VLF является индикатором управления процессами метаболизма и отражает начинающиеся энергодефицитные состояния, так как компонент LF не повышен (17 %). Нами также установлено, что показатели спектрального анализа TP и HF достоверно выше у спортсменов третьей группы, что может быть связано с высокой адаптацией и физической работоспособностью спортсменов старшей возрастной группы.

Состояние адаптационных резервов организма можно оценивать и по значениям показателей энергетического обеспечения и энергетического баланса, отражающих затраты на осуществление процессов регуляции функций. Энергетический обмен в организме человека связан с процессами анаболизма, катаболизма и функциональным метаболизмом. Показатели уровня и резервов энергетического обеспечения организма (C_1 , C_2) отражают уровень спортивной формы. Главным показателем является C_1 , поддерживающий на должном уровне состояние текущей тренированности спортсмена. В свою очередь, данный показатель обусловлен определенным балансом метаболических процессов. Снижение C_1 неизбежно ведет (спустя 1–3 недели) к глубокому падению уровня тренированности и в целом — к снижению всех параметров, характеризующих спортивную форму. При этом показатель C_1 начинает заметно снижаться еще при начальных призна-

ках скрытой перетренированности. Показатель C_2 является ценой регуляции или энергетическим (метаболическим) балансом биохимических процессов ее обеспечивающих. Как следствие, превышение у гребцов 1-й и 2-й групп C_2 над C_1 свидетельствует о начале преобладания анаэробных процессов в получении энергии, что может привести к снижению скорости обменных процессов и перетренированности. Энергетический баланс, отражающий соотношение затрат (катаболизм) организма к его восстановлению (анаболизм) оказался ниже нормального значения в 1-й (0,8 ед.) и 2-й (0,9 ед.) группах гребцов. При этом период процесса накопления энергии — показатель анаболизма у этих же спортсменов превышает период процесса потребления энергии — показателя катаболизма соответственно, что в совокупности с высоким значением энергетического баланса свидетельствует о нарушении сопряженности аэробных и анаэробных способов получения энергии. У спортсменов 3-й группы преобладали аэробные процессы в получении энергии, и как следствие, преобладали процессы анаболизма, что также подтверждается показателем энергетического баланса, который составил 1,14 ед. (норма 1,0–2,5).

При прогнозировании реакции организма на физическую нагрузку мы решили оценить степень взаимосвязи функциональных показателей ПАК «Омега-С» с параметрами многофакторной экспресс-диагностики С. А. Душанина (АПК «D-тест»), которые представлены в таблице 1.

Высокая работоспособность в видах спорта на выносливость связана с возможностями кислородтранспортной системы, определяющей уровень аэробной производительности. Кислородтранспортная система включает систему внешнего дыхания, систему крови и сердечно-сосудистую систему.

Одним из наиболее ярких адаптационных приспособительных механизмов кислородтранспортной системы является показатель частоты сердечных сокращений (ЧСС). На ЧСС оказывает влияние целый ряд факторов. К ним в первую очередь относятся: уровень тренированности, возраст человека, а также вид мышечной деятельности. Специальная тренировка на выносливость не только повышает ЧСС макс, но и приводит к выраженной брадикардии в состоянии покоя. Так, ЧСС в 40–50 уд/мин в состоянии покоя является обычной для квалифицированных спортсменов, специализирующихся в видах спорта, требующих проявления выносливости. Особая роль в адаптации сердца к физическим нагрузкам отводится приросту сократительной способности сердечной мышцы и, как следствие, увеличению систолического объема. Это связано с тем, что увеличение сердечного выброса значительно экономичнее, если он осуществляется

не за счет увеличения ЧСС, а за счет систолического объема. В старшей возрастной группе (19–21 год) в процессе тренировок наблюдается относительное уменьшение ЧСС по сравнению с двумя остальными группами на 40–60 % (от 75 до 89 уд/мин), эта реакция и адаптивное изменение ССС являются проявлением экономичности сердечной деятельности («спортивное сердце»).

Именно в этом возрасте в достаточной мере созревают функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, обеспечивающих работу аэробного характера и выносливость к длительной циклической работе. Поэтому для такой возрастной группы используются максимальные и субмаксимальные нагрузки, преимущественно силовой вид тренировок.

Таблица 1 — Показатели энергообеспечения гребцов на байдарках и каноэ разных возрастных групп, полученные с применением АПК «D-тест»

Показатели энергообеспечения, в %	1-я группа (13–15 лет)		2-я группа (16–18 лет)		3-я группа (19–21 год)	
	до	после	до	после	до	после
	тренировки		тренировки		тренировки	
	M ± δ	M ± δ	M ± δ	M ± δ	M ± δ	M ± δ
Анаэробно-креатинфосфатный механизм — «взрывная сила»	38,4 ± 2,4	49,5 ± 1,9	48,5 ± 3,1	42,9 ± 2,8	55,4 ± 2,2	55,3 ± 1,8
Анаэробно-гликолитический механизм — «скорость»	40,7 ± 0,1	42,6 ± 3,3	42,0 ± 2,0	43,19 ± 1,4	38,8 ± 3,1	41,1 ± 4,3
Аэробная мощность — выносливость	54,0 ± 2,0	56,8 ± 0,4	51,7 ± 1,0	53,20 ± 3,1	53,2 ± 3,2	53,4 ± 2,4
Анаэроб Ф	134,5 ± 1,2	138,3 ± 2,1	135,0 ± 2,0	139,4 ± 2,4	149,3 ± 2,3	156,8 ± 1,1
Аэробная экономичность W ПАНО	58,5 ± 1,5	57,1 ± 0,3	54,5 ± 1,6	55,6 ± 2,5	58,15 ± 1,4	56,4 ± 2,7
Общая метаболическая емкость (способность противостоять утомлению)	202,4 ± 0,9	201,4 ± 0,7	194,7 ± 4,3	194,8 ± 1,6	205,6 ± 4,2	206,7 ± 2,1
Аэробный индекс	31,6 ± 0,1	32,4 ± 2,4	28,97 ± 2,7	30,2 ± 3,9	31,0 ± 0,1	30,2 ± 2,8
МПК	61,8 ± 1,3	63,1 ± 0,1	60,5 ± 1,1	61,9 ± 2,3	61,7 ± 4,3	63,1 ± 1,1
ЧСС, уд/мин	90,0 ± 0,5	103 ± 0,2	90,6 ± 3,6	91,0 ± 1,2	75,3 ± 0,2	89,0 ± 3,6

В ходе исследования при изучении изменений мощности, емкости и эффективности аэробных и анаэробных процессов энергообеспечения мышечной деятельности до и после нагрузки у спортсменов младшей возрастной группы было выявлено достоверное увеличение показателей энергообеспечения как в аэробном, так и в анаэробном режимах.

Производительность сердца является одним из ключевых моментов, лимитирующих величину максимального потребления кислорода (МПК) — одного из наиболее часто используемых интегральных показателей для характеристики аэробной работоспособности на довольно высоком уровне. Аэробные возможности детей нарастают с возрастом, увеличиваясь в абсолютных значениях МПК (л/мин) примерно до 15 лет. Однако относительные величины МПК (мл/мин/кг) у детей очень высоки, близки к показателям нетренированных взрослых лиц, а у некоторых подростков даже превосходят их. Так, достаточно высокие показатели МПК (61–63 мл/мин/кг) были выявлены не только у спортсменов старших возрастных групп (2-я и 3-я), но и у гребцов 13–15 лет. При этом кислородный запрос на работу у подростков и юношей выше, чем у взрослых на ту же нагрузку. Отмеченные особенности удовлетворения кислородного запроса свидетельствуют о важности регламентирования физических нагрузок у подростков и юношей.

Возможно, это связано с сенситивным периодом развития мышечной массы, преоблада-

нием в мышцах медленных волокон окислительного типа, а также нарастанием в мышцах количества митохондрий и миоглобина, повышением активности окислительных ферментов, улучшением утилизации приносимого кровью кислорода, а также совершенствованием механизмов регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем — все это приводит к повышению аэробных возможностей организма и величины МПК. При изучении аэробных процессов энергообеспечения с помощью показателей максимального потребления кислорода (МПК) и порога анаэробного обмена (ПАНО) была выявлена зависимость этих показателей у спортсменов первой группы (13–15 лет) от VLF, характеризующего включение центральных надсегментарных уровней и гуморальных механизмов в регуляцию сердечной деятельности, что можно объяснить активацией адренергических механизмов у подростков как ответную реакцию на физическую нагрузку. Эта зависимость представлена в таблице 2.

После 14-летнего возраста начинается реализация нового этапа генетической программы онтогенеза. Происходит формирование быстрых мотонейронов в ЦНС и развитие быстрых и мощных гликолитических мышечных волокон в скелетных мышцах. К IV–V стадиям полового созревания (15–18 лет) быстрые волокна уже занимают по объему около 50 % мышечной массы. Устанавливается характерный для каждого индивида состав (композиция) мышечных волокон.

Таблица 2 — Коэффициент корреляции показателей ВСР и параметров методики С. А. Душанина (по Пирсону) после физической нагрузки

Показатель	Креатинфосфат	МПК	W ПАНО	ОМЕ
TP	-0,7673	0,7503	-0,6875	—
	P < 0,005	P < 0,005	P < 0,05	—
HF	—	0,6802	—	-0,615350
	—	P < 0,002	P < 0,05	—
LF	—	0,7573	-0,6738	—
	—	P < 0,002	P < 0,02	—
VLF	-0,5862	0,7809	-0,5692	—
	—	P < 0,001	P < 0,05	—

С появлением гликолитических волокон происходит быстрое развитие анаэробных возможностей растущего организма. Сократительная деятельность этих волокон не зависит от работы кислородтранспортной системы, так как они получают энергию в бескислородных условиях. В результате повышается адаптация юношей и девушек к работе анаэробного характера — к выполнению циклической работы в зоне максимальной и субмаксимальной мощности, силовых и скоростно-силовых упражнений.

Так, за подготовительный период у спортсменов подростковой группы после скоростно-силовой тренировки отмечается увеличение АнКФв в 1,3 %. Этот факт может свидетельствовать об адекватных возрастным особенностям тренировках, направленных на развитие аэробных возможностей (выносливости), суть которых заключается в сбережении формирующегося организма. Вероятно, это связано с возрастными особенностями пубертатного периода, в котором происходит последняя значительная перестройка организма и наряду с определенным уровнем развития аэробных возможностей, происходит переход на анаэробный режим работы при выполнении физических нагрузок. Кроме того, наблюдаются достоверные корреляционные различия ($p < 0,05$) между показателем анаэробного гликолиза и ОМЕ — универсальным показателем, отражающим уровень метаболической активности организма, и как следствие, увеличение доли анаэробного гликолиза.

Заключение

В спортивной медицине большое значение приобретают так называемые методы экспресс-диагностики, позволяющие оценивать функциональное состояние и энергетическое обеспечение мышечной деятельности спортсмена как до, так и после тренировок. Нами установлена степень взаимосвязи функциональных и энергетических показателей ПАК «Омега-С» с параметрами многофакторной экспресс-диагностики С. А. Душанина с применением АПК «D-тест». Данная методика находится в тесной коррелятивной связи с параметрами вегето-сосудистого равновесия как в покое, так и после выполне-

ния физической нагрузки, что дает возможность прогнозирования реакции организма на физическую нагрузку.

В результате анализа данных, полученных до и после нагрузки, были сделаны следующие **выводы:**

1. В подготовительном периоде макроцикла у гребцов разных возрастных групп произошел прирост показателей функционального состояния: возросли анаэробные, аэробные возможности, уровень работоспособности, мощности креатинфосфатного, гликолитического, аэробного источников энергообеспечения, что может свидетельствовать о соответствии нагрузки функциональному состоянию спортсмена.

2. При построении тренировок у подростков и юношей следует учитывать чувствительные периоды в развитии силовых и скоростно-силовых способностей, так как пренебрежение этим фактом может привести к срыву долговременной адаптации и раннему завершению спортивной карьеры.

3. Показатели МПК следует использовать как информативные прогностические критерии для отбора детей в ДЮСШ, особенно в виды спорта, требующие развития выносливости.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Янсен, П. ЧСС, лактат и тренировки на выносливость. Пер. с англ. — Мурманск: Тулома, 2006. — 160 с.
2. Брель, Ю. И. Взаимодействие и адаптация систем энергообеспечения скелетных мышц при физических нагрузках / Ю. И. Брель // Проблемы здоровья и экологии. — 2014. — № 3. — С. 47–53.
3. Сонькин, В. Д. Физическая работоспособность и энергообеспечение мышечной функции в постнатальном онтогенезе человека // Физиология человека. — 2007. — Т. 33, № 3. — С. 81–99.
4. Сонькин, В. Д. Развитие мышечной энергетики и работоспособности в онтогенезе / В. Д. Сонькин, Р. В. Тамбовцева. — М.: ЛИБРОКОМ, 2011. — 368 с.
5. Солодков, А. С. Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная: учебник / А. С. Солодков, Е. Б. Сологуб. — М.: Олимпия Пресс, 2005. — 528 с.
6. Платонов, В. Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения / В. Н. Платонов. — Киев: Олимпийская литература, 2004. — С. 204–219, 422–440, 763–786.
7. Брель, Ю. И. Влияние фармакологической поддержки на показатели энергообеспечения мышечной деятельности у спортсменов / Ю. И. Брель, Л. А. Будько, П. А. Севостьянов // Сборник научных статей I Республиканской научно-практической интернет-конференции с международным участием «Специфиче-

ские и неспецифические механизмы адаптации во время стресса и физической нагрузки» — Гомель, 2014. — С. 92–94.

8. Детская спортивная медицина/ авт.-сост. Т. Г. Авдеева [и др.]; под ред. Т. Г. Авдеевой, И. И. Бахраха. — 4-е изд., исправ. и доп. — Ростов и/Д: Феникс, 2007. — С. 5–23.

9. Возрастное развитие системных мышц и физической работоспособности / И. А. Корниенко [и др.] // Физиология развития ребенка: теоретические и прикладные аспекты. — М.: Образование от А до Я, 2000. — С. 209–230.

10. Алгоритм диагностического применения программно-аппаратного комплекса «Омега-С» в спортивной медицине: монография / Ю. Э. Питкевич [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2010. — 160 с.

11. Перспективы диагностического применения программно-аппаратных комплексов «Омега» для оценки функционального

состояния организма учащихся и спортсменов / Э. С. Питкевич [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2011. — 216 с.

12. Котельников, С. А. Вариабельность сердечного ритма: представление о механизмах / С. А. Котельников, А. Д. Ноздрачев, М. М. Одинак // Физиология человека. — 2003. — № 28 — С. 130–143.

13. Кудря, О. Н. Реакция сердечно-сосудистой системы спортсменов 15–16 лет на дозированную физическую нагрузку / О. Н. Кудря // Совершенствование системы физического воспитания, спортивной тренировки и оздоровления различных категорий населения: Материалы VI Всероссийской научной конференции / под ред. С. И. Логинова. — Сургут: СурГУ, 2007. — С. 131–134.

14. Душанин, С. А. Система многофакторной экспресс-диагностики функциональной подготовленности спортсменов при текущем и оперативном врачебно-педагогическом контроле / С. А. Душанин. — М.: ФиС, 1986. — 24 с.

Поступила 28.08.2015

УДК 615.385:623.33

ВЛИЯНИЕ СУБСТАНЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ФРУГЛЮМИН А И ФРУГЛЮМИН Б НА Т-КЛЕТОЧНЫЙ И В-КЛЕТОЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ У МЫШЕЙ В НОРМЕ И ПРИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ

С. И. Кривенко

9-я городская клиническая больница, г. Минск

Представлены результаты исследования иммуномодулирующих свойств группоспецифических полисахаридов А и группоспецифических полисахаридов Б, являющихся субстанциями лекарственных средств Фруглюмин А и Фруглюмин Б. Установлено, что группоспецифические полисахариды *in vivo* обеспечивают усиление иммунологического ответа Т-лимфоцитов на вводимый антиген при нормальном иммунном статусе экспериментальных животных и в условиях вторичного иммунодефицита. ПА и ПБ не обладают иммуностимулирующим действием на В-клеточное звено иммунной системы экспериментальных животных при нормальной реактивности иммунной системы. В условиях вторичного иммунодефицитного состояния у мышей субстанции группоспецифических полисахаридов обеспечивают восстановление нормальных значений показателей количества АОК селезенки и титров антиэритроцитарных антител, что свидетельствует о стимуляции антителообразующей функции В-лимфоцитов.

Ключевые слова: Т-клеточный и В-клеточный иммунитет, вторичный иммунодефицит, группоспецифические полисахариды, Фруглюмин.

EFFECTS OF DRUG SUBSTANCES FRUGLYUMIN A AND FRUGLYUMIN B ON T-CELL AND B-CELL-MEDIATED IMMUNE RESPONSE IN MICE IN NORMAL AND WITH IMMUNODEFICIENCY

S. I. Krivenko

9th Municipal Clinical Hospital, Minsk

The results of investigation of immunomodulatory properties of the group-specific polysaccharides A and group-specific polysaccharides B, which are the substances of drugs Fruglyumin A and Fruglyumin B, are presented. It is found that *in vivo* the group-specific polysaccharides provide increased immunological response of T lymphocytes to the antigen in experimental animals with normal immune status and with secondary immunodeficiency. FA and FB do not possess immunostimulating effect on B-cell immunity in experimental animals with normal immune system reactivity. In mice with secondary immunodeficiency substances of group-specific polysaccharides ensure restoration of normal value of the spleen antibody-forming cells and antierythrocyte antibody titers, indicating stimulation of antibody formation function of B-lymphocytes.

Keywords: T-cell and B-cell immunity, secondary immunodeficiency, group-specific polysaccharides, Fruglyumin.

Введение

При разработке новых лекарственных средств (ЛС) проведение доклинических (медико-биологических) испытаний позволяет не только оценить их безопасность, но и на различных модельных системах *in vitro* и *in vivo* всесторонне исследовать целевые свойства но-

вой фармакологической субстанции. Экспериментальное изучение специфической фармакологической активности иммуномодуляторов проводится на модели здоровых половозрелых животных, иммунизированных антигеном внутривенно или внутрибрюшинно в оптимальной и субоптимальной дозах, количественно харак-

теризующих действие испытуемых препаратов на основные звенья иммунитета, функционирование которых обеспечивает развитие реакций клеточного и гуморального типа.

Фругломин А (Фр А) и Фругломин Б (Фр Б) представляют собой иммуномодулирующие ЛС, субстанциями для которых при изготовлении готовых лекарственных форм являются группоспецифические полисахариды А (ПА) и Б (ПБ). Фр А и Фр Б помимо присущей им способности специфически связывать изогемагглютинины α и β плазмы крови человека обладают способностью умеренно стимулировать лимфоцитопоз, усиливать цитотоксическую активность ЕК-клеток [1] и хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов за счет повышения экспрессии молекул адгезии (CD18) и рецепторов ИЛ-8 преимущественно II типа (CXCR2) [2].

Цель работы

Изучить влияние группоспецифических ПА и ПБ — субстанций иммуномодулирующих лекарственных средств Фр А и Фр Б — на Т-клеточный и В-клеточный иммунный ответ у мышей в норме и при вторичных иммунодефицитных состояниях в экспериментах *in vivo*.

Материалы и методы

Оценку влияния исследуемых препаратов на В-клеточный (гуморальный) иммунный ответ проводили по их способности изменять численность антителообразующих клеток (АОК) в селезенке и титры гемагглютининов (РГА) в сыворотке крови мышей, иммунизированных антигеном (эритроцитами барана, ЭБ) по общепринятым методикам [3]. Исследование проводили на половозрелых самках весом 18–20 г двух оппозиционно реагирующих на ЭБ линий мышей: низкорезагирующей — линия С57В1/6 и высокорезагирующей — линия СВА. Число АОК определяли по методу А. G. Cunningham [4]. Результаты РГА представлены в обратных значениях \log_2 титра гемагглютининов, где титром считали наибольшее разведение сыворотки крови, дающее положительную реакцию.

Влияние на Т-клеточный иммунный ответ исследовали на самках мышей-гибридов F_1 (СВА \times С57В1/6) в реакции гиперчувствительности за-

медленного типа (ГЗТ) по методу P. N. Lagrange et al. [5] и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) по методу W. L. Ford et al. [6]. Результаты ГЗТ представлены в виде индекса реакции, который вычисляли для каждой мыши по формуле: $ИР (\%) = \{Т (\text{опыт}) - Т (\text{контроль}) / Т (\text{контроль})\} \times 100$, где Т — толщина подушечки лапы в мм. Индекс РТПХ вычисляли по формуле: $ИР = \text{вес лимфоузла «опытной» лапы} / \text{вес лимфоузла «контрольной» лапы}$.

Вторичное иммунодефицитное состояние у мышей вызывали введением циклофосфана (ЦФ) в дозе 150 мг/кг массы однократно внутривенно за 1 сутки до иммунизации ЭБ в субоптимальной дозе (2×10^7 в 100 мкл).

Для снятия иммунодепрессивного состояния растворы субстанций ПА и ПБ вводили экспериментальным животным внутримышечно 3-кратно ежедневно в дозах, эквивалентных расчетным суточной (6 мкг/мышь) и курсовой (6 мкг/мышь). Первое введение препаратов выполняли через 24 часа после инъекции циклофосфана. Оценку эффективности применения ПА и ПБ на фоне вторичного иммунодефицита производили по изменению титров гемагглютининов в сыворотке крови и количества АОК в селезенках мышей линии СВА, а также по реакции ГЗТ у мышей-гибридов F_1 (СВА \times С57В1/6).

Количество экспериментальных животных во всех сериях экспериментов составило не менее 4–5 мышей на каждую точку.

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакета программ статистической обработки «Origin» и «Microsoft Excel». Так как полученные количественные данные исследований подчинялись закону нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка $> 0,9$ при $P > 0,05$), достоверность различий между сравниваемыми величинами определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значении $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения влияния группоспецифических ПА и ПБ на АОК селезенки и реакцию агглютинации представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Влияние группоспецифических ПА и ПБ на количество АОК селезенки мышей и титры антиэритроцитарных антител

Варианты, доза препарата, мкг/мышь	Число АОК на 1 млн. спленоцитов	Индекс действия	\log_2 обратных величин титров антител	Индекс действия
СВА				
Контроль	46,7 \pm 8,7	—	6,3 \pm 0,33	—
ПА, 6	34,4 \pm 2,4	0,74	4,6 \pm 0,33	0,73
ПА, 60	37,0 \pm 5,0	0,79	5,3 \pm 0,33	0,84
С57В1/6J				
Контроль	40,0 \pm 3,9	—	4,7 \pm 0,33	—
ПА, 6	34,2 \pm 5,2	0,85	4,3 \pm 0,33	0,91
ПА, 60	39,1 \pm 4,7	0,98	4,0 \pm 0	0,85

Окончание таблицы 1

Варианты, доза препарата, мг/мышь	Число АОК на 1 млн. спленоцитов	Индекс действия	Log2 обратных величин титров антител	Индекс действия
СВА				
Контроль	55,9 ± 4,3	—	6 ± 0	—
ПБ, 6	46,6 ± 3,2	0,83	6,3 ± 0,33	1,05
ПБ, 60	48,9 ± 3,0	0,87	5,7 ± 0,33	0,95
С57В1/6J				
Контроль	38 ± 3,2	—	3,7 ± 0,33	—
ПБ, 6	19,4 ± 4,0*	0,5	4,5 ± 0,9	1,2
ПБ, 60	19,5 ± 1,3*	0,5	4,0 ± 0	1,08

* Достоверность отличий по отношению к контролю при уровне значимости $p < 0,05$

Как видно из данных таблицы 1, при нормальном иммунном статусе мышей линий СВА и С57В1/6J исследуемые полисахариды в дозах, эквивалентных расчетным суточной и курсовой для готовых лекарственных форм иммуномодулирующих ЛС Фруглюмин А и Фруглюмин Б, вызывали незначительное снижение числа АОК селезенки. Лишь у мышей низкореагирующей на иммунизацию ЭБ линии С57В1/6J, получавших ПБ, количество АОК селезенки статистически значимо отличалось от значений в группе контроля и составило для суточной и курсовой дозировок $19,4 \pm 4,0$ и $19,5 \pm 1,3$ соответственно по сравнению с $38 \pm 3,2$ в контрольной группе ($p < 0,05$).

В реакции гемагглютинации на обеих линиях экспериментальных животных в ответ на введение ПА и ПБ статистически значимых изменений титра антиэритроцитарных антител

не отмечено. Полученные данные показывают, что исследуемые субстанции в суточной и курсовой дозах не обладают иммуностимулирующим действием на В-клеточное звено при нормальном состоянии иммунной системы.

Влияние группоспецифических ПА и ПБ на Т-клеточное звено иммунитета было изучено на двух моделях — гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). По степени регуляции ГЗТ в экспериментах на мышах можно судить о способности применяемого препарата активировать ответ Т-лимфоцитов на вводимый антиген, РТПХ дает возможность оценить действие испытуемого препарата на эффекторную способность Т-лимфоцитов в реакции трансплантационного иммунитета.

Сами по себе ПА и ПБ в курсовой дозе не вызывали формирования реакции ГЗТ (таблица 2).

Таблица 2 — Влияние группоспецифических ПА и ПБ на формирование реакции ГЗТ

Препарат	Вариант постановки				
	интактные животные	контроль (ЭБ)	препарат (60 мг/мышь)	ЭБ + препарат (6 мг/мышь)	ЭБ + препарат (60 мг/мышь)
ПА	10,7 ± 3,4	28,1 ± 8,7	16,7 ± 0,5	52,5 ± 1,4*	52,6 ± 2,6*
ПБ	10,7 ± 3,4	28,1 ± 8,7	13,4 ± 4,2	46,3 ± 7,9	44,4 ± 5,8

* Достоверность различий по отношению к контролю (ЭБ) при уровне значимости $p < 0,05$

Оба полисахарида активировали ответ Т-лимфоцитов на вводимый антиген и на фоне иммунизации ЭБ в субоптимальной дозе оказывали стимулирующее действие на формирование реакции ГЗТ у мышей, причем для ПА данная тенденция приобретала характер статистически значимой зависимости.

На модели РТПХ, позволяющей оценить действие исследуемых препаратов на эффекторную функцию Т-лимфоцитов, было установлено, что обе исследуемые субстанции при их введении экспериментальным животным как в суточной, так и в курсовой дозах обеспечивали усиление иммунологической реакции (таблица 3).

Таблица 3 — Влияние ПА и ПБ на реакцию «трансплантат против хозяина» у мышей-гибридов

Серии эксперимента	ПА (индекс реакции)	ПБ (индекс реакции)
Интактные мыши	0,57 ± 0,07	0,57 ± 0,07
Спленоциты СВА(контроль)	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1
Спленоциты СВА + группоспецифические полисахариды (6 мг/мышь)	1,9 ± 0,06*	1,7 ± 0,03*
Спленоциты СВА + группоспецифические полисахариды (60 мг/мышь)	2,1 ± 0,07*	2,3 ± 0,03*

* Достоверность отличий от контроля (спленоциты СВА) при уровне значимости $p < 0,05$

Так, для ПА индекс реакции статистически значимо превышал аналогичный показатель в контрольной группе ($1,2 \pm 0,1$) и составил $1,9 \pm 0,06$ и $2,1 \pm 0,07$ для суточной и курсовой доз соответственно ($p < 0,05$). Сходные данные получены и в постановках с введением экспериментальным животным ПБ. Данный эффект носил дозозависимый характер, что проявлялось более высокими индексами реакции при введении курсовых доз субстанций группоспецифических полисахаридов по сравнению с показателями в соответствующих группах животных, получавших суточные дозы исследуемых препаратов.

С целью изучения возможности применения данных препаратов для коррекции вторичных иммунодефицитов использовали модельные постановки на животных с индуцированной иммунологической недостаточностью. В качестве индуктора использовали циклофосфан, который угнетает пролиферацию клеток и синтез антител.

Введение циклофосфана вызывало снижение реакции Т-лимфоцитов экспериментальных животных на антиген (ЭБ) в соответствующих группах контроля на 39,4 и 56,8 % (таблица 4).

Таблица 4 — Влияние группоспецифических ПА и ПБ на формирование реакции ГЗТ при экспериментальной иммуносупрессии (индекс реакции)

Вариант	Интактные животные	Контроль (ЭБ)	ЦФ + ЭБ	ЦФ + ЭБ + препарат (6 мкг)	ЦФ + ЭБ + препарат (60 мкг)
ПА	$14,8 \pm 4,3$	$50,0 \pm 3,9$	$30,3 \pm 1,3^*$	$56,9 \pm 1,0^{***}$	$56,1 \pm 1,8^{**}$
ПБ	$14,8 \pm 4,3$	$54,4 \pm 3,5$	$23,5 \pm 0,0^*$	$55,0 \pm 3,5^{**}$	$60,0 \pm 0,0^{**}$

* Достоверность различий по отношению к контролю (ЭБ) при уровне значимости $p < 0,05$; ** достоверность различий по отношению к циклофосфану при уровне значимости $p < 0,05$

Трехкратное ежедневное введение субстанций группоспецифических полисахаридов экспериментальным животным полностью восстанавливало у них индекс реакции ГЗТ до уровня данного показателя в контрольных группах животных, не получавших ЦФ. Введение ПА животным на фоне вторичного иммунодефицита в суточной и курсовой дозах увеличивало индекс реакции, соответственно, до $56,9 \pm 1,0$ и $56,1 \pm 1,8$ по сравнению с $30,3 \pm 1,3$ в группе животных, получавших только циклофосфан ($p < 0,05$). Такие же результаты были получены и для ПБ, что позволило сделать вывод о наличии у исследуемых

субстанций иммуномодулирующего действия, проявляющегося стимуляцией Т-клеточного звена иммунной системы на фоне вторичного иммунодефицитного состояния.

При оценке эффективности иммунокоррекции нарушений В-клеточного звена иммунной системы на фоне моделируемой иммуносупрессии было установлено, что применение субстанций иммуномодулирующих препаратов повышало число АОК селезенки до значений, статистически значимо превышавших данный показатель в контрольных группах животных, не получавших ЦФ (таблица 5).

Таблица 5 — Влияние группоспецифических ПА и ПБ на количество АОК селезенки мышей и титры антиэритроцитарных антител в условиях вторичного иммунодефицитного состояния

Варианты	Число АОК на 1 млн. спленоцитов	Индекс действия (относительно контроля)	Log ₂ обратных величин титров антител	Индекс действия (относительно контроля)
Контроль	$40,5 \pm 13,0$	—	$4,0 \pm 0$	—
ЦФ	$8,2 \pm 2,4^*$	0,2	$3,5 \pm 0,3^*$	0,88
ЦФ + ПА	$94,3 \pm 8,4^{**}$	2,3	$4,5 \pm 0,3^{**}$	1,12
Контроль	$28,7 \pm 2,9$	—	$3,0 \pm 0$	—
ЦФ	$5,9 \pm 0,6^*$	0,2	$2,0 \pm 0^*$	0,66
ЦФ + ПБ	$52,4 \pm 3,7^{**}$	1,8	$3,0 \pm 0^{**}$	1

* Достоверность отличий от исходных данных при уровне значимости $p < 0,05$; ** достоверность отличий по сравнению с циклофосфаном при уровне значимости $p < 0,05$

Так, введение ПА животным на фоне вторичного иммунодефицита в суточной и курсовой дозах обеспечивало соответственно повышение количества АОК до $56,9 \pm 1,0$ и $56,1 \pm 1,8$ по сравнению с $30,3 \pm 1,3$ в группе животных,

получавших только циклофосфан ($p < 0,05$). Аналогичные результаты получены и для ПБ. В ответ на введение ПА и ПБ также наблюдалось восстановление уровня антиэритроцитарных антител, сниженного под влиянием ЦФ.

Выводы

1. Группоспецифические ПА и ПБ в суточной и курсовой дозах *in vivo* обеспечивают усиление иммунологического ответа Т-лимфоцитов на вводимый антиген при нормальном иммунном статусе экспериментальных животных и в условиях вторичного иммунодефицита.

2. ПА и ПБ не обладают иммуностимулирующим действием на В-клеточное звено при нормальной реактивности иммунной системы экспериментальных животных.

3. В условиях вторичного иммунодефицитного состояния у мышей субстанции ПА и ПБ обеспечивают восстановление нормальных значений показателей количества АОК селезенки и титров антиэритроцитарных антител, что свидетельствует о стимуляции антителообразующей функции В-лимфоцитов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Влияние группоспецифических полисахаридов животного происхождения на цитотоксическую активность естественных киллерных клеток крови человека / В. Н. Гапанович [и др.] // Медицинский журнал. — 2005. — № 4. — С. 37–38.

2. Кривенко, С. И. Регуляция экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR1 и CXCR2 нейтрофильных лейкоцитов периферической крови человека под действием иммуномодулирующих препаратов на основе полисахаридов животного происхождения / С. И. Кривенко, М. В. Белевцев, В. Н. Гапанович // Известия НАНБ. Серия медицинских наук. — 2007. — № 3. — С. 49–51.

3. Методические материалы по экспериментальному (фармакологическому) и клиническому испытанию иммуномодулирующего действия фармакологических средств. — М., 1984. — 37 с.

4. Cunningham, A. G. A method of increasing sensitivity for detecting single antibody-forming cells / A. G. Cunningham // Nature. — 1965. — Vol. 207. — P. 1106–1107.

5. Lagrange, P. N. Influence of dose and route of antigen injection on the immunological induction of T cell / P. N. Lagrange, C. B. Mackaness, T. E. Miller // J. Exp. Med. — 1974. — Vol. 139, № 3. — P. 528–539.

6. Ford, W. L. A lymph node weight assay for graft versus — host activity on rat lymphoid cells / W. L. Ford, W. Burr, M. Simonsen // Transplantation. — 1970. — Vol. 10. — P. 258–266.

Поступила 03.08.2015

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 616.12-008.46-036.12(476)

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И СТРУКТУРА

О. П. Ревтович, О. В. Зотова, Т. Л. Денисевич, Е. К. Курлянская

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск

В статье представлены данные поперечного эпидемиологического исследования взрослой популяции населения г. Минска с целью определения распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Распространенность ХСН в исследуемой популяции на 01.12.2012 г. составила 13,2 %. Из факторов риска развития ХСН наибольшее значение имеют возраст старше 55 лет, курение, сопутствующая сердечно-сосудистая патология в анамнезе и наличие сердечно-сосудистых заболеваний у родственников. В структуре этиологии ХСН преобладают ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, распространенность, факторы риска.

THE EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF CHRONIC HEART FAILURE IN THE REPUBLIC OF BELARUS: RISK FACTORS AND STRUCTURE

O. P. Revtovich, O. V. Zotova, T. L. Denisevich, E. K. Kurlyanskaya

Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk

This article presents the data of the cross-epidemiological study of adult population of Minsk aimed at the determination of the prevalence of chronic heart failure (CHF).

The prevalence of chronic heart failure in the studied population on December 1, 2012 was 13.2 %. The most important risk factors for chronic heart failure are age over 55, smoking, concomitant cardiovascular pathology in the past medical history, and the presence of cardiovascular disease in relatives. Coronary heart disease and hypertension are prevalent in the structure of CHF.

Key words: chronic heart failure, prevalence, risk factors.

Введение

ХСН в современном обществе является медико-социальной проблемой. Несмотря на зна-

чительные достижения в кардиологии, широкое внедрение во врачебную практику новых эффективных средств терапии, ХСН по-прежнему

остаётся одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, распространенность ХСН в развитых странах составляет 1–2 %, а ежегодная заболеваемость — примерно 5–10 человек на 1000 населения. С возрастом риск развития этой патологии постепенно увеличивается. Так, если распространенность ХСН среди лиц в возрасте 45–54 лет составляет всего 0,7 %, то среди лиц в возрасте 75 лет и старше — 8,4 %. Важнейшей причиной прогрессирования данного заболевания в популяции признается тенденция к постарению населения, наблюдаемая во многих странах. Среди всех часто встречающихся хронических заболеваний ХСН оказывает наиболее выраженный отрицательный эффект на повседневную жизнедеятельность пациентов и резко ухудшает качество жизни. Прогноз при данной патологии, как правило, неблагоприятный. По данным Фремингемского исследования, выживаемость больных с ХСН в течение 5 лет составляет для мужчин лишь 25 %, для женщин — 38 %, а при тяжелых формах ХСН до 50 % больных погибают в течение 1 года [1–4].

ХСН приводит к значительному повышению заболеваемости и смертности, поскольку ее развитие происходит в результате острых или хронических изменений со стороны сердца, которые можно предотвратить путем устранения факторов риска. В связи с этим возникает необходимость пересмотреть современные принципы лечения. Активные меры, предпринимаемые по устранению или уменьшению влияния факторов риска (артериальная гипертензия (АГ), курения, гиперхолестеринемии), способствовали снижению заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) и ее более доброкачественному течению; кроме того, повсеместное внедрение в 80-х годах тромболитической терапии при остром инфаркте значительно улучшило прогноз этих пациентов [5, 6].

Актуальность проблемы ХСН для здравоохранения Республики Беларусь (РБ) обусловлена распространенностью патологии и значительными экономическими потерями, обусловленными тяжелым течением заболевания, требующим регоспитализаций, ранней инвалидизацией, дорогостоящим кардиохирургическим лечением и высоким уровнем смертности. Одним из основных стратегических направлений в эффективном лечении больных с ХСН является улучшение качества их жизни, снижение смертности и продолжение жизни пациентов. Профилактика развития ХСН является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения на национальном и мировом уровне [7].

Как известно, ХСН является конечным результатом всех сердечно-сосудистых патологий. Согласно современному реестру нозологических форм, ХСН не является самостоятельным заболеванием и не учитывается в статистических отчетах, поэтому данных по распространенности данной патологии в белорусской популяции не существует. Сведения о распространенности и прогрессировании ХСН, охвате лечением и его эффективности помогут правильно оценить состояние проблемы в РБ и поставить четкие стратегические задачи с целью оптимизации профилактики и лечения ХСН.

Цель исследования

Изучить распространенность, определить факторы риска развития ХСН среди случайной выборки неорганизованного взрослого населения г. Минска.

Материалы и методы

Для выявления распространенности и этиологической структуры сердечной недостаточности в г. Минске в 2012 г. было проведено эпидемиологическое одномоментное (поперечное) исследование (cross-sectional study) случайной выборки взрослого населения. Рандомизация населения проводилась по поликлиникам и врачебно-терапевтическим участкам в каждом из административных районов г. Минска. Количество обследованных равномерно распределено по административным районам в зависимости от плотности населения. В исследование были включены все лица старше 18 лет.

Программа исследования состояла из 3-х этапов:

- 1 этап — скрининг жителей г. Минска на наличие признаков ХСН с заполнением специально разработанной регистрационной формы. Оценка факторов риска и наличия сопутствующей патологии;

- 2 этап — клинично-лабораторное обследование лиц, у которых выявлены признаки ХСН по результатам анкетирования, для подтверждения или неподтверждения диагноза ХСН;

- 3 этап — повторное обследование пациентов с установленным диагнозом ХСН (по данным первого обследования) через 1 год.

Для изучения структурно-функционального состояния сердечной мышцы проводилась эхокардиография на аппаратах «Aloca 25sx» и «Vivid 5GE» и электрокардиография на многоканальном электрокардиографе «Интекард» по стандартной методике, также проводились лабораторные тесты с оценкой биологических маркеров сердечной недостаточности.

Все данные из анкет и результаты клинично-инструментальных и лабораторных исследований были собраны в электронные таблицы, где каждому пациенту был присвоен индивидуальный номер, совпадающий с индивидуальным номером анкеты.

Структура и распространенность ХСН представлены в виде интенсивных и экстенсивных показателей. Интенсивный показатель рассчитывался как коэффициент распространенности (PP — prevalence proportion): частота случаев подтвержденной ХСН от общего числа, включенного в исследование населения в конкретный момент времени. Экстенсивные показатели представлены как относительная доля (выраженная в %) определенной группы населения среди пациентов с подтвержденной ХСН. Для оценки связи факторов риска с наличием ХСН был рассчитан относительный риск (ОР) для каждого из изучаемых факторов. Вначале была проведена «грубая» оценка связи изучаемого заболевания с конкретным фактором, то есть без учета возможного влияния других переменных, которые могут выступать в роли третьих «мешающих» факторов. Статистически значимым ОР для факторов риска с 95 % доверительными интервалами. Все значения $ОР > 1$, следовательно, развитие ХСН связано с изучаемыми факторами.

Анализ полученных данных проводился с помощью методов математико-статистической обработки с использованием встроенных ма-

тематических функций ПЭВМ. Для статистической обработки результатов применяли непараметрические методы статистики. Для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости принималась равной 0,05, то есть различия признавались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проанализированы данные анкетирования 3865 жителей г. Минска. В целом по анкетированной популяции признаки ХСН выявлена у 18,3 % от общего числа опрошенного населения. Лица с подозрением на наличие ХСН были отправлены на клинико-инструментальное и лабораторное обследование для верификации ХСН. Из числа всех обследованных диагноз подтвердился у 71,9 %. В результате распространенность данного заболевания в исследуемой популяции на 01.12.2012 г. составила 13,2 %. Причем преобладает клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца по NYHA — ФК 2 (рисунок 1). Доля пациентов с данной стадией заболевания составила 61,6 % среди лиц с диагностированной сердечной недостаточностью после первичного обследования.

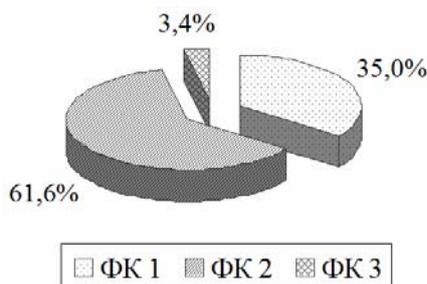


Рисунок 1 — Распространенность различных стадий ХСН среди обследованных пациентов РНЦ «Кардиология» за 2012 год по NYHA (по состоянию на 01.12.2012)

Преобладание лиц со 2-м ФК ХСН может быть обусловлено низкой приверженностью к лечению основного заболевания и недостаточностью проводимых мер профилактики.

Экстенсивные показатели распространенности ХСН, как относительная доля определенной группы населения среди пациентов с подтвержденной ХСН, представлены на рисунке 2.

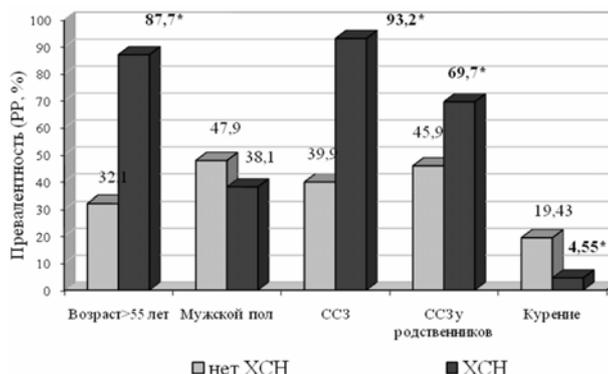


Рисунок 2 — Распространенность факторов риска у населения г. Минска с ХСН и без ХСН (по состоянию на 01.12.2012)

* достоверны различия между пациентами с ХСН и без ХСН при $p < 0,001$

Как видно на диаграмме, популяция с ХСН характеризуется более высокими значениями РР таких факторов, как возраст старше 55 лет (ОР — 10,0 (4,07–24,65), $p < 0,001$), сердечно-сосудистая патология в анамнезе (ОР — 2,82 (1,63–4,20), $p < 0,001$) и наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у близких родственников (ОР — 2,13 (1,40–3,23), $p < 0,001$). Причем наличие кровных родственников с сердечно-сосудистой патологией повышает риск ХСН у лиц, имеющих ССЗ в анамнезе (ОР — 11,89 (5,84–24,16), $p < 0,001$).

Полученное нами пороговое значение возраста как фактора риска ХСН несколько ниже, чем в других ранее проведенных исследованиях [6, 8], что может быть связано с «омоложением» в настоящее время таких заболеваний, как ИБС и АГ.

По возрастной классификации ВОЗ (2009 г.), в г. Минске ХСН диагностирована начиная с 40 лет: в молодом возрасте (25–44 лет) РР составил 3,5 %, в возрастной категории 45–59 лет — 31,6 %, а в периоде поздней зрелости (60–74 года) возрастал до 41,8 %. У лиц пожилого возраста (75–90 лет и старше) показатель распространенности ХСН значительно снижался (РР =

26,3 %). В общей популяции населения г. Минска превалентность лиц молодого возраста с ХСН составила 1,2 на 100 человек, среднего возраста — 7,6 на 100 человек, распространенность ХСН у лиц поздней зрелости и пожилого возраста на 100 человек популяции — 12,3 и 2,9 соответственно (рисунок 3). Таким образом, по данным нашего исследования пациенты г. Минска возрастных групп 45–59 и 60–74 года не отличались по показателю превалентности ХСН.

Интересным является тот факт, что у пациентов с ХСН показатель распространенности курения достоверно меньше, чем у лиц без ХСН (соответственно, 4,55 и 19,43 %, $p < 0,001$) (рисунок 2). Курение является более значимым фактором риска для лиц молодого и среднего возраста (ОР = 1,5, $p < 0,001$) и мало влияет на распространенность ХСН среди лиц старше 55 лет (ОР = 1,0). Данный факт может быть связан с сознательным отказом некоторых пациентов от курения в связи с прогрессированием сердечно-сосудистой патологии.

Структура заболеваний у лиц с подтвержденной ХСН представлена в виде экстенсивного показателя: доля пациентов с определенной патологией среди всей популяции с ХСН (рисунок 4).

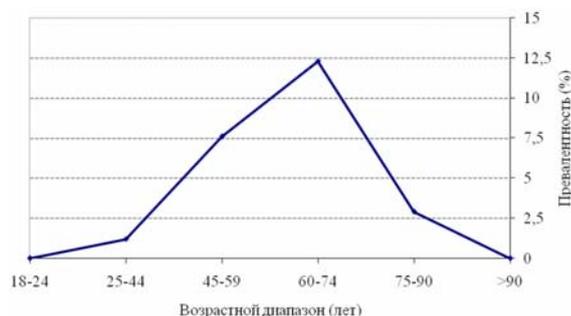


Рисунок 3 — Превалентность ХСН в г. Минске (по состоянию на 01.12.2012 г.) в зависимости от возраста (возрастная периодизация согласно классификации ВОЗ, 2009 г.)

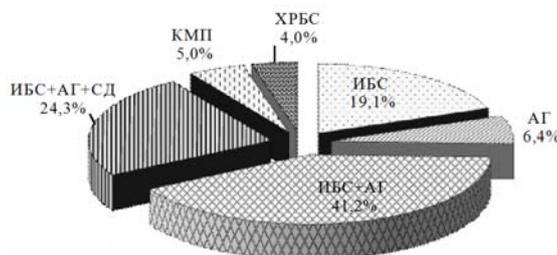


Рисунок 4 — Структура заболеваний в популяции населения г. Минска с клинически подтвержденной ХСН

Как видно на круговой диаграмме, в этиологической структуре заболеваний, приводящих к развитию ХСН, преобладает ИБС (как изолированная, так и в сочетании с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы), удельный вес ее среди всех пациентов с ХСН составил 84,6 %, на втором месте — АГ (71,9 %).

Причем в популяции ИБС, осложненной ХСН, преобладают пациенты с сопутствующей АГ (65,5 % от общего числа случаев с ХСН), из них сахарный диабет (СД) диагностирован у 37,1 % лиц (или 24,3 % от общего числа случаев с ХСН). Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований [9] и

тем самым доказывают роль сопутствующих ССЗ в механизме развития ХСН.

Выводы

Таким образом, по результатам эпидемиологического исследования распространенность ХСН в исследуемой популяции г. Минска по состоянию на 01.12.2012 г. составила 13,2 на 100 человек. Превалирует клинически выраженная стадия ХСН по NYHA — ФК 2 (61,6 на 100 пациентов с диагностированной ХСН). У лиц молодого возраста (25–44 лет в соответствии с возрастной периодизацией ВОЗ) ХСН выявлена в 3,5 % случаев. Показатель распространенности ХСН в возрастном диапазоне 45–74 лет стабильно увеличивается пропорционально возрасту пациентов. В пожилом возрасте (75–90 лет и старше) показатель превалентности ХСН снижается.

В анкетированной популяции г. Минска преобладают следующие факторы риска ХСН: возраст старше 55 лет (ОР — 10,0 (4,07–24,65), $p < 0,001$), сопутствующая сердечно-сосудистая патология (ОР — 2,82 (1,63–4,20), $p < 0,001$) и ССЗ у близких родственников (ОР — 2,13 (1,40–3,23), $p < 0,001$). Наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы в семейном анамнезе повышает риск ХСН у лиц с имеющейся сердечно-сосудистой патологией (ОР — 11,89 (5,84–24,16), $p < 0,001$).

В структуре ХСН превалирует ИБС (84,6 %), причем наибольший удельный вес приходится на ИБС в сочетании с АГ (65,5 %). В общей структуре заболеваний у лиц с ХСН с сопутствующей ИБС и АГ составила 41,2 %, ИБС в сочетании с АГ и СД — 24,3 %, ИБС — 19,1 %, АГ — 6,4 %, кардиомиопатия и хроническая ревматическая болезнь сердца — 9,0 %.

Данные эпидемиологического исследования случайной выборки неорганизованного населения могут стать основой для целенаправленной ранней диагностики, своевременного динамического наблюдения и лечения ХСН на амбулаторно-поликлиническом уровне. Результаты проводимого исследования позволяют определить приоритетные направления профилактики развития и прогрессирования ХСН с использованием доступных стандартных критериев и методов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Braunwald, E. The Management of Heart Failure / E. Braunwald // Circulation: Heart Failure. — 2008. — № 1. — С. 58–62.
2. Susan, J. Pressler, Irmina Gradus-Pizlo, Suzanne D. Chubinski, George Smith, Susanne Wheeler, Jingwei Wu and Rebecca Sloan. Family Caregiver Outcomes in Heart Failure / J. Susan // Am J Crit Care. — 2009. — № 18. — P. 149–159 doi: 10.4037/ajcc2009300.
3. Беленков, Ю. Н. Влияние специализированных форм активного амбулаторного ведения на функциональный статус, качество жизни, показатели гемодинамики больных с выраженной сердечной недостаточностью. Результаты Российской программы «Шанс» / Ю. Н. Беленков // Сердечная недостаточность. — 2007. — Т. 8, № 3. — С. 112–116.
4. Беленков, Ю. Н. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности / Ю. Н. Беленков, Ф. Т. Агеев // Российский медицинский журнал. — 1999. — № 2. — С. 47–52.
5. Garg, R. Yusuf S.; for the collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure / R. Garg // JAMA. — 1995. — Vol. 273. — P. 1450–1456.
6. McMurray, J. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure / J. McMurray, S. Stewart // Hear. — 2003. — Vol. 83. — P. 596–602.
7. Сидоренко, Б. А. Лечение и профилактика хронической сердечной недостаточности / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский. — М., 1997.
8. Гуревич, М. А. Хроническая сердечная недостаточность: руководство для врачей / М. А. Гуревич. — 5-е изд. — М.: Практическая медицина, 2008.
9. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН (ЭПОХА-ХСН) / В. Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2003. — № 4. — С. 17–18.

Поступила 16.07.2015

УДК 616-036.22;616.006.6 (476):614.876

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОТДЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫХ НАКОПЛЕННЫХ ДОЗ

И. В. Веялкин¹, А. А. Чешик¹, О. Ф. Семененко¹, Н. Г. Власова¹,
Ю. В. Горбун¹, Н. Н. Веялкина²

¹Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель
²Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель

Объект исследования — население, пострадавшее от аварии на Чернобыльской АЭС, относящееся к 1–7-й группам первичного учета. Было проведено исследование случаев возникновения злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, заболеваний раком щитовидной железы, яичка, яичника, почки, тела матки, предстательной железы и мочевого пузыря за период 1986–2014 гг. Были рассчитаны и проанализированы показатели стандартизованного соотношения заболеваемости в зависимости от дозовой нагрузки. Статистически значимая зависимость от дозы была отмечена у женщин — для рака щитовидной железы и хронического лимфоцитарного лейкоза, у мужчин — для рака яичка.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, радиационный риск, пострадавшее население, стандартизованные соотношения заболеваемости, индивидуализированные дозы.

**INCIDENCE OF MALIGNANT NEOPLASMS OF CERTAIN ORGANS
DEPENDING ON INDIVIDUALIZED ACCUMULATED IRRADIATION DOSES**

*I. V. Veyalkin¹, A. A. Cheshik¹, O. F. Semenenko¹, N. G. Vlasova¹,
Yu. V. Gorbun¹, N. N. Veyalkina²*

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

²Institute of Radiobiology NAS Belarus, Gomel

The subject of the study is the population affected after the Chernobyl accident (1–7 groups of primary accounting). We studied cases of malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic or related tissues, cases of thyroid cancer, cancer of the testicles, ovary, kidney, corpus uteri, prostate and bladder over 1986–2014. We calculated and analyzed the parameters of the standardized incidence ratio depending on radiation doses. Women revealed a statistically significant dependence of the incidence rates of thyroid cancer and chronic lymphocytic leukemia on radiation dose, men revealed such a dependence in cancer of the testicles.

Key words: malignant neoplasms, radiation risk, affected population, standardized incidence ratios, individualized dose.

Наиболее ожидаемый эффект от катастрофы на ЧАЭС является радиационный канцерогенез. Проявление этих эффектов не имеет дозового порога, а по мере увеличения дозы излучения лишь увеличивается вероятность их реализации и времени проявления — это отдаленные эффекты. Так, например, радиогенные раки могут возникать через многие годы (десятилетия) после радиационного воздействия [1, 2]. Эти эффекты называют стохастическими («случайными») по двум причинам. Во-первых, они развиваются у относительно малого числа облученных людей, причем даже при больших дозах внешнего излучения. Во-вторых, невозможно заранее предсказать, у кого из подвергшихся облучению людей появится заболевание, например, радиогенный рак. Можно только пытаться оценить вероятность (риск) его появления. Отсутствие дозового порога для стохастических эффектов приводит к концепции оценки уровня риска их проявления в отличие от значений пороговой дозы радиационного воздействия, характеризующей детерминированные эффекты [3]. Интенсивность загрязнения и дозы внешнего гамма-облучения населения характеризовались широким диапазоном. Большинство жителей подверглось внешнему гамма-облучению в пределах 5–19 мЗв и лишь небольшая часть — в дозах 100–200 мЗв [4]. Известно, что у различных категорий пострадавшего вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС населения эффективные дозы колеблются от 20 до 100 мЗв [5].

Для определения причинно-следственных связей между заболеваемостью и дозой радиационного воздействия используются зависимости типа «доза-эффект». Подобные зависимости, как правило, носят стохастический, а не функциональный характер. Другими словами, эффект воздействия фактора зависит не только от его интенсивности и продолжительности, но и определяется различного рода медицинскими, социальными и личностными показателями,

в частности, индивидуальной чувствительностью отдельного человека. Однако построение данных зависимостей на большом объеме данных позволяет частично нивелировать индивидуальные особенности организма.

Цель работы

Провести оценку заболеваемости злокачественными новообразованиями в зависимости от индивидуализированных накопленных доз облучения, действующих на отдельные органы.

Материалы и методы

Исходным материалом служили данные Государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, проживающих в Республике Беларусь, и данные Белорусского республиканского канцер-регистра (БРКР) об установленных случаях злокачественных новообразований в Республике Беларусь за период с 1986 по 2014 гг.

В работе были использованы индивидуализированные накопленные дозы (ИД) на щитовидную железу (ЩЖ), красный костный мозг и окружающую костную ткань (ККМ) и гонады, рассчитанные по утвержденным Министерством здравоохранения методикам [6, 7].

В работе был использован непрямой метод стандартизации данных по возрасту, календарному времени и месту проживания. Были рассчитаны стандартизованные соотношения заболеваемости (SIR), представленные отношением установленных случаев злокачественных новообразований к ожидаемому числу случаев, рассчитанному на основании референтных, популяционных, уровней заболеваемости. В качестве контроля использовались уровни заболеваемости злокачественными новообразованиями в популяции Республики Беларусь. Статистическая значимость показателя определялась согласно распределению Пуассона. Сила связи между дозой облучения и риском развития злокачественного новообразования определялась при оценке коэффициента корреляции Спирмена (r_s).

Результаты

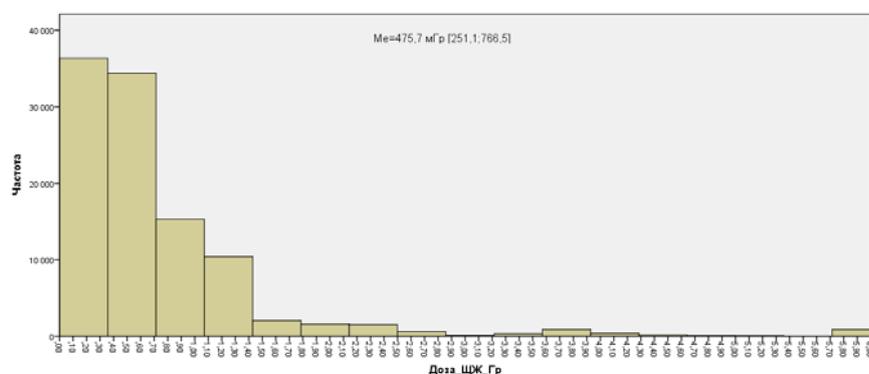
В работе были использованы данные об индивидуализированных дозах, действующих на щитовидную железу (105 634), красный костный мозг (87 518) и гонады (88 418) (таблица 1).

Как видно из данных таблицы 1, основное количество доз было рассчитано на лиц, состоящих в 1-й (около 50 %) и в 3-й группах первичного учета (ГПУ) (33–40 %).

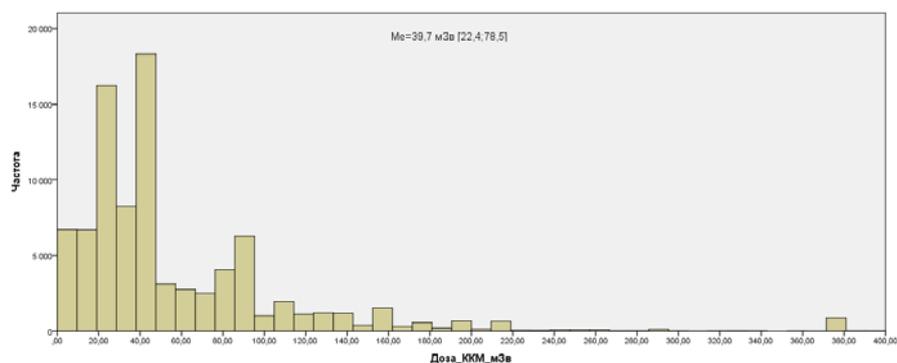
На рисунке 1 показано частотное распределение рассчитанных ИД.

Таблица 1 — Распределение рассчитанных индивидуализированных доз по группам первичного учета

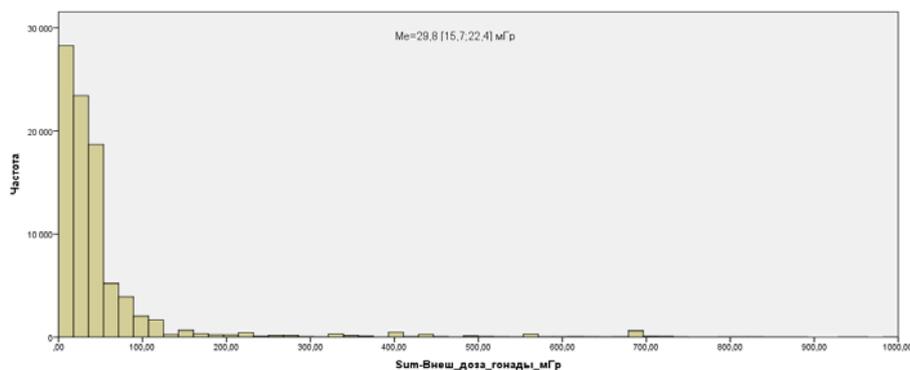
Группы первичного учета	Количество индивидуализированных доз		
	красный костный мозг	щитовидная железа	гонады
1	46793	51345	47017
2	11630	11634	11637
3	29024	42568	29691
4	3	5	3
6	29	31	30
7	38	50	39
Общий итог	87517	105633	88417



А



Б



В

Рисунок 1 — Частотное распределение рассчитанных индивидуализированных доз, действующих: А — на щитовидную железу, Б — на красный костный мозг, В — на гонады

Как видно на рисунке 1, дозы распределены в довольно узком интервале и имеют асимметричное распределение, причем большая часть пострадавшего населения находится в интервале малых доз. Так, медиана (25 %; 75 % квартили) распределения доз на ЩЖ составила 475,7 (251,1; 766,51) мГр (при этом максимальное значение было 29,8 Гр), на ККМ — 39,7 (22,4; 78,5) мЗв (вариация составляла от 2,66 до

846,6 мЗв), на гонады — 29,9 (15,7; 22,4) мГр (вариация составляла от 0,5 до 1691,3 мГр).

Данные о выбранных для проведения анализа интервалах ИД, количестве доз и количестве случаев ЗН приведены в таблице 2.

Из данных таблицы 2 видно, что как количество случаев злокачественных новообразований, так и количество людей с рассчитанными дозами убывает с увеличением дозы.

Таблица 2 — Интервалы ИД, количество людей и количество случаев ЗН в исследуемых группах

Интервалы доз	Количество человек	Количество случаев ЗН
<i>ККМ, мЗв</i>		
< 20	13633	1549
20–50	43355	4289
50–100	18416	1768
100–150	6296	673
150–300	4632	533
> 300	1185	121
<i>ЩЖ, Гр</i>		
< 0,2	18893	1666
0,2–0,5	35422	3476
0,5–1,0	32056	3454
1,0–2,0	13675	1305
2,0–5,0	4136	412
> 5,0	1451	142
<i>Гонады, мГр</i>		
< 20	31973	2788
20–50	37134	3942
50–100	11088	1307
100–150	3388	430
150–300	2082	248
> 300	2752	321

На основе собранных данных проведен радиационно-эпидемиологический анализ заболеваемости в группах лиц с рассчитанными дозами. На рисунке 2 приведены зависимости показателя SIR для рака щитовидной железы (РЩЖ) от распределения ИД на ЩЖ для мужчин и женщин.

Как видно на рисунке 2, достоверно высокий риск заболеваемости РЩЖ наблюдается во всех категориях, при этом у женщин отме-

чается достоверная положительная корреляционная зависимость между дозой и показателем SIR (коэффициент корреляции Спирмена $r_s = 0,82$; $p = 0,04$), у мужчин — слабая статистически незначимая корреляционная связь (коэффициент корреляции Спирмена $r_s = 0,6$; $p = 0,2$). При этом в целом показатель SIR выше у мужчин, чем у женщин.

В таблице 3 приведено количество случаев РЩЖ в зависимости от дозовых нагрузок.

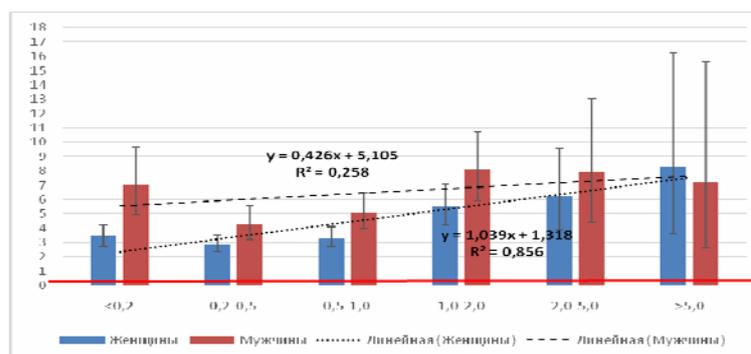


Рисунок 2 — Зависимости показателя SIR для рака щитовидной железы от распределения ИД на ЩЖ для мужчин и женщин

Таблица 3 — Количество случаев РЦЖ в зависимости от дозовых нагрузок

Интервал ИД	Количество случаев РЦЖ	
	женщины	мужчины
< 0,2	88	37
0,2–0,5	101	54
0,5–1,0	89	72
1,0–2,0	61	47
2,0–5,0	21	15
> 5,0	8	6

Как видно из данных таблицы 3, количество случаев РЦЖ увеличивается с ростом дозы, однако в дозовом интервале более 5 Гр отмечаются единичные случаи, что затрудняет анализ в данной группе.

Данные о наблюдаемом количестве случаев злокачественных новообразований (Н), показателе стандартизованного соотношения

заболеваемости ЗН лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (Код МКБ 10 С81–С96) (SIR) и 95 % ДИ в зависимости от действия ИД на ККМ и коэффициенте ранговой корреляции Спирмена (r_s) приведены в таблице 4 (для женщин) и таблице 5 (для мужчин).

Таблица 4 — Наблюдаемое количество случаев злокачественных новообразований, показатель стандартизованного соотношения заболеваемости ЗН лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей SIR (95 % ДИ) в зависимости от действия ИД на ККМ и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (женщины)

Диагноз	Дозы мГр												r_s
	< 20		20–50		50–100		100–150		150–300		> 300		
	Н	SIR	Н	SIR	Н	SIR	Н	SIR	Н	SIR	Н	SIR	
Лимфома Ходжкина (С81.0-С81.9)	1	0,6 (0,02–3,5)	9	1,4 (0,6–2,6)	5	1,5 (0,5–3,6)	1	0,9 (0,02–5,2)	0	0 (0–4,9)	0	0	-0,58
Множественная миелома (С90)	3	1,2 (0,2–3,4)	6	0,8 (0,3–1,8)	2	0,6 (0,1–2,1)	4	2,3 (0,6–6,0)	1	0,8 (0,02–4,6)	0	0	-0,37
Неходжкинские лимфомы (С82.0-С85.9, С96)	4	0,8 (0,2–2,0)	15	1 (0,6–1,7)	10	1,4 (0,7–2,6)	7	2,2 (0,9–4,5)	2	0,9 (0,1–3,1)	0	0	-0,20
Острый лимфобластный лейкоз (С91.0)	0	0 (0–5,3)	3	1,4 (0,3–4,2)	2	1,9 (0,2–6,9)	0	0 (0–8,2)	0	0 (0–11,3)	0	0	-0,37
Острый миелобластный лейкоз (С92.0, С93.0, С94.0, С94.2, С94.4-С94.5)	1	0,6 (0,02–3,4)	8	1,6 (0,7–3,2)	4	1,7 (0,5–4,3)	0	0 (0–3,37)	1	1,3 (0,03–7,3)	0	0	-0,43
Хронический лимфоцитарный лейкоз (С91.1)	7	1,7 (0,7–3,4)	23	2,1 (1,4–3,2)*	10	1,8 (0,9–3,4)	2	0,8 (0,1–2,7)	1	0,5 (0,01–2,9)	0	0	-0,83*
Хронический миелоцитарный лейкоз (С92.1, С93.1, С94.1)	4	2,2 (0,6–5,7)	5	1 (0,3–2,3)	4	1,6 (0,4–4,0)	1	0,9 (0,02–4,9)	2	2,4 (0,3–8,7)	0	0	-0,37
Общий итог	22	1,1 (0,7–1,7)	78	1,4 (1,1–1,8)*	40	1,5 (1,1–2,0)*	15	1,2 (0,69–2,03)	7	0,8 (0,3–1,6)	0	0	-0,6

* $p < 0,05$

Таблица 5 — Наблюдаемое количество случаев злокачественных новообразований, показатель стандартизованного соотношения заболеваемости ЗН лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей SIR (95 % ДИ) в зависимости от действия ИД на ККМ и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (мужчины)

Диагноз	Дозы мГр												r_s
	< 20		20–50		50–100		100–150		150–300		> 300		
	Н	SIR	Н	SIR	Н	SIR	Н	SIR	Н	SIR	Н	SIR	
Лимфома Ходжкина (С81.0-С81.9)	8	2 (0,9–4,0)	25	2,2 (1,4–3,3)*	6	1,5 (0,5–3,2)	4	3,2 (0,8–8,2)	3	2,5 (0,5–7,4)	1	2,5 (0,1–14,1)	0,66
Множественная миелома (С90)	11	2,2 (1,1–4,02)*	17	1,4 (0,8–2,3)	4	0,9 (0,3–2,3)	3	1,9 (0,4–5,6)	3	2,1 (0,4–6,0)	1	1,8 (0,1–10,3)	-0,09
Неходжкинские лимфомы (С82.0-С85.9, С96)	14	1,1 (0,6–1,9)	41	1,3 (0,9–1,8)	17	1,5 (0,9–2,4)	6	1,5 (0,6–3,4)	3	0,8 (0,2–2,4)	0	0 (0–2,8)	-0,43
Острый лимфобластный лейкоз (С91.0)	1	0,7 (0,02–3,9)	7	1,8 (0,7–3,8)	3	2 (0,4–5,8)	1	1,9 (0,1–10,7)	0	0 (0–7,9)	0	0 (0–24,9)	-0,46

Окончание таблицы 5

Диагноз	Дозы мГр												r _s
	< 20		20–50		50–100		100–150		150–300		> 300		
	H	SIR	H	SIR	H	SIR	H	SIR	H	SIR	H	SIR	
Острый миелобластный лейкоз (C92.0, C93.0, C94.0, C94.2, C94.4–C94.5)	1	0,3 (0,01–1,6)	9	1 (0,5–1,9)	2	0,6 (0,1–2,2)	0	0 (0–3,2)	4	3,8 (1,0–9,8)*	0	0 (0–10,0)	-0,20
Хронический лимфоцитарный лейкоз (C91.1)	17	1,4 (0,8–2,3)	32	1,1 (0,8–1,6)	14	1,3 (0,7–2,2)	7	1,8 (0,7–3,7)	3	0,8 (0,2–2,4)	0	0 (0–3,0)	-0,60
Хронический миелоцитарный лейкоз (C92.1, C93.1, C94.1)	14	3 (1,7–5,1)*	23	2 (1,3–3,0)*	8	1,9 (0,8–3,8)	5	3,3 (1,1–7,8)*	3	2,2 (0,5–6,4)	1	2,0 (0,1–11,7)	0,03
Общий итог	75	1,7 (1,3–2,1)*	171	1,5 (1,3–1,8)*	57	1,4 (1,0–1,8)*	28	1,9 (1,3–2,8)*	19	1,4 (0,8–2,2)	3	0,6 (0,1–1,8)	-0,54

*p < 0,05

Как видно из данных, приведенных в таблицах 4, 5, статистически значимая обратная зависимость отмечается только для хронического лимфоцитарного лейкоза у женщин — r_s = -0,82 (p < 0,05). Для остальных локализаций значимой корреляционной зависимости между ИД и SIR не выявлено. Анализ показал, что в группе с дозой нагрузкой 20–50 мЗв отмечается достоверно высокий риск для хронического лимфоцитарного лейкоза — SIR = 2,1 (1,36–3,22) у женщин, лимфомы Ходжкина — SIR = 2,2 (1,44–3,28) и хронического миелоцитарного лейкоза — SIR = 2,2 (1,44–3,28) у мужчин. Также у мужчин отмечается достоверно высокий риск развития хронического миелоцитарного лейкоза в группах с дозой нагрузкой < 20 мЗв — SIR =

3 (1,66–5,11) и в группе с дозой нагрузкой 100–150 мЗв — SIR = 3,3 (1,08–7,75). Достоверно высокий риск острого миелобластного лейкоза имеется у мужчин в группе с дозой нагрузкой 150–300 мЗв — SIR = 3,8 (1,04–9,75), множественной миеломы — у мужчин в группе с дозой нагрузкой < 20 мЗв — SIR = 2,2 (1,12–4,02).

Данные о наблюдаемом количестве случаев злокачественных новообразований почки, мочевого пузыря, предстательной железы, яичка, тела матки и яичника, показатель стандартизованного соотношения заболеваемости ЗН и 95 % ДИ в зависимости от распределения ИД на гонады и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s) приведены в таблице 6 (для мужчин) и таблице 7 (для женщин).

Таблица 6 — Наблюдаемое количество случаев злокачественных новообразований (Н), показатель стандартизованного соотношения заболеваемости ЗН SIR (95 % ДИ) в зависимости от распределения ИД на гонады и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (мужчины)

Дозы, мЗв	Показатели	Предстательная железа (C61)	Яичко (C62)	Почка (C64)	Мочевой пузырь (C67)
< 20	H	136	3	78	62
	SIR	1,1 (0,94–1,32)	0,6 (0,13–1,85)	1,2 (0,96–1,51)	1,1 (0,81–1,36)
20–50	H	243	5	132	136
	SIR	1,2 (1,02–1,31)*	0,8 (0,25–1,81)	1,3 (1,12–1,58)*	1,3 (1,12–1,58)*
50–100	H	82	4	42	40
	SIR	1,1 (0,87–1,36)	1,9 (0,53–4,97)	1,2 (0,89–1,66)	1,1 (0,79–1,51)
100–150	H	43	2	14	22
	SIR	1,4 (0,99–1,85)	2,5 (0,3–8,92)	0,9 (0,5–1,54)	1,5 (0,94–2,27)
150–300	H	15	4	10	11
	SIR	1 (0,54–1,59)	9,2 (2,5–23,53)*	1,3 (0,63–2,43)	1,4 (0,71–2,55)
> 300	H	25	0	9	17
	SIR	1,1 (0,71–1,62)	0 (0–6,04)	0,8 (0,37–1,52)	1,6 (0,91–2,49)
r _s		-0,371	1,0 (на 5 первых значениях)	-0,429	0,886*

*-p < 0,05

Таблица 7 — Наблюдаемое количество случаев злокачественных новообразований (Н), показатель стандартизованного соотношения заболеваемости ЗН SIR (95 % ДИ) в зависимости от распределения ИД на гонады и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (женщины)

Дозы, мЗв	Показатели	Тело матки (C54)	Яичник (C56)	Почка (C64)	Мочевой пузырь (C67)
< 20	H	83	48	27	7
	SIR	1,3 (1–1,56)	1,1 (0,79–1,42)	1 (0,64–1,4)	0,8 (0,31–1,6)
20–50	H	89	55	36	14
	SIR	1,2 (0,94–1,44)	1,1 (0,82–1,42)	1,1 (0,77–1,53)	1,2 (0,65–2,0)
50–100	H	31	13	14	3
	SIR	1,4 (0,94–1,96)	0,9 (0,47–1,5)	1,5 (0,8–2,45)	0,8 (0,17–2,48)

Окончание таблицы 7

Дозы, мЗв	Показатели	Тело матки (С54)	Яичник (С56)	Почка (С64)	Мочевой пузырь (С67)
100–150	H	4	4	1	1
	SIR	1,2 (0,33–3,12)	1,9 (0,52–4,9)	0,7 (0,02–4,03)	2,1 (0,05–11,44)
150–300	H	3	2	0	0
	SIR	0,9 (0,19–2,74)	0,9 (0,11–3,21)	0 (0–2,74)	0 (0–6,81)
> 300	H	4	6	1	3
	SIR	0,9 (0,24–2,29)	2 (0,73–4,33)	0,5 (0,01–3,0)	4,5 (0,93–13,12)
r_s		-0,714	0,371	-0,714	0,371

Как видно из данных, представленных в таблицах 6, 7, статистически значимая сильная прямая зависимость отмечается для ЗН яичка у мужчин — $r_s = 1,0$ ($p < 0,05$). При этом в группе с дозой нагрузки 150–300 мЗв риск превышает популяционный значимо в 9,2 раза ($SIR = 9,2$ (2,5–23,53)). В группе с дозой нагрузки свыше 300 мЗв не было ни одного случая рака яичка при ожидаемом значении 0,6 случая. Для остальных рассматриваемых локализаций значимой корреляционной зависимости между ИД и SIR не обнаружено. Следует сказать, что в группе с дозой нагрузки 20–50 мЗв отмечается достоверно высокий риск заболеваемости раком предстательной железы — $SIR = 1,2$ (1,02–1,31), почки — $SIR = 1,3$ (1,12–1,58) и мочевого пузыря — $SIR = 1,3$ (1,12–1,58) у мужчин.

Заключение

Был проведен расчет дозовой нагрузки на щитовидную железу (105 634), красный костный мозг (87 518) и гонады (88 418). В результате радиационно-эпидемиологического анализа установлен достоверно высокий риск заболеваемости РЩЖ во всех дозовых категориях у мужчин и женщин. У женщин была отмечена значимая положительная корреляционная зависимость между дозой и показателем SIR (коэффициент корреляции Спирмена $r_s = 0,82$; $p = 0,04$), у мужчин корреляционная связь, между дозой и заболеваемостью слабее и статистически незначима (коэффициент корреляции Спирмена $r_s = 0,6$; $p = 0,2$). Однако в целом показатель SIR был выше у мужчин, чем у женщин.

При анализе связи между риском заболеть гемобластозами и дозой нагрузки на ККМ статистически значимая обратная зависимость была отмечена только для хронического лимфоцитар-

ного лейкоза у женщин — $r_s = 0,82$ ($p < 0,05$). Для остальных локализаций значимой корреляционной зависимости между ИД и SIR не отмечается.

Отмечена статистически значимая сильная прямая зависимость между заболеваемостью ЗН яичка у мужчин — $r_s = 1,0$ ($p < 0,05$). При этом в группе с дозой нагрузки 150–300 мЗв риск превышает популяционный значимо — в 9,2 раза ($SIR = 9,2$ (2,5–23,53)). В группе с дозой нагрузки свыше 300 мЗв не было ни одного случая заболевания раком яичка при ожидаемом значении 0,6 случая. Для остальных локализаций значимой корреляционной зависимости между ИД и SIR не отмечается.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Биологические эффекты при облучении в малых дозах. Источники и эффекты ионизирующего излучения. Отчет НКАДР 2000 г. Генеральной Ассамблеи ООН с научными приложениями. — Т. 2: Эффекты (Ч. 3) / Пер. с англ. — М.: РАДЭКОН, 2000. — С. 215.
2. Радиационная безопасность. Рекомендации МКРЗ 1990 г. Публ. 60 МКРЗ. — Ч. 2 / Пер. с англ. — М.: Энергоатомиздат, 1994. — 208 с.
3. Радиационная медицина / М. В. Васин [и др.]; под общ. ред. Л. А. Ильина. — М.: Наука РАН, 2004. — 989 с.
4. Источники, эффекты и опасность ионизирующей радиации. Доклад на Генеральной Ассамблеи ООН за 1988 г. — М.: Мир, 1992. — 552 с.
5. Кенигсберг, Я. Э. Облучение населения Беларуси в результате черной катастрофы. Реальные и возможные стохастические эффекты / Я. Э. Кенигсберг, Ю. В. Крюк // Проблемы здоровья и экологии. — 2006. — № 1(7). — С. 17–23.
6. Метод реконструкции индивидуализированных накопленных эквивалентных доз облучения красного костного мозга включенных в Государственный регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на черной АЭС, других радиационных аварий/ РНПЦ РМиЭЧ; А. В. Рожко [и др.] рег. № 096-0914. — Минск, 2014. — 14 с.
7. Метод реконструкции индивидуализированных поглощенных доз облучения щитовидной железы включенных в Государственный регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на черной АЭС, других радиационных аварий/ РНПЦ РМиЭЧ; А. В. Рожко [и др.] рег. № 093-0914. — Минск, 2014. — 5 с.

Поступила 28.08.2015

УДК 577.39:637.07:539.1.047:614.876

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ ^{210}Pb И ^{210}Po В РАЦИОНЕ ПИТАНИЯ И ИХ ВКЛАД В ДОЗОВУЮ НАГРУЗКУ ЖИТЕЛЕЙ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Е. А. Клементьева¹, С. В. Овсянникова², А. Н. Никитин¹

¹Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель

²Белорусский государственный университет, г. Минск

В ходе исследования было определено содержание радионуклидов ^{210}Pb и ^{210}Po в продуктах питания растительного и животного происхождения, входящих в рацион жителей Гомельской области. На основании полученных данных рассчитана ожидаемая эффективная доза внутреннего облучения для различных возрастных групп населения.

Ключевые слова: свинец-210, полоний-210, годовая эффективная доза облучения.

THE EVALUATION OF THE CONTENT OF ^{210}Pb AND ^{210}Po RADIONUCLIDES IN DIET AND THEIR PART IN THE DOSE OF GOMEL REGION RESIDENTS*E. A. Klementyeva¹, S. V. Ovsianikova², A. N. Nikitin¹*¹Institute of Radiobiology of National Academy of Sciences of Belarus, Gomel
²Belarusian State University, Minsk

The study determined the content of ^{210}Pb and ^{210}Po radionuclides in vegetables and meat products being a part of the diet of residents of Gomel region. By the received data we calculated the expected effective dose of internal irradiation for different age groups.

Key words: lead-210, polonium-210, annual effective irradiation dose.

Введение

Поступление радиоактивных веществ в организм человека с пищевыми продуктами определяется структурой питания, то есть ассортиментом и количеством потребляемых пищевых продуктов, уровнями содержания в них, а также в питьевой воде радионуклидов. Содержание радионуклидов в продуктах питания зависит в основном от их активности и форм нахождения в объектах окружающей среды, а также природных условий, определяющих эффективность миграции радионуклидов по пищевым цепям.

Структура питания является производной социально-экономических условий: места проживания людей, характера их трудовой деятельности, национальных особенностей и т. д. Роль отдельных компонентов рациона как «поставщиков» радионуклидов также определяется структурой питания [1]. Схематическая классификация диет населения разных стран предложена Научным комитетом по действию атомной радиации (НКДАР) при ООН [2]. Согласно этой классификации различают три основные группы диет: западного типа с преобладанием мясо-молочных пищевых продуктов, восточного типа, основным компонентом которой является рис, и смешанного типа. Основную долю продуктов питания растительного происхождения в рационе жителей юго-восточного региона Беларуси составляют хлеб, крупы, картофель, овощи, фрукты, ягоды, животного — свинина, говядина, птица и рыба.

Вопрос о содержании радионуклидов ^{210}Pb и ^{210}Po в продуктах, входящих в рацион жителей Республики Беларусь, до настоящего времени был мало изучен. Содержание ^{210}Pb и ^{210}Po в продуктах питания растительного происхождения зависит от места их производства, поскольку на поступление в растительные организмы существенно влияет их содержание в окружающей среде.

Цель работы

Изучить содержание радионуклидов ^{210}Pb и ^{210}Po в основных продуктах питания жителей Беларуси и оценить эффективные дозы внутреннего облучения населения Гомельской области за счет потребления этих продуктов.

Материалы и методы исследования

В течение одного года (2012) в местных магазинах и на продовольственных рынках было отобрано около 100 образцов различных видов продуктов питания, которые являются типичными для населения Гомельской области. Продукты были разделены на 7 групп: молочные, мясные, рыбные, зерновые, листовые овощи, фрукты и корнеплоды, вода и напитки. Перед анализом все твердые образцы прошли обычную подготовку перед кулинарной обработкой и употреблением в пищу: очистку со снятием при необходимости кожуры и тщательную промывку водой. Для анализа были использованы только съедобные части. Подготовленные образцы высушивали до постоянного веса. Жидкие пробы (молоко) концентрировали выпариванием с добавлением азотной кислоты до минимального объема. Далее по стандартным методикам проводили подготовку пищевых продуктов к радиохимическому анализу.

Содержание радионуклидов ^{210}Pb и ^{210}Po в пробах воды определяли по методике, в соответствии с которой полоний осаждался на полированный медный диск из солянокислого раствора, после в оставшемся растворе осаждался карбонат свинца с применением в качестве носителя радионуклида стабильного свинца. Через 20–25 суток радиометром LB-770PC («Berthold», Германия) измеряли активность ^{210}Bi , по которой оценивали активность материнского радионуклида ^{210}Pb . Минимальная детектируемая активность (МДА) ^{210}Bi составляла 0,033 Бк на пробу.

Высушенные твердые образцы пищевых продуктов кипятили со смесью концентрированной азотной кислоты и перекиси водорода, раствор выпаривали досуха. Обработку повторяли несколько раз. Полученные нитраты переводили в хлориды. Для этого азотнокислый раствор выпаривали до минимального объема, по каплям приливали концентрированную соляную кислоту и вновь упаривали до минимального объема. Процесс повторяли 3–4 раза. Твердый остаток растворяли в 1 М HCl и полученный раствор фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента». К фильтрату добавляли аскорбиновую кислоту до обесцвечивания раствора. При этом образовывались прочные комплексы ионов

железа с аскорбиновой кислотой. Затем в раствор помещали полированный медный диск, на котором осаждался полоний. Излучение ^{210}Po регистрировали альфа-спектрометром Alpha Analyst фирмы «Canberra» с полупроводниковыми детекторами типа А 450–20 AM AlphaPips. Эффективность регистрации альфа-излучения радионуклида составляла 30 %, МДА – 0,001 Бк на пробу. Результаты альфа-спектрометрических измерений математически обрабатывались с помощью пакета прикладных программ «Genie 2000 Alpha-арех».

Полученные данные по содержанию радионуклидов ^{210}Pb и ^{210}Po были сгруппированы в соответствии с типами пищевых продуктов. Для каждой группы продуктов была определена их средняя удельная активность по рассматриваемым радионуклидам, стандартные отклонения от средних значений, минимальная и максимальная удельная активность.

Среднегодовое поступление радионуклидов в организм человека с рационом питания определяли как сумму произведений среднеарифметических значений удельной актив-

сти компонентов рациона (Бк/кг) на годовое потребление компонентов (кг/год) в соответствии с нормами потребления для каждой возрастной группы населения [2] (таблица 1).

Годовая эффективная доза внутреннего облучения каждой группы населения в результате поступления радионуклида в организм с рационом питания рассчитана с помощью формулы:

$$D_i = C_i \times I \times Q,$$

где: D_i (мкЗв/год) — среднегодовая эффективная доза, обусловленная поступлением i -го радионуклида в организм членов рассматриваемой группы населения с данным типом продуктов питания;

C_i — среднеарифметическое значение удельной активности данного типа продуктов питания по i -му радионуклиду (Бк/кг);

I — годовое потребление продуктов питания соответствующего типа (кг/год);

Q — дозовый коэффициент для рассматриваемого радионуклида при его пероральном поступлении в организм, мкЗв/Бк (таблица 2).

Таблица 1 — Стандартизованное годовое потребление продуктов питания и воды различными возрастными группами населения, кг/год [2]

Продукты	< 1 года	1–10 лет	> 10 лет
Молочные	120	110	105
Мясные продукты	15	35	50
Зерновые	45	90	140
Листовые овощи	20	40	60
Фрукты и корнеплоды	60	110	170
Рыбопродукты	5	10	15
Вода и напитки	150	350	500

Таблица 2 — Дозовые коэффициенты, рекомендованные НКДАР ООН [2]

Q , мкЗв/Бк	< 1 года	1–10 лет	> 10 лет
Q (^{210}Pb)	3,6	1,9	0,7
Q (^{210}Po)	8,8	2,6	1,2

Результаты и их обсуждение

Результаты определения удельной активности изученных групп пищевых продуктов приведены в таблице 3 с указанием средних арифметических удельной активности в расчете на сырую массу соответствующего продукта, стандартных отклонений от них, минимальной и максимальной удельной активности.

Среди изученных пищевых продуктов растительного происхождения относительно высокая удельная активность (50,4–85,6 мБк/кг) наблюдалась для листовых овощей. Это могло быть связано с непосредственным отложением радионуклидов на поверхностных частях растений в период их вегетации (в составе атмосферных выпадений, частиц почвы при ветровом подъеме). В целом для продуктов питания растительного происхо-

ждения прослеживалась тенденция к снижению содержания ^{210}Pb и ^{210}Po в ряду: листовые овощные (67 ± 12 мБк/кг) \geq хлебопродукты, крупы ($57,5 \pm 5,4$ мБк/кг) $>$ клубневые овощи ($20,5 \pm 9,6$ мБк/кг) $>$ фрукты ($9,0 \pm 3,4$ мБк/кг).

Среди пищевых продуктов животного происхождения сравнительно высокая удельная активность (180,2–196,8 мБк/кг) была отмечена для образцов морской рыбы. В целом для продуктов питания животного происхождения выявлена тенденция к снижению содержания ^{210}Pb и ^{210}Po в ряду: морская рыба ($190,4 \pm 8,9$ мБк/кг) $>$ яйца ($87,3 \pm 2,0$ мБк/кг) $>$ мясные продукты ($41,3 \pm 7,0$ мБк/кг) \geq речная рыба ($39,3 \pm 4,8$ мБк/кг) $>$ молочные продукты ($28,6 \pm 3,4$ мБк/кг).

Результаты проведенного исследования хорошо согласуются с данными, полученными ев-

ропейскими учеными и вошедшими в отчет НКДАР ООН 2000 г. Европейские данные свидетельствуют о широком диапазоне варьирования содержания радионуклидов ^{210}Pb и ^{210}Po в пищевых продуктах в зависимости от геологических, климатических условий и практических приемов ведения сельскохозяйственных работ [3].

С использованием полученных экспериментальных данных оценен вклад содержащихся в изученных пищевых продуктах радионуклидов ^{210}Pb и ^{210}Po в среднегодовую эффективную дозу внутреннего облучения различных возрастных групп населения: младенцев до 1 года, детей от 1 года до 10 лет и населения старше 10 лет.

В таблице 4 приведены результаты оценки среднегодового перорального поступления радионуклидов ^{210}Pb и ^{210}Po с основными продуктами питания для разных возрастных групп населения Гомельской области. Из полученных данных следует, что среднегодовое пероральное поступление ^{210}Pb составляет 14–38 Бк. Соответствующие данные НКДАР ООН: 21–30 Бк. При этом полученное нами поступление ^{210}Pb составляет лишь 5–13 % от установленного в Республике Беларусь предела годового поступления (ПГП) ^{210}Pb с пищей и водой (280 Бк) [4, 5]. В то же время пероральное поступление ^{210}Po (11–30 Бк) в организмы рассмотренных групп населения ниже данных НКДАР ООН 2000 г. (39–58 Бк). При этом рассчитанное пероральное поступление полония составляет 10–27 % от установленного в нашей стране ПГП ^{210}Po с пищей и водой (110 Бк).

Ожидаемые эффективные дозы за счет перорального поступления ^{210}Pb и ^{210}Po в организмы различных возрастных групп населения Гомельской области и вклад отдельных видов пищевых продуктов в эти дозы приведены в таблице 5. Как показывают сделанные оценки, для всех рассмотренных групп населения Гомельской области наибольший вклад (38–50 %) в ожидаемую эффективную дозу за счет перорального

поступления как ^{210}Pb , так и ^{210}Po приходится на питьевую воду. Второе место по вкладу в дозу для младенцев и детей в возрасте от 1 года до 10 лет занимают молочные продукты. Для остальных продуктов питания наблюдаются различия как по возрастным группам, так и по радионуклидам в зависимости от годового потребления продукта питания. Для населения старше 10 лет вклад в дозу внутреннего облучения в результате перорального поступления анализируемых радионуклидов уменьшается в ряду: питьевая вода (48,3–50,4 %) > зерновые и листовые овощи (10,7–12,4 %) > фрукты и корнеплоды (10,2–10,5 %) > молочные продукты (8,0–8,1 %) > мясные продукты (5,5–6,2 %) > рыба (3,6–4,2 %).

По данным ООН [6], среднегодовая эффективная доза облучения среднестатистического жителя Земли учитывает воздействие радиации естественных и техногенных источников излучения: соответственно, 2,0 и 0,421 мЗв; в сумме — 2,421 мЗв. При этом естественное (природное) облучение складывается из «земного» (1,675 мЗв) и «космического» (0,315 мЗв). В составе «земного» облучения 1,325 мЗв приходится на долю внутреннего облучения. К сожалению, аналогичная достоверная информация о структуре облучения жителей Гомельской области или Республики Беларусь за счет всех источников ионизирующего излучения отсутствует. Суммарная годовая эффективная доза внутреннего облучения жителей Гомельской области в результате перорального поступления ^{210}Pb и ^{210}Po в организм человека составляет 4,7–11,5 % от дозы внутреннего облучения среднестатистического жителя Земли. В среднем около 45 % дозы внутреннего облучения, обусловленной ^{210}Po и ^{210}Pb , население Гомельской области получает за счет радионуклидов, содержащихся в питьевой воде. Следовательно, при фоновых уровнях содержания ^{210}Po и ^{210}Pb в окружающей среде вода является критическим компонентом при пероральном поступлении этих радионуклидов для населения Гомельской области.

Таблица 3 — Удельная активность (АУ, мБк/кг) по ^{210}Pb и ^{210}Po различных групп пищевых продуктов (в скобках указано количество проанализированных образцов): средние значения ($X_{\text{ср}}$), стандартные отклонения от них ($S_{\text{ср}}$), минимальная (min) и максимальная (max) удельная активность продуктов

Группа пищевых продуктов	АУ (^{210}Pb), мБк/кг				АУ ^{210}Po , мБк/кг			
	$X_{\text{ср}}$	$S_{\text{ср}}$	min	max	$X_{\text{ср}}$	$S_{\text{ср}}$	min	max
Хлебопродукты, крупы (9)	57,5	5,4	49,4	68,0	42,5	5,2	50,1	34,6
Клубневые овощи (13)	20,5	9,6	10,4	41,2	18,2	7,4	35,7	10,2
Листовые овощи (13)	66,8	12,4	85,6	50,4	61,8	12,1	80,2	49,9
Фрукты (6)	9,0	3,5	5,3	15,1	7,4	2,2	10,3	4,0
Молочные продукты (10)	28,6	3,4	26,1	35,8	23,5	4,3	32,0	19,3
Мясные продукты (9)	41,3	7,0	33,6	51,3	37,4	7,2	47,0	28,9
Яйца (3)	87,3	2,0	85,4	89,3	93,4	3,0	96,4	90,4
Рыба речная (6)	39,3	4,8	32,6	45,3	35,4	4,8	41,1	27,0
Рыба морская(3)	190,5	8,9	180,2	196,8	179,1	11,6	187,2	165,8

Таблица 4 — Среднегодовое пероральное поступление ^{210}Pb и ^{210}Po (Бк/год) с продуктами питания в организмы разных возрастных групп населения Гомельской области

Группа пищевых продуктов	^{210}Pb			^{210}Po		
	< 1 года	1–10 лет	> 10 лет	< 1 года	1–10 лет	> 10 лет
Молочные продукты	3,48	3,19	3,05	2,76	2,53	2,42
Мясные продукты	0,62	1,44	2,05	0,56	1,30	1,85
Зерновые	1,35	2,70	4,20	1,04	2,07	3,22
Листовые овощи	1,36	2,72	4,08	1,24	2,48	3,72
Рыба	0,45	0,90	1,35	0,42	0,83	1,25
Фрукты и корнеплоды	1,38	2,53	3,91	1,08	1,98	3,06
Вода	5,70	13,30	19,00	4,35	10,15	14,50
Итого	14,34	26,78	37,64	11,45	21,34	30,02

Таблица 5 — Ожидаемые эффективные дозы за счет перорального поступления ^{210}Pb и ^{210}Po в организмы различных групп населения Гомельской области (мкЗв/год) и вклад отдельных видов пищевых продуктов в эти дозы (%)

Группа пищевых продуктов	^{210}Pb			^{210}Po		
	< 1 года	1–10 лет	> 10 лет	< 1 года	1–10 лет	> 10 лет
Молочные продукты	12,53 (24,5)	6,06 (11,8)	2,14 (8,1)	24,29 (24,1)	6,58 (11,9)	2,90 (8,0)
Мясные продукты	2,23 (4,4)	2,74 (5,4)	1,44 (5,5)	4,93 (4,9)	3,38 (6,1)	2,22 (6,2)
Зерновые	4,86 (9,5)	5,13 (10,1)	2,94 (11,1)	9,15 (9,1)	5,38 (9,7)	3,86 (10,7)
Листовые овощи	4,50 (8,8)	5,17 (10,2)	2,86 (10,8)	10,91 (10,8)	6,45 (11,6)	4,46 (12,4)
Рыба	1,62 (3,1)	1,71 (3,4)	0,95 (3,6)	3,70 (3,7)	2,16 (3,9)	1,50 (4,2)
Фрукты и корнеплоды	4,97 (9,7)	4,81 (9,5)	2,74 (10,5)	9,50 (9,4)	5,15 (9,3)	3,67 (10,2)
Вода	20,52 (40,0)	25,27 (49,6)	13,30 (50,4)	38,28 (38,0)	26,39 (47,5)	17,40 (48,3)
Итого	51,23 (100)	50,89 (100)	26,37 (100)	100,76 (100)	55,49 (100)	36,01 (100)

Заключение

С использованием современных радиохимических методов анализа и идентификации радионуклидов получены данные о содержании ^{210}Pb и ^{210}Po в продуктах питания, составляющих основу рациона жителей Гомельской области в различные сезоны года при фоновых уровнях содержания этих радионуклидов в окружающей среде.

Полученные данные легли в основу оценки ожидаемых эффективных доз внутреннего облучения различных возрастных групп населения Гомельской области в результате перорального поступления радионуклидов ^{210}Pb и ^{210}Po в организм человека. Соответствующие дозы для младенцев в возрасте менее 1 года, детей в возрасте от 1 года до 10 лет и населения старше 10 лет в результате перорального поступления ^{210}Pb составили 51,23; 50,89 и 26,37 мкЗв/год, а в результате поступления ^{210}Po — 100,76; 55,49 и 36,01 мкЗв/год.

Среднегодовая эффективная доза внутреннего облучения жителей Гомельской области в результате совместного перорального поступления ^{210}Pb и ^{210}Po в организм человека составляет 4,7–11,5 % от дозы внутреннего облуче-

ния среднестатистического жителя Земли, которая оценивается в 1,325 мЗв. Около 45 % дозы внутреннего облучения, обусловленной ^{210}Po и ^{210}Pb , население Гомельской области получает за счет поступления этих радионуклидов в организм человека с питьевой водой.

Таким образом, при фоновых уровнях содержания ^{210}Po и ^{210}Pb в окружающей среде питьевая вода является критическим компонентом при пероральном поступлении рассматриваемых радионуклидов для населения Гомельской области.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ермолаева-Маковская, А. П. Свинец-210 и полоний-210 в биосфере / А. П. Ермолаева-Маковская, Б. Я. Литвер; под ред. П. В. Рамзаева. — М.: Атомиздат, 1978. — 159 с.
2. UNSCEAR (2000). United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Ionizing (2000). Sources and effects of ionizing radiation, New York: Report to the General Assembly with Annex.
3. Assessment of ^{210}Po in Italian diet / M. A. Meli [et al.] // Food Chemistry. — 2014. — Vol. 155. — P. 87–90.
4. Санитарные нормы и правила «Требования к радиационной безопасности» и Гигиенический норматив «Критерии оценки радиационного воздействия» (НРБ-2013). — 2013. — 271 с.
5. Нормы радиационной безопасности (НРБ-2000) ГН 2.6.1.8 — 2000. — Vol. 127. — 124 с.
6. Хижняк, В. Г. ОСТОРОЖНО! РАДИАЦИЯ / руководитель проекта В. И. Михеев, авт. В. Г. Хижняк. — Красноярск, Гражданский Центр ядерного нераспространения, 2003. — 32 с.

Поступила 18.08.2015

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.5-002.157-053.1-052.31

ВРОЖДЕННЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ*О. А. Румянцева, А. И. Зарянкина, Л. В. Кривицкая,
Т. Е. Бубневич, И. М. Малолетникова***Гомельский государственный медицинский университет**

Буллезный эпидермолиз (epidermolysis bullosa) — один из самых тяжелых наследственных дерматозов. Особенность и сложность данной патологии связаны не только с физическим дискомфортом пациентов и тяжестью заболевания, что часто приводит к инвалидизации, но и с развитием особых фенотипических проявлений, которые приводят к снижению качества жизни и нарушению социально-психологической адаптации.

На сегодняшний день методов этиопатогенетического лечения врожденного эпидермолиза не разработано. Все существующие методы лечения являются симптоматическими и направлены в основном на уход за пациентом.

Ключевые слова: врожденный эпидермолиз, новорожденный, лечение, уход.

CONGENITAL EPIDERMOLYSIS*O. A. Rumyantseva, A. I. Zaryankina, L. V. Krivitskaya,
T. E. Bubnevich, I. M. Maloletnikova***Gomel State Medical University**

Epidermolysis bullosa is one of the most severe hereditary dermatoses. Peculiarities and complexity of the pathology are associated not only with the physical discomfort of patients and the severity of the disease, which often causes disability, but also with the development of specific phenotypic manifestations leading to reduced quality of life and worsening of social and psychological adaptation.

By now no etiopathogenetic treatment methods to cure hereditary epidermolysis bullosa have been found. All available methods of treatment are symptomatic and are mainly aimed at patient care.

Key words: epidermolysis bullosa, newborn, treatment, care.

Буллезный эпидермолиз (БЭ) — гетерогенная группа заболеваний, развивающихся вследствие врожденного дефекта в генах, кодирующих разные протеины дермоэпидермального соединения. Проявляется образованием пузырей на коже и слизистых оболочках, подвергающихся трению. В зависимости от уровня поражения включает в себя несколько типов.

Термин «буллезный эпидермолиз» (БЭ) впервые был использован в 1886 г. Кебнером, хотя случаи, подобные данному диагнозу, описывались и ранее. В конце XIX – начале XX века Брок и Аллоп (Brocq and Hallopeau) ввели термины: «травматическая пузырчатка» (Traumatic pemphigus), «врожденное травматическое образование пузырей» (congenital traumatic blistering) и «буллезный акантолизм» (acantholysis bullosa), которые на сегодняшний день вышли из употребления [1, 2]. В 1962 г. Пирсоном была разработана первая классификация, основанная на применении трансмиссионной электронной микроскопии. Были выделены три основных типа БЭ, основанных на данных об ультраструктурном уровне образования пузы-

рей у пациентов с БЭ: эпидермолитический (простой), люцидолитический (пограничный) и дермолитический (дистрофический). В 1980–х годах были использованы поликлональные и моноклональные антитела при исследовании кожи при БЭ, была разработана техника иммунофлюоресцентного антигенного картирования. Почти для каждого общепринятого подтипа БЭ был определен молекулярный дефект в генах, кодирующих структурные белки кожи человека. За последние годы знания о БЭ значительно расширились как на клиническом, так и на молекулярном уровнях. В 2007 г. состоялся последний пересмотр классификации БЭ, которая была опубликована в 2008 г. [1, 2].

Средняя распространенность буллезного эпидермолиза в мире 1,7 : 100 тыс. населения. Один из 227 человек имеет мутацию в гене, отвечающем за развитие буллезного эпидермолиза. Оба пола поражаются одинаково.

В зависимости от уровня отслойки эпидермиса от дермы выделяют четыре основных типа БЭ: простой, пограничный, дистрофический и синдром Киндлера [3, 4].

Основной чертой простого БЭ являются интраэпидермальные пузыри. Это — аутосомно-доминантный тип наследования. Простой БЭ обусловлен дефектом гена кератина K5 или K14. Он существует в трех основных формах: Вебера-Коккейна, Кебнера, Даулинга-Мира.

У пациентов с пограничным БЭ пузыри формируются в светлой пластинке, у пациентов с дистрофическим — под плотной пластинкой базальной мембраны кожи («дермо-эпидермальное соединение»).

Пограничный БЭ наследуется аутосомно-рецессивно. Выделяют четыре формы:

1. Пограничный буллезный эпидермолиз Херлитца (дефект ламинина 5). Высыпания обычно присутствуют с рождения или возникают сразу после него, пузыри образуются на любой части тела, включая слизистые оболочки, характерно разрастание грануляционной ткани вокруг рта, может поражаться гортань, часто наблюдается дистрофия ногтей или анонихия, может осложниться сепсисом, вследствие чего возрастает процент летальности.

2. Пограничный буллезный эпидермолиз с атрезией привратника (дефект интегрина $\alpha 6/\beta 4$). Возможно сочетание атрезии привратника и пороков развития мочеполовой системы, прогноз неблагоприятный.

3. Пограничный буллезный эпидермолиз, отличный от формы Херлитца (дефект коллагена XVII). Такие же проявления, как и при пограничном БЭ Херлитца, но в более легкой форме, слизистые оболочки поражены в меньшей степени.

4. Пограничный буллезный эпидермолиз с мышечной дистрофией (дефект плектина). Напоминает БЭ легкой степени тяжести, развивается в любое время, начиная с периода новорожденности и заканчивая третьим десятилетием жизни.

Дистрофический тип БЭ (дефект коллагена VII) может наследоваться доминантно и рецессивно. При доминантном дистрофическом буллезном эпидермолизе формирование пузырей наиболее выражено в дистальных отделах конечностей, на локтях и коленях. Характерны милиумы, на месте пузырей формируются рубцы, характерна дистрофия ногтей. При рецессивном дистрофическом БЭ пузыри присутствуют с рождения, поражена кожа и слизистые оболочки, формируется большое количество рубцов, наблюдается деформация кистей и стоп по типу варежек и носков со сращением пальцев между собой, часто наблюдается кариес зубов, возможна задержка прорезывания зубов. Из-за рубцевания кожи вокруг рта формируется микростомия. Среди других осложнений наблюдаются нарушение глотания

(вследствие рубцевания пищевода), хроническая анемия, задержка роста, формирование рубцов на конъюнктиве, предрасположенность к развитию плоскоклеточной карциномы [2, 3].

При синдроме Киндлера множественные участки разрушения могут быть видны на разном уровне кожи. Возникают распространенные пузырьные образования, формирующиеся к моменту рождения, позже характерны светочувствительность и пойкилодермия, дистрофия ногтевых пластинок и атрофические рубцы. Внекожные проявления включают острый колит, эзофагит, уретральные стриктуры, реже — выворот века. Зубы не подвергаются патологическим изменениям, но возможно развитие гингивальной гиперплазии [3].

Представляется описание случая у ребенка с диагнозом: «Дерматолитический тип врожденного буллезного эпидермолиза не-Hallor-Simense, дистрофический, тяжелое течение. Врожденные перетяжки нижней трети правой голени, правого предплечья. Задержка моторного развития. Анемия полифакторная, умеренной степени тяжести. Контрактуры первых пальцев стоп, кистей. Множественные эрозии слизистой оболочки полости рта, языка (эпителизованы). Малая аномалия сердца: аномальные диагональные трабекулы левого желудочка. НК0».

Ребенок Т. (мальчик) от четвертой беременности, четвертых срочных родов в 39–40 недель. Беременность протекала на фоне кольпита, угрозы прерывания в 12, 23, 30–31 неделе, истмико-цервикальной недостаточности, гестационного пиелонефрита, ферментопатии, ОРИ — в 37 недель. Родился с массой тела 3590 г. в тяжелом состоянии за счет интоксикации на фоне обширных дефектов кожных покровов, в большей степени на конечностях. Оба родителя здоровы. В роддоме выхаживался в условиях реанимационного отделения. На 4-е сутки жизни был переведен в отделение анестезиологии и реанимации УЗ «Гомельская областная детская клиническая больница» в тяжелом состоянии за счет болевого, интоксикационного синдромов на фоне массивного поражения кожных покровов. Отмечалась умеренная кислородозависимость (FiO_2 21 %). Крик громкий, болезненный. На коже головы, туловища, конечностей — пузыри со светлым и геморрагическим содержимым, кровоточат на конечностях, эрозии по типу «обожженной кожи», некротические изменения на стопах, атрофические изменения кожи на правой голени, амниотические перетяжки правого голеностопного сустава, правого предплечья. Поражение кожных покровов составляло более 25 % (рисунки 1, 2).



Рисунки 1, 2 — Пузыри, эрозии по типу «обожженной кожи», некротические изменения на стопах

В связи с поражением слизистых оболочек ротовой полости энтеральное питание было затруднено, болезненно, вызывало образование пузырей и эрозивных поверхностей. Получал питание через зонд, эпизодически — через рожок. Дыхание ритмичное, периодически — диспноэ. При аускультации дыхание равномерное, жесткое. ЧД до 62 в минуту. Сердечные тоны ритмичные, приглушены, тахикардия до 188/мин (на фоне болевого синдрома при перевязках, купании ребенка).

Ребенок находился в оАиР в течение 3 месяцев. На всем протяжении лечения отмечалось волнообразное течение: мнимое благополучие сменялось ухудшением (ежедневно-генерализованное образование пузырей с различным содержимым,

после дренажа которых появлялись эрозии с дальнейшим образованием некроза тканей, в большей степени на стопах, кистях). При кормлении из рожка образовывались пузыри, которые спонтанно вскрывались с образованием эрозий в ротовой полости, отмечалась дисфагия. На фоне массивного поражения кожных покровов и слизистых наблюдалась гипопроотеинемия (общий белок снижался до 42 г/л на фоне подачи белка 10 г/кг/сут), анемия тяжелой степени, что требовало трансфузии трижды отмытых эритроцитов. Присоединение вторичной флоры ухудшало течение заболевания. В динамике развились атрофические рубцы, олигодистрофия с последующей утратой ногтей, с формированием контрактур первых пальцев кистей, стоп (рисунки 3, 4).



Рисунок 3 — Олигодистрофия



Рисунок 4 — Атрофические рубцы запястья

В диагностике проводилось исключение внутриутробных инфекций методом ИФА и ПЦР, полнотипный микробиологический и вирусологический контроль биологических сред, в том числе из раневой поверхности, контроль показателей общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови, инструментальные исследования: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование голов-

ного мозга, сердца, органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Неоднократно проводились консилиумы с участием офтальмолога, комбустиолога, дерматолога, генетика, ортопеда, невролога, ЛОР-врача, стоматолога.

В лечении использовались антибактериальные препараты, начиная с защищенных пенициллинов и до назначения препаратов резерва в связи с присоединением вторичной флоры, ин-

фузионная терапия с целью возмещения потерь тканевой жидкости, дезинтоксикационная терапия. Огромная роль уделялась энтеральному питанию с высокой дотацией белка и каллоража адаптированными смесями с использованием обогащенных FM-85 (у матери отмечалась гипогалактия), при ухудшении состоянии — дотация белка парентерально (ваминолакт, альбумин), которая суммарно составляла 10 г/кг/сут. В процессе эпителизации раневой поверхности дотация белка уменьшалась.

Кормление осуществлялось из бутылочки с клапаном с использованием «супермягких» силиконовых сосок, а также из силиконовой ложечки.

Проводилась трансфузия трижды отмытых эритроцитов с целью купирования тяжелой анемии, в последующем — применение препаратов железа, токоферола, витамина Д, ретинола ацетата.

Для обезболивания использовались препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств.

Осуществлялся тщательный уход за кожными покровами и слизистыми оболочками: слизистые ротовой полости обрабатывались облепиховым маслом, десна перед каждым кормлением — дентиноксом с целью обезболивания, для носовых ходов и глаз применялись капли Бепантен, проводился немедленный дренаж в асептических условиях образовавшихся пузырей без деформирования кожи, купание в смягчающих средствах для атопичной кожи фирмы

«Avenue» с последующим использованием дезинфицирующих кремов (Бепантен плюс, Судокрем, Дермазин для атопичной кожи «Avenue», при необходимости — Октенисепт). Для ухода за ранами пациента использовались Протонсан раствор и гель, атравматичные салфетки Medicomp от Paul Hartman, для «засохших» поверхностей — спрей Нилтан. С целью уменьшения количества перевязок, а значит, снижения болевого синдрома применялись первичные и вторичные повязки: Урго-тюль, Мепитель — для свежих ран, Мепилекс обычный, «Трансфер», «Лайт», Аутраман, Бранолид, Гидротюль, Д-4. С целью защиты уязвимых мест проводилось бинтование мягкими бинтами ОАО «Лента» «Доктор Бинт» (Могилев), Пеха-креп, фиксация Пеха-хавт от Paul Hartman, а также использовались штюльпы или трубчатые эластичные бинты. С целью контроля наличия стула применялся прелакс.

Мама была обучена особенностям кормления ребенка с БЭ, ухода за кожными покровами, купания, навыкам наложения повязок и бинтования.

Благодаря тщательному уходу за кожными покровами, использованию первичных и вторичных повязок дефекты кожи эпителизовались, буллезные высыпания стали значительно реже, в основном в местах сгибов (рисунки 5, 6). Однако сформировались атрофические рубцы, олигодистрофия, утрата ногтей на всех пальчиках, а также контрактуры пальцев кистей, стоп.



Рисунки 5, 6 — Единичные пузыри/эрозивные поверхности перед выпиской

Выводы

Лечение детей с БЭ остается паллиативным, направленным на уход за эрозивно-язвенными поражениями кожи, на раннее выявление и лечение осложнений.

Мультидисциплинарное сотрудничество врачей, обеспечение пациентам оптимального ухода и лечения, обучение родителей правильному уходу за ребенком, позволяют достичь длительной ремиссии, а значит, улучшить качество его жизни, уменьшить инвалидизирующие последствия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Детская дерматология: справочник / под ред. Д. П. Кроучука, А. Дж. Манчини; пер. с англ.; под ред. Н. Г. Короткого. — М.: Практическая медицина, 2010. — 608 с.
2. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / под ред. А. Д. Кацамба, Т. М. Лотти. — М.: МЕД прессинформ, 2008. — С. 94–103.
3. Альбанова, В. И. Буллезный эпидермолиз: первый год жизни / В. И. Альбанова // Рос вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — № 3. — С. 110–117.
4. Кожные и венерические болезни. Руководство / под ред. Ю. К. Скрипкина, В. Н. Мордовцева. — М.: Медицина, 1999. — С. 789–813.

Поступила 08.05.2015

УДК 616.127

НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА*Н. В. Николаева¹, О. В. Зотова²*¹Гомельский государственный медицинский университет²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск

Некомпактный миокард левого желудочка относится к недостаточно изученным заболеваниям сердечной мышцы, по классификации ВОЗ — к категории неклассифицируемых кардиомиопатий. Сочетается с врожденными пороками сердца, с нейромышечной патологией, с дефектами лицевого черепа. Специфических клинических проявлений нет. Основными признаками являются сердечная недостаточность, желудочковые и наджелудочковые аритмии, системные и легочные эмболии.

Ключевые слова: некомпактный миокард левого желудочка, патологическая трабекулярность, неклассифицируемые кардиомиопатии.

NON-COMPACTED MYOCARDIUM OF THE LEFT VENTRICULAR*N. V. Nikolayeva¹, O. V. Zotova²*¹Gomel State Medical University²Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk

Non-compacted myocardium of the left ventricular refers to poorly studied diseases of the heart muscle. According to the WHO classification, it belongs to the category of unclassified cardiomyopathy. It develops in congenital heart disease, neuromuscular pathology, defects of the facial skull and has no specific clinical manifestations. The main signs are heart failure, ventricular and supraventricular arrhythmias, systemic and pulmonary embolism.

Key words: non-compacted myocardium of the left ventricular, pathological trabeculosity, unclassified cardiomyopathy.

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ), или губчатый миокард является редкой врожденной патологией и относится к недостаточно изученным заболеваниям сердечной мышцы [1, 2]. По данным ряда авторов, распространенность НМЛЖ варьирует от 0,05 до 0,24 %. Первые сообщения о НМЛЖ касались выявления этой патологии у детей, при этом семейная форма наблюдалась в 40–50 % случаев. Во взрослой популяции семейная форма НМЛЖ встречается в 18 % случаев [1, 3, 4].

Губчатый миокард — это врожденная кардиомиопатия, которая характеризуется нарушением эндомикардиального морфогенеза, гипертрофией миокарда левого желудочка, его чрезмерной трабекуляцией и образованием широких межтрабекулярных пространств [2, 4]. Согласно классификации ВОЗ (1995 г.), это заболевание относится к категории неклассифицируемых кардиомиопатий [5, 6].

Некомпактность левого желудочка может иметь место у людей различных возрастных групп — от 1 месяца до 71 года, но преимущественно встречается у лиц молодого возраста. Впервые НМЛЖ был описан у больных с врожденными пороками сердца: обструкцией выносящего тракта левого и правого желудочков, комбинированным цианотическим врожденным пороком сердца, аномалией коронарных артерий [7, 8]. Данная патология обозначается как неизолированный НМЛЖ. Он может сочетаться также

с рядом таких врожденных заболеваний, как врожденные пороки сердца (дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии), нейромышечная патология (метаболическая миопатия, миотубулярная кардиомиопатия, дефекты лицевого черепа (выступающий лоб, двустороннее косоглазие, микрогнатия, расщепленное небо или волчья пасть). НМЛЖ без сопутствующей врожденной патологии сердца впервые был описан более 10 лет назад Т. Chin и обозначен как изолированный НМЛЖ [6, 8].

Общепризнанной является концепция о нарушении нормального эмбриогенеза, которое приводит к формированию НМЛЖ. В период раннего эмбрионального развития миокард представляет собой сеть переплетенных волокон, разделенных широкими пространствами, которые связывают его с полостью левого желудочка. В период между 5-й и 8-й неделей эмбрионального развития происходят постепенное уплотнение этих волокон и сужение межтрабекулярных пространств, или «синусоид». Процесс уплотнения распространяется от эпи- к эндокарду и от основания сердца к его вершине. В этот же период формируется коронарное кровообращение и межтрабекулярные пространства уменьшаются до размеров капиллярных сосудов. Если процесс развития нарушается, остается сообщение между полостью ЛЖ и пустотами между тра-

бекулами, к которым поступает кровь из полости левого желудочка. Перегрузка давлением или ишемия миокарда способствуют предотвращению регресса эмбриональных миокардиальных синусов, вследствие чего образуется постоянная связь между глубокими межтрабекулярными пространствами не только с полостью ЛЖ, но и с коронарными сосудами, что и составляет основу изолированной некомпактности миокарда [1, 3].

Специфических клинических проявлений НМЛЖ нет. Основными признаками НМЛЖ являются сердечная недостаточность (73 %), желудочковые и наджелудочковые аритмии (41 %), системные и легочные эмболии (33 %) [9].

Для больных с НМЛЖ характерно нарушение систолической и диастолической функции левого желудочка. Диастолическая дисфункция левого желудочка характеризуется нарушением процессов расслабления и заполнения в результате наличия патологической трабекулярности левого желудочка. Причиной систолической дисфункции является хроническая ишемия миокарда, обусловленная нарушением коронарной микроциркуляции. Среди нарушений сердечного ритма первое место по частоте занимают желудочковые аритмии. Фибрилляция предсердий отмечается у 25 % больных, пароксизмальная или постоянная формы желудочковой тахикардии — у 47 %. Нарушение систолической функции левого желудочка в сочетании с желудочковой тахикардией может быть причиной внезапной смерти. Причиной системных и легочных эмболий при НМЛЖ чаще всего служит фибрилляция предсердий с последующим формированием тромбоза в обла-

сти межтрабекулярных пространств, где скорость кровотока снижена [10].

«Золотым стандартом» диагностики НМЛЖ является ультразвуковое исследование сердца (двумерная трансоракальная, при необходимости — чреспищеводная, с контрастированием).

Систематизированные эхокардиографические критерии диагностики НМЛЖ предложены R. Jenni и E. Oechslin [8, 11]. К ним относятся:

- утолщение стенки ЛЖ за счет чрезмерно выдающихся в полость желудочка трабекул с глубокими межтрабекулярными синусами, составляющими некомпактный слой. Этот слой измеряется в месте наибольшей толщины в конце систолы, причем соотношение некомпактного слоя к «плотному» истинному миокардиальному слою должно быть больше 2;

- визуализация при цветном доплеровском картировании глубоких межтрабекулярных синусов, соединяющихся с полостью ЛЖ с множественными турбулентными потоками крови в них;

- наличие множественных аномальных трабекул (хорд) в полости ЛЖ, определяющихся преимущественно из 4-камерной позиции;

- отсутствие другой органической патологии структур сердца и сосудов (в случае изолированного синдрома).

Обычно «некомпактность» поражает верхушечные и средние сегменты ЛЖ. Нарушения сократимости могут касаться не только сегментов с явными чертами некомпактности, но и миокарда всего желудочка, что приводит к снижению глобальной сократительной функции сердца (рисунок 1).

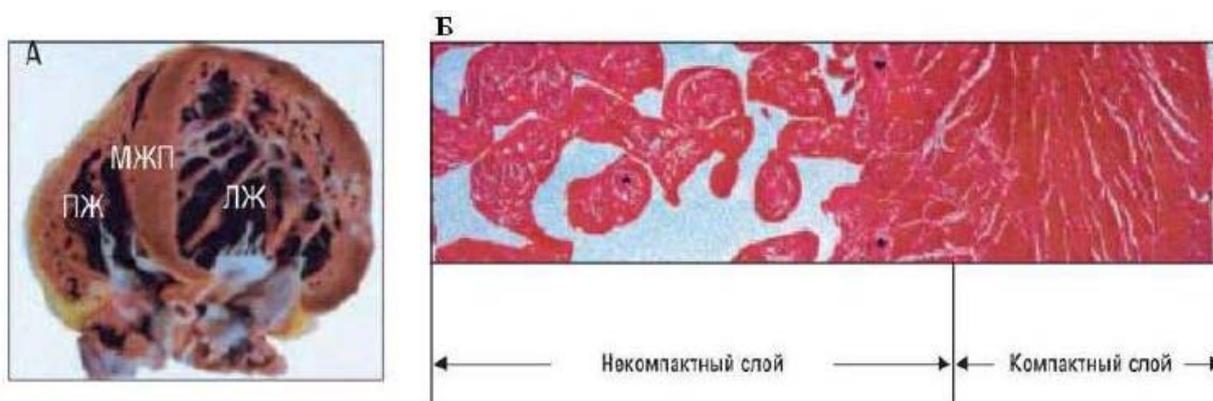


Рисунок 1 — Анатомические (А) и гистологические (Б) изменения в миокарде при НМЛЖ

Анатомические изменения (А) у пациента с некомпактным миокардом ЛЖ в области заднеинferiorной стенки: можно выделить два структурных слоя стенки: более плотный со стороны эпикарда и утолщенный некомпактный со сто-

роны эндокарда. При гистологическом исследовании (Б) также обнаружены два слоя: компактный внешний и некомпактный внутренний [4].

Другие методы исследования (ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, лабораторные

исследования и др.) являются вспомогательными и необходимы для определения дальнейшей тактики ведения пациента и назначения адекватного лечения.

Этиотропного лечения НМЛЖ нет. Необходимо лечить недостаточность кровообращения и нарушения ритма сердца в соответствии с рекомендациями по лечению и профилактике и проводить профилактику тромбоэмболических осложнений. Всем больным с доказанным НМЛЖ, независимо от размера и степени дисфункции ЛЖ, показаны пероральные антикоагулянты. Трансплантация сердца показана пациентам с НМЛЖ при прогрессирующей, рефрактерной к лечению СН [3, 9].

Прогноз больных с НМЛЖ зависит от пораженных сегментов, общей сократительной способности миокарда, времени возникновения и скорости нарастания симптомов сердечной недостаточности. По данным I. Jedlinsky и соавторов смертность в течение 6 лет составила 50 %, а по данным E. Oechslin и соавторов — около 80 %. Особенно негативный прогноз наблюдали у пациентов с фракцией выброса менее 35 % [8, 11].

В качестве иллюстрации приведем собственное наблюдение клинического случая из практики.

Пациентка Н. В. Железнякова, 1970 г. рождения считает себя больной с 2008 г., тогда впервые появились жалобы на головокружение, мышечную слабость, обмороки. Лечилась у невролога стационарно и амбулаторно по месту жительства. Спустя полгода почувствовала ухудшение самочувствия: вновь появилась слабость, головокружение, присоединилась одышка при малейшей физической нагрузке, ощущение перебоев в работе сердца, учащенное сердцебиение. Обратилась за медицинской помощью в поликлинику, откуда была направлена в Гомельский областной кардиологический диспансер с диагнозом: «ИБС: Атеросклеротический кардиосклероз. Пароксизм фибрилляции предсердий. Н ПА». Синусовый ритм был восстановлен с помощью электроимпульсной терапии.

Через шесть месяцев с повторным пароксизмом фибрилляции предсердий пациентка была доставлена в Гомельскую городскую клиническую больницу скорой медицинской помощи. Синусовый ритм был восстановлен с помощью электроимпульсной терапии.

Через полтора года обратилась за помощью в поликлинику в связи с ухудшением состояния: на фоне перебоев в работе сердца, учащенного сердцебиения появились приступы потери сознания. Пациентка была доставлена в Гомельскую городскую клиническую больницу № 1. В результате обследования был выставлен диагноз: «ИБС: Атеросклеротический кардиосклероз. Непрерывно рецидивирующая пароксизмальная форма фибрилляции

предсердий с эпизодами желудочковой тахикардии. Преходящая сино-атриальная блокада II степени. Синкопальные состояния».

Так как на фоне проводимого лечения у пациентки сохранялись эпизоды потери сознания, а также учитывая молодой возраст, отягощенный семейный анамнез (у сестры 1974 года рождения в 2011 г. появилась сходная симптоматика; мать (1949 г. р.) — в 37 лет перенесла ОНМК, в 38 лет умерла; отец матери умер в 55 лет; у сестры матери в 45 лет было ОНМК, в 53 года умерла) и степень тяжести диагноза, консилиумом было принято решение направить пациентку в РНПЦ «Кардиология» на консультацию для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

В РНПЦ «Кардиология» пациентка находилась с 24.12.2012 г. по 09.01.2013 г.

При поступлении общеклинические анализы — без патологии.

Биохимический анализ крови от 25.12.2012 г.: общий белок — 72,6 г/л; глюкоза — 4,5 ммоль/л; билирубин — 27,2 мкмоль/л; мочевины — 5,0 ммоль/л; креатинин — 0,065 ммоль/л; АСТ — 27,4; АЛТ — 16,0; КФК — 278 МЕ/л; ЛДГ — 236; К — 4,4 ммоль/л; Na — 138 ммоль/л; Cl — 97,6 ммоль/л, СРБ — 0,4.

Коагулограмма от 25.12.2012 г.: АЧТВ — 41; ПТВ — 58,4; фибриноген А — 4,9; МНО — 4,8.

Эхокардиография (26.12.2012 г.): Ao — 31/29 мм; Ак — 22 мм; ЛП — 33 мм; ПЖ — 32/68 мм; КДР — 59 мм; КДО — 170/139 мл; КСР — 47 мм; КСО — 101/85 мл, ФВ — 40/39 %; УО — 69/54 мл; ЗСЛЖ сист. — 10; ЗСЛЖ диаст. — 9; дв. ЗС — 9 мм; МЖП сист. — 7; МЖП диаст. — 7; дв. МЖП — 4; ср. ДЛА (mmHg) — 25. Заключение: Аорта не расширена. Аортальный клапан: краевой фиброз створок, минимальная аортальная регургитация. ЛП незначительно расширено. Тромб в ушке ЛП. Митральный клапан: очаговый фиброз кольца митрального клапана, очаговый фиброз створок. Митральная регургитация 2 степени с градиентом регургитации 45 мм рт. ст. ЛЖ расширен. ИММЛЖ — 111 г/м². Участок некомпактного миокарда в средних и верхушечных сегментах переднебоковой стенки ЛЖ, в среднем сегменте нижней стенки ЛЖ и в основании переднелатеральной папиллярной мышцы. Нарушение сократимости миокарда ЛЖ (гипокинез — базальный передний, средний передний, средний). ФВ — 39–40 %. Трабекулярное строение верхушки ЛЖ. Правые отделы значительно расширены. Нарушение сократимости миокарда ПЖ. ФВ пж — 41 %. ТК: створки ТК неравномерно утолщены. ПТК пс — 3,0 мм, 1 степени. Трикуспидальная регургитация 1–2 степени. TPSE — 12 мм. Дла сист. — 24 мм рт. ст. Дла ср. — 25 мм рт. ст. (рисунок 2).

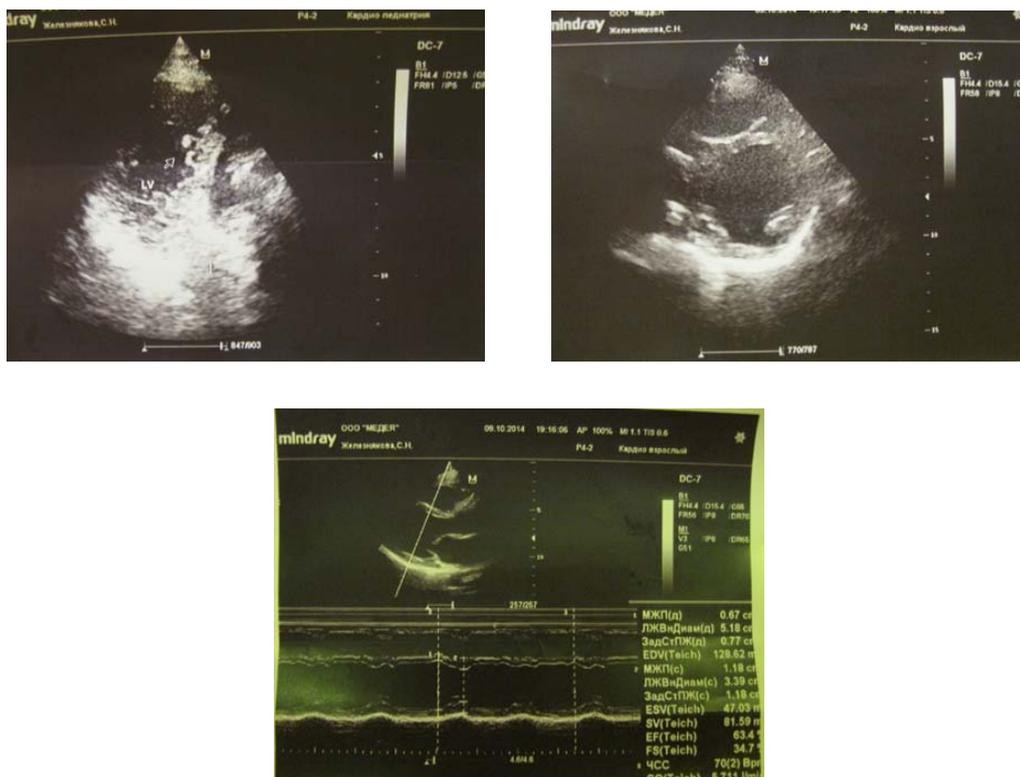


Рисунок 2 — Эхокардиограмма пациентки Ж. (М- и В-режим)

Холтеровское мониторирование ЭКГ (31.12.12 г.): средняя частота сердечных сокращений — 69 уд/мин. Минимальная частота сердечных сокращений равнялась 8 уд/мин, зарегистрирована в 23:52:11. Максимальная частота сердечных сокращений равнялась 150 уд/мин, зарегистрирована в 9:26:09. Желудочковая эктопическая активность, состоящая из 13 сокращений, из которых 7 находились в 1 группе, 3 — в одиночных ПЖС, 2 относились к одиночным желудочковым сокращениям, 1 — к поздним сокращениям. Желудочковая группа наблюдалась в 22:15:48 и состояла из 7 сокращений максимальной ЧСС, равной 106 уд/мин. У пациента зарегистрирована фибрилляция предсердий общей продолжительностью 23 ч 58 мин 52 с, что составляет 100 % от общего числа сокращений. Зарегистрированы 9 эпизодов RR более 2,5 с. Достоверных изменений сегмента ST не выявлено.

В результате проведенного обследования был выставлен диагноз: «Неклассифицируемая кардиомиопатия: некомпактный миокард. Постоянная форма фибрилляции предсердий, пароксизмальная форма желудочковой тахикардии, преходящая сино-атриальная блокада II степени. Синкопальные состояния. Тромб в ушке левого предсердия».

Было принято решение об имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Операция выполнена 02.01.2013 г.

05.01.2013 г. выполнена контрольная программа ИКД. Ритм в предсердиях — фибрилляция предсердий, режим VV1, базовая чистота — 55 уд/мин, restrate — 50 в мин, сенсинг R-волн — 11,4 мV, импеданс — 912 ом, порог стимуляции — 0,5—0,4 мс. Запрограммирована терапия ФЖ (only VF), профилактика ВСС.

Мониторирование ЭКГ (08.01.13 г.): Средняя частота сердечных сокращений — 74 уд/мин. Минимальная частота сердечных сокращений равнялась 49 уд/мин, зарегистрирована в 0:18:36. Максимальная частота сердечных сокращений равнялась 141 уд/мин, зарегистрирована в 13:36:57. У пациента зарегистрирована фибрилляция предсердий общей продолжительностью 20 ч 9 мин 35 с, что составляет 100,0 процента от общего числа сокращений. Ритм сердечных сокращений пациента поддерживается кардиостимулятором и включал 9758 сокращений, что составило 11,2 процента от общего числа сокращений.

На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика. Пациентка была выписана с диагнозом:

Основной: «Неклассифицируемая кардиомиопатия: некомпактный миокард».

Осложнения: постоянная форма фибрилляции предсердий, пароксизмальная форма желудочковой тахикардии, преходящая сино-атриальная блокада II степени. Синкопальные состояния. Тромб в ушке левого предсердия.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ICD) (02.01.2013 г.). Н 2А (НУНАП).

Рекомендовано наблюдение у кардиолога по месту жительства, постоянный прием лекарственных препаратов (конкор 2,5 мг утром и 1,25 мг вечером под контролем ЧСС, кордарон 200 мг по ½ таблетки днем, тритаце 2,5 мг утром под контролем АД, варфарин 2,5 мг 2 таблетки в 19.00 под контролем МНО в пределах 2,5–3,0, верошпирон 25 мг утром), магне-В6 курсами 2 раза в год.

29.09.2014 г. поступила в кардиологическое отделение УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 2» в связи с ухудшением состояния (слабость, одышка, ощущение перебоев в работе сердца) на фоне самостоятельной отмены лекарственных препаратов в течение двух суток.

На ЭКГ (29.09.14 г.) — фибрилляция предсердий, ЧЖС — 70–100 в минуту, ЭОС отклонена резко влево, единичные комплексы ИВР, блокада передней ветви ЛНПГ, рубцовые изменения в переднеперегородочной, верхушечной области ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ. Диффузные изменения в миокарде.

На ЭКГ от 30.09.14 г.: фибрилляция предсердий, ЧЖС — 84–100 в минуту, чередуется с ритмом ИВР с ЧСС 64 в минуту. ЭОС отклонена резко влево. Гипертрофия ЛЖ. Блокада передней ветви ЛНПГ. Субэпикардальные изменения в задненижней стенке ЛЖ.

Кровь на МНО 30.09.14.: 2,6.

БАК 30.09.14 г.: мочевина — 3,1 ммоль/л; креатинин — 54 мкмоль/л; общий билирубин — 13,5 мкмоль/л; АЛТ — 21; АСТ — 30; калий — 4,96 ммоль/л; натрий — 138,4 ммоль/л; хлор — 105,6 ммоль/л.

Глюкоза крови 30.09.14 г.: 4,9 ммоль/л.

При лечении отмечалась положительная динамика. По настоянию, в связи с улучшением самочувствия пациентка выписана домой.

Рассматриваемый случай представляет интерес и демонстрирует сложность диагностики НМЛЖ в связи с отсутствием специфических проявлений данного заболевания. В то же время неблагоприятный прогноз и высокая летальность при данном синдроме определяет необходимость его распознавания на ранних стадиях и дифференцированного подхода к лечению в зависимости от тяжести состояния больного с использованием современных методов как консервативного, так и хирургического лечения, что значительно улучшит качество жизни пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Осовская, Н. Ю. Изолированная некомпактность левого желудочка / Н. Ю. Осовская, В. К. Серкова, Ю. А. Иванеев // Украинский кардиологический журнал. — 2008. — № 3. — С. 45–49.
2. Изолированный губчатый миокард — наследственная неклассифицированная кардиомиопатия / Г. И. Строжаков [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 5, № 4. — С. 159–162.
3. Некомпактный миокард / Ф. Н. Палеев [и др.] // Кардиология. — 2011. — № 5. — С. 91–95.
4. Некомпактный миокард / О. В. Стукалова [и др.] // Кардиология. — 2012. — № 9. — С. 94–96.
5. McKenna, W. I. Report of the World Health Organization International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies / W. I. McKenna // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 841–842.
6. Varnava, A. M. Isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy? / A. M. Varnava // Heart. — 2001. — Vol. 86. — P. 599–600.
7. Isolated noncompaction left ventricular myocardium: a study of eight cases / J. K. Clin [et al.] // Circulation. — 1990. — Vol. 82. — P. 507–513.
8. Isolated noncompaction of the myocardium adults / M. Ritter [et al.] // Mayo Clin. Proc. — 1997. — Vol. 72. — P. 26–31.
9. Некомпактный миокард левого желудочка: современные аспекты, диагностика / В. Д. Сиволап [и др.] // Патология. — 2011. — Т. 8, № 1. — С. 9–12.
10. Celiker, A. Cardioverter defibrillator implantation in a child with isolated noncompaction of the ventricular myocardium and ventricular fibrillation / A. Celiker, I. Kafali, R. Dogan // Pacing Clin Electrophysiol. — 2004. — Vol. 27, № 1. — P. 104–108.
11. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis / E. N. Oechslin [et al.] // I. Am Coll Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — P. 493–500.

Поступила 24.07.2015

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.98-078:579,835.12:575.22

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ IL-1 β (C511T), IL-2(T330G), IL-13 (C1111T) С РАЗВИТИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА

А. В. Воронаева¹, О. В. Карпенко¹, Е. В. Бредихина¹,
Т. П. Кривун¹, О. В. Осипкина², О. Ю. Баранов²

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

Цель: изучить значимость полиморфизма генов IL-1 β (C511T), IL-2 (T330G) и IL-13 (C-1111T) в развитии заболеваний желудка в белорусской популяции.

Материалы и методы. В исследование включено 194 пациента с диагнозом «Хронический гастрит» и 68 пациентов с диагнозом «Рак желудка». Для определения полиморфизма генов IL-2 (T330G), IL-13 (C-1111T)

и IL-1 β (C511T) использовали метод аллельспецифичной полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР) и ПЦР с определением длины рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ).

Результаты. По локусам IL-2 (T330G), IL-13 (C1111T), IL-1b (C511T) выявлена взаимосвязь с онкопатологией в зависимости от статуса инфицированности различными штаммами *H. pylori*.

Заключение. Использование установленных ассоциаций полиморфизма генов цитокинов с развитием заболеваний позволяет выделить генетические компоненты, которые определяют популяционную чувствительность к развитию заболеваний желудка в зависимости от инфицирования *H. pylori* в белорусской популяции.

Ключевые слова: *H. pylori*, праймеры, ПЦР, генотип, аллели, заболевания, ассоциированные с инфекцией *H. pylori*.

ANALYSIS OF GENES IL-1B (C511T), IL-2 (T330G), IL-13 (C1111T) POLYMORPHISM ASSOCIATION WITH THE DEVELOPMENT OF STOMACH DISEASES

A. V. Voropayeva¹, O. V. Karpenko¹, E. V. Bredikhina¹,
T. P. Krivun¹, O. V. Osipkina², O. Yu. Baranov²

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

²Gomel State Medical University

Objective: to study the role of IL-1 β (C511T), IL-2 (T330G), IL-13 (C1111T) gene polymorphism in the development of stomach diseases in Belarusian population.

Material and methods. The study included 194 patients diagnosed with «chronic gastritis» and 68 patients diagnosed with «cancer of the stomach». To determine polymorphisms of IL-2 (T330G), IL-13 (C-1111T) and IL-1 β (C511T) genes, we used the method of allele-specific PCR (AS-PCR) and PCR detection of the length of restriction fragments (PCR-RFLP).

Results. By the loci of IL-2 (T330G), IL-13 (C1111T), IL-1b (S511T) we revealed the correlation with oncopathology depending on the status of infection by various strains of *H. pylori*.

Conclusion. The use of the revealed association of cytokine gene polymorphism with the development of the diseases makes it possible to select genetic components that determine the sensitivity of the population to the development of stomach diseases depending on *H. pylori* infection in Belarusian population.

Key words: *H. pylori*, primers, PCR, genotype, alleles, *H. pylori* associated diseases.

Введение

С инфицированием *H. pylori* связано развитие широкого спектра заболеваний желудка от бессимптомного гастрита и язвенной болезни желудка до злокачественных новообразований. *H. pylori* колонизирует не только слой защитной слизи, некоторое количество бактерий адгезируется и в клетках эпителия антрального отдела желудка. Адгезия способствует интенсивному размножению и колонизации микроорганизма на слизистой антрального отдела желудка, то есть создает условия для выработки провоспалительных цитокинов и повреждения слизистой, что в свою очередь приводит к развитию язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или атрофического гастрита [1]. Продукция цитокинов регулируется частично на уровне транскрипции, соответственно, полиморфизм промоторной области является потенциальной детерминантой восприимчивости *H. pylori* и тяжести заболевания, а также исхода лечения [2, 3]. Интерлейкин 1 (IL-1) кодируется кластером генов, содержащим полиморфный IL-1 β (кодирующий IL-1 β цитокин). IL-1 β является провоспалительным цитокином и сильным ингибитором секреции соляной кислоты. Наличие полиморфных вариантов гена IL-1 β приводит к

высокому уровню экспрессии цитокина, снижению желудочной секреции, преобладанию колонизации *H. pylori* в теле желудка, в результате чего развивается пангастрит, формируется атрофический гастрит и, как следствие, повышается риск развития рака желудка. Тем не менее, ассоциация между полиморфизмом IL-1 β и риском возникновения рака желудка остается спорной [4].

Интерлейкин 2 (IL-2) — мощный иммунорегуляторный цитокин, участвующий в клеточно-опосредованном иммунном ответе, вырабатывается в основном, Т (CD4⁺)-хелперами при активации митогенами или путем взаимодействия с антигеном комплекса гистосовместимости на антигенпрезентирующих клетках, а также действует как Т-клеточный фактор роста. Положение -330 в промоторной области гена IL-2 (4q26-Q27) играет важную роль в IL-2-индуцируемой экспрессии и влияет на выработку IL-2 [5]. Кроме того, IL-2 участвует в *H. pylori* — ассоциируемой атрофии желудка путем регулирования Th1-иммунных реакций и ингибирования секреции кислоты [6]. Можно предположить, что полиморфизм IL-2 (T330G) может быть одним из факторов риска развития рака желудка, т. к. атрофия желудка является предраковым состоянием [6, 7, 8].

Интерлейкин 13 (IL-13) описан как центральный медиатор Th2-доминантного иммунного ответа при различных воспалительных заболеваниях. IL-13 блокирует образование макрофагамипровоспалительных цитокинов, молекул окиси азота, являющихся важным компонентом цитотоксического воздействия этих клеток, а также стимулирует дифференцировку Т-клеток и секрецию иммуноглобулинов (IgG и IgE) плазматическими клетками. Полиморфизм гена IL-13 (C-1111T), не связан с инфицированием *H. pylori*, но соответствует риску развития атрофии желудка [9, 10].

Развитие и исход заболевания обусловлены совокупностью следующих факторов: про- и противовоспалительный полиморфизм, иммунный статус макроорганизма, генотипический состав микроорганизма.

Цель работы

Изучить значимость полиморфизма генов IL-1 β (C511T), IL-2 (T330G) и IL-13 (C-1111T) в развитии заболеваний желудка в белорусской популяции.

Материалы и методы

Исследование проводили в группах пациентов с диагнозом «хронический гастрит»: 194 пациента (средний возраст 51,51 \pm 15,72), из них 76 мужчин (средний возраст 51,52 \pm 15,87) и 118 женщин (средний возраст 51,5 \pm 15,69) и «рак желудка» — 68 пациентов (средний возраст 65,59 \pm 10,98), из них 38 мужчин (средний возраст 66,36 \pm 11,27) и 30 женщин (средний возраст 64,6 \pm 10,72). Все обследуемые подпи-

сывали информированное согласие на участие в исследовании. Биологическим материалом для выделения ДНК являлись биоптаты слизистой оболочки желудка (выявление *H. pylori*) и лейкоцитарная масса (определение полиморфизма интерлейкинов). После проведения выделения количество ДНК определяли фотометрически; препараты ДНК, отвечающие стандартным требованиям, использовали для проведения ПЦР. Результат выявления *H. pylori* считали положительным при совпадении морфологического метода (окраска ткани по Романовскому-Гимзе) и выявления 16S-rРНК *H. pylori* методом ПЦР. Условия проведения ПЦР для всех используемых в работе локусов (16S rРНК, CagA, IL-1 β , IL-2, IL-13) представлены в таблице 1.

Рестрикционный анализ локуса IL-1 β (C511T) (ПЦР-ПДРФ) проводили с применением коммерческой рестриктазы AvaI (Eco88I) согласно инструкции производителя. Для анализа популяционно-генетической структуры использовали программу POPGENE VERSION 1.31, для построения дендрограмм использовали программный пакет «Statistica» 6.0.

Результаты и обсуждение

ДНК *H. pylori* выявлена в 101 (50,5 %) из 194 образцов ДНК пациентов с диагнозом «хронический гастрит» и в 39 (57,3 %) — с диагнозом «рак желудка». CagA выявлен у 55 (54,4 %) пациентов с диагнозом «хронический гастрит» и у 31 (79,5 %) пациента с диагнозом «рак желудка».

Таблица 1 — Параметры проведения ПЦР по исследуемым локусам/аллелям

Локусы, аллели	Последовательность праймеров	Режим амплификации
16S-rРНК гена <i>H. pylori</i> 765 п.н.	F1: GGCTATGACGGGTATCCGGC R1: CCGTGCAGCACCTGTTTT	1 цикл (95 °С — 3 мин); 35 циклов (95 °С — 30 с, 63 °С — 1 мин, 72 °С — 1 мин); 1 цикл (72 °С — 5 мин)
cag A-генотип <i>H. pylori</i> 349 п.н.	F1: GATAACAGGCAAGCTTTTGAGGG R1: CTGCAAAAGATTGTTTGCCAGA	1 цикл (95 °С — 3 мин); 35 циклов (95 °С — 30 с, 55 °С — 30 с, 72 °С — 1 мин); 1 цикл (72 °С — 5 мин)
IL-1 β (C511T) СТ: 304 п.н., 190 п.н., 114 п.н. СС: 190 п.н., 114 п.н. ТТ: 304 п.н.	F1: TGGCATTGACTGGTTCATC R1: GTTTAGGAATCTTCCCACTT	1 цикл (95 °С — 3 мин); 35 циклов (95 °С — 30 с, 55 °С — 1 мин, 72 °С — 1 мин); 1 цикл (72 °С — 5 мин)
IL-2 T (330) G Т: 152 п.н. G: 215 п.н. Контрольный фрагмент: 330 п.н.	F1: CTGACATGTAAGAAGCAATCTAT R1: CTCAGAAAATTTCTTTGTCC F2: TTCACATGTTCAAGTGTAGTTTAT R2: TGTTACATTAGCCACACTTA	АС-ПЦР 1 цикл (95 °С — 3 мин); 35 циклов (95 °С — 30 с, 55 °С — 1 мин, 72 °С — 1 мин); 1 цикл (72 °С — 5 мин)
IL-13 (C1111T) С: 313 п.н. Т: 125 п.н. Контрольный фрагмент: 394 п.н.	F1: CTGGTTCGGGGAGGAAGT R1: CTTTTCTGCTCTTCCCTCA F2: GTTTCTGGAGGACTTCTAGGAAAAC R2: TGGCTGGAAGTAGTGTGCAC	АС-ПЦР 1 цикл (95 °С — 3 мин); 35 циклов (95 °С — 30 с, 63 °С — 1 мин, 72 °С — 1 мин); 1 цикл (72 °С — 5 мин)

Для оценки роли полиморфизма генов в развитии заболеваний желудка обследуемые разделены на 8 групп в зависимости от инфицирования *H. pylori* онкологического статуса.

1. Группа C_1: Пациенты с хроническим гастритом различной степени активности не инфицированные *H. pylori* (n = 93).

2. Группа C_2: Пациенты с хроническим гастритом различной степени активности, инфицированные *H. pylori* наличием гена *cagA* (n = 55).

3. Группа C_3: Пациенты с хроническим гастритом различной степени активности, инфицированные *H. pylori* независимо от наличия гена *cagA* (n = 101).

4. Группа C_4: Пациенты с хроническим гастритом различной степени активности, инфицированные *H. pylori* без гена *cagA* (n = 46).

5. Группа C_5: Пациенты с раком желудка, не инфицированные *H. pylori* (n = 29).

6. Группа C_6: Пациенты с раком желудка, инфицированные *H. pylori* наличием гена *cagA* (n = 31).

7. Группа C_7: Пациенты с раком желудка, инфицированные *H. pylori* независимо от наличия гена *cagA* (n = 39).

8. Группа C_8: Пациенты с раком желудка, инфицированные *H. pylori* без гена *cagA* (n = 8).

Для оценки степени генетической дифференциации рассчитывали генотипическую структуру. На рисунке 1 представлена дендрограмма, построенная на основании экспериментально полученных частот встречаемости генотипов по локусу IL-1 β (C511T). На рисунке 2 представлена дендрограмма, построенная на основе расчетных данных генотипической структуры по локусу IL-1 β (C511T).

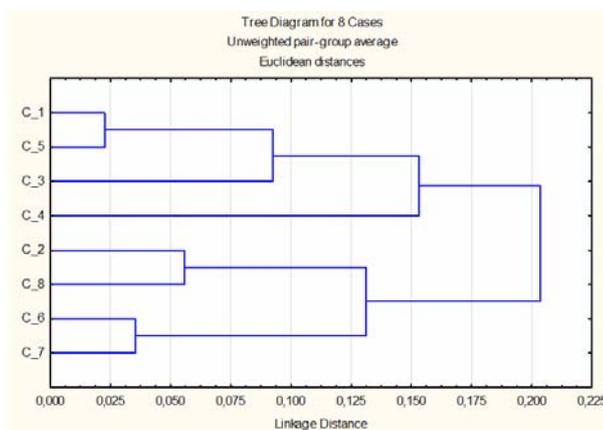


Рисунок 1 — Дендрограмма, построенная на основании экспериментально полученных частот встречаемости генотипов по локусу IL-1 β (C511T)

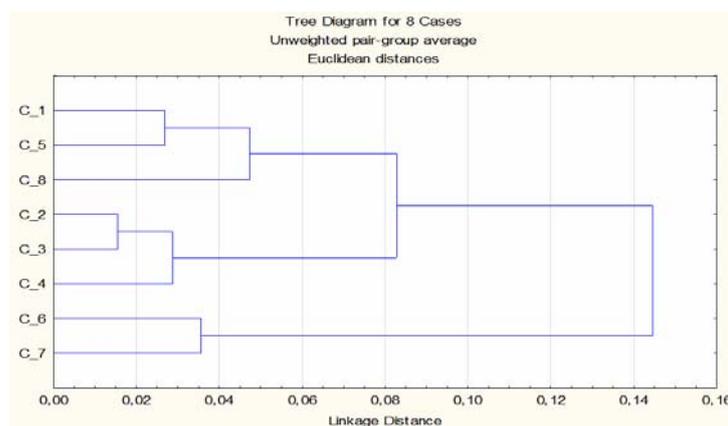


Рисунок 2 — Дендрограмма, построенная на основании расчетных значений генотипической структуры по локусу IL-1 β (C511T)

Как следует из представленных рисунков 1 и 2, по локусу IL-1 β (C511T) группы пациентов, неинфицированные *H. pylori*, независимо от наличия онкологического статуса выделены в один кластер (C_1 и C_5) и наиболее отдалены от групп пациентов, инфицированных *H. pylori* с наличием *cagA*-гена и рака желудка,

т. е. локус IL-1 β (C511T) ассоциирован с повышенным риском развития рака желудка на фоне инфицирования штаммами *H. pylori*, содержащими *cagA*-ген. На рисунках 3 и 4 представлены дендрограммы, построенные с использованием соответствующих значений по локусу IL-2 (T330G).

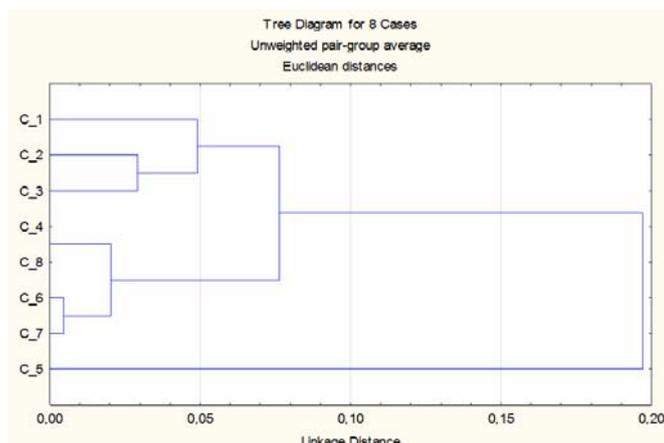


Рисунок 3 — Дендрограмма, построенная на основании экспериментально полученных частот встречаемости генотипов по локусу IL-2 (T330G)

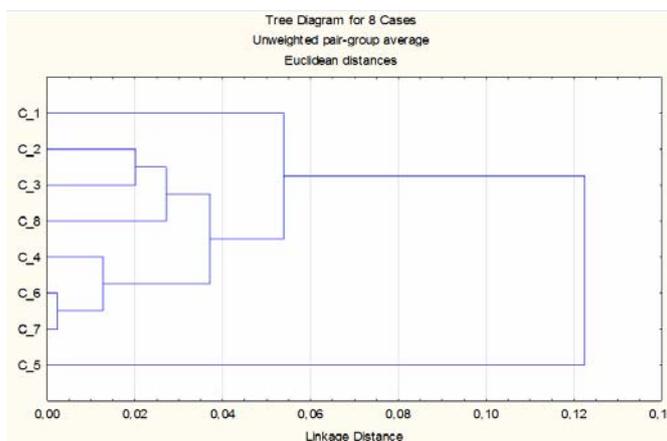


Рисунок 4 — Дендрограмма, построенная на основании расчетных значений генотипической структуры по локусу IL-2 (T330G)

Как видно из рисунков 3 и 4, по локусу IL-2 (T330G) имеется четкое выделение группы пациентов с раком желудка, не инфицированных *H. pylori*, в отдельный кластер (отличие от остальных групп более чем в два раза, $p < 0,05$) при анализе экспериментальных и расчетных данных генотипической структуры, в связи с

чем можно предположить, что локус IL-2 (T330G) имеет взаимосвязь с раком желудка, не зависящим от статуса инфицированности *H. pylori*. На рисунках 5 и 6 представлены дендрограммы, построенные с использованием соответствующих значений по локусу IL-13 (C1111T).

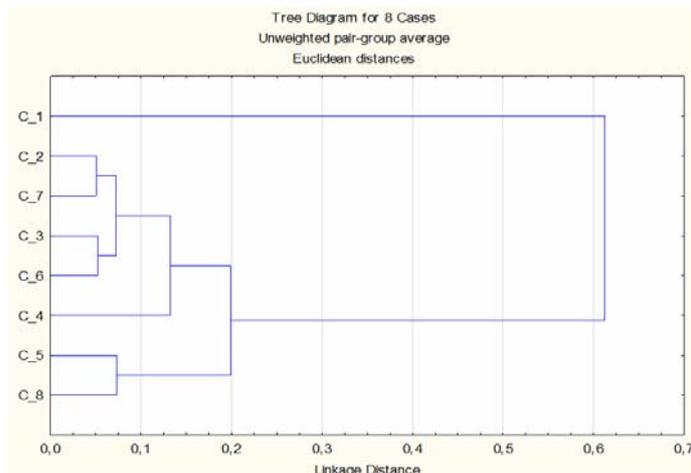


Рисунок 5 — Дендрограмма, построенная на основании экспериментально полученных частот встречаемости генотипов по локусу IL-13 (C1111T)

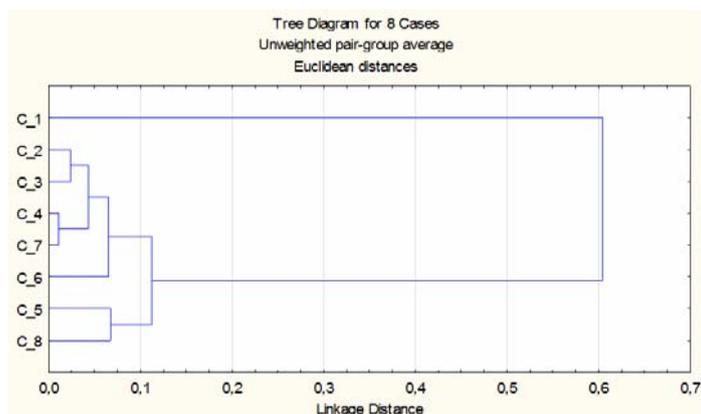


Рисунок 6 — Дендрограмма, построенная на основании расчетных значений генотипической структуры по локусу IL-13 (C1111T)

Как видно из рисунков 5 и 6, по локусу IL-13 (C1111T) имеется четкое выделение группы пациентов с хроническим гастритом различной степени активности, не инфицированных *H. pylori*, в отдельный кластер. В связи с этим можно предположить, что данный локус имеет взаимосвязь с устойчивостью к инфицированию *H. pylori* у пациентов с хроническим гастритом. Различия между кластерами 5, 8 и 1 максимальны (более чем в 6 раз, $p < 0,05$), что свидетельствует о том, что данный локус может быть связан также с риском развития онкологических процессов желудка независимо от статуса инфицированности *H. pylori*.

Заключение

Проведен популяционно-генетический анализ в группах пациентов с различной патологией ЖКТ по мононуклеотидным полиморфизмам генов цитокинов IL-1 β (C511T), IL-2 (T330G) и IL-13 (C1111T) в зависимости от присутствия CagA-штаммов *H. pylori*. По локусу IL-1b (C511T) отмечена тенденция риска развития рака желудка при инфицировании CagA-штаммами *H. pylori*. По локусу IL-2 (T330G) выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) связь с раком желудка независимо от статуса инфицированности *H. pylori*. По локусу IL-13 (C1111T) показана статистически значимая ($p < 0,05$) ассоциация с устойчивостью к инфицированию *H. pylori* пациентов с

хроническими гастритами, а также с риском развития рака желудка независимо от статуса инфицированности *H. pylori*.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection / J. G. Kusters [et al.] // Clin Microbiol Rev. — 2006. — Vol. 19, № 3. — P. 449–490.
2. IL-1 beta pro-inflammatory genotypes protect against gastroesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy / T. Ando [et al.] // GUT. — 2006. — Vol. 55, № 2. — P. 158–164.
3. Effect of genetic polymorphism Interleukin-1B on gastritis, gastric juice pH, and recurrence of peptic ulcer disease in Japanese subjects / T. Furuta [et al.] // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123, № 1. — P. 92–105.
4. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms / E. M. El-Omar [et al.] // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124. — P. 1193–1201.
5. Padol, I. Effect of Th1 cytokines on acid secretion in pharmacologically characterised mouse gastric glands / I. Padol, R. Hunt // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1075–1081.
6. Interleukin-2 Gene Polymorphisms Associated with Increased Risk of Gastric Atrophy from Helicobacter pylori Infection / Sh. Togawa [et al.] // Helicobacter. — 2005. — Vol. 10, № 3. — P. 172–178.
7. Cytokines, cytokine gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection: Friend or foe? / C. Figueiredo [et al.] // World J Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20, Is. 18. — P. 5235–5243.
8. Interleukin-1 β (IL-1 β) polymorphisms and gastric mucosal levels of IL-1 β cytokine in Korean patients with gastric cancer // Y.-W. Chang [et al.] // Int J Cancer. — 2005. — Vol. 114. — P. 465–471.
9. Helicobacter pylori seropositivity and cytokine gene polymorphisms / Y. Saijo [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13. — P. 4445–4451.
10. Genetic factors involved in the development of Helicobacter pylori-related gastric cancer / N. Hamajima [et al.] // Cancer Sci. — 2006. — Vol. 97. — P. 1129–1138.

Поступила 28.08.2015

УДК 616.15-092.9:616.831-005.1]:591.044

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОРМОНОВ СТРЕССА И ЛИПИДНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Т. Н. Чубукова, Т. С. Угольник

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: изучение изменений показателей гормонов стресса и липидного спектра сыворотки крови крыс-самцов линии Wistar при острой церебральной ишемии (ОЦИ).

Материалы и методы. Исследование проведено на 40 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 220–300 г. Моделирование ОЦИ осуществлялось путем хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий в течение трех часов ($n = 23$). Группу контроля составили интактные животные ($n = 17$).

В сыворотке крови крыс определяли уровень общего холестерина (ОХ, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП, ммоль/л), аденокортикотропного гормона (АКТГ, нмоль/л), кортизола (нмоль/л). Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле: $ИА = (ОХ - ЛПВП) / ЛПВП$.

Результаты. В сыворотке крови крыс опытной группы концентрация ОХ увеличилась в 1,1 раза ($p = 0,03$), концентрации ТГ — в 1,2 раза ($p = 0,012$), концентрация ЛПОНП — в 2 раза ($p = 0,01$), концентрация кортизола — в 1,4 раза ($p = 0,02$) по сравнению с группой контроля. У крыс опытной группы выявлена обратная умеренной силы корреляционная взаимосвязь между показателем уровня кортизола и ИА ($p = 0,025$). В группе крыс с ОЦИ наблюдались тенденции прямой взаимосвязи АКТГ с ТГ и ЛПНП сыворотки крови, $p > 0,05$. У крыс контрольной группы корреляционная взаимосвязь АКТГ и ТГ сыворотки крови была статистически значимой ($p = 0,012$).

Вывод:

ОЦИ в период «терапевтического окна» у крыс сопровождается сложным комплексом компенсаторно-приспособительных реакций, которые могут быть характерны для генерализованного стрессорного ответа.

Ключевые слова: острая церебральная ишемия, кортизол, АКТГ, липидный спектр, крысы.

CHANGES OF STRESS HORMONES LEVELS AND SERUM LIPID SPECTRUM INDICATORS OF RATS IN ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA

T. N. Chubukova, T. S. Ugolnick

Gomel State Medical University

Objective: to study the changes of stress hormones levels and serum lipid spectrum indicators of Wistar male rats in acute cerebral ischemia (ACI).

Material and methods. The study was performed on 40 mature Wistar male rats weighing 220–300 g. ACI simulation was performed by means of 3-hour chronic occlusion of bilateral common carotid arteries ($n = 23$). The control group consisted of intact animals ($n = 17$).

The levels of total cholesterol (TC, mmol/l), triglyceride (TG, mmol/l), high density lipoproteins (HDL, mmol/l), low density lipoprotein (LDL, mmol/l), lipoproteins of very low density (VLDL mmol/l), adrenocorticotrophic hormone (ACTH nmol/l), and cortisol (nmol/l) were assessed in the serum of the rats. Atherogenic index (AI) was calculated according to the formula: $AI = (TC - HDL) / HDL$.

Results. TC concentration in the serum of the rats of the experimental group was 1.1 times as high ($p = 0.03$), the concentration of TG — 1.2 times as high ($p = 0.012$), the concentration of VLDL — 2 times as high ($p = 0.01$), cortisol concentration — 1.4 times as high ($p = 0.02$) compared with the control group. The rats of the experimental group revealed a moderate inverse correlation between the levels of cortisol and index AI ($p = 0.025$). The group of ACI rats observed a tendency of direct relation of ACTH with TG and LDL serum, $p > 0.05$. The correlation of ACTH and serum triglycerides in the rats of the control group was statistically significant ($p = 0.012$).

Conclusion:

ACI during the period «therapeutic window» in rats is accompanied by a complex set of compensatory and adaptive reactions which may be characteristic of a generalized stress response.

Key words: acute cerebral ischemia, cortisol, ACTH, lipid spectrum, rats.

Введение

По данным ВОЗ, Республика Беларусь входит в четверку стран Европейского региона с высокими показателями смертности трудоспособного населения от церебро-васкулярных заболеваний, наиболее значимым из которых является инфаркт мозга [1]. Исследования Institute for Health Metrics and Evaluation (США), проводимые с 1990 по 2010 гг., показали, что в Республике Беларусь на 15 % увеличился показатель потерянных лет жизни населения (от англ.: «years of life lost») от инфаркта мозга, что может быть связано с распространением факторов риска, которые относятся к управляемым, в частности, нарушением диеты, гиперхолестеринемией и стрессом [2].

Инфаркт мозга — это необратимый морфологический дефект, который проходит не-

сколько стадий формирования. На начальном его этапе развивается острая церебральная ишемия (ОЦИ), которая представляет собой динамический обратимый процесс метаболических и функциональных изменений в мозговой ткани. Проведение патогенетического лечения в период 3–6 часов от начала заболевания является наиболее эффективным, что позволило сформулировать концепцию «терапевтического окна» [3, 4].

Исследователи отводят значительную роль в патогенезе инфаркта мозга дислипидемии. Повышение концентрации липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) в крови, увеличение их проницаемости через сосудистую стенку приводит к атеросклеротическому повреждению сосудов и ишемии ткани мозга [5, 6].

У пациентов, перенесших инфаркт мозга, наблюдаются изменения липидного спектра сыворотки крови. Наиболее распространены: дислиппротеидемия со снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия в сочетании со снижением ЛПВП [7]. В остром периоде инфаркта мозга в сыворотке крови пациентов увеличивается уровень общего холестерина (ОХ) и ЛПНП, снижается концентрация ЛПВП и аполиipoproteина A1 [8]. В то же время исследованиями американских ученых показано, что повышение концентрации ЛПНП сыворотки крови связано со снижением риска инфаркта мозга [9]. Исследователи из Китая обнаружили увеличение ЛПВП в крови пациентов с лакунарным инфарктом мозга [10]. Таким образом, данные об изменениях липидного спектра сыворотки крови при инфаркте мозга неоднозначны.

Большинством исследователей показатели липидного спектра рассматриваются как предикторы инфаркта мозга, влияющие на прогноз развития заболевания. Однако гораздо меньше уделяется внимания тому факту, что ОЦИ — тяжелый патологический процесс, который может вызывать метаболические нарушения. Так, известно, что гипоксия тканей головного мозга приводит к дисфункции эндотелия сосудов, усилению образования оксида азота, повышению проницаемости сосудистой стенки для липопротеидов и сосудистому ремоделированию [11].

ОЦИ является патологическим процессом, который сопровождается генерализованной реакцией острого стресса и взаимосвязан с изменениями концентрации стресс-гормонов. По данным российских авторов, в остром периоде инфаркта мозга у пациентов наблюдается увеличение концентрации кортизола в венозной крови, которая прямо коррелирует с тяжестью заболевания [12]. В экспериментальных исследованиях ряда авторов показано, что крысы с низкой устойчивостью к стрессу более подвержены ишемии головного мозга, вызванной билатеральной окклюзией общих сонных артерий, по сравнению со стресс-устойчивыми животными. Это указывает на значительную роль стресс-гормонов в патогенезе ОЦИ [13, 14].

Действие гормонов стресса при ОЦИ рассматривается большинством исследователей как повреждающее, хотя потенциально они могут исполнять и адаптивную роль. Например, кортизол выполняет регуляторно-метаболическую и противовоспалительную. Метаболическая функция глюкокортикоидов связана в том числе с активацией липолиза и иных катаболических процессов, что сопровождается увеличением концентрации свободных жирных кислот в крови и изменениями липидного спектра сыворотки. Противовоспалительный эффект кортизола яв-

ляется механизмом, влияющим на масштабы повреждения органов и тканей.

Таким образом, изучение роли гормонов стресса в патогенезе изменений липидного спектра сыворотки крови при ОЦИ является проблемой, которая обладает актуальностью и новизной и нуждается во всестороннем исследовании.

Цель исследования

Изучить изменения показателей гормонов стресса и липидного спектра сыворотки крови крыс-самцов линии Wistar при острой церебральной ишемии (ОЦИ).

Материалы и методы

Исследование проводилось на 40 половозрелых крысах-самцах линии Wistar весом 220–300 г. Животные содержались в виварии на типовом рационе питания, со свободным доступом к пище и воде. Исследование одобрено этическим комитетом УО ГГМУ (заключение комитета по этике от 14.12.2009 г.) и проводилось с соблюдением принципов Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, Франция, 1986), Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, Бразилия, 2013) [15, 16].

Экспериментальные животные были разделены на интактную (n = 17) и опытную (n = 23) группы. В опытной группе моделирование ОЦИ проводили путем двусторонней перевязки общих сонных артерий [17]. Крыс оперировали под общей ингаляционной анестезией с использованием диэтилового эфира. По срединной линии шеи делали надрез, последовательно рассекая кожу, подкожно-жировую клетчатку, поверхностную фасцию. Латерально от трахеи выделяли общие сонные артерии. Под каждой из них проводили иглу с 3/0 капроновой нитью, сосуды лигировали. Кожу ушивали узловыми швами. Через 3 часа после оперативного вмешательства крыс выводили из эксперимента путем декапитации.

Пробу крови, взятую во время декапитации, объемом 5–10 мл отстаивали при комнатной температуре в течение 10 мин, центрифугировали 15 мин при 1500 об/мин на центрифуге ЦЛМН-Р10-01-Элекон (Россия). Биохимические показатели сыворотки крови и стресс-гормоны определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas» 6000 («Roche Diagnostics», Швеция). Для оценки уровня АКТГ (нмоль/л) и кортизола (нмоль/л) использовали иммунохимический модуль Е601, для оценки концентрации ОХ (ммоль/л), ТГ (ммоль/л), ЛПВП (ммоль/л), ЛПНП (ммоль/л), ЛПОНП (ммоль/л) — биохимический модуль С501. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле: $ИА = (ОХ - ЛПВП) / ЛПВП$.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладного программного обеспечения «Statsoft (USA) Statistica», 8.0. В связи с тем, что распределение изучаемых показателей отличалось от нормального (критерий Шапиро-Уилка), для обработки данных использовали непараметрические методы и критерии. Анализ количественных показателей в двух независимых группах проводили с использованием критерия Манна-Уитни (U, Z). Для анализа взаимосвязей количественных показателей применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Данные описательной статистики по количественным

показателям в тексте и таблице приведены в виде медианы и квартилей — Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$). Нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Медиана концентрации кортизола в сыворотке крови у животных опытной группы составила 126,4 нмоль/л и была в 1,4 раза выше таковой в группе контроля ($p = 0,014$). Медиана АКТГ в опытной группе крыс составила 19,0 нмоль/л, контрольной — 38,4 нмоль/л. Статистически значимых различий по концентрации АКТГ сыворотки крови выявлено не было (рисунок 1).

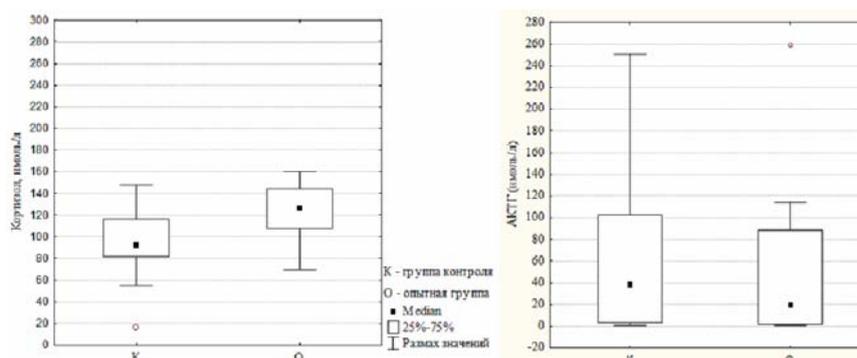


Рисунок 1 — Концентрация кортизола и АКТГ в сыворотке крови крыс опытной и контрольной групп

Активация ГННСА приводит к выработке АКТГ в гипофизе и стимулирует синтез надпочечниками кортизола. Увеличение концентрации кортизола у животных опытной группы является признаком активации ГННСА. В период «терапевтического окна» при ОЦИ кортизол по механизму обратной связи тормозит секрецию АКТГ в гипоталамусе [18, 19].

У крыс опытной группы наблюдали статистически значимые изменения липидного спектра сыворотки крови: концентрация ОХ увеличилась на 8,8 % ($p = 0,03$), ТГ — на 19,7 % ($p = 0,012$), ЛПОНП — в 2 раза ($p = 0,01$) по срав-

нению с интактными животными. Результаты представлены в таблице 1.

Холестерин является непосредственным предшественником глюкокортикоидов и при стресс-реакции во время ОЦИ может появляться нейрогуморальный «запрос» на активацию его синтеза. Другой возможной причиной увеличения концентрации ОХ в сыворотке крови крыс опытной группы может являться разрушение клеточных мембран в ходе обширного гипоксического повреждения и активации процессов перекисного окисления в тканях головного мозга.

Таблица 1 — Показатели липидного спектра сыворотки крови крыс опытной и контрольной групп

№ п/п	Показатель, ед. изм.	Опыт (n = 23)	Контроль (n = 17)	U	Z	p
1	ОХ, ммоль/л	2,47 (2,27; 2,65)*	2,27 (2,02; 2,41)	124,5	-2,167	0,030
2	ТГ, ммоль/л	0,73 (0,66; 1,03)*	0,61 (0,58; 0,73)	105,5	-2,515	0,012
3	ЛПОНП, ммоль/л	0,22 (0,14; 0,27)*	0,11 (0,08; 0,17)	91,0	-2,569	0,010
4	ЛПВП, ммоль/л	1,81 (1,67; 1,99)	1,76 (1,58; 1,92)	170,0	-0,972	0,331
5	ЛПНП, ммоль/л	0,44 (0,30; 0,52)	0,39 (0,32; 0,45)	172,5	-0,906	0,364
6	ИА	0,3 (0,3; 0,4)	0,3 (0,2; 0,3)	162,5	-1,169	0,214

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

Активация ГННСА при стрессе вызывает интенсификацию липолиза, что сопровождается высвобождением свободных жирных ки-

слот. Повышение ТГ в сыворотке крови при ОЦИ можно рассматривать как адаптивную реакцию печени для предупреждения накоп-

ления ТГ в гепатоцитах. Увеличение концентрации ЛПОНП в крови крыс опытной группы можно расценивать как компенсаторно-приспособительную реакцию, возникающую в ответ на повышение уровня ТГ в сыворотке. Транспорт эндогенных ТГ к периферическим органам является основной функцией ЛПОНП [20]. Полученные результаты согласуются с данными клинических исследований, которые показывают, что у пациентов в острый период инфаркта мозга наблюдается гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия [8].

Известно, что при стрессе увеличивается уровень ЛПНП наряду с увеличением глюкокортикоидов [18]. ЛПНП является транспортной формой холестерина, которая используется для биосинтеза кортизола. При увеличении концентрации кортизола в сыворотке крови во время ОЦИ возрастает потребность в ЛПНП как в структурном компоненте. Отсутствие статистически значимых различий по содержанию

ЛПНП в сыворотке крови животных опытной и контрольной групп может быть обусловлено расходом этого липопротеида у крыс, перенесших ОЦИ, для биосинтеза кортизола.

При проведении корреляционного анализа между содержанием стресс-гормонов и показателями липидного спектра сыворотки крови в контрольной и опытной группах были выявлены статистически значимые взаимосвязи. В опытной группе животных это была взаимосвязь концентрации кортизола с ИА и концентрации АКТГ с ЛПНП, а у животных контрольной группы — взаимосвязь между содержанием АКТГ и уровнем ТГ.

При проведении корреляционного анализа была выявлена обратная умеренной силы статистически значимая взаимосвязь между концентрацией кортизола сыворотки крови и ИА в опытной группе животных ($r_s = -0,467$; $p = 0,025$). В контрольной группе данная взаимосвязь не была статистически значимой (рисунок 2).

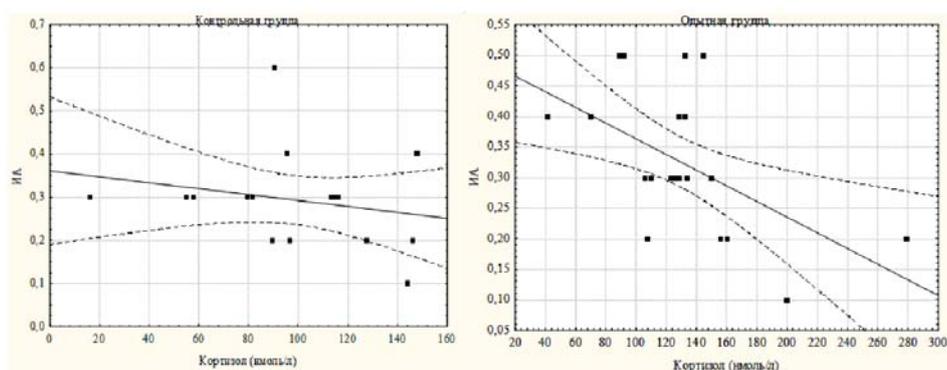


Рисунок 2 — Взаимосвязь между ИА и концентрацией кортизола в сыворотке крови крыс опытной и контрольной групп

В норме у крыс линии Wistar холестерин присутствует преимущественно в составе ЛПВП, а в ЛПОНП содержится всего лишь около 10 % от ОХ [21]. В опытной группе крыс относительно контрольной концентрация ОХ в сыворотке крови увеличивается на 8,8 %, ЛПОНП — в 2 раза. Отсутствие же статистически значимых различий между группами по показателю ИА при наличии различий по концентрации ОХ и ЛПОНП мы связываем с низкой долей ЛПОНП как фракции ОХ. Наибольший вклад вносит ЛПВП. Кроме того, в литературных источниках имеются сведения о способности глюкокортикоидов снижать активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы и лимитировать синтез холестерина, входящего в состав ЛПНП и ЛПОНП [22].

В опытной группе выявлена тенденция к наличию обратной взаимосвязи между концентрацией АКТГ и ЛПНП в сыворотке крови ($r_s = -0,413$; $p = 0,05$). Активация ГГНСА при стрессе

вызывает увеличение продукции АКТГ. АКТГ стимулирует синтез кортизола в надпочечниках. При этом биосинтез кортизола сопровождается расходом ЛПНП как структурного компонента.

Данные корреляционного анализа между АКТГ и ТГ приведены на рисунке 3.

У крыс с ОЦИ была выявлена тенденция к наличию прямой взаимосвязи концентрации АКТГ и ТГ ($r_s = 0,386$; $p = 0,076$) в сыворотке крови. В контрольной группе данная взаимосвязь была статистически значима ($r_s = 0,592$; $p = 0,012$).

Взаимосвязь АКТГ с уровнем ТГ сыворотки крови крыс контрольной группы обусловлена влиянием данного гормона на мобилизацию жиров. АКТГ усиливает липолиз живой ткани с образованием свободных жирных кислот, которые используются для синтеза ТГ [23]. Отсутствие статистически значимой взаимосвязи между уровнем АКТГ и ТГ в опытной группе животных через 3 часа после ОЦИ может быть обусловлено тем, что при стрессе наблюдается нарушение механизмов обратных связей [18].

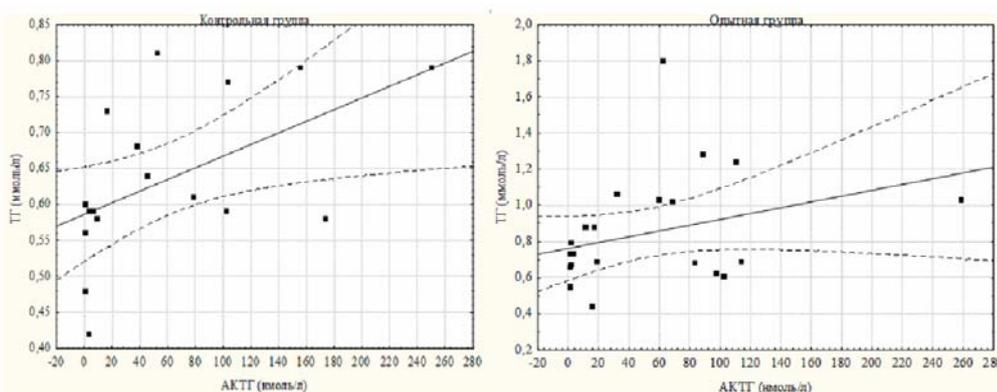


Рисунок 3 — Взаимосвязь концентрации АКТГ и ТГ сыворотки крови крыс опытной и контрольной групп

Выводы

1. ОЦИ в период «терапевтического окна» у крыс сопровождается сложным комплексом компенсаторно-приспособительных реакций, которые могут быть характерны для генерализованного стрессорного ответа.

2. У животных опытной группы через 3 часа после ОЦИ происходит активация ГНСА, что приводит к повышению концентрации кортизола в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой ($p = 0,02$).

3. Через 3 часа после ОЦИ наблюдается увеличение концентрации ОХ ($p = 0,03$), ТГ ($p = 0,012$) и ЛПОНП ($p = 0,01$) в сыворотке крови крыс относительно интактных животных.

4. Изменения липидного спектра и гормонов стресса в крови крыс через 3 часа после ОЦИ обуславливают появление взаимосвязи сыровоточного кортизола с ИА ($r_s = -0,467$; $p = 0,025$).

В опытной группе животных через 3 часа после ОЦИ наблюдается явление исчезновения обратных связей между АКТГ и показателями липидного спектра, присутствующими у крыс контрольной группы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. European detailed mortality database [Электронный ресурс] / WHO Regional Office for Europe. — WHO, 2015. — Режим доступа: <http://data.euro.who.int/dmdb/>. — Дата доступа: 12.08.2015.
2. The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study [Электронный ресурс] / Institute for Health Metrics and Evaluation. — University of Washington, 2015. — Режим доступа: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/country_profiles/GBD/ihme_gbd_country_report_belarus.pdf. — Дата доступа: 19.08.2015.
3. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
4. Haddad, G. G. Brain hypoxia and ischemia / G. G. Haddad, Sh. P. Yu. — New York: Humana Press, 2009. — 345 p.
5. Risk factors for ischemic stroke – a case control study / V. Sorganvi [et al.] // International journal of advanced biological research. — 2014. — Vol. 4, № 1. — P. 9–12.
6. Волошин, П. В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П. В. Волошин, В. А. Малахов, А. Н. Загородняя. — Харьков, 2006. — 92 с.
7. Липовецкий, Б. М. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга / Б. М. Липовецкий. — Санкт-Петербург: Эко-Вектор. — 65 с.

8. Питание как фактор риска нарушения липидного обмена у пациентов, перенесших острый инфаркт мозга / Н. Л. Баукова [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. — Минск: РНМБ, 2014. — Т. 1, Вып. 24. — 300 с.

9. Lipid profil components and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study (NOMAS) / J. Z. Willey [et al.] // Neurology. — 2009. — Vol. 66, № 11. — P. 1400–1406.

10. Paradoxal elevation of high density lipoprotein cholesterol in association with lacunar-type cerebral infarction / G.-L. Meng [et al.] // Medical Science Monitor. — 2015. — № 21. — P. 1872–1878.

11. Boroujerdi, A. Defining the critical hypoxic threshold that promotes vascular remodeling in the brain / A. Boroujerdi, R. Milner // Experimental Neurology. — 2015. — № 3. — P. 132–140.

12. Чарикова, И. А. Эмоциональные нарушения у больных в остром периоде ишемического инсульта / И. А. Чарикова, Н. Н. Ахтямов, Л. И. Волкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2013. — № 3. — С. 36–40.

13. Дельтатан облегчает ишемию головного мозга при стрессорных нагрузках: экспериментальное исследование / Е. В. Коплик [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2009. — № 2. — С. 11–18.

14. Судаков, К. В. Системные основы эмоционального стресса / К. В. Судаков, П. Е. Умрюхин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 112 с.

15. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and scientific purposes. Strasbourg, 18.III.1986. — European Treaty Series. — № 123.

16. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects // 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013 [Электронный ресурс] / World Medical Association. — Ferney-Voltaire, 2015. — Режим доступа: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. — Дата доступа: 30.07.2015.

17. Laser-doppler scanning of local cerebral blood flow and reserve capacity and testing of motor and memory function in a chronic 2-vessel occlusion model in rats / P. T. Ulrich [et al.] // Stroke. — 1998. — Vol. 29, № 11. — P. 2412–2420.

18. Жигулина, В. В. Биохимический ответ организма на стресс (обзор литературы) / В. В. Жигулина // Верхневолжский медицинский журнал. — 2014. — Т. 12, Вып. 4. — С. 25–30.

19. Влияние иммобилизации на показатели стресс-реакции у крыс и собак / Т. А. Томова [и др.] // Вестник Томского государственного университета. — 2014. — № 1. — С. 183–198.

20. Курашвили, Л. В. Липидный обмен при неотложных состояниях / Л. В. Курашвили, В. Г. Васильков. — Пенза, 2003. — 198 с.

21. Cantafora, A. Characterization of lipoprotein fraction isolated from plasma of male Wistar rats by gradient ultracentrifugation / A. Cantafora, E. Bravo, Ch. Ch. Yan // Experimental biology and medicine. — 1993. — Vol. 204. — P. 90–96.

22. Bernini, F. Safety of HMG-CoA reductase inhibitors: focus on atorvastatin / F. Bernini, A. Poli, R. Paoletti // Cardiovascular drugs and therapy. — 2001. — № 15. — P. 211–218.

23. Нарушение обменных процессов в печени крыс под действием стресса / С. Е. Фоменко [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2013. — № 2. — С. 67–70.

Поступила 28.08.2015

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги! С 8.07.2011 в правила оформления статей в журнал внесены изменения.

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 21 пункт (1,5 машинописных интервала) в **2-х экземплярах**. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word, 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы, **8–10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.

4. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, которое представило статью.

5. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение» и ключевые слова (не более 6) на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

6. Отдельно необходимо указать контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать вместе со статьей в разделе «Адрес для корреспонденции».

7. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: «Введение» (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», завершаемое четко сформулированными «Выводами», «Список использованной литературы». Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

8. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно 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.