

хранения



ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Издается с сентября 2004 г.

№ 4 (54) 2017
(октябрь – декабрь)

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

Учредитель и издатель:

учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет»

Главный редактор:

Лызигов Анатолий Николаевич

Заместитель главного редактора:

Шаршакова Тамара Михайловна

**Председатель редакционной
коллегии:**

Воропаев Евгений Викторович

Ответственный секретарь:

Мицура Виктор Михайлович

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны:

заместителя главного редактора —

+375 232 75-44-72

редакционной коллегии —

+375 232 75-51-91

ответственного секретаря —

+375 232 75-44-90

E-mail: *journal@gsmu.by*

Секретариат: *В. П. Щербина*

Редактор русского текста: *Т. А. Соколова*

Редактор английского текста: *М. В. Петренко*

Компьютерная верстка: *С. Н. Козлович*

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 26.12.2017. Формат 60×84¹/8.
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 13,25. Уч.-изд. л. 14,49.
Тираж 150 экз. Заказ 567.

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

Е. В. Макаренко
Антифосфолипидный синдром 4

А. Г. Романюк
Гигиеническая оценка вклада объектов среды обитания
в формирование микроэлементного статуса населения12

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова
Причины невынашивания беременности у женщин
с коррегированной шейкой матки.....17

Т. С. Дивакова, А. С. Подгорная
Индивидуализация ведения пациенток с эндометриозом матки на основе использования левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы и гистерорезектоскопической абляции эндометрия22

К. М. Бутолина, С. А. Ляликов, В. А. Басинский, Т. Т. Штабинская, В. С. Алексинский, А. Маршалтэ
Иммуногистохимическая оценка характера лимфоидной инфильтрации при разных формах тиреопатологии27

В. С. Новицкая, А. Н. Михайлов, С. А. Жук, С. М. Смотрич
Сравнительный анализ результатов ультразвуковой визуализации и морфометрического исследования топографо-анатомических параметров пахового канала при грыжах у лиц пожилого возраста.....31

Е. Л. Цитко, К. С. Курочка, Н. Н. Масалитина, И. Н. Цалко, В. В. Комраков, Е. В. Цитко
Рентгенометрическая оценка кинематики пояснично-крестцового отдела позвоночника при остеохондрозе с помощью программного средства «Волот»35

А. С. Нечипоренко, А. Н. Михайлов
Возможности средств лучевой визуализации в диагностике и уточнении степени генитального пролапса.....41

Э. Н. Платошкин, А. В. Воропаева, Е. В. Бредихина, А. Д. Борсук, В. Д. Войтович
Современные технологии диагностики и лечения предопухолевых состояний и профилактики рака желудка45

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА
И БИОЛОГИЯ

С. С. Осочук, О. С. Яковлева
Влияние длительного приема аторвастатина и 1-холькальциферола на физико-химические свойства липопротеиновых комплексов крови лабораторных крыс.....49

Р. К. Спиоров, А. Н. Никитин
Оценка дозовой нагрузки трансуранивых элементов на отдельные виды биоты Полесского государственного радиационно-экологического заповедника.....52

А. Ю. Крылов, В. В. Янченко, А. Н. Млявый, Ю. В. Крылов
Ускорение фиксации операционного и биопсийного материала57

М. Н. Стародубцева
Параметры архитектоники АСМ-карт поверхности эпителиальных клеток карциномы молочной железы МСF-7 60

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ
И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

Я. И. Будник
Сравнительный анализ приверженности к лечению пациентов с артериальной гипертензией после профилактического консультирования, проводимого врачами-терапевтами участковыми и помощниками врача..... 65

А. Н. Волченко, М. А. Белкина, С. А. Татевосян, В. С. Лойко, Т. С. Ланкевич
Прием антибактериальных лекарственных средств на дому различными группами населения..... 68

Е. И. Дегтярёва, Е. М. Науменко, В. В. Сотникова, В. С. Волчек
Микробиологическое состояние воды в водоемах г. Гомеля и Гомельского района в период с 2013 по 2016 гг. 74

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Н. В. Хмара, С. О. Хилькевич, Р. В. Левковский, Д. А. Коваленко, Л. Н. Городецкая
Влияние деструктивных групп через социальные сети на психическое развитие подростка 79

Н. Ф. Бакалец, А. В. Проневич
Клинический случай узелкового полиартериита..... 83

А. М. Кравченко, Е. Г. Малаева, Е. В. Цитко, И. А. Худяков, А. А. Дмитриенко, Л. А. Кобрусева
Клинический случай первично-множественных злокачественных опухолей 87

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Н. В. Галиновская, М. Н. Стародубцева, М. Г. Шитикова, О. А. Иванцов, О. В. Осипкина, А. Н. Цуканов, Д. Р. Петренев, Е. А. Липская, Н. М. Голубых
Состояние параметров синтеза нитрит-нитрат-ионов у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения 92

М. Н. Стародубцева
Атомно-силовая микроскопия клеток как метод изучения патогенеза и основа для разработки методов диагностики заболеваний..... 99

А. С. Князюк, Д. Н. Бонцевич, Н. И. Шевченко
Сравнительная характеристика антибактериальной активности нового биологически активного шовного материала106

ОЛЕГ АНАТОЛЬЕВИЧ ГОЛУБЕВ (1966–2007)111

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

- E. V. Makarenko*
Antiphospholipid syndrome 4
- A. G. Romaniuk*
The hygienic evaluation of contribution of environmental objects to formation of the microelement status of the population.....12

CLINICAL MEDICINE

- Yu. D. Kaplan, T. N. Zakharenkova*
Miscarriage causes in women with cervical correction17
- T. S. Divakova, A. S. Podgornaya*
Individualization of management of patients with endometriosis of the uterus based on the use of levonorgestrel-containing intrauterine system and hysteroresectoscopic endometrial ablation.....22
- K. M. Butolina, S. A. Lyalikov, V. A. Basinsky, T. T. Shtabinskaya, V. S. Aleksinsky, A. Marshalek*
The immunohistochemical assessment of the character of lymphoid infiltration in various forms of thyroid pathology.....27
- V. S. Novitskaya, A. N. Mihailov, S. A. Zhuk, S. M. Smotrin*
The comparative analysis of the results of ultrasound imaging and morphometric examination of topographic and anatomical parameters of the inguinal canal in elderly patients with hernia31
- E. L. Tsitko, K. S. Kurochka, N. N. Masalitina, I. N. Tsalko, I. N. Komrakov, E. V. Tsitko*
The radiometric estimation of kinematics of the lumbosacral spine segments of osteochondrosis with the help of the software «Volot»35
- A. S. Nechiporenko, A. N. Mikhailov*
The potential of the means of radiation imaging in the diagnosis and specification of the degree of genital prolapse.....41
- E. N. Platoshkin, A. V. Voropayeva, E. V. Bredikhina, A. D. Borsuk, V. D. Voytovich*
Modern techniques of diagnosis and treatment of precancerous conditions and prevention of gastric cancer.....45
- EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY**
- S. S. Osuchuk, O. S. Yakovleva*
The effect of long-term intake of atorvastatin and 1-cholecalciferol on the physical and chemical properties of lipoprotein blood complexes of laboratory rats.....49
- R. K. Spirov, A. N. Nikitin*
The assessment of radiation exposure of transuranium elements on some species of the biota of Polesie State Radioecological Reserve52

- A. Yu. Krylov, U. V. Yanchenko, A. N. Mlyaviy, Yu. V. Krylov*
Acceleration of the fixation of surgical and biopsy material..... 57

- M. N. Starodubtseva*
The architectonics parameters of AFM maps of the epithelial cell surface of MCF-7 breast carcinoma..... 60

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

- Ya. I. Budnik*
The comparative analysis of adherence of patients with arterial hypertension to the treatment after preventive consultation provided by local therapists and physician assistants..... 65
- A. N. Volchenko, M. A. Belkina, S. A. Tatevosyan, V. S. Loyko, T. S. Lankevich*
Domiciliary antimicrobial drug consumption by different population groups 68
- E. I. Degtyaryova, E. M. Naumenko, V. V. Sotnikova, V. S. Volchek*
The microbiological status of water in water bodies of the city of Gomel and Gomel region over 2013–2016..... 74

CLINICAL CASE

- N. V. Hmara, S. O. Khilkevich, R. V. Levkovsky, D. A. Kovalenko, L. N. Gorodetsky*
The influence of destructive groups on the mental development of teenagers through social networks..... 79
- N. F. Bakalets, A. V. Pronevich*
A clinical case of polyarteritis nodosa..... 83
- A. M. Kravchenko, E. G. Malayeva, E. V. Tsytko, I. A. Khudyakov, A. A. Dmitriyenko, L. A. Kobruseva*
A clinical case of multiple primary malignant tumors..... 87

NEW TECHNOLOGIES

- N. V. Galinovskaya, M. N. Starodubtseva, M. G. Shitikova, O. A. Ivantsov, V. V. Osipkina, A. N. Tsukanov, D. R. Petreniov, E. A. Lipskaya, N. M. Golubykh*
The state of the parameters of nitrite/nitrate ion synthesis in patients with passing infringements of brain blood circulation..... 92
- M. N. Starodubtseva*
Atomic force microscopy of cells as a method for the study of the pathogenesis and as the basis for the development of methods of disease diagnosis..... 99
- A. S. Kniazuk, D. N. Bontsevich, N. I. Shevchenko*
The comparative description of antibacterial activity of new biologically active surgical suture material.....106

- OLEG ANATOLYEVICH GOLUBEV (1966–2007)111**

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616-008.9

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ*Е. В. Макаренко***Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск**

Антифосфолипидный синдром — аутоиммунная приобретенная тромбофилия, ассоциированная с образованием антител к фосфолипидам, которая проявляется рецидивирующими венозными или артериальными тромбозами и (или) патологией беременности. Антифосфолипидные антитела представляют собой гетерогенную группу аутоантител, взаимодействующих с фосфолипидами, являющимися компонентами клеточных мембран, и фосфолипид-связывающими белками плазмы крови.

При антифосфолипидном синдроме могут поражаться сосуды любого калибра и локализации, при этом тромбоз не сопровождается морфологическими признаками воспаления в стенке сосуда. Акушерская патология проявляется потерей плода, которая может наступить в любые сроки беременности, а также другими осложнениями беременности, такими как преэклампсия и плацентарная недостаточность.

На основании классификационных критериев диагноз антифосфолипидного синдрома устанавливается при наличии одного из клинических критериев (тромбоз или осложнение беременности) и одного из лабораторных критериев, включающих волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину или $\beta 2$ -гликопротеину I.

Основная тактика лечения пациентов с антифосфолипидным синдромом заключается в предотвращении тромбоза. С этой целью применяется традиционная терапия антикоагулянтами и антиагрегантами. Кроме того, разрабатываются и проходят оценку новые лекарственные средства.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, классификационные критерии, диагностика, лечение.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME*E. V. Makarenko***Vitebsk State Order of Peoples` Friendship Medical University,
Vitebsk**

Antiphospholipid syndrome is autoimmune acquired thrombophilia associated with the formation of antibodies to phospholipids, which is manifested by recurrent venous or arterial thrombosis and/or pathology of pregnancy. Antiphospholipid antibodies are a heterogeneous group of autoantibodies interacting with phospholipids, which are components of cell membranes and phospholipid-binding proteins of blood plasma.

Antiphospholipid syndrome can affect vessels of any caliber and localization, with thrombosis accompanied by no morphological signs of inflammation in the wall of the vessel. Obstetrical pathology is manifested by loss of the fetus, which can occur at any time of pregnancy, as well as other complications of pregnancy, such as preeclampsia and placental insufficiency.

Based on the classification criteria, antiphospholipid syndrome is diagnosed if one of the clinical criteria (thrombosis or pregnancy complication) and one of the laboratory criteria including the lupus anticoagulant, antibodies to cardiolipin or $\beta 2$ -glycoprotein I, are revealed.

The main tactic of the treatment of patients with antiphospholipid syndrome is to prevent thrombosis. For this purpose, the traditional therapy with anticoagulants and antiaggregants is applied. In addition, new medicines are being developed and evaluated.

Key words: antiphospholipid syndrome, classification criteria, diagnosis, treatment.

Антифосфолипидный синдром (АФС) — аутоиммунная приобретенная тромбофилия, ассоциированная с наличием антифосфолипидных антител (АФА), которая характеризуется рецидивирующим тромбозом (венозным или артериальным) и патологией беременности [1–5]. Это заболевание также известно как синдром Хьюза, названное так в честь врача Грэма Хьюза (Graham R. V. Hughes), который впервые описал его в 1983 г. [6].

Выделяют первичный АФС, если он является самостоятельной патологией, и вторичный АФС, ассоциированный с другим аутоиммунным заболеванием, чаще всего с системной красной волчанкой (СКВ). У небольшой части пациентов с АФС может развиваться активная и опасная для жизни форма заболевания, определяемая как катастрофический АФС (КАФС). Он характеризуется быстрым появлением многочисленных окклюзионных событий, ведущих к полиорганной недостаточности [7].

Присутствие АФА может сопровождаться различными клиническими ситуациями. При «классическом» АФС возникают рецидивирующие сосудистые тромбозы (венозные или артериальные). Другим вариантом, ограниченным патологией беременности, является акушерский АФС. Возможно бессимптомное «носительство АФА» или развитие нетромботических клинических проявлений АФС [1].

В 2003 г. G. R. Hughes и M. A. Khamashta предложили использовать термин «серонегативный АФС» в случае наличия у пациентов клинических проявлений АФС и отсутствия АФА [8].

Эпидемиология

Распространенность АФС составляет от 20 до 50 случаев на 100 тыс. человек (в зависимости от этнического происхождения), а заболеваемость — примерно 5 случаев на 100 тыс. человек в год. АФС обычно возникает у молодых пациентов и людей среднего возраста, при этом 85 % заболевших находятся в возрастном диапазоне от 15 до 50 лет. Заболевание чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Соотношение между мужчинами и женщинами может варьировать в зависимости от формы заболевания (1:3,5 — при первичном АФС и 1:7 — при вторичном, связанном с СКВ) [1, 9].

АФА могут присутствовать в крови здоровых людей, у пациентов с инфекционными заболеваниями, злокачественными новообразованиями и при использовании некоторых лекарственных средств. В этих случаях АФА обычно определяются в низком титре и не увеличивают риск тромбоза или неблагоприятного исхода беременности. У здоровых людей АФА определяются в 1–5 % случаев и аналогично другим аутоантителам частота их выявления увеличивается с возрастом [1]. Однако АФС возникает только у небольшого числа АФА-позитивных людей [9]. С более высокой частотой АФА обнаруживаются у молодых пациентов с венозными или артериальными тромбозами, а также у женщин с повторными выкидышами или патологией беременности. Кроме того, АФА присутствуют примерно у 13 % пациентов с инсультом, в 11 % случаев при инфаркте миокарда, у 9,5 % пациентов с тромбозом глубоких вен и 11–29 % женщин с преэклампсией. АФА определяются у 50 % пациентов с СКВ и в 5–20 % случаев при других заболеваниях соединительной ткани [1, 10, 11]. В то же время только у одной трети этих пациентов развиваются тромбозы [1, 12].

Этиология и патогенез

Возможным этиологическим фактором АФС является воздействие факторов внешней среды. Роль пускового фактора у восприимчивых лиц может играть инфекция [13], а также прокоагулянтные факторы, такие как эстрогенсодержа-

щие противозачаточные таблетки, хирургические вмешательства и иммобилизация. Не исключается важная роль генетических факторов в развитие клинических проявлений АФС [2].

Артериальный или венозный тромбоз являются ведущими проявлениями заболевания [14]. Несмотря на то, что многие пациенты с АФС имеют аутоиммунную патологию, тромбоз при АФС не сопровождается гистологическими признаками воспаления в стенке сосуда. Тем не менее при АФС присутствует воспалительный ответ эндотелиальных клеток, моноцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и или комплемента [2].

АФА являются гетерогенной группой аутоантител, которые в значительной степени взаимодействуют с фосфолипид-связывающими белками плазмы крови. К фосфолипид-связывающим плазменным белкам в первую очередь относится β 2-гликопротеин I (β 2-ГПИ), а также протромбин, тромбомодулин, кининогены, антитромбин III, белок C, белок S, аннексин I, II и V [1]. Наиболее важным фосфолипидом, с которым связываются эти белки, является фосфатидилсерин, расположенный на внутренней поверхности клеточной мембраны. Фосфатидилсерин появляется на поверхности мембран активированных или апоптотических клеток, в том числе трофобластов, моноцитов, эндотелиальных клеток и тромбоцитов. В моноцитах и эндотелиальных клетках антитела против β 2-ГПИ могут вызвать активацию тканевого фактора, который играет ключевую роль в инициации внешнего коагуляционного каскада. Кроме того, взаимодействующие с эндотелиальными клетками АФА могут индуцировать экспрессию молекул адгезии, таких как молекула межклеточной адгезии (ICAM-1) и молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1). АФА способны активировать тромбоциты, которые увеличивают экспрессию гликопротеина Пб/Ша, синтез тромбоксана А2 и секрецию тромбоцитарного фактора-4, хемокина с прокоагулянтным и протромботическим эффектом [1, 2].

Что касается патологии беременности, исследования на мышах показали, что активация комплемента, вызванная АФА, играет ключевую роль в потере плода и возникновении тромбоза.

Имеются данные, что активация комплемента с избыточным образованием C3a и C5a принимает участие в тромботических проявлениях АФС. Активация комплемента может быть также значимым механизмом патологии беременности и задержки внутриутробного развития плода, индуцированной АФА [2]. Комплексы антител с β 2-ГПИ могут генерировать образование C5a, который, в свою очередь, индуцирует развитие воспаления и плацентарную недостаточность. C5a может также связывать и активировать нейтрофилы, что приводит к экспрес-

сии тканевого фактора, взаимодействующего с фактором VIIa, активации фактора X, генерации тромбина и тромбообразованию [1].

Пока не ясно, почему высокие титры АФА могут сохраняться годами у бессимптомных пациентов, а тромботические события происходят лишь изредка. Вероятно, наличие АФА является необходимым фактором, но недостаточным для того, чтобы вызвать тромбоз, и может потребоваться второй триггер для клинических проявлений болезни, такой как эстрогены, хирургические процедуры, травмы или инфекции [15].

Клинические проявления

Клиническая картина первичного или вторичного АФС идентичная, но при вторичном АФС ее могут дополнять проявления сопутствующего заболевания. Сосудистый тромбоз и патология беременности являются двумя характерными признаками АФС. Кроме того, клиническая картина заболевания включает дополнительные проявления, которые нельзя объяснить исключительно протромботическим состоянием. Из-за низкой специфичности они не позволяют сами по себе классифицировать пациента, как имеющего АФС, поэтому не были включены в число классификационных критериев АФС [16]. К «некритериальным» симптомам относятся тромбоцитопения, артрит, *livedo reticularis*, мигрень, поражение клапанов сердца, аутоиммунная гемолитическая анемия, эпилепсия, миокардиопатия, почечная патология, легочная гипертензия, хорея, фиброзирующий альвеолит и миелопатия [1].

Сосудистый тромбоз

Чаще всего у пациентов с АФС наблюдается венозный тромбоз. Наиболее распространенной его локализацией являются глубокие вены нижних конечностей, что часто сопровождается тромбоемболией легочной артерии и легочной гипертензией. В отличие от тромбоза при врожденной тромбофилии, при АФС все сегменты сосудистого русла (как вены, так и артерии) могут быть вовлечены в патологический процесс. Хотя артериальный тромбоз распространен меньше, его последствия более тяжелые и опасные для жизни, поскольку при этом часто нарушается мозговое кровообращение, следствием которого являются транзиторная ишемическая атака и инсульт. Дополнительным клиническим проявлением может быть острый коронарный синдром, тромбоз печеночных артерий или вен печени (синдром Бадда-Киари), ишемия, связанная с вовлечением сосудов брыжейки или селезенки, а также поражение поджелудочной железы и надпочечниковая недостаточность [17]. Для АФС характерны рецидивы тромбозов, частота которых у нелеченных пациентов составляет от 19 до 29 % в год, несмотря на проведение тромбопрофи-

лактики. Такая ситуация чаще всего наблюдается при тройном позитивном профиле АФА [1].

Акушерские осложнения

Патология беременности является второй важной особенностью АФС [17]. Наиболее распространенным ее проявлением являются рецидивирующие выкидыши, которые определяются как три или более самопроизвольных аборта, обычно происходящие до 10-й недели беременности [15]. Следует учесть, что выкидыши на ранних сроках беременности могут иметь другие причины, из которых самыми частыми являются эмбриональные хромосомные аномалии. По этой причине скрининг АФС, как правило, рекомендуется только женщинам с тремя ранними потерями беременности [1].

Другие проявления акушерской патологии, связанные с АФС — это задержка внутриутробного развития плода (вес ниже 10-го перцентиля для его гестационного возраста), преждевременные роды до 34-й недели беременности вследствие плацентарной недостаточности, необъяснимая смерть плода после 10-й недели беременности. Кроме того, осложнить беременность у женщин с АФС может возникновение у нее тромбоза, эклампсии или преэклампсии [17].

Гематологические проявления, ассоциированные с антифосфолипидными антителами

АФА часто определяются у пациентов с впервые диагностированной идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), которая может быть первым проявлением заболевания более чем у 20 % пациентов с АФС [17]. Механизмы, посредством которых АФА индуцируют тромбоцитопению у пациентов с АФС, окончательно не выяснены. Тромбоцитопения встречается примерно у 30–40 % пациентов с АФС, поэтому обосновано определение АФА у пациентов с ИТП. Степень тромбоцитопении, как правило, умеренная ($> 50000/\text{мм}^3$) и не сопровождается клиническими симптомами, требующими лечения. Если количество тромбоцитов снижено заметно и (или) появляется клиническая симптоматика, используются методы лечения, которые обычно применяют при ИТП. Аутоиммунная гемолитическая анемия у пациентов с АФС наблюдается реже, чем тромбоцитопения, и ее распространенность составляет около 6–10 %. Вероятно, АФА могут принимать непосредственное участие в разрушении эритроцитов. Другие гематологические осложнения, такие как тромботическая микроангиопатия, которая также наблюдается при АФС, встречаются существенно реже [1, 18].

Кожные проявления

Livedo reticularis является наиболее характерным кожным проявлением АФС и присутствует примерно у 25 % пациентов [17]. Следует отметить, что *livedo reticularis* является

независимым фактором риска артериального тромбоза. Другими кожными проявлениями, которые могут быть связаны с АФА, являются псевдоваскулитные поражения, акроцианоз, анетодермия (пятнистая атрофия кожи), поверхностный флебит, некротические язвы кожи и гангрена пальцев [1, 18].

Поражение легких и сердца

Поражение клапанов присутствует примерно у трети пациентов с АФС. Может возникать утолщение клапанов или образование на них вегетаций (эндокардит Либмана-Сакса), что связано с одним и тем же патологическим процессом. В первую очередь вовлекается митральный клапан, реже — аортальный. Поражение клапанов обычно протекает бессимптомно, но возможно развитие их дисфункции. Характерно появление регургитации, реже формируется стеноз. Осложнения со стороны легких, которые наблюдаются у пациентов с АФС, проявляются внутриальвеолярными кровоизлияниями, острым респираторным дистресс-синдромом и фиброзирующим альвеолитом [1, 18].

Неврологические проявления

Неврологические расстройства относятся к числу наиболее распространенных проявлений, связанных с АФС. Первое описание заболевания, сделанное G. R. Hughes, включало патологию нервной системы [6]. Предполагается возможность АФА напрямую связываться с нервными тканями, тем самым нарушая их функцию. В дополнение к тромбо-окклюзионным нарушениям мозгового кровообращения, другие неврологические проявления также могут быть ассоциированы с АФС. К ним относятся хроническая головная боль или мигрень, эпилепсия, хорея, нарушения зрения, миелопатия и когнитивная дисфункция [1, 18].

Патология почек

При АФС основные поражения почек обусловлены стенозом почечных артерий или вен, а также окклюзией мелких сосудов почек (нефропатия, ассоциированная с АФС). Нефропатия может быть острой (тромботическая микроангиопатия, связанная с вовлечением капилляров клубочков) или хроническая (фиброзная гиперплазия интимы, трубчатая атрофия, окклюзии артериол и фокальная кортикальная атрофия). У пациентов с АФС в сочетании с СКВ необходимо выполнить биопсию почки для того, чтобы отличить воспалительное поражение от тромботического и выбрать соответствующий способ лечения (антикоагулянтную или иммуносупрессивную терапию). Наиболее частые клинические проявления поражений почек при АФС — артериальная гипертензия (часто тяжелая), протеинурия различной степени выраженности, гематурия и почечная недостаточность [1, 18].

Катастрофический антифосфолипидный синдром

Менее чем в 1 % всех случаев АФС может развиваться тяжелый, опасный для жизни вариант, определенный как катастрофический АФС (КАФС) [4, 7, 17]. Он также известен как синдром Ашерсона (Asherson's syndrome), поскольку был впервые описан R. A. Asherson. КАФС характеризуется быстрым началом, тромбозом сосудов мелкого калибра в нескольких органах, обычно связанный с микроангиопатией, что приводит к острой полиорганной недостаточности с более чем 50 %-ной смертностью у нелеченных пациентов [7].

В соответствии с предварительными классификационными критериями, предложенными в 2003 г., диагноз определенного КАФС правомочен в том случае, если имеются доказательства мультисистемного вовлечения органов (≥ 3), развившегося менее чем за 1 неделю с окклюзией мелких сосудов, подтвержденной при морфологическом исследовании, и наличие АФА. Хотя этиология и патогенез КАФС пока неизвестны, было высказано предположение, что отдельные или множественные триггеры (например, инфекция, хирургические вмешательства и прекращение терапии) могут выступать в качестве факторов ускорения эндотелиального повреждения, приводящего к гиперпродукции цитокинов и развитию системного воспалительного ответа [1, 7, 17].

Диагностика

Ранняя диагностика АФС имеет решающее значение, поскольку своевременно начатое лечение может снизить смертность и уменьшить клинические проявления заболевания. Однако из-за клинической вариабельности АФС в сочетании с отсутствием стандартизации диагностических тестов имеется гиподиагностика этого заболевания [1].

В 1999 г. после семинара экспертов в Саппоро (Япония) были созданы предварительные классификационные критерии АФС [3, 16]. В 2004 г. в Сиднее (Австралия) на 11 международном конгрессе по АФА эксперты предложили некоторые изменения предыдущих критериев, такие как включение антител к $\beta 2$ -ГП3 [3]. Классификационные критерии были разработаны для идентификации пациентов с АФС в исследовательских целях [16], но они могут быть также полезны клиницистам для диагностики этой патологии (таблица 1).

На основании лабораторных критериев рекомендуется классифицировать пациентов с АФС в одну из следующих категорий:

I: Наличие более чем одного лабораторного критерия (в любой комбинации).

IIa: Присутствие только антикардиолипидных антител.

IIb: Присутствие только волчаночного антикоагулянта.

III: Присутствие только антител к $\beta 2$ гликопротеину I.

Таблица 1 — Классификационные критерии АФС

Клинические критерии
<p>1. Сосудистый тромбоз Один (или более) клинический эпизод артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов, кровоснабжающих любой орган и ткань. Наличие тромбов должно быть подтверждено методами визуализации или доплеровским исследованием, или патогистологически, за исключением тромбоза поверхностных вен. При подтверждении диагноза патогистологическим исследованием, тромбоз должен присутствовать без существенной выраженности воспаления в стенке сосуда.</p> <p>2. Патология беременности (а) Один или более случаев необъяснимой смерти морфологически нормального плода на 10-й или более неделе беременности, при наличии нормальной морфологии плода, зарегистрированной при ультразвуковом исследовании или прямым обследованием, <i>или</i> (б) Одни или более преждевременные роды морфологически нормального новорожденного до 34-й недели беременности по причине: (а) эклампсии или тяжелой преэклампсии, определенной согласно стандартным критериям, или (б) очевидных признаков фетоплацентарной недостаточности, <i>или</i> (с) Три или более необъяснимых следующих друг за другом спонтанных аборт до 10-й недели беременности, при исключении анатомических или гормональных отклонений у матери и хромосомных аномалий у отца и матери. <i>Пациенток, имеющих более чем один тип патологии беременности, настоятельно рекомендуется стратифицировать в а, б или с группу.</i></p>
Лабораторные критерии
<p>1. Антикардиолипидные антитела IgG и (или) IgM изотипов в сыворотке или плазме крови, присутствующие в среднем или высоком титре (более 40 GPL или MPL, или более 99 перцентилей, или более среднего значения + 3SD для 40 здоровых лиц), выявленные в 2 или более случаях в течение 12 недель стандартизированным методом иммуноферментного анализа.</p> <p>2. Волчаночный антикоагулянт в плазме крови, выявленный в 2 или более случаях в течение 12 недель методом, соответствующим указаниям Международного общества тромбоза и гемостаза (Научная подкомиссия по волчаночному антикоагулянту/фосфолипид-зависимым антителам).</p> <p>3. Антитела к $\beta 2$ гликопротеину I IgG и (или) IgM изотипов, выявленные в сыворотке или плазме крови в 2 или более случаях в течение 12 недель стандартизированным методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендованными методиками.</p>
<p>Диагноз определенного антифосфолипидного синдрома устанавливается при наличии одного из клинических критериев и одного из лабораторных критериев в том случае, если первое лабораторное исследование выполнено в течение 12 недель от момента клинических проявлений</p>

Следует учесть, что на определение волчаночного антикоагулянта влияет лечение гепарином и варфарином, поэтому его определение во время лечения обычно не рекомендуется [1].

Учитывая ограниченные возможности существующих критериев, рабочая группа по классификации АФС, созданная на 15-м Международном конгрессе по антифосфолипидным антителам, в настоящее время занимается разработкой новых, основанных на доказательствах критериев для улучшения диагностики этой патологии. С этой целью был использован международный многоцентровой подход для полного охвата всего спектра проявлений болезни и всего разнообразия лабораторной диагностики АФА. Предполагается, что эти новые критерии будут с высокой вероятностью идентифицировать пациентов с АФС и лучше стандартизировать пациентов для клинических и эпидемиологических исследований [18].

Помимо своего диагностического значения АФА могут играть определенную роль в предсказании клинических осложнений при АФС (таблица 2). Присутствие волчаночного антикоагулянта в значительной степени ассоциировано с венозным тромбозом и инсультом, особенно у молодых пациентов, а также с потерями плода на 10-й неделе беременности. Антитела к кардиолипину имеют более низкое прогностическое значение, чем волчаночный антикоагулянт и чаще ассоциируются с патологией беременности, чем с тромбозом. Было замечено, что риск осложнений, связанных с АФС, повышается с увеличением числа АФА. Самый высокий риск тромбоэмболии и патологии беременности наблюдается в случае тройного положительного результата определения АФА (то есть присутствия антикардиолипидных антител, волчаночного антикоагулянта и антител к $\beta 2$ -ГП) [1].

Кроме традиционных лабораторных тестов оцениваются другие биомаркеры. Как потенциальные прогностические факторы тромбоза и/или патологии беременности при АФС были предложены антипротромбиновые антитела [5]. В настоящее время не включены в классификационные критерии другие антитела, связь которых с АФС признана: IgA антикардиолипидные антитела и IgA анти- $\beta 2$ -ГП антитела, антитела к фосфати-

гулянта в значительной степени ассоциировано с венозным тромбозом и инсультом, особенно у молодых пациентов, а также с потерями плода на 10-й неделе беременности. Антитела к кардиолипину имеют более низкое прогностическое значение, чем волчаночный антикоагулянт и чаще ассоциируются с патологией беременности, чем с тромбозом. Было замечено, что риск осложнений, связанных с АФС, повышается с увеличением числа АФА. Самый высокий риск тромбоэмболии и патологии беременности наблюдается в случае тройного положительного результата определения АФА (то есть присутствия антикардиолипидных антител, волчаночного антикоагулянта и антител к $\beta 2$ -ГП) [1].

дилсерину, фосфатидилэтаноламину, виминтину/кардиолипину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилглицерину и комплексу фосфатидилсерин/протромбин [5].

Таблица 2 — Категории риска тромбоза, связанные с антифосфолипидными антителами

АФА с высоким профилем риска	<ul style="list-style-type: none"> • Положительный волчаночный антикоагулянт • Тройная позитивность (волчаночный антикоагулянт + антитела к кардиолипину + антитела к $\beta 2$ гликопротеину I) • Изолированные постоянно положительные антитела к кардиолипину в среднем-высоком титре
АФА с низким профилем риска	<ul style="list-style-type: none"> • Изолированные периодически позитивные антитела к кардиолипину и $\beta 2$ гликопротеину I

Разрабатываются модели количественной оценки риска тромбозов и акушерских событий при АФС [5]. Основная их задача — выявление пациентов, имеющих более высокую вероятность развития новых тромбозов для своевременного их предотвращения. Глобальный показатель АФС (The global anti-phospholipid syn-

drome score, GAPSS) помимо лабораторных показателей включает другие переменные, такие как сердечно-сосудистые факторы риска [19]. Предполагается, что GAPSS позволит дать количественную оценку риска тромбоза и акушерской патологии у пациентов с АФС (таблица 3).

Таблица 3 — Глобальный показатель антифосфолипидного синдрома (GAPSS)

Факторы риска тромбоза		Числовое значение
Антифосфолипидные антитела	Антикардиолипин IgG/IgM	5
	Анти- $\beta 2$ -гликопротеин IgG/IgM	4
	Волчаночный антикоагулянт	4
	Комплекс антипротромбин/фосфатидилсерин IgG/IgM	3
Кардиоваскулярные факторы риска	Гиперлипидемия	3
	Артериальная гипертензия	1

Показатель GAPSS >16 позволяет прогнозировать тромбоз у пациентов с СКВ, имеющих АФА [18].

Лечение

Основным методом лечения пациентов с АФА является предотвращение тромбоза (тромбо-профилактика). С практической точки зрения возможны две основные клинические ситуации: 1) наличие АФА у субъектов без предшествующего тромбоза, в этом случае осуществляется первичная тромбопрофилактика; 2) пациенты с АФС и предшествующим тромбозом, которым проводится вторичная тромбопрофилактика.

Первичная тромбопрофилактика в основном сосредоточена на строгом контроле любого дополнительного фактора сосудистого риска. К ним, в частности, относятся гиперхолестеринемия, ожирение, отсутствие физической активности и курение. Эстрогенсодержащие оральные контрацептивы должны быть исключены, в то время как прогестиновая контрацепция считается безопасной [1]. Настоятельно рекомендуется адекватная тромбопрофилактика, связанная с ситуациями, увеличивающими риск тромбоза (оперативные вмешательства, послеродовой период и иммобилизация). Ле-

чение здоровых носителей АФА все еще обсуждается, но лечение низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК), составляющими 75–100 мг в день, следует рассмотреть у пациентов, имеющих постоянные положительные результаты нескольких показателей АФА и (или) их высокий титр [15]. В том случае, если клинические проявления АФС у женщин ограничиваются только патологией беременности, риск развития тромбоза составляет 3–7 % в год. В связи с этим пациенткам рекомендуется длительное лечение низкими дозами АСК [1].

При вторичном АФС, ассоциированном с СКВ, в качестве первичной тромбопрофилактики применяют низкие дозы АСК и гидроксихлорохин (200–400 мг/день). Антитромботические механизмы гидроксихлорохина основаны на ингибировании тромбоцитов, уменьшении связывания комплексов АФА- $\beta 2$ -ГП1 с фосфолипидами, а также уменьшении титров АФА и их прокоагулянтного эффекта [1].

Лечение пациентов с определенным АФС (вторичная тромбопрофилактика) основана на использовании антитромботических средств, а не иммуносупрессантов. Нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин (НМГ) с последующей долгосрочной перо-

ральной антикоагулянтной терапией является наиболее распространенной схемой вторичной тромбопрофилактики. Пациентам с венозными тромбозами, связанными с АФС, следует назначать непрямые антикоагулянты с целевым уровнем международного нормализованного отношения (МНО), равным 2,0–3,0. В случае определенного АФС с проявлениями артериального и (или) рецидивирующего тромбоза необходима более агрессивная антикоагулянтная терапия с целевыми значениями МНО, составляющими 3,0–4,0, или комбинированное антитромботическое лечение (сочетание антитромботических и антикоагулянтных средств с целевым уровнем МНО, равным 2,0–3,0) [1, 18].

Долгосрочное лечение пациентов с АФС и рецидивирующими тромбозами может осложняться колебаниями значений МНО или высоким риском серьезных кровотечений. По этой причине в отдельных случаях может быть рассмотрено долгосрочное лечение НМГ (например, подкожное введение эноксапарина 1 мг/кг каждые 12 ч или 1,5 мг/кг/сут, или дальтепарина 100 МЕ/кг каждые 12 ч, или 200 МЕ/кг/день) в сочетании с гидроксихлорохином (200–400 мг/день) и (или) статинами [5].

Что касается патологии беременности у женщин с АФС, то цель лечения заключается в том, чтобы улучшить прогноз у матери и добиться успешного родоразрешения. После подтверждения беременности пациентка должна прекратить прием пероральных антикоагулянтов из-за их тератогенного эффекта и перейти на использование НМГ в сочетании с низкими дозами АСК. НМГ обычно назначают в профилактических дозах женщинам без предшествующего тромбоза или в терапевтических дозах женщинам с предшествующими тромбозами. Если используется нефракционированный гепарин, его дозировка должна мониторироваться посредством определения уровня Ха, поскольку волчаночный антикоагулянт может мешать определению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Более того, большинство экспертов рекомендуют применение АСК накануне беременности по причине ее возможного благоприятного эффекта на ранних стадиях имплантации яйцеклетки [15]. Не установлено положительного влияния внутривенного введения иммуноглобулина или лечения глюкокортикоидами беременных женщин с АФС [1]. В то же время добавление гидроксихлорохина к стандартной терапии показало снижение потери беременности с 81 до 19 % в ретроспективном многоцентровом исследовании [5]. Высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС) (преднизолон 40–60 мг/сут) связаны с многочисленными осложнениями во время беременности (гестацион-

ным диабетом или артериальной гипертензией). Тем не менее ГКС способны подавлять активацию комплемента *in vitro* и *in vivo*. Применение преднизолона в низкой дозе (10 мг) в течение первого триместра беременности ассоциировалось с увеличенной частотой успешных родов [5]. Женщинам с неоднократными положительными результатами определения АФА и единственным отрицательным тестом лечение антикоагулянтами не следует отменять [1].

В последние годы были изучены новые препараты для лечения патологии беременности. Исследуется TIGI — синтетический пептид из 20 аминокислот, полученный из цитомегаловируса. Он имеет сходство с V доменом β 2ГП3 и связывается с отрицательно заряженными фосфолипидами. TIGI продемонстрировал способность конкурировать с молекулой β 2ГП3 и вытеснять ее с поверхности клетки, включая трофобласт, тем самым предотвращая опосредованную АФА потерю плода у мышей [5]. В настоящее время проходят оценку при патологии беременности, ассоциированной с АФС, гипохолестеринемический препарат правастатин и экулизумаб, целевой ингибитор белка комплемента C5 [18].

При КАФС требуется агрессивная комбинированная терапия с использованием полной дозы антикоагулянта (гепарина), ГКС в высокой дозе, циклофосфамида, плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина. У пациентов с рефрактерным КАФС может быть использован ритуксимаб, анти-CD20 химерное моноклональное антитело [7]. Перспективным направлением в лечении КАФС является применение экулизумаба, гуманизированного моноклонального антитела против белка комплемента C5 [20].

При тромбоцитопении и анемии, связанных с АФС, обычно не требуются активные терапевтические вмешательства. В случае тяжелой тромбоцитопении или анемии ГКС являются первой линией терапии. Иммуносупрессивная терапия, внутривенный иммуноглобулин или ритуксимаб могут быть эффективными в случае рефрактерности к ГКС [1, 5]. Как правило, при поражении клапанов сердца лечение не требуется, но может быть рекомендовано наличие тромбов. Лишь у немногих пациентов развивается серьезное повреждение клапана, что требует его протезирования [5].

Лечение неврологических проявлений АФС, таких как хорей, миелит и рассеянный склероз включает ГКС, иммунодепрессанты и антикоагулянтную терапию. При хорее может быть использовано симптоматическое лечение на основе антидопаминергических препаратов или допамин-разрушающих агентов [5].

Пациенты с нефропатией должны получать антиагреганты или антикоагулянты вместе с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и (или) блокатора рецепторов к ангиотензину. Рекомендуется строгий контроль за уровнем артериального давления и протеинурией. При сочетании с волчаночным нефритом необходимо назначение иммуносупрессивной терапии. В рефрактерных случаях обсуждается применение внутривенного иммуноглобулина, ритуксимаба и экулизумаба [18].

Долгосрочная тромбопрофилактика пероральным антагонистом витамина К может быть проблематичной из-за необходимости частого лабораторного контроля, узкого терапевтического диапазона, потенциального взаимодействия с пищей и сопутствующими лекарственными средствами, а также тератогенного эффекта, ограничивающего их использование у беременных пациенток. По этой причине в настоящее время оценивается эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов, таких как прямые ингибиторы тромбина (dabigatran etexilate) и прямые ингибиторы Ха (rivaroxaban, apixaban, и edoxaban). Подобно антагонисту витамина К они противопоказаны в случае беременности, но эти лекарственные средства не взаимодействуют с пищей, существенно не ограничивают использование сопутствующей терапии и не нуждаются в лабораторном контроле. Несмотря на все эти преимущества, прямые пероральные антикоагулянты не были изучены у пациентов с артериальным тромбозом, поэтому они не могут быть рекомендованы в случае артериального или рецидивирующего тромбоза [2].

Статины помимо гиполипидемического эффекта продемонстрировали антитромботическое действие у пациентов с АФС, но в настоящее время не рекомендуются пациентам с АФС в отсутствие гиперлипидемии [20].

Имеется информация, свидетельствующая об иммуномодулирующих свойствах витамина D, а его недостаток связан с повышенным риском преэклампсии у беременных с АФС. До настоящего времени не проводились исследования, оценивающие влияние витамина D у АФА-положительных пациентов, тем не менее, целевая группа 14-го Международного конгресса по антифосфолипидным антителам рекомендовала, чтобы дефицит витамина D был устранен у всех АФА-позитивных пациентов [20].

Ингибиторы тканевого фактора, пептидная терапия рекомбинантными агентами DI, TIFI и A1-A1, которые блокируют связывание β 2ГП3 с АФА, специфические антагонисты гликопротеиновых рецепторов Пв/IIIa и другие антиагреганты могут стать потенциальной терапией

АФС, но в связи с тем, что отсутствуют клинические исследования по их оценке, использование указанных средств в настоящее время не рекомендуется [1, 18].

Таким образом, ряд вопросов диагностики и лечения пациентов с антифосфолипидным синдромом требуют уточнения и проверки в рандомизированных клинических исследованиях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment / S. Negri [et al.] // Clin. Exp. Med. — 2017. — Vol. 17, № 3. — P. 257–267.
2. Arachchillage, D. R. J. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome / D. R. J. Arachchillage, M. Laffan // Br. J. Haematol. — 2017. — Vol. 178, № 2. — P. 181–195.
3. Gómez-Puerta, J. A. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome / J. A. Gómez-Puerta, R. Cervera // J. Autoimmun. — 2014. — Vol. 48–49. — P. 20–25.
4. Cervera, R. Antiphospholipid syndrome / R. Cervera // Thromb. Res. — 2017. — Vol. 151, Suppl. 1. — P. 43–47.
5. Antiphospholipid syndrome / M. Khamashta [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. — 2016. — Vol. 30, № 1. — P. 133–148.
6. Hughes, G. R. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant / G. R. Hughes // Br. Med. J. (Clin Res Ed). — 1983. — Vol. 287, № 6399. — P. 1088–1089.
7. Rodriguez-Pinto, I. Catastrophic antiphospholipid syndrome: The current management approach / I. Rodriguez-Pinto, G. Espinosa, R. Cervera // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. — 2016. — Vol. 30, № 2. — P. 239–249.
8. Hughes, G. R. Seronegative antiphospholipid syndrome / G. R. Hughes, M. A. Khamashta // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 62, № 12. — P. 1127.
9. Biggioggero, M. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome / M. Biggioggero, P. L. Meroni // Autoimmun. Rev. — 2010. — Vol. 9, № 5. — P. 299–304.
10. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature / L. Andreoli [et al.] // Arthritis Care Res. (Hoboken). — 2013. — Vol. 65, № 11. — P. 1869–1873.
11. Rai, R. Association of anti-phospholipid antibodies with connective tissue diseases / R. Rai, T. Swetha // Indian Dermatol. Online J. — 2015. — Vol. 6, № 2. — P. 89–91.
12. Presence of antiphospholipid antibodies as a risk factor for thrombotic events in patients with connective tissue diseases and idiopathic thrombocytopenic purpura / K. Habe [et al.] // Intern. Med. — 2016. — Vol. 55, № 6. — P. 589–595.
13. Sene, D. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and viral infections / D. Sene, J. C. Piette, P. Cacoub // Rev. Med. Intern. — 2009. — Vol. 30, № 2. — P. 135–141.
14. Antiphospholipid syndrome: an update / M. Merashli [et al.] // Eur. J. Clin. Investig. — 2015. — Vol. 45, № 6. — P. 653–662.
15. Antiphospholipid syndrome / G. Ruiz-Irastorza [et al.] // Lancet. — 2010. — Vol. 376, № 9751. — P. 1498–1509.
16. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2006. — Vol. 4, № 2. — P. 295–306.
17. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients / R. Cervera [et al.] // Arthritis Rheum. — 2002. — Vol. 46, № 4. — P. 1019–1027.
18. Antiphospholipid Syndrome: Current Research Highlights and Clinical Insights / D. Erkan [et al.] // Springer-Verlag GmbH. — 2017. — 371 p.
19. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score / S. Sciascia [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2013. — Vol. 52, № 8. — P. 1397–1403.
20. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends / D. Erkan [et al.] // Autoimmun. Rev. — 2014. — Vol. 13, № 6. — P. 685–696.

УДК 612.014.4:614.7:577.118

**ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВКЛАДА ОБЪЕКТОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ
В ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА НАСЕЛЕНИЯ***А. Г. Романиук***Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск**

В статье представлены литературные данные по изучению взаимосвязи содержания биоэлементов в объектах среды обитания и организме человека. Результаты исследований свидетельствуют, что рацион питания и питьевая вода являются основными источниками поступления микроэлементов в организм человека и от их минерального состава напрямую зависят особенности формирования микроэлементного статуса населения.

Ключевые слова: биоэлементы, макро- и микроэлементы, микроэлементный статус.

**THE HYGIENIC EVALUATION OF CONTRIBUTION OF ENVIRONMENTAL OBJECTS
TO FORMATION OF THE MICROELEMENT STATUS OF THE POPULATION***A. G. Romaniuk***Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk**

The article presents literary data on studying of the interrelation of bio-elements in environmental objects and human body. The results of the study testify to the fact that diet and drinking water are the main sources of intake of trace elements into human body and that the features of formation of the microelement status of the population directly depend on their mineral structure.

Key words: bio-elements, macro- and micro-elements, microelement status.

Введение

Стабильность химического состава организма — одно из важнейших условий его нормального функционирования. Отклонения в содержании химических элементов (ХЭ) приводят к широкому спектру нарушений в состоянии здоровья [1]. Дефицит ряда эссенциальных (Se, Zn, Fe, I) и интоксикация токсичными (Hg, Pb) микроэлементами (МЭ) способствуют росту частоты злокачественных новообразований, инфекционной патологии и др. [2]. Выявить экозависимую патологию, оценить реальную нагрузку на здоровье населения возможно только определив вклад ее природных и техногенных составляющих. Основными источниками поступления различных химических веществ, формирующих структурные элементы организма, являются пища и вода. Почва и воздух также вносят определенный вклад в формирование микроэлементного статуса населения. Анализ современных научных данных свидетельствует, что в различных климатогеографических регионах содержание минеральных веществ в различных источниках их поступления значительно варьирует [3].

Характеристика содержания химических элементов в почве различных регионов

Почва — это первичное звено, определяющее обеспеченность живых организмов ХЭ в силу их перехода по цепи *почва → растение → животное → человек*. Человек получает МЭ и с животной, и с растительной пищей [4].

Многочисленными научными исследованиями показано, что существуют значительные различия в содержании минеральных веществ в почве. Так, при исследовании химического состава почв Кубы [5] установлено превышение предельно допустимых концентраций (ПДК) Ni (170 мг/кг) и Cr (153 мг/кг). Содержание Fe (54,1 мг/кг), Zn (86 мг/кг), Cu (83 мг/кг), Cd (0,6 мг/кг) — в пределах нормы. Низкий коэффициент бионакопления Cu, Ni, Cr минимизирует риск загрязнения сельскохозяйственной продукции этими металлами.

При изучении химического состава почв провинции Янкинг (Китай) наибольшее содержание Cu отмечено на территории, прилегающей к городской черте, а Zn — на севере и юге исследуемой области [6].

Данные агрохимического обследования земель Российской Федерации свидетельствуют [7], что пахотные почвы бедны по содержанию подвижных форм Zn, Co и Cu. В 20,9 % почв установлено низкое содержание подвижного P (в Республике Дагестан (48 %), Хабаровском крае (51,3 %), Челябинской (59,1 %), Амурской (64,1 %), Читинской (66,1 %) областях), в 10,1 % — K (Северо-Западный (30,8 %), Дальневосточный (25,0 %), Центральный (19,8 %) округа).

Тип почв является важным фактором, определяющим ее химический состав. При изучении содержания МЭ и тяжелых металлов в почвах Казахстана [8] показано, что содержа-

ние Pb является наибольшим (32,6–39,1 мг/кг) в темно-каштановых и светло-каштановых почвах, которые также характеризовались наибольшим содержанием Ni и Cr (38 и 120 мг/кг соответственно). Валовое содержание металлов возрастает с утяжелением механического состава и увеличением концентрации органических веществ.

Проведенное в Республике Беларусь широкомасштабное скрининговое исследование [9] химического состава почв показало значительные различия в содержании ХЭ в почвах в зависимости от региона. Наибольший дефицит в почвах пастбищ и сенокосов в республике характерен для К (62,9 %), Zn и P (более 55 %), Cu (42,1 %); наименьший — для Ca (8,9 %) и Mg (2,4 %). Для пашенных почв характерен дефицит Zn (67,9 %), Cu (50,1 %), K (31,3 %), P (22,9 %), Ca (18,3 %), Mg (4,6 %). Наибольший дефицит Ca и Mg характерен для Гомельской области (39,9 и 13,7 % соответственно), наименьший – Витебской (7,6 и 0,1 % соответственно). Дефицит P наибольший в пашнях Витебской и Брестской областей (около 30 %), наименьший — в Гомельской области. Недостаток K выявлен в 40,8 % проб почв Витебской области, Zn и Cu — в 80 % проб почв Гродненской области.

Таким образом, имеются значимые различия в содержании минеральных веществ в почве в силу действия как природных, так и техногенных причин.

Характеристика поступления микроэлементов в организм человека с продуктами питания

Продукты питания — один из важнейших источников поступления эссенциальных и токсичных биоэлементов, определяющих микроэлементный статус населения [3].

Исследования, проведенные сотрудниками Института питания Российской академии медицинских наук в различных регионах России, выявили дефициты в рационах жителей страны эссенциальных микронутриентов Ca, Mg, Zn, Se и др. [10]. Рационы питания городских (г. Оренбург) и сельских (Сакмарский район Оренбургской области) школьников 8–9 лет [11] достоверно различаются по содержанию Ca, P, Mg, Fe и Zn. Отмечен дефицит поступления Ca, Se и Co и избыток Mg и K с рационом питания как в городе, так и в селе.

Рост загрязнения окружающей среды приводит к накоплению токсичных металлов в продуктах питания. Так, в 12 % проб мясной продукции, исследованных в Москве, имело место превышение ПДК содержания Cd, в 18 % образцов маргарина — Ni [12]. Низкое поступление эссенциальных макроэлементов-антагонистов (55 % от суточной нормы Ca) является усугуб-

ляющим фактором, определяющим накопление поллютантов в организме москвичей.

Обследование 12 тыс. жителей Республики Беларусь в возрасте 1–74 лет [13] выявило сниженное содержание Ca в рационах питания. Данная информация подтверждена в работах Х. Х. Лавинского с соавт. (2006). Исследование состояния здоровья в связи с характером питания 919 детей Беларуси расценено как обычное, но с признаками микронутриентной недостаточности. При умеренном снижении уровня K дефицит Ca в рационе питания в 2–2,5 раза меньше нижней границы нормы [14].

Проведенные в Беларуси исследования содержания Se в молоке, мясе, хлебе, овощах показали, что его поступление с основными продуктами питания не может полностью удовлетворять физиологическую потребность [15]. Уровень Se в крови и волосах 129 человек 20–40 лет также указывает на формирование в Беларуси дефицитных состояний.

При изучении содержания жизненно необходимых МЭ в овощных продуктах, выращенных в Минском районе, установлено достаточное среднее содержание K — 113,1 % от нормы; P — 112,8 % и Cr — 122,4 %. Однако дефицит Cr (45–70 %) характерен для капусты, картофеля и свеклы. Близка к ориентировочным величинам обеспеченность Ca (71,5 %) и Mg (83,5 %). Наибольший дефицит макроэлементов выявлен в картофеле, моркови, томатах и огурцах (43–60 %). Обеспеченность Na (57,7 %); Zn (59,6 %); Fe (67,2 %) свидетельствует об их умеренном дефиците. Содержание Cu (43,8 %) и Mn (43,3 %) не превышает 50 % от нормы, дефицит зафиксирован практически во всех продуктах анализируемой группы [16].

Таким образом, имеются значительные отличия в поступлении ХЭ с пищей, обусловленные разницей в структуре потребления продуктов питания и различным содержанием МЭ в зависимости от места производства.

Характеристика минерального состава воды как источника поступления микроэлементов

Питьевая вода является определяющей компонентой среды, влияющей на формирование регионального микроэлементного фона населения [17]. Оптимальность минерального состава питьевой воды важна и с той точки зрения, что ежедневно взрослый человек выпивает 2 литра воды, ребенок от 0 до 6 лет — 0,67–1,0 л/день, ребенок от 6 до 18 лет — 1,5 л/день [18]. Водоснабжение каждой страны, города отличается своими особенностями и нормами содержания ХЭ (таблица 1). В большинстве своем поступление воды осуществляется из артезианских (подземных) и открытых источников [19].

Таблица 1 — Нормы содержания минеральных веществ в питьевой воде согласно международным и республиканским нормативам, мг/л

ХЭ	Нормативы РБ и РФ	Нормативы ВОЗ [23]	Европейские нормы [24]	Американские нормы [25]	Малазийские нормы [26]
К	2–20 ^[20]	—	—	—	—
Ca	25–130 ^[20]	—	—	—	—
Mg	5–65 ^[20]	—	—	—	150
Na	20–200 ^[20]	200	200	—	200
F	0,5–1,5 ^[20]	1,5	1,5	4	1,5
Fe	0,3 ^[21, 22]	0,3	0,2	0,3	0,3
Cu	1,0 ^[21, 22]	2,0	2,0	1,3	1,0
Zn	5,0 ^[21, 22]	—	—	5,0	5,0
Mn	0,1 ^[21, 22]	0,5	0,05	0,05	0,1
Ni	0,1 ^[21, 22]	0,02	0,02	—	—
Cd	0,001 ^[21, 22]	0,003	0,005	0,005	0,005
Pb	0,03 ^[21, 22]	0,01	0,01	0,015	0,05
As	0,05 ^[21, 22]	0,01	0,01	0,01	0,05
Cr ⁶⁺	0,05 ^[21, 22]	0,05	0,05	0,1	0,05

Подземные воды занимают особое место в вопросах охраны и использования окружающей среды, поскольку они подвергаются постоянному техногенному загрязнению и истощению [27]. Водопроводная вода Египта [28] характеризуется оптимальным (ср. знач. (min-max)) содержанием Ca (33,9 (30,5–37,2) мг/л), Mg (14 (11,7–16,2) мг/л), K (5,84 (5,58–6,09) мг/л), Na (34,9 (33,7–36) мг/л). Концентрации Fe, Cu, Zn, Cr, Mn, Ni, Cd, Pb не превышают ПДК.

Для питьевой воды Малайзии характерно низкое содержание (ср. знач. (min-max)) макроэлементов Ca — 6,65 (0,54–23,1) мг/л; Mg — 1,1 (0,07–4,11) мг/л; Na — 4,3 (1,22–15,03) мг/л и оптимальное K — 3,2 (0,9–6,61) мг/л [29], если оценивать их концентрации [20] исходя из интервала ФПВ. Превышение содержания в воде Fe (0,058 (0,023–0,330) мг/л) единично. Концентрации Cu, Zn, Cr, Mn, Ni, Cd, Pb не превышают верхнюю границу норматива.

В питьевой воде Косово [30] средние концентрации (ср. знач. (min-max)) Ca (94,7 (10,1–410,2) мг/л); Mg (35,9 (2,01–193,8) мг/л); K (10,5 (0,056–188,1) мг/л) в воде частных скважин близки к верхнему пределу нормы, а максимум в разы превышает ее. В водопроводной воде содержание данных МЭ значительно ниже (61 (6,88–134,3); 17,1 (1,5–107,7); 1,56 (0,3–5,12) мг/л соответственно). Средняя концентрация Na в воде частных скважин в три раза выше, чем в водопроводной воде (38,4 (1,06–259,1) и 11,7 (0,78–68,8) мг/л соответственно), однако превышение ПДК в воде частных скважин зарегистрировано в единичных случаях. Концентрации Cu и Sr находятся в пределах допустимых значений в воде обоих источников. Среднее содержание Zn, Cr, Ni, Cd, Pb в пределах нормы в водопроводной воде, а максимумы их концентраций в воде частных скважин превышают ПДК. В единичных слу-

чаях отмечены превышения нормы по содержанию Fe, Mn и Al в воде обоих источников.

Исследование содержания Ni, Cr, Cd, Pb, Se и Zn в питьевой воде Испании [31] выявило, что в 94 % образцов содержание ХЭ ниже предела чувствительности прибора. Наиболее часто определяемым ХЭ во всех образцах, кроме Гранады, был Zn (32,8 %).

В водопроводной воде Польши [32] отмечено достаточно высокое содержание Ca, которое составляет $95,8 \pm 31,8$ мг/л и варьирует от 33,4 до 158 мг/л. Среднее содержание Ca в водопроводной воде Польши находится в интервале ФПВ [20], а его максимальное содержание превышает верхнюю границу нормы. Средняя концентрация Mg составляет $12,1 \pm 3,2$ мг/л, что соответствует интервалу ФПВ, а минимальная не достигает предела чувствительности прибора ($<0,01$ мг/л) при максимуме 18,1 мг/л. Та же ситуация характерна для K — 3,31 (0,88–20,6) мг/л и Na — 23,2 (2,75–93,1) мг/л. При нормальном среднем уровне Fe — $0,061 \pm 0,144$ мг/л его максимум 0,9 мг/л выходит за границы нормы. Концентрация Zn 0,35 ($<0,01$ –1,98) мг/л соответствует нормам во всех исследуемых образцах.

М. П. Андреевой (2007) показано, что наиболее неблагоприятным фактором качества вод зоны активного водообмена юга Кузбасса по ФПВ является ее повышенная жесткость и низкие содержания F и I. Ca, Mg и Fe наиболее часто содержатся в концентрациях, в несколько раз превышающих нижний предел биологически значимых концентраций, а Na, K, Cu, Zn, Sr — в меньших практически по всей площади исследований, что связано с геохимическими особенностями подземных вод региона [33].

Российскими учеными сделан вывод о том, что водный путь может выступать в качестве существенного источника поступления эссен-

циальных макроэлементов Ca и Mg (9 % от суточной нормы) [34]. А вот поступление Fe, Zn, Cu, Mn, Se, Cr незначительно по сравнению с алиментарным путем.

Приоритетность водного фактора в формировании токсической нагрузки населения показана Л. А. Денисовым (1997) на основе гигиенических исследований окружающей среды г. Зеленограда (атмосферный воздух, вода, почва, снеговой покров, физические факторы). Его доля при использовании подземных источников составляет более 50 % от общей суммарной нагрузки. Установлено увеличение количественных уровней Ba, B, Sr, F в 10 и более ПДК по мере увеличения глубины водоносных горизонтов [35].

В Республики Беларусь, согласно анализу данных производственного контроля предприятий водоподготовки и водоснабжения [36], проведенному сотрудниками РУП «Научно-практический центр гигиены», содержание К в питьевой воде находится в пределах 2–3 мг/л (в среднем 2,5 мг/л), Mg — 25–31 мг/л (в среднем 29 мг/л), Ca — 84–104 мг/л (в среднем 95 мг/л), F — 0,07–0,38 мг/л (в среднем 0,2 мг/л). Питьевая вода, подаваемая населению республики, по содержанию основных макро- и микроэлементов (Mg, Ca) имеет сбалансированный полноценный состав. Содержание в воде К более чем в 60 % проб не достигает нижней границы интервала физиологической полноценности воды. В некоторых регионах имеет место широко распространенный избыток Fe в воде. На территории г. Минска в процессе водоподготовки в качестве коагулянтов используют соли Al (оксид алюминия), что является фактором риска поступления в обрабатываемую воду ионов данного металла, соединения которого регистрируются в воде всех районов водоснабжения открытой Вилейско-Минской водной системы. Диапазон минимальных и максимальных значений содержания ионов металла в питьевой воде составляет от <0,0001 до 0,46 мг/л, что не превышает показатель вредности для Al, соответствующий 0,5 мг/л [37], но значительно превышает европейские стандарты качества (0,2 мг/л).

Таким образом, минеральный состав воды, потребляемой населением, значительно варьирует в зависимости от региона, типа водоисточника, а также используемых методов водоподготовки.

Взаимосвязь содержания минеральных веществ в организме человека и объектах среды обитания

Многообразие источников поступления МЭ определяет целесообразность гигиенической оценки микроэлементного статуса как интегрального показателя обеспеченности организма минеральными веществами. Одним из ведущих интегральных показателей обеспе-

ченности организма является содержание микроэлементов в волосах.

Исследование по определению микроэлементного статуса детей, проживающих на территории республики Саха (Якутия) во взаимосвязи с содержанием ХЭ в воде и продуктах питания [38], показало, что элементный состав волос детей характеризуется относительно высоким содержанием Mn, Pb, Fe, Cr, K и Na и низким содержанием Cu, Ca, Mg, Se и Zn, особенно у сельских жителей. У девочек наиболее часто отмечалась повышенная концентрация Pb (до 46 % обследованных), Mn (до 100 %), Fe (до 68 %), Cr (до 76 %), Na (до 62 %) и K (до 63 %), у мальчиков — Cr (85 %), Fe и K (до 71 %), Mn и Na (до 86 %), Pb (до 86 %). Установлено, что пищевые продукты местного производства и питьевая вода играют существенную роль в избыточном поступлении ряда химических элементов (Fe, Mn) в организм детей, проживающих в сельской местности Якутии.

Н. В. Толмачёвой (2011) при обосновании оптимальных физиологических концентраций и соотношений макро- и микроэлементов в питьевой воде и пищевых рационах проведено обследование жителей из контрастных эколого-биохимических регионов Чувашской Республики. Показано, что в волосах женщин зоны оптимума (с. Турмышы Янтиковского района) достоверно выше концентрации Mg (в 1,5 раза), Cd (в 2,8 раза) и Pb (в 4 раза) по сравнению с женщинами зоны бедствия (с. Кудейха Порецкого района), у которых кроме того выявлены повышенные концентрации Na, Ca, F, сниженные — K в сыворотке крови [39].

А. Н. Никановым с соавт. (2001) были получены данные, подтверждающие взаимосвязь между содержанием в питьевой воде Ca, Mg, Sr и уровнем их накопления в волосах детей, проживающих в городах Мончегорске, Кировске, Санкт-Петербурге, Белгороде. Образцы питьевой воды данных городов резко отличались по содержанию Ca (3,2; 0,42; 10,4; 130 мг/л соответственно), Mg (0,92; 0,02; 2,9; 17 мг/л соответственно), Sr (0,018; 0,064; 0,063; 2,2 мг/л соответственно). Концентрации данных ХЭ в волосах детей имели существенные различия и составили для Ca 216 ± 52 ; 319 ± 150 ; 1128 ± 598 ; 6421 ± 875 мг/кг соответственно, Mg — $25,8 \pm 7,1$; $40,3 \pm 19,8$; $135,1 \pm 82,4$; $674,4 \pm 161,2$ мг/кг соответственно, Sr — $0,6 \pm 0,29$; $3,01 \pm 2,32$; $6,41 \pm 4,42$; $52,47 \pm 6,17$ мг/кг соответственно. В случае с другими биоэлементами данная связь отсутствовала либо была выражена слабо [40]. И. Ю. Тармаевой (2008) показана взаимосвязь между суточным поступлением ХЭ с пищевым рационом и их содержанием в волосах детей Байкальского региона. Снижено содержание в биосубстратах Co (у

100 % детей), Cu (84,1 %), Zn (47,7 %), Mn (27,3 %), повышено — К (68,2 %), Na (63,6 %), Р (25 %). В случае Cd, Cr, Fe, Р получена положительная средней силы корреляционная связь ($r = 0,38-0,55$) в паре «ХЭ в волосах — поступление ХЭ с пищей» [41].

Белорусскими учеными изучена взаимосвязь обеспеченности эссенциальными МЭ — Са, Mg, К и Р школьников Гомельской, Витебской, Брестской и Минской областей Республики Беларусь [42] во взаимосвязи с химическим составом почв. Показано, что до 22,8 % пахоты слабо обеспечены Р в силу недостаточного внесения фосфорных удобрений. Более чем у половины школьников отмечен дефицит данного МЭ. Наиболее высокое его содержание зафиксировано в волосах детей Гомельской области, что соответствовало максимальному содержанию Р в пахотных землях данной области (92,4 мг/кг почвы против 64,5–76,3 мг/кг в остальных регионах). Выявлена взаимосвязь между наибольшей концентрацией К в пахотных почвах Минской области (174,3 мг/кг против 147,7–161,9 мг/кг в сравниваемых регионах) и наиболее высоким содержанием МЭ в волосах школьников данного региона. Обеспеченность Са почв республики характеризуется как достаточная, дефицит макроэлемента зафиксирован лишь в 1,6 % пашенных почв и 13,2 % сенокосов и пастбищ. Недостаток макроэлемента зарегистрирован у 2–11 % обследованных школьников с преобладающим большинством в Лельчицком районе Гомельской области. Схожа картина и для Mg: при незначительном проценте пашенных (7,8 %) почв с его дефицитом недостаток макроэлемента зафиксирован у 0–5 % детей. Авторами показано, что в целом наименьшая обеспеченность изученными МЭ характерна для детей Брестской и Гомельской областей, наибольшая — Витебской.

Заключение

Современные научные данные свидетельствуют, что содержание МЭ в различных источниках варьирует в зависимости от климато-географического региона. Основным источником поступления эссенциальных макроэлементов в организм человека являются продукты питания. Имеются значительные отличия в их поступлении, обусловленные разницей в структуре потребления продуктов питания и различным содержанием МЭ в зависимости от места производства. Минеральный состав воды, потребляемой населением, значительно варьирует в зависимости от региона, типа водоемника, а также используемых методов водоподготовки. Химический состав почв может иметь как природнообусловленные особенности, так и быть антропогенно модифицированным. Необходимо проведение скрининговых исследова-

ний, направленных на изучение особенностей формирования регионального микроэлементного статуса, которые бы отражали биогеохимические особенности региона.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органоопатология / А. П. Авцын [и др.]. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
2. Sandstead, H. H. Zinc deficiency. A public health problem? / H. H. Sandstead // *Am. J. Dis. Child.* — 1991. — Vol. 145. — P. 853–859.
3. Скальный, А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А. В. Скальный. — М., 2004. — 215 с.
4. Протасова, Н. А. Микроэлементы: биологическая роль, распределение в почвах, влияние на распространение заболеваний человека и животных / Н. А. Протасова // *Соросовский образовательный журнал.* — 1998. — № 12. — С. 32–37.
5. Background concentrations and reference values for heavy metals in soils of Cuba / Mirelys Rodríguez Alfaro [et al.] // *Environmental Monitoring and Assessment.* — 2014. — Vol. 187. — P. 4198.
6. Spatial variability of available soil microelements in an ecological functional zone of Beijing / Ye Huichun [et al.] // *Environmental Monitoring and Assessment.* — 2015. — Vol. 187. — P. 13.
7. Агрохимическая характеристика почв сельскохозяйственных угодий Российской Федерации (по состоянию на 1 января 2002 г.) / С. А. Ермолаев [и др.]. — М.: ЦИНАО, 2003. — 131 с.
8. Содержание микроэлементов и тяжелых металлов в почвах некоторых районов Казахстана в зависимости от органического состава и типа почвы / С. М. Плешкова [и др.] // *Микроэлементы в медицине.* — 2013. — Вып. 14, № 1. — С. 20–25.
9. Агрохимическая характеристика почв сельскохозяйственных земель Республики Беларусь / под ред. И. М. Богдевича. — Минск: РУП «Институт почвоведения и агрохимии», 2006. — 287 с.
10. Сергеев, В. Н. Оптимизация питания — фундаментальный фактор сохранения здоровья и долголетия // *Клиническая диетология.* — 2004. — Т. 1, № 2. — С. 3–16.
11. Алиментарная обеспеченность школьников Оренбургской области макро- и микроэлементами / Т. И. Бурцева [и др.] // *Микроэлементы в медицине.* — 2011. — Вып. 12, № 1–2. — С. 39–42.
12. Скальная, М. Г. Макро- и микроэлементы в питании жителей Москвы / М. Г. Скальная // *Микроэлементы в медицине.* — 2013. — Вып. 14, № 3. — С. 18–24.
13. Кедрова, И. И. Содержание витаминов и минеральных веществ в рационах питания Республики Беларусь / И. И. Кедрова, А. В. Славинский, Н. В. Гусаревич // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук.* — 2006. — Вып. 2. — С. 43–46.
14. Научные основы коррекции статуса питания / Х. Х. Лавинский [и др.] // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук.* — 2006. — Вып. 2. — С. 47–55.
15. Зайцев, В. А. Гигиенические основы оценки селенового статуса населения Республики Беларусь / В. А. Зайцев, З. Т. Бутко, Л. С. Ивашкевич // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук.* — 2006. — № 2. — С. 73–75.
16. Справочные таблицы содержания основных пищевых компонентов в овощных культурах, выращенных в разных областях республики / В. А. Зайцев [и др.]. — Минск, 2004. — 20 с.
17. Микронутриенты в питании здорового и больного человека / В. А. Тутельян [и др.]. — М.: Колос, 2002. — 423 с.
18. Порядок проведения оценки риска для здоровья населения от воздействия химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Ф. А. Германович [и др.] // *Руководство 1.1.11-8-7-2003.* — Минск, 2003. — 17 с.
19. Экологические факторы риска для населения при употреблении питьевой воды из подземных источников / Б. И. Сынзыныс [и др.] // *Биологические аспекты экологии человека: матер. Всерос. конф. с междунар. участием.* — Архангельск, 2004. — Т. 2. — С. 160–164.
20. Санитарные нормы и правила «Требования к физиологической полноценности питьевой воды». — Утв. Постановлением МЗ РБ 25 октября 2012 года. — № 166. — 4 с.
21. Санитарные правила и нормы 10-124 РБ 99 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества». — Утв. Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 19 октября 1999 г. — № 46. — 12 с.
22. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения.

Контроль качества». — Утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 26 сентября 2001 г. — № 24. — 66 с.

23. World Health Organization (WHO), WHO Guidelines for Drinking-Water Quality. Second edition. Volume 2: Health Criteria and Other Supporting Information. — Geneva: WHO, 1996. — 255 p.

24. Council directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption // Official Journal of the European Communities. — 1998. — С. 32–54.

25. United States Environmental Protection Agency (USEPA), Drinking Water Contaminants, Office of Water Regulation and Standards. — Cincinnati, Ohio, USA, 2009. — 6 p.

26. Legal Research Board, Food Act 1983 & Food Regulations 1985, International Law Book Services. — Kuala Lumpur, Malaysia, 2008. — 18 p.

27. Шварц, А. А. Экологическая гидрогеология: учеб. пособие / А. А. Шварц. — СПб., 1996. — 34 с.

28. Drinking water quality from the aspect of element concentrations / M. Chiba [et al.] // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. — 2006. — Vol. 269, № 3. — P. 519–526.

29. Evaluation of Minerals Content of Drinking water in Malaysia / A. Azlan [et al.] // The scientific World Journal. — 2012. — P. 1–10.

30. Berisha, F. Investigation of Drinking water Quality in Kosovo / F. Berisha, W. Goessler // Journal of Environmental and Public Health. — 2013. — P. 1–9.

31. Nitrate and trace elements in municipal and bottled water in Spain / N. Espejo-Herrera [et al.] // Gac Sanit. — 2013. — Vol. 27, № 2. — P. 156–160.

32. Minerals intake from drinking water by young women / O. Januszko [et al.] // Rocznik Panstw Zakl Hig. — 2012. — Vol. 63, № 1. — P. 43–50.

33. Андреева, М. П. Эколого-геохимическое состояние природных вод зоны активного водообмена юга Кузбасса / М. П. Андреева, Е. В. Домрочева. — Томск: Изд-во ТПУ, 2007. — Т. 311, № 1. — С. 123–133.

34. Скальная, М. Г. Макро- и микроэлементы в питании современного человека: эколого-физиологические и социальные аспекты / М. Г. Скальная, С. В. Нотова. — М.: РОСМЭМ, 2004. — 310 с.

35. Денисов, Л. А. Организация социально-гигиенического мониторинга в Зеленограде / Л. А. Денисов // Гигиена и санитария. — 2000. — № 4. — С. 3–8.

36. Результаты гигиенической оценки питьевых вод, потребляемых населением Республики Беларусь, по макро- и микроэлементному составу как основа разработки критериев физиологической полноценности питьевой воды / Е. В. Дроздова // Сборник научных трудов РУП «Национально-практический центр гигиены». — Минск, 2010. — Вып. 15. — С. 69–74.

37. Здоровье населения и окружающая среда г. Минска в 2012 г.: информационно-аналитический бюллетень / государственное учреждение «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии»; под ред. Н. П. Жуковой. — Минск, 2013. — Вып. 12. — 214 с.

38. Турбекаева, Л. К. Особенности элементного статуса детского населения, проживающего в неблагоприятных климатических условиях республики Саха (Якутия) / Л. К. Турбекаева, В. А. Демидов, А. В. Скальный // Вестн. СПб ГМА им. И. И. Мечникова. — 2004. — Вып. 5, № 1. — С. 93–98.

39. Толмачёва, Н. В. Эколого-физиологическое обоснование оптимальности макро- и микроэлементов / Н. В. Толмачёва. — Чебоксары: Изд-во Чувашского ун-та, 2011. — 210 с.

40. Никанов, А. Н. Влияние жесткости питьевой воды на минеральный состав волос населения различных геохимических регионов / А. Н. Никанов, В. Ю. Серпов, А. В. Храмов // Вестник новых медицинских технологий. — 2001. — Т. 8, № 3. — С. 95–96.

41. Тармаева, И. Ю. Обеспеченность организма детей дошкольного возраста этнической группы основными макро- и микроэлементами / И. Ю. Тармаева // Вестник военно-медицинской академии. — 2008. — № 2 (22). — Прил. Часть II. — С. 767–768.

42. Гресь, Н. А. Биоэлементный статус населения Беларуси: экологические, физиологические и патологические аспекты / Н. А. Гресь, А. В. Скальный. — Минск: Харвест, 2011. — 350 с.

Поступила 15.04.2017

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 618.39-079:618.14-089

ПРИЧИНЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С КОРРЕГИРОВАННОЙ ШЕЙКОЙ МАТКИ

Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены данные ретроспективного анализа причин невынашивания беременности у женщин с коррегированной шейкой матки консервативным, хирургическим или комбинированным методами. По данным многофакторного анализа определены значимые факторы риска невынашивания беременности (угрожающее прерывание беременности во втором триместре ($\beta = 0,21$; $p < 0,001$), наличие в анамнезе самопроизвольных поздних аборт и спонтанных преждевременных родов ($\beta = 0,11$; $p = 0,038$), «короткая» шейка матки, выявленная методом трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии, проведенной до коррекции ($\beta = 0,19$; $p = 0,04$)).

Сочетание всех трех факторов в 71,4 % приводит к прерыванию беременности.

Ключевые слова: беременность, ультразвуковая цервикометрия, короткая шейка матки, пессарий, шов, невынашивание беременности, факторы риска.

MISCARRIAGE CAUSES IN WOMEN WITH CERVICAL CORRECTION

Yu. D. Kaplan, T. N. Zakharenkova

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

The article presents the data of the retrospective analysis of the causes of miscarriage in women with cervical correction performed by conservative, surgical or combined methods. The data of the multivariate analysis made it

possible to identify the significant risk factors for miscarriage (threatening interruption of pregnancy in the second trimester ($\beta = 0.21$, $p < 0.001$), presence of spontaneous late abortion after 16 week and spontaneous preterm birth ($\beta = 0.11$, $p = 0.038$) in the history, «short» cervix revealed by the method of transvaginal ultrasound cervicometry performed before the correction ($\beta = 0.19$, $p = 0.04$). The combination of all the three factors leads to miscarriage in 71.4 %.

Key words: pregnancy, ultrasound cervicometry, short cervix, pessary, cerclage, miscarriage, risk factors.

Введение

Невынашивание беременности — одна из самых сложных и нерешенных проблем современного акушерства. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные данной проблеме, и внедрение высокоэффективных методов диагностики и лечения, частота данной патологии не имеет тенденции к снижению и составляет 15–20 % [1]. Одной из главных причин самопроизвольных поздних выкидышей и спонтанных преждевременных родов является «короткая» шейка матки [2, 3]. «Короткой» считается шейка матки, имеющая длину менее 10-го перцентиля для данного гестационного срока. При беременности от 18 до 24 недель 10-й перцентиль соответствует длине шейки матки 25 мм и менее. При этом увеличивается риск преждевременных родов в сравнении с популяционным, а беременная попадает в группу высокого риска перинатальных потерь.

В тоже время после 28 недель гестации длина шейки матки менее 25 мм имеет ограниченную клиническую пользу, так как с 28–30 недель беременности начинается физиологическое укорочение шейки матки. В данном сроке длина шейки матки, равная 25 мм, соответствует 50-му перцентилю [4].

«Короткой» шейка матки может быть как результат особенностей ее анатомического строения, связанного с врожденными аномалиями, последствий хирургических вмешательств на шейке матки (конизация, трахелэктомия), укорочения вследствие повышения тонуса миометрия при угрожающих преждевременных родах и поздних абортках, а также являться признаком истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН). По определению Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG), ИЦН — это неспособность шейки матки сохранять беременность во втором триместре (18–26 недель) при отсутствии маточных сокращений [5–8].

Консервативная, хирургическая или комбинированная коррекция недостаточности шейки матки применяется только при истмико-цервикальной недостаточности или для ее профилактики у беременных с факторами риска данной патологии [2, 3, 7].

Унифицированный подход к лечению «короткой» шейки матки приводит к ошибочному выбору тактики ведения такой пациентки, а непонимание причин, повлекших за собой ее укорочение, не позволяет объективно оценить

необходимость коррекции и выбрать эффективный метод лечения, и как следствие — действие факторов, приведших к укорочению, продолжается, что в совокупности способствует невынашиванию.

Цель исследования

Выявить факторы риска, способствующие невынашиванию беременности, у женщин с коррегированной шейкой матки при одноплодной беременности.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 256 индивидуальных карт беременных и родильниц, историй родов женщин. У данной когорты пациенток при проведении влагалищного исследования выявлена «укороченная» или «короткая» шейка матки, что послужило поводом к проведению коррекции консервативным (пессарий, $n = 173$), хирургическим (серкляж, $n = 62$) либо комбинированным (серкляж и pessарий, $n = 21$) методами в разные сроки гестации. В исследование не включались пациентки с многоплодной беременностью, наличием хромосомной патологии плода, внутриутробной гибелью плода.

По результатам исхода беременности пациентки были разделены на следующие группы. В первую группу ($n = 48$) вошли женщины, беременность которых прервалась на сроке 126–258 дней гестации, вторую группу ($n = 208$) составили женщины, доносившие беременность до срока родов.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы «Ststistica», 8.0. Нормальность распределения количественных показателей определяли методом Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей. Различия между независимыми группами по количественному признаку определялись с помощью критерия Манна-Уитни (U) с поправкой Бонферони. Для определения различий по качественным признакам использовался двусторонний точный критерий Фишера (p). Множественный регрессионный анализ использовали для исследования связи бинарного признака с одним или несколькими количественными и (или) качественными признаками, результат представляли с указанием коэффициента регрессионного уравнения (β). Для получения значимых показателей количественных признаков использован метод построения ROC-кривых с расчетом площади под

кривой (AUC), определением чувствительности (Se) и специфичности (Sp) полученных моделей. Статистически значимыми считались различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 256 женщин, вошедших в исследование, диагноз: «Короткая» шейка матки» (25 мм и менее) методом трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии (ТВУЗИ) подтвердился только у 101 (39,4%) пациентки. Столь низкий процент

верификации «короткой» шейки матки подтверждает субъективность ее мануального исследования и необходимость подтверждения диагноза по данным трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии.

У женщин с коррегированной шейкой матки частота невынашивания беременности составила 18,8% (48 из 256). На рисунке 1 представлена частота встречаемости «короткой» шейки матки среди исследуемых женщин.

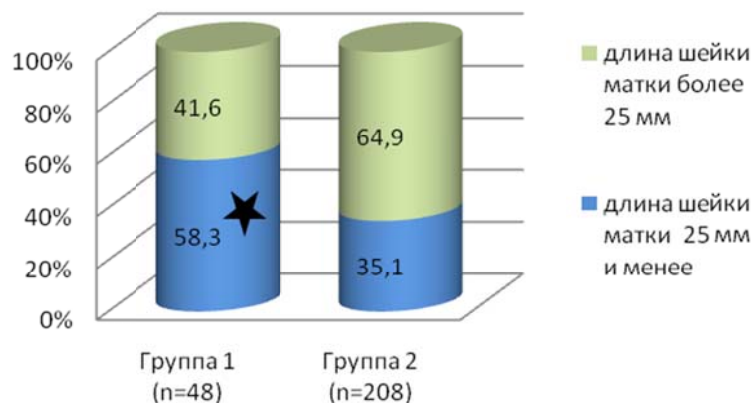


Рисунок 1 — Частота встречаемости «короткой» шейки матки в исследуемых группах.
* — Статистически значимое различие с группой 2

Учитывая, что у женщин с коррегированной шейкой матки, при длине более 25 мм по данным ТВУЗИ в 41,7 % (20 из 48) произошло прерывание беременности: самопроизвольный поздний выкидыш — 10 % (2 из 20) и спонтанные преждевременные роды — 90 % (18 из 20), следует предположить, что имеет место влияние других факторов, которые не поддаются коррекции серкляжем и (или) пессарием и в совокупности приводят к невынашиванию беременности.

С помощью анализа логистической регрессии установлено, что значение шейки матки по данным ТВУЗИ 25 мм и менее повышает вероятность невынашивания беременности ($\beta = 0,19$; OR = 2,6; 95 % CI 1,3–5,1; $p = 0,004$). «Короткая» шейка матки статистически чаще верифицируется в группе женщин с поздними

самопроизвольными абортами и спонтанными преждевременными родами, чем в группе срочных родов, но в структуре невынашивания данный фактор не является статистически значимым ($p > 0,05$).

При проведении ROC-анализа нами было получено пороговое значение длины шейки матки, равное 27 мм и менее, при котором у женщин происходили самопроизвольный поздний аборт или спонтанные преждевременные роды. Данный метод обладает низкой чувствительностью и специфичностью (Se = 50,0; Sp = 72,5; AUC = 0,614; 95 % CI = 0,552–0,674; $p = 0,007$), а предсказательная способность модели средняя. На рисунке 2 представлена прогностическая модель развития невынашивания беременности в зависимости от длины шейки матки.

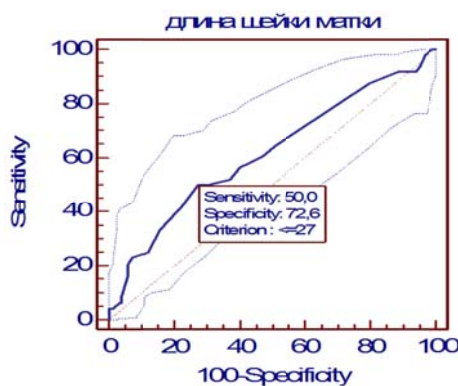


Рисунок 2 - Прогностическая модель развития невынашивания беременности в зависимости от длины шейки матки

Таким образом, прогноз развития самопроизвольных поздних аборт и спонтанных преждевременных родов на основании длины шейки матки, полученной только при однократном проведении трансвагинальной цервикометрии до ее коррекции, позволяет выявить риск наступления неблагоприятного исхода беременности, однако не позволяет верифицировать ту когорту пациенток, у которых действительно данное событие произойдет. Необходимо дальнейшее наблюдение за женщинами после кор-

рекции шейки матки с целью выявления нескорректированных или вновь возникших факторов, которые способствуют невынашиванию беременности в данной когорте пациенток.

Для поиска таких факторов нами проведен анализ множественной регрессии и выявлены значимые факторы риска невынашивания беременности. Коэффициент регрессии β показывает интенсивность их влияния на невынашивание беременности. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Анализ факторов риска невынашивания беременности у пациенток с коррегированной шейкой матки

Фактор	Коэффициент регрессии β	Уровень значимости P
Возраст	0,004	0,5
Рост	0,003	0,8
Вес до беременности	0,008	0,6
Вес во время родов	0,009	0,5
Паритет беременности	0,02	0,19
Паритет родов	0,03	0,37
Преждевременные роды в анамнезе	0,09	0,1
Ранние самопроизвольные аборт (до 12 недель беременности) в анамнезе	0,01	0,7
Самопроизвольные поздние аборт (16–22 недели) в анамнезе	0,16	0,06
Самопроизвольные поздние аборт и спонтанные преждевременные роды в анамнезе	0,11	0,038
Эктопия призматического эпителия	0,02	0,2
Конизация шейки матки	0,03	0,35
Срок коррекции шейки матки	0,007	0,12
Длина шейки матки на момент коррекции	0,19	0,004
Угрожающее прерывание беременности вне зависимости от срока	0,09	0,01
Угрожающее прерывание беременности в I триместре	0,01	0,7
Угрожающее прерывание беременности во II триместре	0,21	<0,001
Угрожающее прерывание беременности в III триместре	0,03	0,37
Вид коррекции шейки матки	0,06	0,08
Гормональное лечение до 20 недель	0,001	0,9
Гормональное лечение в связи с коррекцией	0,04	0,8

Данные множественного регрессионного анализа показали, что значимым фактором невынашивания беременности у женщин с коррегированной шейкой матки является наличие такого осложнения беременности, как угроза ее прерывания на любом сроке гестации ($\beta = 0,09$; $p = 0,01$). При этом наиболее значимым является наличие угрозы прерывания беременности во втором триместре ($\beta = 0,21$; $p < 0,001$), причем частота невынашивания беременности не зависит от количества рецидивов данного осложнения. Таким образом, сам факт наличия госпитализации во втором триместре беременности вне зависимости от причины является значимым фактором неблагоприятного исхода.

Также интересным представляется факт, что наличие в анамнезе однократных преждевременных родов, как и однократного самопроизволь-

ного позднего выкидыша не является предиктором невынашивания, однако наличие обоих этих осложнений в анамнезе является значимым фактором невынашивания ($\beta = 0,11$; $p = 0,038$).

В таблице 2 представлены данные о частоте невынашивания беременности у женщин с коррегированной шейкой матки при различных вариантах сочетания выявленных значимых факторов риска.

Большинство случаев невынашивания беременности у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе непосредственно связано с возникновением угрозы прерывания данной беременности во втором триместре, при этом длина шейки матки не имела значения. Таким образом, коррекция шейки матки любым методом не эффективна, если не скорректирована причина, повлекшая за собой повышение тонуса миометрия и на этом фоне укорочение шейки матки.

Таблица 2 — Частота невынашивания беременности у женщин с коррегированной шейкой матки при различных вариантах сочетания выявленных значимых факторов риска

СПА и СПР в анамнезе	Угрожающее прерывание беременности во II триместре	«Короткая» ш/матки по данным ТВУЗИ	1-я группа (n=48), абс.	2-я группа (n = 208), абс.	Всего случаев	Частота невынашивания, %
+	+	+	10	4	14	71,4
+	+	-	7	4	11	63,3
+	-	-	0	0	0	0
+	-	+	1	4	5	20
-	-	+	3	44	47	6,3
-	+	+	14	21	35	40
-	+	-	12	78	90	13,3
-	-	-	1	53	54	1,9

Примечание. «+» — наличие данного фактора; «-» — отсутствие данного фактора; СПА — самопроизвольный поздний аборт; СПР — спонтанные преждевременные роды

При отсутствии болевого синдрома и других жалоб, связанных с повышением тонуса миометрия, при наличии «короткой» шейки матки частота невынашивания составила 3,7 % (4 из 106). При этом коррекция «короткой» шейки матки даже при условии наличия в анамнезе самопроизвольных поздних абортов и спонтанных преждевременных родов является высокоэффективной.

Дифференцированный подход к лечению «короткой» шейки матки на основе ее комплексного обследования позволит не только снизить частоту репродуктивных потерь, но и выявить группу женщин, у которых риск невынашивания является повышенным, чтобы своевременно скорректировать их лечение и предотвратить неблагоприятный исход беременности.

Выводы

1. Однократно измеренная шейка матки до коррекции даже при наличии такого ультразвукового маркера, как «короткая» является предиктором самопроизвольного позднего выкидыша и преждевременных родов, однако предсказательная способность данного фактора средняя, с низкой чувствительностью и специфичностью (Se = 50,0; Sp = 72,5; AUC = 0,614; 95 % CI = 0,552–0,674; p = 0,007).

2. «Короткая» шейка матки — это ультразвуковой параметр, который показывает только длину шейки матки, он не указывает причинно-следственную связь самого укорочения. Отсутствие понимания механизмов укорочения шейки матки приводят к тому, что как консервативная, так и хирургическая коррекция и их комбинация используется не по показаниям. В связи с этим коррекция оказывается неэффективной.

3. Отсутствие динамического ТВУЗИ-контроля за коррегированной шейкой матки не поз-

воляет объективно оценить изменения ее состояние и, как следствие, своевременно диагностировать нарастание отрицательной динамики.

4. Необходимо создание шкалы стратификации риска у женщин с коррегированной шейкой матки, для определения вероятности невынашивания беременности на основании оценки комплекса клинических и инструментально-лабораторных показателей, которые влияют на исход беременности. Так как у женщин с коррегированной шейкой матки для оценки прогноза прерывания беременности недостаточно только выявить факторы риска невынашивания беременности, особое значение имеет вклад каждого фактора в процесс потери беременности, а также их сочетанный вклад в развитие невынашивания беременности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лукьянова, Е. А. Истмико-цервикальная недостаточность: взгляд на проблему / Е. А. Лукьянова // Охрана материнства и детства: Рецензируемый науч.-практич. мед. журнал. — 2010. — № 1. — С. 73-77.
2. Arabin, B. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future / B. Arabin, Z. Alfirevic // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol. 42. № 2. — P. 390-399.
3. Хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности / С. В. Борисюк [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. — 2015. — Т. 3, № 2. — С. 67-71.
4. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery / J. D. Iams // The New England Journal of Medicine. — 1996. — Vol. 334, № 9. — P. 567-572.
5. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial / M. Goya [et al.] // Lancet. — 2012. — Vol. 379. — P. 1800-1806.
6. Cerclage Pessary for Preventing Preterm Birth in Women with a Singleton Pregnancy and a Short Cervix at 20 to 24 Weeks: A Randomized Controlled Trial / S. Hui [et al.] // American Journal of Perinatology. — 2013. — Vol. 30, № 4. — P. 283-288.
7. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth / K. H. Nicolaides [et al.] // The New England Journal of Medicine. — 2016. — Vol. 374. — P. 1044-1052.
8. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth / V. Berghella [et al.] // Obstet Gynecol. — 2007. — Vol. 110, № 2. — P. 311-317.

Поступила 20.09.2017

УДК 618.14-002:618.174:616-007.475-036-053.87-089
ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ МАТКИ
НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛСОДЕРЖАЩЕЙ ВНУТРИМАТОЧНОЙ
СИСТЕМЫ И ГИСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПИЧЕСКОЙ АБЛАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Т. С. Дивакова¹, А. С. Подгорная²

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет, г. Витебск,

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

Цель: повысить эффективность лечения эндометриоза матки, осложненного маточными кровотечениями, на основе дифференцированного применения гистерорезектоскопической абляции эндометрия, левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона.

Материал и методы. В исследование были включены 93 женщины с эндометриозом матки, осложненным маточными кровотечениями, которым проведено лечение на основе использования левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы (31 женщина), гистерорезектоскопической абляции эндометрия (29 женщин) и комбинации этих методов лечения (33 женщины). Группу контроля составили 23 женщины без генитальной патологии. Проанализированы исходы лечения в подгруппах на основе изучения клинических, антропометрических, сонографических, лабораторных, иммуноферментных, эндоскопических, иммуногистохимических, морфологических, морфометрических параметров.

Результаты. Левоноргестрелсодержащая внутриматочная система является эффективной (в 87,1 % случаев) системой для лечения пациенток с аденомиозом, размер матки которых не превышает 250 тыс. мм³, обладает основным локальным и минимизированным системным действием. В устранении маточных кровотечений она сопоставима с гистерорезектоскопической абляцией эндометрия, эффективность которой составила 82,76 %. При размерах матки от 150 до 250 тыс. мм³ следует предпочесть комбинированное лечение (гистероскопическая абляция эндометрия и левоноргестрелсодержащая внутриматочная система, эффективность — 100 %), использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. В отдаленные сроки наблюдения (1–5,3 года) эффективность лечения с использованием левоноргестрелсодержащей системы составила 80,65 %, с применением комбинированного лечения — 100 %, с использованием гистерорезектоскопической абляции эндометрия — 72,41 %.

Заключение. Индивидуализированное использование левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы, гистерорезектоскопической абляции эндометрия, комбинации этих лечебных опций, а также агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении осложненного меноррагией аденомиоза матки и его сочетания с другими пролиферативными заболеваниями эндометрия и миометрия показало их высокую эффективность и целесообразность.

Ключевые слова: аденомиоз, эндометриоз матки, обильные менструации, левоноргестрелсодержащая внутриматочная система, абляция эндометрия, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.

INDIVIDUALIZATION OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS
OF THE UTERUS BASED ON THE USE OF LEVONORGESTREL-CONTAINING
INTRAUTERINE SYSTEM AND HYSTERORESECTOSCOPIC ENDOMETRIAL ABLATION

T. S. Divakova¹, A. S. Podgornaya²

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk,

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

Objective: to increase the efficiency of the treatment of uterine endometriosis complicated by uterine bleeding, based on the differential application of hysteroresectoscopic endometrial ablation, a levonorgestrel-containing intrauterine system, and gonadotropin-releasing hormone agonists.

Material and methods: The study included 93 patients with uterine endometriosis complicated by uterine bleedings who were treated using the levonorgestrel-containing intrauterine system (31 patients), hysteroresectoscopic endometrial ablation (29 patients), and the combination of these methods (33 patients). The control group consisted of 23 patients without genital pathology. The treatment outcomes for the subgroups were analyzed based on studying clinical, anthropometric, sonographic, laboratory, immune-enzyme, endoscopic, immunohistochemical, morphological, and morphometrical parameters.

Results. The levonorgestrel-containing intrauterine system is efficient (in 87.1 % cases) for the treatment of patients with adenomyosis in cases when the size of the uterus does not exceed 250000 mm³, and possesses the main local and minimal systemic effect. It is comparable to hysteroresectoscopic endometrial ablation, whose efficiency in the elimination of uterine bleedings is 82.76 %. If the size of the uterus ranges from 150000 to 250000 mm³, the combined treatment strategy should be preferred (hysteroresectoscopic endometrial ablation, and the levonorgestrel-containing intrauterine system), which had 100 % efficiency in the corresponding group, and gonadotropin-releasing hormone agonists should be used. In the long-term follow-up study (1–5.3 years), the efficiency of the treatment with the use of the levonorgestrel-containing intrauterine system was 80.65 %, in the combined treatment — 100 %, in hysteroresectoscopic endometrial ablation — 72.41 %.

Conclusion. The individualized use of the levonorgestrel-containing intrauterine system, hysteroscopic endometrial ablation, the combination of these two treatment options as well as the application gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of adenomyosis complicated by menorrhagia and other proliferative diseases of the endometrium and myometrium showed their high efficiency and reasonability.

Key words: adenomyosis, heavy menstrual bleeding, levonorgestrel-containing intrauterine system, endometrial ablation, gonadotropin-releasing hormone agonists.

Введение

Генитальный эндометриоз признан ведущими исследователями как самое распространенное и тяжелое гинекологическое заболевание у женщин, отрицательно сказывающееся на общем состоянии, работоспособности и качестве жизни пациенток [3, 4, 5]. Он поражает 5–12 % женской популяции. В структуре генитального эндометриоза особое место отводится аденомиозу, частота встречаемости которого достигает 70–90 % среди всех случаев заболевания [6–9]. В ряде исследований имеются данные о 25–30 % распространенности заболевания, основывающиеся на заключениях постгистерэктомических аутопсий. Около 20 % случаев аденомиоза приходится на женщин в возрасте до 40 лет, оставшиеся 80 % диагностируют в позднем репродуктивном возрасте [10, 11]. По данным нескольких источников, авторы которых использовали разные методологические подходы, эндометриозом страдают приблизительно 5,5 млн женщин в США и 16 млн женщин в Европе [1, 2]. Тяжесть течения аденомиоза основывается на непрекращающихся маточных кровотечениях, анемизации, выраженном болевом синдроме, что значительно ухудшает качество жизни пациенток и является причиной радикального хирургического вмешательства.

Цель работы

Повысить эффективность лечения эндометриоза матки, осложненного маточными кровотечениями, на основе дифференцированного применения гистерорезектоскопической абляции эндометрия, левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы и агонистов гонадотропин-рилизинг гормона.

Материалы и методы

В соответствии с целью исследования у 93 женщин с аденомиозом, осложненным маточными кровотечениями, применены минимально инвазивные методы лечения (введение левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС), гистерорезектоскопическая абляция эндометрия) и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (агонисты Гн-РГ). Сформированы три подгруппы: 1-я подгруппа — 31 женщина, которым после выполнения диагностической гистероскопии и дифференцированного кюретажа полости матки и цервикального канала в полость матки была введена ЛНГ-ВМС; 2-я подгруппа — 33 пациентки, которым после выполнения диагностической гистероскопии и

дифференцированного кюретажа полости матки и цервикального канала выполнена абляция (петлевая резекция) эндометрия в технике первого поколения под прямым визуальным контролем с последующим введением в полость матки ЛНГ-ВМС; 3-я подгруппа — 29 пациенток, которым после выполнения диагностической гистероскопии и дифференцированного кюретажа полости матки и цервикального канала выполнена абляция (петлевая резекция) эндометрия под прямым визуальным контролем в технике первого поколения. Контрольную группу составили 23 пациентки, сопоставимые по возрасту с основной группой. Возраст пациенток составил в 1-й подгруппе $46,71 \pm 2,88$ года, во 2-й — $48,37 \pm 4,01$ года, в 3-й — $48,20 \pm 3,99$ года, в контрольной группе — $47,13 \pm 3,02$ года, статистически значимых различий между группами установлено не было ($p > 0,05$).

Всем женщинам проведено клиническое обследование, антропометрия, ультразвуковое исследование органов малого таза, клинический и биохимический анализы крови, гормональный профиль, было выполнено гистероскопическое вмешательство в объеме, соответствующем клинической подгруппе. Материал, полученный при хирургическом вмешательстве, был подвергнут морфологическому, морфометрическому и иммуногистохимическому исследованию.

Сроки наблюдения за пациентами составили: 1–5,3 года. Статистическая обработка клинического материала проводилась при помощи пакета статистических программ «Statistica», 8.0 и электронных таблиц MS Excel, 2003. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Принимая во внимание, что распределение количественных признаков не отличалось от нормального, описательная статистика включала вычисление среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость пары выборочных средних оценивалась по t-критерию Стьюдента. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовался точный критерий Фишера. За уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая эффективность проведенного лечения через 12 месяцев наблюдения представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели клинической эффективности проведенного лечения через 12 месяцев

Характеристика менструального цикла	Подгруппы		
	1-я (n = 31)	2-я (n = 33)	3-я (n = 29)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Аменорея	11 (35,48)	31 (93,94)	10 (34,48)
p	$p_{1,2} < 0,001; p_{1,3} = 0,575; p_{3,2} < 0,001$		
Гипоменорея	8 (25,81)	2 (6,06)	8 (27,59)
p	$p_{1,2} = 0,062; p_{1,3} = 0,564; p_{3,2} = 0,051$		
Эуменорея	2 (6,45)	—	6 (20,69)
p	$p_{1,2} = 0,246; p_{1,3} = 0,149; p_{3,2} = 0,015$		
Гиперменорея	4 (12,90)	—	5 (17,24)
p	$p_{1,2} = 0,064; p_{1,3} = 0,481; p_{3,2} = 0,028$		
Ациклические кровотечения	6 (19,36)	—	—
p	$p_{1,2} = 0,017; p_{1,3} = 0,025$		

Как видно из данных таблицы 1, к двенадцатому месяцу наблюдения во 2-й подгруппе аменорея была у 93,94 % пациенток, гипоменорея — у 6,06 % женщин, то есть эффект от проведенного лечения составил 100 %. Положительный результат с характеристикой цикла как аменорея, гипоменорея, эуменорея и наличие ациклических кровянистых выделений отмечен у 87,3 % пациенток 1-й подгруппы. За весь период наблюдения кровотечения возобновились у 4 (12,9 %) пациенток, у 3 из них в период с шестого по двенадцатый месяц. В 3-й подгруппе клиническая эффективность лече-

ния, то есть отсутствие меноррагий составила 82,76 %. Возобновление меноррагий имело место у 5 (17,24 %) пациенток.

В подгруппах 1 и 3 мы получили возобновление меноррагий или метроррагий у 9 пациенток. При этом у всех этих женщин, исходный объем матки превышал 150 тыс. мм³. Были проанализировали клинические исходы (наличие меноррагии или метроррагии) у всех женщин с объемом матки >150 тыс. мм³, для чего был применен статистический анализ по χ^2 (таблица 2). Знаком «+» мы обозначили наличие кровотечения, знаком «-» — его отсутствие [12].

Таблица 2 — Меноррагия у пациентов с объемом матки от 150 до 250 тыс. мм³

Подгруппа					
1-я (n=31)		2-я (n=33)		3-я (n = 29)	
абсолютное число/%		абсолютное число/%		абсолютное число/%	
+	-	+	-	+	-
4 (50)	4 (50)	0 (0)	9 (100)	5 (55,5)	4 (45,5)
$p_{1,3}=0,029; p_{2,3}=0,015; p_{1,3}=0,601$					

Всем пациенткам, у которых в качестве лечебной опции использовалась ЛНГ-ВМС, было предложено выполнить гистерорезектоскопическую абляцию эндометрия с повторным введением устройства. Из 4 женщин на предложение согласились 2 пациентки, им было выполнено гистероскопическое вмешательство и введена ЛНГ-ВМС. Остальные 2 женщины подверглись радикальному хирургическому вмешательству. У 2 пациенток, которым было выполнено комбинированное лечение, менструации отсутствуют в течение 3 лет наблюдения. В 3-й подгруппе 1 пациентке выполнена реабляция, 4 женщинам проведено радикальное лечение, поскольку из-за развившегося синдрома Ашермана 3-й степени идентифицировать полость матки и попасть в нее не представилось возможным.

Таким образом, из 93 пациенток после 12 месяцев наблюдения в группе остались 74 жен-

щины с эндометриозом матки и его сочетанием с пролиферативной доброкачественной патологией эндометрия и миометрия, осложненного маточными кровотечениями, пролеченных на основе использования ЛНГ-ВМС и гистерорезектоскопической абляции эндометрия. Несмотря на высокую эффективность лечения вышеперечисленными мини-инвазивными методами последующее наблюдение этих пациентов в отдаленные сроки (2–5,3 года) показало наличие состояний, исключающих возможность отнести всех женщин основной группы в категорию «полный» эффект лечения. В связи с этим возникла необходимость разработки индивидуализированного подхода к лечению за счет комбинации двух методов, совместного использования с агонистами Гн-РГ, повторно применения ЛНГ-ВМС.

Так, было установлено, что в 1-й подгруппе из 27 женщин в сроки наблюдения от 1 до

5,3 года в большинстве случаев (92,6 %) имел место «полный» эффект лечения. Аменорея зафиксирована у 15 (55,6 %) женщин, гипоме-норея — у 3 (11,1 %) и эуменорея — у 6 (22,2 %). У 2 (7,4 %) пациенток произошла экспульсия левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы на фоне возобновившейся регулярной менструации. Анализ уровня гонадотропных гормонов гипофиза показал, что из 15 женщин с аменореей у 11 показатели ФСГ и ЛГ находились в референтных значениях, характерных для менопаузы, а именно ФСГ $>25,8$ мМЕ/мл, а ЛГ $>7,7$ мМЕ/мл. Кроме этого аменорея у женщин с содержанием в крови гонадотропных гормонов, соответствующим таковым для менструирующих женщин позднего репродуктивного возраста, имела место в 6 случаях. Принимая во внимание тот факт, что у 5 пациенток на фоне ЛНГ-ВМС аменорея через 3,4–5,1 года сменилась эуменореей с последующей тенденцией к нарастанию объема менструальных выделений, было принято решение о замене системы на новую. Амбулаторно в асептических условиях ЛНГ-ВМС была извлечена из матки без затруднений и тут же введена новая. Последующее наблюдение показало состояние «полного» клинического эффекта, кровотечения или кровомазание отсутствовали. По-видимому, возобновление и нарастание объема менструальных выделений у этих женщин связано, с одной стороны, со снижением концентрации прогестерона в резервуаре системы и меньшим его поступлением через мембрану, с другой — с повышением активности функционирования очагов эндометриоза в матке. Замена системы на новую привела к восстановлению локальной концентрации прогестерона с формированием атрофии эндометрия и снижению активности очагов эндометриоза.

Женщинам, у которых произошла экспульсия ЛНГ-ВМС на фоне усиления менструаций, было проведено лечение, включавшее

назначение агонистов Гн-РГ по 3,75 мг 1 раз в 28 дней, всего 3 инъекции с целью формирования аменореи, атрофии эндометрия, уменьшения размеров полости матки и создания благоприятных условий для выполнения абляции эндометрия с последующим введением ЛНГ-ВМС. Назначение агонистов Гн-РГ позволило, по данным сонографии и гистероскопии, не только уменьшить размеры матки, но и снизить проявления деформации ее полости за счет уменьшения узловой формы аденомиоза. При этом процедура гистерорезектоскопической абляции была выполнена в адекватном объеме с хорошей визуализацией стенок матки. Одновременно после завершения абляции была введена ЛНГ-ВМС в полость матки.

Принимая во внимание «полный» эффект от вышеизложенного лечения, по аналогичной схеме мы пролечили еще 6 пациенток с объемом матки от 150 до 250 тыс. мм³. Причем у 4 женщин применили агонисты Гн-РГ + абляцию эндометрия + ЛНГ-ВМС, у — 2 использовали только агонисты Гн-РГ ЛНГ-ВМС. Наблюдение за пациентками в течение 3 лет показало наличие «полного» клинического эффекта. Ни в одном случае не была зафиксирована экспульсия внутриматочной системы. Таким образом, комбинирование агонистов Гн-РГ с гистероскопической абляцией эндометрия и ЛНГ-ВМС оказалось эффективным при узловой форме аденомиоза и наибольших размерах матки.

Анализ отдаленных результатов лечения во 2-й подгруппе, в котором использовали одномоментную абляцию эндометрия и введение ЛНГ-ВМС, показал следующее: все пациентки имели гипо- или аменорею. У 15 (45,5 %) пациенток показатели ФСГ и ЛГ крови имели характерные для менопаузы значения. На рисунке 1 представлено расположение ЛНГ-ВМС после абляции эндометрия через шесть месяцев и введения системы в полость матки.



Рисунок 1 — ЛНГ-ВМС в полости матки через шесть месяцев после абляции эндометрия и введения системы в полость матки. Полость матки в виде узкого тоннеля с установленной системой

Таким образом, сочетанный подход к лечению привел к наилучшим результатам.

В 3-й подгруппе, где применяли гистерорезектоскопическую абляцию эндометрия, аменорея с формированием менопаузы (данные содержания в крови ФСГ и ЛГ) имела место у 13 (54,16 %) пациенток. Клиническая эффективность проведенного лечения у 8 пациенток, содержание ФСГ и ЛГ в крови которых соответствовали значениям у менструирующих женщин, была расценена как «полная»: у 5 пациенток констатируется гипо- или аменорея, у 3 —

эуменорея. В то же время меноррагия возобновилась у 3 пациенток. В 1 случае была выполнена гистерорезектоскопическая реабляция эндометрия. У 2 оставшихся женщин попытка реабляции не удалась из-за выраженных рубцово-спаечных процессов в полости матки (синдром Ашермана 3-й степени). Одной из них в сформированный тоннель под контролем гистероскопии в полость матки была введена ЛНГ-ВМС (рисунок 2). Вторая пациентка была подвергнута радикальной операции в объеме гистерэктомии с маточными трубами и яичниками.

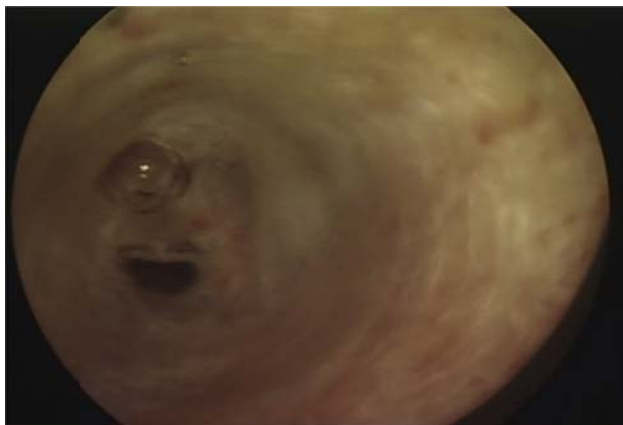


Рисунок 2 — Синдром Ашермана 3-й степени после абляции эндометрия (визуализирован тоннель, сформированный расширителем Гегара)

Заключение

Проведенное нами исследование по оценке эффективности мини-инвазивных методов лечения меноррагий при эндометриозе матки, сочетающимся с другими пролиферативными заболеваниями эндометрия и миометрия, показало их высокую эффективность и целесообразность.

Выводы

1. Поскольку ЛНГ-ВМС является высокоэффективной системой, не сопровождается развитием грубых синехиальных сращений и деформацией полости матки, является амбулаторной процедурой и не требует дорогостоящего оборудования, то, соответственно, устройство должно рассматриваться как средство первой линии для лечения пациенток перименопаузального возраста с меноррагиями, ассоциированными с аденомиозом, и его сочетанными с лейомиомой матки, гиперплазией эндометрия и полипами тела матки формами, размер матки которых не превышает 150 тыс. мм³, обладающее основным локальным и минимизированным системным действием.

2. ЛНГ-ВМС по клинической эффективности сопоставима с абляцией эндометрия, выполненной в технике первого поколения (петлевая резекция) у пациенток с меноррагиями, ассоциированными с аденомиозом, и его сочетанными с лейомиомой матки, гиперплазией

эндометрия и полипами тела матки формами и размером матки до 150 тыс. мм³, и потому является предпочтительным методом лечения.

3. С целью купирования геморрагического синдрома, уменьшения размеров матки, уменьшения деформации полости матки, обусловленного узловой и диффузной формами аденомиоза, облегчения проведения процедуры целесообразно до проведения процедуры абляции использование аналогов гонадотропных гормонов (2–3 инъекции).

4. При достижении клинического эффекта, а именно устранении болевого и геморрагического синдрома на фоне использования ЛНГ-ВМС и возобновлении менструации до истечения срока ее использования необходимо провести замену системы на новую.

5. Введенная в полость матки система не препятствует в отдаленные сроки наблюдения осуществлению контрольной гистероскопии и (или) пайпель-биопсии эндометрия, что затруднительно или технически невыполнимо после проведенной абляции эндометрия.

6. Для пациенток с меноррагиями, ассоциированными с аденомиозом, и его сочетанными с лейомиомой матки, гиперплазией эндометрия и полипами тела матки формами, размер матки которых находится в диапазоне 150–250 тыс. мм³, методом выбора является лече-

ние на основе одновременного использования гистерорезектоскопической абляции эндометрия и ЛНГ-ВМС, применение агонистов Гн-РГ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Taylor, M. M. Endometriosis — a missed malady / M. M. Taylor // AORN J. — 2003. — Vol. 77, № 2. — P. 297–313.
2. Mueck, O. A. Dienogest: an oral progestogen for the treatment of endometriosis / O. A. Mueck // Expert Rev. Obstet. Gynecol. — 2011. — Vol. 6, № 1. — P. 5–15.
3. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study / K. E. Nnoaham [et al.] // Fertil. Steril. — 2012. — Vol. 98, № 3. — P. 692–701.
4. Frackiewicz, E. J. Diagnosis and treatment of endometriosis / E. J. Frackiewicz, V. Zarotsky // Expert Opin. Pharmacother. — 2003. — Vol. 4, № 1. — P. 67–82.
5. Дамиров, М. М. Клинико-морфологическое сравнение ультразвуковых критериев аденомиоза / М. М. Дамиров // Акушерство и гинекология. — 1994. — № 2. — С. 40–43.
6. Баскаков, В. П. Эндометриозная болезнь / В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. Ф. Кира. — СПб., 2002. — 452 с.
7. Железнов, Б. И. Генитальный эндометриоз / Б. И. Железнов, А. Н. Стрижаков. — М., 1985. — 160 с.
8. Стрижаков, А. Н. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов. — М.: Медицина, 1996. — 330 с.
9. Barbieri, R. L. Comparison of the pharmacology of nafarelin and danazol / R. L. Barbieri // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 162, № 2. — P. 581–585.
10. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment / A. Pontis [et al.] // Gynecol. Endocrinol. — 2016. — Vol. 32, № 9. — P. 696–700.
11. Sexual Function in women with deep endometriosis: correlation with quality of life, intensity of pain, depression, anxiety and body image / I. Melis [et al.] // Intern. J. Sex. Health. — 2015. — Vol. 27. — P. 175–185.
12. Подгорная, А. С. Эффективность левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы и гистерорезектоскопической абляции эндометрия в лечении аденомиоза / А. С. Подгорная // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. — 2017. — № 1 (17). — С. 154–162.

Поступила 13.11.2017

УДК 616.441:611.018.24

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ХАРАКТЕРА ЛИМФОИДНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ТИРЕОПАТОЛОГИИ

К. М. Бутолина¹, С. А. Ляликов¹, В. А. Басинский¹,
Т. Т. Штабинская¹, В. С. Алексинский¹, А. Маршалэк²

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Университет им. Н. Коперника, Торунь, Польша

Цель: дать характеристику фенотипа лимфоцитов в лимфоидных инфильтратах при разных формах тиреопатологии.

Материалы и методы. Исследован операционный материал 112 пациентов с заболеваниями щитовидной железы. Проведено иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител к антигенам CD3, CD4, CD1α, CD23, CD25, CD8 и TGF-β.

Результаты. Дана количественная оценка субпопуляций лимфоцитов в лимфоидных инфильтратах в ткани щитовидной железы при тиреотоксическом зобе, аутоиммунном тиреоидите, узловом эутиреоидном зобе и раке щитовидной железы.

Ключевые слова: тиреотоксический зоб, аутоиммунный тиреоидит, узловый эутиреоидный зоб, рак щитовидной железы, лимфоидная инфильтрация, иммуногистохимия.

THE IMMUNOHISTOCHEMICAL ASSESSMENT OF THE CHARACTER OF LYMPHOID INFILTRATION IN VARIOUS FORMS OF THYROID PATHOLOGY

K. M. Butolina¹, S. A. Lyalikov¹, V. A. Basinsky¹,
T. T. Shtabinskaya¹, V. S. Aleksinsky¹, A. Marshalek²

¹Grodno State Medical University

²Nicolaus Copernicus University, Torun, Poland

Objective: to characterize the phenotype of lymphocytes in lymphoid infiltrates in various forms of thyroid pathology.

Material and methods. The operating material of 112 cases of thyroid diseases has been studied. The immunohistochemical examination using monoclonal antibodies to the antigens CD3, CD4, CD1α, CD23, CD25, CD8 and TGF-β has been conducted.

Results. The quantitative assessment of lymphocyte subpopulations in lymphoid infiltrates in the tissue of the thyroid gland in thyrotoxic goiter, autoimmune thyroiditis, nodular euthyroid goiter, and thyroid cancer has been given.

Key words: thyrotoxic goiter, autoimmune thyroiditis, nodular euthyroid goiter, thyroid cancer, lymphoid infiltration, immunohistochemistry.

Введение

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ), по данным мировой статистики, встречаются

практически у 30 % населения планеты. При этом прирост числа заболеваний ЩЖ в мире составляет 5 % в год. Наиболее распростра-

ненными являются диффузный зоб, узловые образования и аутоиммунная патология. Данная ситуация сохраняется и в Республике Беларусь. За последние 15 лет первичная заболеваемость первичным гипотиреозом выросла в 4,5 раза, а диффузным токсическим зобом (ДТЗ) — в 1,5 раза [1]. Число ежегодно регистрируемых случаев заболевания раком щитовидной железы (РЩЖ) в РБ с 2001 по 2010 гг. увеличилось в 1,1 раза. В 2010 г. стандартизованный показатель заболеваемости РЩЖ составил 12,3 на 100 тыс. населения [2].

Основным характерным морфологическим проявлением аутоиммунных процессов в ЩЖ, которые связаны с нарушением иммунологической толерантности к тиреоидным аутоантигенам, является лимфоплазмочитарная инфильтрация стромы с формированием лимфоидных фолликулов. До настоящего времени из-за многообразия гистологических форм морфологическая дифференциальная диагностика и морфогенез аутоиммунных процессов остаются недостаточно изученными. Остается спорным вопрос о связи болезни Грейвса и тиреоидита Хашимото, а также очагового и аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Патогенетическая связь болезни Грейвса и тиреоидита Хашимото не подтверждена. Вместе с тем некоторые авторы указывают на возникновение АИТ спустя 10–15 лет после лечения ДТЗ и подчеркивают важную роль недостаточности регуляторных Т-клеток в расширении спектра аутоантител: появлении аутоантител не только к ТТГ-рецептору, но и к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину [3, 4]. Появление мелких и более крупных очаговых лимфоплазмочитарных инфильтратов с лимфоидными фолликулами с центрами размножения в ткани практически неизменной ЩЖ, а также на фоне эутиреоидного зоба, токсического узлового и диффузного зоба или РЩЖ относят к очаговому тиреоидиту, и многие авторы считают его ранней стадией АИТ. Однако другие исследователи указывают на отсутствие связи очагового тиреоидита с тиреоидитом Хашимото [5, 6, 7].

Иммунная реакция организма на опухолевые специфические антигены определяет микроокружение опухоли и играет решающую роль в регуляции канцерогенеза и прогрессии рака [8]. Лимфоидная инфильтрация в ЩЖ при злокачественных опухолях может отражать реакцию окружающей ткани на неопластический рост, а также свидетельствовать о сочетании новообразования и АИТ [9]. Скопления лимфоцитов часто встречаются как в окружающей опухоль ткани ЩЖ, так и в строме самой опухоли. Частота злокачественных новообразований в ЩЖ считается выше, если был сопутствующий АИТ. Связь между РЩЖ и тиреоидитом

Хашимото уже давно признана, хотя точное соотношение между этими двумя заболеваниями остается предметом дискуссий [10, 11, 12].

Изучение клеточного состава лимфоидных инфильтратов и фенотипа субпопуляций лимфоцитов в ткани щитовидной железы при опухолевых и аутоиммунных процессах может быть использовано при проведении дифференциальной диагностики различных форм тиреопатологии и оценке их прогноза.

Цель исследования

Дать характеристику фенотипа лимфоцитов в лимфоидных инфильтратах при разных формах тиреопатологии.

Материалы и методы

В исследовании использовался архивный гистологический материал 112 пациентов с заболеваниями ЩЖ. Было изучено 25 случаев ДТЗ, 32 случая РЩЖ, 26 случаев АИТ и 29 случаев эутиреоидного узлового зоба (ЭУЗ). Во всех наблюдениях пациентами были женщины в возрасте от 17 до 80 лет, прооперированные в разные годы в Гродненской областной клинической больнице. Средний возраст пациенток в группе АИТ составил $51 \pm 12,9$ года, в группе ЭУЗ — $53,9 \pm 11,9$ года, в группе ДТЗ — $45,9 \pm 10,8$ года и в группе РЩЖ — $48,1 \pm 13,5$ года. Критерием отбора материала послужила выраженная лимфоидная инфильтрация ткани ЩЖ в гистологических препаратах. На серийных парафиновых срезах было выполнено иммуногистохимическое исследование с использованием мышинных моноклональных антител к антигенам CD3, CD4, CD1 α , CD23, CD25, CD8 и TGF- β (фирма «Dako», Дания). Из парафиновых блоков готовились срезы толщиной 3 мкм и переносились на предметные стекла ultra frost+. Срезы высушивались 18 часов при комнатной температуре в вертикальном положении и помещались на 30 минут в термостат при температуре 60 °С. После этого проводилась депарафинация в ксилоле (в батарее из 3 емкостей по 3 минуты в каждой) и обработка в спирте (в батарее из 3 емкостей спиртов в нисходящей крепости по 3 минуты). Далее предметные стекла со срезами помещались в цитратный буфер pH 6.0 и ставились на 30 минут на водяную баню при температуре 98 °С. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы обрабатывались 3 % перекисью водорода в течение 5 минут. Затем наносились первичные антитела в разведении 1:50 и срезы инкубировались в течение 30 минут при комнатной температуре. В качестве вторичных антител и пероксидазного комплекса использовали стандартный набор EnVision (фирма «Dako», Дания). Для визуализации реакции применяли раствор диаминобензидина (DAB) (фирма «Dako», Дания), которым срезы обрабатыва-

лись в течение 10 минут. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера и заключали в полистирол под покровное стекло. Контрольный срез оставляли без первой инкубации. Позитивным критерием оценки реакции с антителами считали светло-коричневое и коричневое мембранное окрашивание лимфоцитов, а для маркера TGF β — также цитоплазматическое окрашивание тиреоидных клеток.

Для количественной оценки результатов иммуногистохимической реакции микропрепараты фотографировались при помощи микроскопа «Leica» и цифровой камеры «Leica» 425C с использованием объектива $\times 20$ с разрешением 1600×1200 пикселей в 7 непрерывающихся полях зрения.

Для интерпретации результатов в среде компьютерной программы «MashaCV» (свидетельство о регистрации № 452, 12.11.2012, РБ) определялся показатель «позитивность» — отношение коричневых пикселей к общему их числу. Для каждого случая рассчитывалось среднее значение позитивности всех изображений. Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica», 10.0 (SNAXAR207F394425FA-Q). При попарном сравнении показателей использовали тест Краскела-Уоллиса (так как количество групп превышало 2). Связь между переменными оценивали с помощью корреляционного анализа по методу Спирмена. Различия/связи считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Так как распределение ряда показателей отличалось от нормального, представление признака приводилось в формате Me (LQ; UQ), где Me — медиана, а LQ и UQ — нижний и верхний квартили соответственно.

Результаты и обсуждение

При микроскопическом исследовании гистологических препаратов в ткани ЩЖ при АИТ отмечалась выраженная очаговая и диффузная лимфоидная инфильтрация с лимфоидными фолликулами во всех наблюдениях. Лимфоидная инфильтрация при ДТЗ характеризовалась крупноочаговыми скоплениями лимфоидных клеток с формированием в 15 (60 %) случаях лимфоидных фолликулов. Лимфоидные инфильтраты при ЭУЗ располагались в краевых участках узлов и в окружающей узлы сдавленной и разделенной фиброзными волокнами ткани ЩЖ. В 21 (72,4 %) наблюдении ЭУЗ в лимфоидных инфильтратах имелись лимфоидные фолликулы со светлыми центрами. Во всех наблюдениях РЩЖ лимфоидная инфильтрация была выраженной и локализовалась в ткани ЩЖ, окружающей опухоль. В строге рака определялись диффузно разбросанные единичные лимфоциты, а также мелко- и крупноочаговые скопления лимфоидных кле-

ток. Лимфоидные фолликулы выявлялись как в опухоли, так и в окружающей опухоль ткани ЩЖ и формировались в 27 (84,4 %) случаях.

Количественная оценка содержания различных лимфоцитов в лимфоидных инфильтратах показала преобладание во всех группах тиреопатологии лимфоцитов, несущих молекулу CD3 (таблица 1). Количество общих Т-лимфоцитов в лимфоидных инфильтратах было значимо больше при АИТ, чем при ДТЗ, ЭУЗ и РЩЖ. Медианы позитивности данного маркера в группах ДТЗ, ЭУЗ и РЩЖ не различались.

Анализ экспрессии молекулы CD23 показал, что количество В-лимфоцитов было выше при аутоиммунной патологии ЩЖ. Имелось статистически значимое различие количества CD23+-клеток в группах АИТ и РЩЖ, АИТ и ЭУЗ, а также ДТЗ и РЩЖ. Между АИТ и ДТЗ, РЩЖ и ЭУЗ, ДТЗ и ЭУЗ различия в экспрессии маркера CD23 отсутствовали ($p > 0,05$).

Схожая картина отмечалась при оценке позитивности маркеров субпопуляций Т-лимфоцитов — CD4+ и CD8+-клеток. В частности, количество CD4+-лимфоцитов было статистически значимо более высоким при АИТ по сравнению с РЩЖ и ЭУЗ, а также при ДТЗ по сравнению с ЭУЗ и РЩЖ. Не имелось различий в уровне экспрессии маркера Т-хелперов между АИТ и ДТЗ.

Содержание CD8+-лимфоцитов в ткани ЩЖ было значимо выше при АИТ, чем при ДТЗ и РЩЖ, а также при ЭУЗ по сравнению с ДТЗ. В группах АИТ и ЭУЗ, как и между ДТЗ и РЩЖ, количество CD8+-лимфоцитов не различалось.

Доля хелперов среди Т-лимфоцитов (отношение CD4/CD3) (рисунок 1а) и соотношение хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов (отношение CD4/CD8) при АИТ и ДТЗ были существенно выше по сравнению с РЩЖ и ЭУЗ (в этих случаях сравнений отношений CD4/CD3 — $p < 0,001$). При этом отношение CD4/CD3 в группах ДТЗ и АИТ, а также в группах РЩЖ и ЭУЗ не различалось. Доля цитотоксических лимфоцитов (отношение CD8/CD3) при ДТЗ была значимо ниже, чем в остальных группах (во всех случаях сравнений $p < 0,05$) (рисунок 1б).

Статистически значимо различалась в группах экспрессия антигена CD1a. Его позитивность, а также соотношение CD1a/CD3 в группе РЩЖ было значительно выше, чем при другой патологии ($p < 0,001$).

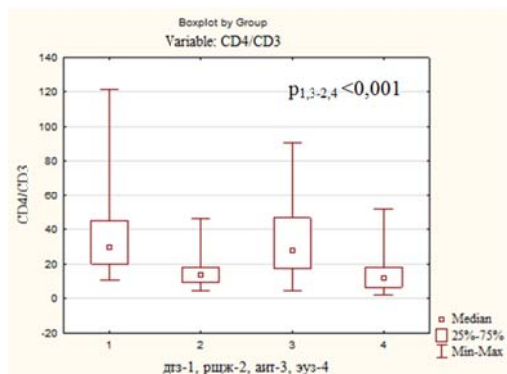
Интенсивность экспрессии CD25+-лимфоцитов в анализируемых группах не различалась, однако выявлены статистически значимые различия в соотношении позитивности CD25/CD4. Количество клеток с фенотипом CD25+ среди Т-хелперов при ЭУЗ было примерно в 5 раз больше, чем при АИТ и в 3 раза

больше по сравнению с ДТЗ. Значимые различия по величине отношения CD25/CD4 также

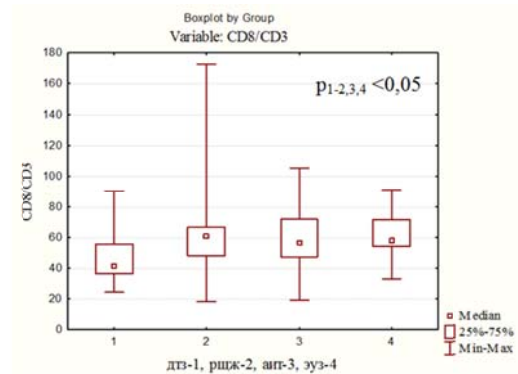
имелись между РЩЖ и АИТ: при РЩЖ данный показатель был выше примерно в 3,5 раза.

Таблица 1 — Медианы экспрессии изучаемых антигенов и их соотношений при разных формах патологии щитовидной железы

Антигены	Me (LQ; HQ)				p
	ДТЗ (1)	РЩЖ (2)	АИТ (3)	ЭУЗ (4)	
CD3	17,46 (9,32; 22,7)	19,99 (10,0; 25,8)	27,82 (24,17; 35,92)	20,16 (14,0; 26,1)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{3-2,4} < 0,05$
CD23	8,48 (2,99; 13,58)	2,26 (1,02; 9,37)	9,53 (6,65; 14,1)	3,91 (0,70; 8,21)	$p_{3-2} < 0,0004$ $p_{3-4} < 0,002$ $p_{1-2} < 0,05$
CD4	4,76 (2,88; 5,45)	2,27 (1,24; 3,18)	8,0 (5,17; 14,21)	1,75 (1,13; 3,28)	$p_{3-2,4} < 0,001$ $p_{1-2,4} < 0,05$
CD8	7,96 (3,76; 10,4)	10,31 (7,1; 15,1)	16,8 (12,7; 20,2)	13,28 (9,1; 14,9)	$p_{3-1,2} < 0,002$ $p_{1-4} < 0,05$
CD1a	0,0 (0,0; 0,26)	0,75 (0,25; 1,0)	0,17 (0; 0,27)	0,0 (0,0; 0,1)	$p_{2-1,3,4} < 0,001$
CD1a/CD3	0,0 (0,0; 0,01)	0,04 (0,01; 0,07)	0,005 (0,0; 0,007)	0,0 (0,0; 0,005)	$p_{2-1,3,4} < 0,001$
CD25	2,24 (1,86; 3,0)	2,26 (1,63; 3,1)	2,71 (1,72; 4,78)	2,38 (1,63; 3,28)	—
CD25/CD4	0,50 (0,38; 0,92)	1,06 (0,70; 1,79)	0,30 (0,19; 0,92)	1,52 (0,74; 2,64)	$p_{3-2,4; 4-1} < 0,05$
CD4/CD8	0,68 (0,56; 1,08)	0,29 (0,15; 0,41)	0,54 (0,36; 0,72)	0,16 (0,08; 0,31)	$p_{1-2,4} < 0,0001$ $p_{3-2,4} < 0,02$
TGFβ	14,82 (1,0; 21,36)	0,85 (0,50; 7,19)	10,52 (0,82; 23,9)	6,08 (0,62; 18,4)	$p_{1-2} = 0,005$
TGFβ/CD3	0,80 (0,11; 1,55)	0,08 (0,03; 0,35)	0,39 (0,02; 0,78)	0,19 (0,04; 0,69)	$p_{1-2} < 0,05$



а



б

Рисунок 1 — Статистическая характеристика доли хелперов (а) и цитотоксических лимфоцитов (б) среди Т-лимфоцитов в ткани ЩЖ при разных формах тиреопатологии

По величине экспрессии цитокина TGF-β и по соотношению TGFβ/CD3 статистически значимые различия определялись только между РЩЖ и ДТЗ, а между группами РЩЖ и АИТ имелась тенденция к достоверности различия уровней TGF-β ($p = 0,065$). Следует отметить, что только при АИТ показатели позитивности TGF-β и CD25 достоверно положительно коррелировали между собой ($R = 0,46$; $p = 0,02$), в остальных группах связи между этими показателями не были статистически значимыми.

Таким образом, при ДТЗ в ткани ЩЖ наблюдается наименьшая по сравнению с другими изучаемыми заболеваниями инфильтрация Т-лимфоцитами, и в частности, цитотоксическими Т-клетками на фоне высокого содержания TGF-β. Для РЩЖ характерны малая численность В-лимфоцитов, низкая экспрессия TGF-β, но относительно высокое число дендритных клеток и большой процент CD8+ клеток среди Т-лимфоцитов. При АИТ в ткани ЩЖ отмечается самое большое количество В-

и Т-клеток (как хелперов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов) и самое низкое соотношение клеток с фенотипом CD25 и CD4. Учитывая наличие в группе АИТ достоверной положительной связи между интенсивностью экспрессии TGF- β и количеством CD25⁺-лимфоцитов можно предположить, что последние являются регуляторными Т-клетками. Иммуногистохимическая картина при УЭЗ характеризуется самым низким по сравнению с другими заболеваниями количеством хелперов и дендритных клеток, но самым высоким соотношением CD25⁺ и CD4⁺-лимфоцитов.

По характеру экспрессии изученных факторов наиболее схожи между собой ДТЗ и АИТ. При этих заболеваниях в ткани ЩЖ наблюдается наиболее выраженная инфильтрация В-лимфоцитами и Т-хелперами, самая высокая доля CD4⁺-клеток среди Т-лимфоцитов, но самое низкое соотношение между клетками с фенотипом CD25⁺ и Т-хелперами, а также самая высокая экспрессия TGF- β . Значимые различия в морфологической картине между этими заболеваниями касаются клеток с фенотипом CD3⁺ и CD8⁺: при АИТ общее количество Т-лимфоцитов и Т-киллеров существенно больше, чем при ДТЗ.

Аналогичная схожесть отмечается в выраженности экспрессии ряда маркеров, характеризующих состояние местного иммунитета в ткани ЩЖ, при РЩЖ и ЭУЗ. Общим для этих патологических состояний является небольшое количество В-лимфоцитов и CD4⁺-клеток, превалирование цитотоксических лимфоцитов над хелперами, высокое соотношение CD25/CD4 и низкое содержание TGF β .

Заключение

1. При аутоиммунном тиреоидите количество лимфоцитов с фенотипами CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD23⁺, а также доля Т-хелперов среди CD3⁺-лимфоцитов в ткани ЩЖ были значимо выше, чем при раке щитовидной железы и узловом зобе.

2. В лимфоидных инфильтратах при раке щитовидной железы количество антигенпрезентирующих CD1 α ⁺ дендритных клеток, а также их доля среди Т-лимфоцитов были выше по сравнению с аутоиммунными заболеваниями и узловым зобом.

3. Количество CD25⁺-клеток не различалось при разных формах тиреопатологии, однако доля CD25⁺-лимфоцитов среди Т-хелперов при узловом зобе и раке щитовидной железы была значимо выше по сравнению с аутоиммунным тиреоидитом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Новости (пресс-релизы). — Минск, 2016. — Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/ru/news?id=1314>. — Дата доступа: 15.08.2016.
2. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: сб. науч. ст. / РНИЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова: О. Г. Сукоко, С. А. Красный (отв. ред.) [и др.]. — Минск, 2012. — 508 с.
3. Hashimoto's Thyroiditis Following Graves' Disease / H. Umar [et al.] // Acta Med Indones. — 2010. — № 42 (1). — P. 31–35.
4. The link between Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a role for regulatory T cells / S. M. McLachlan [et al.] // Endocrinology. — 2007. — Vol. 148 (12). — P. 5724–5733.
5. Джикаев, Г. Д. Особенности лимфоцитарной инфильтрации щитовидной железы при очаговом и аутоиммунном тиреоидите / Г. Д. Джикаев // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 10. — С. 498–500.
6. Сравнительное изучение тиреоидита Хашимото и «очагового тиреоидита» / М. А. Пальцев [и др.] // Архив патологии. — 1999. — № 5. — С. 46–51.
7. Иванова, О. И. Особенности морфологии щитовидной железы при хроническом аутоиммунном тиреоидите / О. И. Иванова, С. В. Логвинов, Т. В. Соломатина // Сибирский онкологический журнал. — 2006. — № 2. — С. 71–75.
8. Thyroid cancer and inflammation / V. Guarino [et al.] // Mol Cell Endocrinol. — 2010. — Vol. 28, № 321 (1). — P. 94–102.
9. Does chronic lymphocytic thyroiditis influence the staging of differentiated thyroid carcinoma? / M. A. Nemetz [et al.] // Braz J Otorhinolaryngol. — 2011. — Vol. 77(1). — P. 77–83.
10. Infiltration of a mixture of immune cells may be related to good prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma / L. L. Cunha [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). — 2012. — Vol. 77(6). — P. 918–925.
11. Filipović, A. Influence of lymphocytic thyroiditis on prognostic outcome differentiated thyroid carcinoma / A. Filipović, I. Paunović, Lj Vucković // Acta Chir Jugosl. — 2010. — № 57 (2). — P. 85–94.
12. Well-differentiated thyroid carcinoma with concomitant Hashimoto's thyroiditis present with less aggressive clinical stage and low recurrence / B. Y. Huang [et al.] // Endocr Pathol. — 2011. — № 22 (3). — P. 144–149.

Поступила 30.11.2016

УДК 616.34-007.43-053.9:616.756.26-07

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПАХОВОГО КАНАЛА ПРИ ГРЫЖАХ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

В. С. Новицкая¹, А. Н. Михайлов², С. А. Жук³, С. М. Смотрич¹

¹Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно,

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск,

³Городская больница скорой медицинской помощи, г. Гродно

Цель: оценить возможность использования результатов ультразвуковой визуализации пахового канала для выбора оптимального метода герниопластики у пациентов пожилого возраста.

Материал и методы. Работа базируется на результатах обследования 37 пациентов пожилого возраста с паховыми грыжами II, IIIа и IIIб типа по L. Nyhus. Проводили ультразвуковую визуализацию и интраоперационную оценку топографо-анатомических параметров пахового канала. Измерялись высота пахового промежутка, совокупная толщина внутренней косой и поперечной мышц живота, образующих верхнюю

стенку пахового канала, а также диаметр глубокого пахового кольца. Оперативное вмешательство всем пациентам выполняли под спинномозговой анестезией.

Результаты. Линейные размеры основных топографо-анатомических параметров пахового канала при грыжах у пациентов пожилого возраста, полученные при ультразвуковой визуализации на этапе предоперационной подготовки и морфометрическом исследовании во время оперативного вмешательства, не имеют статистически значимых различий. У пациентов пожилого возраста при грыжах высота пахового промежутка зависит от типа паховой грыжи. Совокупная толщина мышц верхней стенки пахового канала у пациентов пожилого возраста не превышает 5 мм, из них в 70 % случаев она находится в пределах 4 мм. При IIIa типе паховых грыж диаметр глубокого кольца пахового канала существенно меньше аналогичного показателя при IIIб ($p < 0,05$) и II типе.

Заключение. Ультразвуковая визуализация пахового канала позволяет объективно оценить его основные топографо-анатомические параметры при грыжах, а ее результаты могут использоваться для планирования метода герниопластики у пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: ультразвуковая визуализация, интраоперационная морфометрия, паховый канал, пожилой возраст.

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF ULTRASOUND IMAGING AND MORPHOMETRIC EXAMINATION OF TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL PARAMETERS OF THE INGUINAL CANAL IN ELDERLY PATIENTS WITH HERNIA

V. S. Novitskaya¹, A. N. Mihailov², S. A. Zhuk³, S. M. Smotrin¹

¹Grodno State Medical University, Grodno,

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk,

³Grodno City Clinical Emergency Care Hospital, Grodno

Objective: to assess the potential of using the results of ultrasound imaging of the inguinal channel in order to select an optimal method of hernioplasty for elderly patients.

Material and methods. The work is based on the results of examination of 37 elderly patients with inguinal hernias of II, IIIa, and IIIb type according to L. Nyhus. Ultrasound imaging and intraoperative assessment of the topographic and anatomical parameters of the inguinal channel were performed. The height of the inguinal interval, cumulative thickness of the inner oblique and transverse abdominal muscles forming the overhead wall of the inguinal channel, and also the diameter of deep inguinal ring were measured. All the patients were operated under spinal cord anaesthesia.

Results. The linear sizes of basic topographic and anatomical parameters of the inguinal channel in the elderly patients with hernia, received by ultrasonic imaging during the stage of the preoperative preparation and the morphometric research during the operative intervention have no significant difference. The height of the inguinal interval depends on the type of inguinal hernia in the elderly patients. The cumulative thickness of the muscles of the overhead wall of the inguinal channel in the elderly patients does not exceed 5 mm, out of them in 70 % cases it is within the limits of 4 mm. In inguinal hernia of IIIa type, the diameter of the deep ring of the inguinal channel is substantially less than that of IIIb type ($p < 0,05$) and that of II type.

Conclusion. Ultrasound imaging of the inguinal channel allows to objectively assess its basic topographic and anatomical parameters in hernia, and its results can be used for planning of the method of hernioplasty in elderly patients.

Key words: ultrasound imaging, intraoperative morphometry, inguinal canal, elderly age.

Введение

Проблема выбора рационального способа хирургического лечения паховых грыж у лиц пожилого возраста была и остается актуальной по настоящее время. Важность данной проблемы определяется не только большой распространенностью заболевания, но и неудовлетворенностью отдаленными результатами операции как при рецидивных, так и при впервые появившихся грыжах. Практически у всех лиц пожилого возраста имеются сопутствующие заболевания, которые также учитываются при выборе метода герниопластики [2]. К настоящему времени накоплен значительный опыт и сформулированы основные принципы лечения паховых грыж при открытых [4, 5] и эндоскопических методах лечения [7, 8]. Современная концепция выбора способа паховой

герниопластики определяется, прежде всего, степенью разрушения задней стенки пахового канала и внутреннего пахового кольца [1, 2]. В то же время частота рецидивов грыж у пожилых пациентов после хирургического лечения остается высокой и находится в пределах 10–25 %, а 81,5 % рецидивов — это в основном результаты выбора неадекватного способа пластики и допущенных технических погрешностей [1, 2]. На наш взгляд, при выборе способа паховой герниопластики необходимо учитывать еще и совокупную толщину внутренней косой и поперечной мышц живота, которые используются для укрепления задней стенки по методике Бассини, Шоулдайса. Очевидно, что объективная оценка состояния основных топографо-анатомических параметров пахового канала на этапе планирования хирургиче-

ского вмешательства является важным этапом лечебно-диагностического процесса при грыжах у лиц пожилого возраста. Решить данную задачу возможно только с более широким использованием современных методов ультразвуковой визуализации пахового канала на этапе предоперационной подготовки. Однако сведения по сравнительной характеристике топографо-анатомических параметров пахового канала при ультразвуковой визуализации и интраоперационной морфометрии у лиц пожилого возраста при различных типах грыж недостаточно освещены в медицинской литературе.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ топографо-анатомических параметров пахового канала по результатам ультразвуковой визуализации и данным интраоперационной морфометрии у лиц пожилого возраста.

Материал и методы

Обследовано 37 пациентов пожилого возраста. Из них у 13 пациентов были грыжи II типа, у 15 — IIIа и у 9 — IIIб типа по L. Nyhus [9]. УЗИ пахового канала перед оперативным вмешательством выполнено 25 пациентам. Из них ультразвуковая визуализация пахового канала проведена 9 пациентам со II и IIIа типом грыж, а также 7 пациентам с IIIб типом грыж. Исследование выполняли с помощью прибора Sonoase 5500 с линейным датчиком 7,5 МГц в В-режиме. Измерялись высота (Н) пахового промежутка (ПП), совокупная толщина внутренней косой и поперечной мышц живота (СТМ), образующих верхнюю стенку пахового канала (ПК), а также диаметр глубокого пахового кольца (ДГПК). Эти же топографо-анатомические параметры пахового канала интраоперационно измеряли с помощью специального устройства (рацпредложение № 5/121). Оперативное вмешательство всем пациентам проводилось под

спинномозговой анестезией. Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики на персональном компьютере с использованием электронных таблиц Excel и вычислением медианы (Me) и квартилей (Q_1 , Q_2). Достоверность показателей оценивали по U-критерию Манна-Уитни. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения двух и более независимых групп по уровню признака использовался ранговый H-критерий Крускала-Уоллиса для независимых выборок при заданном 5 % уровне значимости. Данный критерий позволял выявить, значимо ли изменяется уровень признака при переходе от группы к группе [3].

Результаты исследования

Проведенные исследования показали, что у пациентов пожилого возраста при грыжах высота пахового промежутка зависит от типа паховой грыжи (таблица 1). При этом нами не было выявлено статистически значимых различий в показателях высоты ПП, полученных при УЗИ и интраоперационном морфометрическом исследовании. Самый высокий ПП наблюдался при IIIа и IIIб типе паховых грыж. Парные сравнения по критерию Манна-Уитни позволили выявить статистически значимые различия в высоте пахового промежутка у пациентов со II и IIIа типом грыж ($p = 0,025$), а также у пациентов со II и IIIб типом грыж ($p = 0,0013$).

Исследования размера СТМ, образующих верхнюю стенку пахового канала, позволили установить, что данный показатель не зависел от типа паховой грыжи. При всех типах паховых грыж результаты УЗИ и интраоперационной морфометрии не имели статистически значимых различий (таблица 2). Однако следует отметить, что во всех случаях как ультразвукового, так и морфометрического исследования СТМ верхней стенки пахового канала у лиц пожилого возраста не превышала 5 мм.

Таблица 1 — Характеристика высоты пахового промежутка при грыжах у пациентов пожилого возраста

Типы паховых грыж по L. Nyhus	Количество пациентов	Метод диагностики	Высота пахового промежутка, мм		Критерий Манна-Уитни
			Me (Q_1 ; Q_2)	$M \pm m$	
II	9	УЗИ	29 (27; 30)	$29,3 \pm 1,1$	U = 62,0 $p = 0,8399$
	13	Морфометрия	30 (27; 31)	$29,2 \pm 1,1$	
III а	9	УЗИ	34 (33; 36)	$34,1 \pm 1,1$	U = 79,5 $p = 0,4911$
	15	Морфометрия	35 (30; 41)	$35,3 \pm 1,5$	
III б	7	УЗИ	38 (35; 40)	$37,6 \pm 1,0$	U = 33,5 $p = 0,8697$
	9	Морфометрия	38 (35; 40)	$38,1 \pm 1,3$	

Таблица 2 — Характеристика верхней стенки пахового канала при грыжах у пациентов пожилого возраста

Типы паховых грыж по L. Nyhus	Количество пациентов	Тип диагностики	СТМ, образующих верхнюю стенку пахового канала, мм		Критерий Манна-Уитни
			Me (Q_1 ; Q_2)	$M \pm m$	
II	9	УЗИ	5 (5; 5)	$5,0 \pm 0,32$	U = 24,5 $p = 0,423$
	13	Морфометрия	5 (4; 5)	$4,7 \pm 0,2$	
III а	9	УЗИ	5 (5; 5)	$5 \pm 0,32$	U = 17,5 $p = 0,074$
	15	Морфометрия	4(3;5)	$4,1 \pm 0,2$	
III б	7	УЗИ	4 (4; 5)	$4,5 \pm 0,5$	U = 3 $p = 0,172$
	9	Морфометрия	3 (3; 4)	$3,6 \pm 0,3$	

У 70 % пациентов СТМ верхней стенки пахового канала не превышала 4 мм. Если учесть биомеханику мышечно-апоневротического шва, то у этих пациентов нецелесообразно использовать натяжные способы герниопластики [5].

Сравнение данных результатов УЗИ и морфометрии ДГПК при паховых грыжах не

позволило выявить достоверных различий показателей в зависимости от метода исследования (таблица 3). Следует отметить, что при IIIа типе паховых грыж диаметр глубокого кольца пахового канала был существенно меньше аналогичного показателя при IIIб ($p < 0,05$) и II типе.

Таблица 3 — Характеристика глубокого пахового кольца пахового канала при грыжах у пациентов пожилого возраста

Типы паховых грыж по L. Nyhus	Количество пациентов	Тип диагностики	ДГПК пахового канала, мм		Критерий Манна-Уитни
			Me (Q ₁ ; Q ₂)	M ± m	
II	9	УЗИ	13 (12; 14)	13,4 ± 0,6	U = 107 p = 0,0977
	13	Морфометрия	14 (13; 15)	14,4 ± 0,4	
III а	9	УЗИ	12 (11; 13)	11,9 ± 0,4	U = 67 p = 1
	13	Морфометрия	10 (10; 11)	10,4 ± 0,3	
III б	7	УЗИ	22(20;24)	21,7 ± 0,9	U = 23,5 p = 0,413
	9	Морфометрия	18 (18; 20)	19 ± 0,8	

Таким образом, проведенные исследования показали, что ультразвуковая визуализация пахового канала позволяет получить достоверную информацию об основных топографо-анатомических параметрах на этапе предоперационного обследования пациента, а его результаты должны использоваться при планировании метода герниопластики.

Выводы

1. Линейные размеры основных топографо-анатомических параметров пахового канала при грыжах у пациентов пожилого возраста, полученные при ультразвуковой визуализации на этапе предоперационной подготовки и морфометрическом исследовании во время оперативного вмешательства, не имеют статистически значимых различий.

2. Высота пахового промежутка при грыжах у пожилых пациентов зависит от типа паховой грыжи, а самый высокий ПП наблюдается при IIIа и IIIб типе паховых грыж. При IIIа и IIIб типе паховых грыж высота ПП достоверно больше высоты пахового промежутка при II типе грыж ($p = 0,025$; $p = 0,0013$).

3. Совокупная толщина мышц верхней стенки пахового канала у пациентов пожилого возраста не превышает 5 мм, из них в 70 % случаев СТМ верхней стенки пахового канала находится в пределах 4 мм. При СТМ верхней стенки пахового канала до 4 мм нецелесообразно использовать эти мышечные структуры в качестве пластического материала при герниопластике.

4. При II и IIIб типе паховых грыж у лиц пожилого возраста имеет место расширение глубокого пахового кольца, что необходимо учитывать при открытых операциях грыжесечения.

5. При всех типах грыж у пациентов пожилого возраста ультразвуковая визуализация пахового канала на этапе предоперационной подготовки позволит индивидуализировать выбор метода пахового грыжесечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абоев, А. С. Хирургическое лечение паховых грыж / А. С. Абоев, А. А. Кульчиев // Хирургия. — 2006. — № 3. — С. 55–58.
2. Жебровский, В. В. Хирургия грыж живота / В. В. Жебровский. — М.: МИА, 2005. — 400 с.
3. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
4. Сравнительный анализ результатов операции I. L. Lichtenstein и CS-пластики при паховых грыжах / С. В. Шалашов [и др.] // Новости хирургии. — 2016. — Т. 24, № 5. — С. 444–450.
5. Черных, А. В. Половые и возрастные различия в строении пахового промежутка / А. В. Черных, Е. Н. Любых, Е. Н. Закурдаев // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2014. — Т. 13, № 1. — С. 60–64.
6. Шуляренко, О. В. Сравнение тотальной экстраперитонеальной и трансабдоминальной преперитонеальной пластики паховой грыжи / О. В. Шуляренко // Новости хирургии. — 2016. — Т. 24, № 6. — С. 546–550.
7. Morales-Conde, S. Endoscopic surgeons preferences for inguinal: hernia repair: TEP, TAPP or OPEN / S. Morales-Conde, M. Socas, A. Fingerhut // Surg. Endosc. — 2012. — Vol. 26, № 9. — P. 2639–2643.
8. The surgical strategy for laparoscopic approach in recurrent inguinal hernia repair: 213 cases report / X. Chen [et al.] // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. — 2013. — Vol. 51, № 9. — P. 792–795.
9. Nyhus, L. M. Anatomic basis of hernioplasty / L. M. Nyhus // A classification vortrag, hernia 93, fdvances of contraversies. An international perspective, Indionapolis. — 1993. — Vol. 24, № 27. — P. 733–737.

УДК 616.71-018.3-002:616.721-073.756.4
РЕНТГЕНОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КИНЕМАТИКИ
ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ
С ПОМОЩЬЮ ПРОГРАММНОГО СРЕДСТВА «ВОЛОТ»

*Е. Л. Цитко¹, К. С. Курочка², Н. Н. Масалитина²,
И. Н. Цалко², В. В. Комраков², Е. В. Цитко¹*

¹Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель,

²Гомельский государственный политехнический университет им. П. О. Сухого, г. Гомель

Цель: оценить эффективность программного средства «Волот» для полуавтоматического измерения рентгенометрических параметров и кинематического анализа поясничного отдела позвоночника.

Материал и методы. Оценка кинематики поясничного отдела позвоночника проведена по рентгенограммам в горизонтальном и вертикальном положении у 55 пациентов. Измерение параметров и анализ биомеханики выполнялся в программе «Волот».

Результаты. При оценке рентгенометрических показателей установлено значимое снижение высоты вентрального отдела диска и угла замыкательных пластин на L4–L5 (0,16 (–0,57; 1,98) при $p = 0,023$ и 0,25 (–2,37; 3,48) при $p = 0,035$ соответственно) и L5–S1 (0,98 (–0,27; 2,10) при $p = 0,001$ и 1,37 (–0,84; 3,84) при $p = 0,042$). Нарушение кинематики заинтересованных двигательных сегментов выявлено у 42 (76,4 %) пациентов ($p < 0,001$). А в 28 (66,7 %) случаях из 42 ($p = 0,003$) — и на смежных уровнях.

Заключение. При остеохондрозе в III стадии установлено снижение при вертикализации высоты диска и угла клиновидности на заинтересованном уровне. Программа «Волот» позволяет диагностировать нарушения кинематики в 76,4 % случаев.

Ключевые слова: кинематика, поясничный остеохондроз, нарушения биомеханики, позвоночно-двигательный сегмент.

THE RADIOMETRIC ESTIMATION OF KINEMATICS
OF THE LUMBOSACRAL SPINE SEGMENTS OF OSTEOCHONDROSIS
WITH THE HELP OF THE SOFTWARE «VOLOT»

*E. L. Tsitko¹, K. S. Kurochka², N. N. Masalitina²,
I. N. Tsalko², I. N. Komrakov², E. V. Tsitko¹*

¹Gomel State Medical University, Gomel,

²Sukhoi State Technical University of Gomel, Gomel

Objective: to study the efficiency of the software «Volot» for semi-automatic measurement of X-ray parameters and kinematic analysis of the lumbar spine.

Material and methods. The assessment of the lumbar spine kinematics was performed using X-ray patterns in horizontal and vertical positions for 55 patients. The parameters were measured and biomechanics was analyzed using the program «Volot».

Results. The assessment of the radiometric indicators revealed a significant decrease in the height of the ventral area of the disc and the angle of the closure plates by L4–L5 (0.16 (–0.57; 1.98) ($p = 0.023$) and 0.25 (–2.37; 3.48) ($p = 0.035$, respectively) and by L5–S1 (0.98 (–0.27; 2.10) ($p = 0.001$) and 1.37 (–0.84; 3.84) ($p = 0.042$). The violations of kinematics of the motor segments concerned were detected in 42 (76.4 %) patients ($p < 0.001$), and in 28 (66.7 %) cases out of 42 ($p = 0.003$) at the adjacent levels.

Conclusion. We found a decrease during the vertical adjustment of the height of the disc and wedge angle at the level concerned in osteochondrosis of III stage. The program «Volot» allows us to diagnose violations of kinematics in 76.4 % of the cases.

Key words: kinematics, lumbar osteochondrosis, violation of biomechanics, spinal motion segment.

Введение

В последние годы в связи с урбанизацией, экологическими проблемами и старением населения во всем мире отмечается рост дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника. В структуре заболеваемости периферической нервной системы вертеброгенная патология является ведущей, а основное место в ней (77–81 %) занимает остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника

(ПКОП) [1, 2]. Проблема лечения остеохондроза издавна привлекает к себе внимание, однако все еще далека от разрешения. До сих пор среди врачей различных специальностей окончательно не выработано единого понимания этой патологии и общих подходов к ее лечению.

Достижения научно-технического прогресса существенным образом отразились на состоянии медицинской науки и открыли новые возможности в изучении кинематики по-

звончика. Рентгенологические признаки дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника достаточно хорошо изучены, поэтому спондилография и компьютерная томография (КТ) являются основными методами диагностики данной патологии. Цифровая рентгенография кроме удобства, скорости получения снимка и низкой лучевой нагрузки позволяет значительно расширить диагностическую ценность исследования. КТ позволяет оценить и численно изучить изменения структурных элементов позвоночного столба. Однако ни один из современных способов нейровизуализации не дает возможности кинематического анализа процессов в позвоночнике.

Форма, размеры и пространственная ориентация элементов позвоночника являются интегральными показателями его анатомо-функциональной состоятельности [3, 4]. Для оценки кинематики позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) ПКОП необходимо измерять и сравнить десятки параметров как самих позвонков, так и межпозвоночных дисков (МПД). Создание персонализированных математических моделей ПКОП в настоящее время представляется одним из самых актуальных и перспективных направлений. Анализ поведения модели даст возможность оценить биомеханику и определить факторы, влияющие на проявление клинических синдромов [5, 6].

Измерение и описание всех рентгенометрических параметров позвоночного столба врачом рентгенологом крайне трудоемкий и сложно выполнимый вручную процесс. Кроме того, полученный информационный массив необходимо систематизировать, проанализировать и сформировать описание спондилограммы.

Цель работы

Оценить эффективность программного средства «Волот» для полуавтоматического измерения рентгенометрических параметров и кинематического анализа поясничного отдела позвоночника в III стадии дегенеративно-дистрофического процесса.

Материал и методы

Для построения персонализированной модели ПКОП необходимо учитывать геометрические, рентгенометрические и механические параметры структур поясничного отдела позвоночника. Геометрическая оценка элементов позвонков проводится для каждого исследуемого, на основе данных, полученных при спондилографии и КТ. Оцениваются: длина, ширина и высота тела позвонка, спинно-мозгового канала (СМК), суставных и поперечных отростков, остистого отростка, ножек и дужек позвонка. Также определяются параметры межпозвоночных сочленений: 1) высота вентрального, дорсального, левого и правого отделов диска; 2) угол клиновидности МПД; 3) угол между остистыми отростками.

Учитывая большое количество рентгенометрических данных, получаемых при анализе спондилограмм, для оптимизации и воспроизводимости измерений, а также дальнейшей статистической обработки использовалось программное средство «Волот», созданное специалистами кафедры «Информационные технологии» Гомельского государственного технического университета. Разработка программы «Волот» реализована на базе программной платформы разработки приложений NetFramework 4.5 с использованием языка программирования C#. В качестве источника данных выступает файловая встраиваемая реляционная база данных SQLite, в которой хранится основная сопровождающая информация из файлов DICOM: данные пациента, модель оборудования, а также условия и параметры обследования.

Программный продукт работает с рентгеновскими изображениями в формате DICOM и позволяет в полуавтоматическом режиме провести измерения основных геометрических параметров тела позвонка, МПД как в горизонтальном, так и в вертикальном положениях пациента. Полученные параметры могут быть сохранены в файлы форматов .xls и .docx для просмотра в программах офисного пакета, а также в файле .xml для использования их в работе других программных продуктов (рисунок 1).

Исследование выполнено в предоперационном периоде в группе из 55 человек с остеохондрозом позвоночника в III стадии дегенеративного процесса по Осна и Попелянскому [3], осложненным грыжеобразованием на поясничном отделе, за период с 2015 по 2017 гг. Медиана возраста составила 49 (42; 55) лет, веса — 89 (75; 96) кг. Мужчин было 36 (65,5 %), женщин 19 (34,5 %). На уровне L₄–L₅ грыжа встречалась у 30 (54,5 %) человек, на уровне L₅–S₁ — в 25 (45,5 %) случаях.

Диагностический комплекс включал: клинико-неврологическое, компьютерное или магнитно-резонансное томографическое обследования, а также рентгенографию ПКОП в боковой проекции, при положении пациента лежа и стоя. Рентгенографическое исследование проводилось на ангиографическом комплексе Allura XP FD20 фирмы «Philips» (Голландия) в режиме съемки один кадр в секунду.

Спондилография в горизонтальном положении позволяет измерить параметры ПКОП в преднапряженном состоянии, а в вертикальном — при нагрузке в 62 % от массы тела пациента [5, 6]. В исследуемой группе медиана нагрузки составила 55,2 (46,5; 59,5) кг.

Уровень и линейные размеры грыжи МПД определялись по результатам КТ и (или) МРТ ПКОП. Медиана ширины пролапса МПД в спинно-мозговой канал в группе (n = 55) составила 7,0 (5,8; 8,0) мм.

Название	Лежа	Стоя	Сравнение
	L1	L1	
Угол наклона к горизонтали	8,276	10,830	Увеличение на 2,554
Угол клиновидности	-6,587	-3,661	Увеличение на 2,926
Угол трапециевидности	7,499	2,386	Уменьшение на 5,113
Угол наклона к вертикали	-9,306	-14,621	Уменьшение на 5,315
Высота вентрального контура	1,045	1,037	Уменьшение на 0,747 %
Высота дорсального контура	1,189	1,119	Уменьшение на 5,907 %
Длина покровной замыкательной пластинки	1,215	1,308	Увеличение на 7,661 %
Длина базальной замыкательной пластинки	1,358	1,348	Уменьшение на 0,755 %
	L2	L2	

Название	Лежа	Стоя	Сравнение
	L1-L2	L1-L2	
Угол клиновидности диска	9,438	6,293	Уменьшение на 3,145
Угол между телами позвонков	9,438	6,293	Уменьшение на 3,145
Угол сращения позвонка	73,914	77,247	Увеличение на 3,333
Высота вентрального контура	0,402	0,304	Уменьшение на 24,264 %
Высота дорсального контура	0,192	0,164	Уменьшение на 14,886 %
Линейное смещение тела позвонка	0,402	0,304	Уменьшение на 24,264 %
	L2-L3	L2-L3	
Угол клиновидности диска	6,327	6,569	Увеличение на 0,242
Угол между телами позвонков	6,327	6,569	Увеличение на 0,242

Название	Лежа	Стоя	Сравнение
	L1-L2	L1-L2	
Угол между остистыми отростками	14,368	10,380	Уменьшение на 3,988
	L2-L3	L2-L3	
Угол между остистыми отростками	12,285	9,997	Уменьшение на 2,289
	L3-L4	L3-L4	
Угол между остистыми отростками	12,400	10,174	Уменьшение на 2,226
	L4-L5	L4-L5	
Угол между остистыми отростками	10,875	8,542	Уменьшение на 2,333
	L5-S1	L5-S1	
Угол между остистыми отростками	7,318	6,273	Уменьшение на 1,046

Рисунок 1 — Результаты программных расчетов и сравнительного анализа рентгенометрических параметров поясничного отдела позвоночника в формате .docx

При анализе рентгенограмм ПКОП оценивались параметры тел и межпозвоночных сочленений ПДС L1–S1: высота их вентральных и дорсальных контуров, длина антрального и каудального края, угол их клиновидности и угол, образуемый остистыми отростками смежных

тел. Для расчета параметров в программе «Волот» необходимо вручную отметить на снимке три точки межостистого угла, четыре крайние точки позвонка и задать его уровень. Дальнейшее оконтуривание и вычисление выполняется автоматически (рисунок 2).

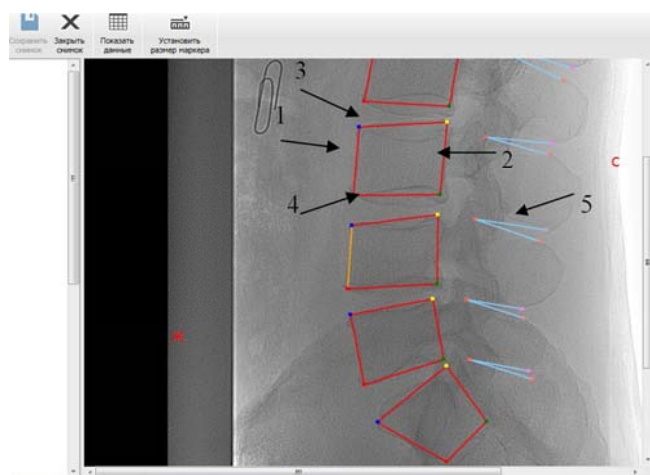


Рисунок 2 — Элементы структур ПКОП, выделенные для вычисления параметров в рабочем окне программы «Волот»:

- 1 — высота вентрального отдела тела; 2 — высота дорсального отдела тела;
- 3 — длина покровной замыкательной пластинки; 4 — длина базальной замыкательной пластинки;
- 5 — угол между смежными остистыми отростками

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакета «Statistica», 6.0 (StatSoft, Inc. USA). Так как распределение данных большинства изученных параметров не соответствовало нормальному закону, они представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q₂₅; Q₇₅). Для определения

различий между двумя зависимыми и независимыми группами использовали критерии Вилкоксона и Манна — Уитни соответственно. Для оценки взаимосвязи количественных признаков использовали ранговую корреляцию по Спирмену. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе диагностической значимости рентгенометрических параметров ПДС установлено, что наибольшую роль в оценке биомеханики ПКОП играют: высота МПД в вентральном и дорсальном его отделах, угол клиновидности МПД и угол, образуемый остистыми отростками смежных тел [3]. Медианы

показателей этих параметров в горизонтальном и вертикальном положениях пациента, рассчитанных программой «Волот», для L4–L5 и L5–S1 представлены на рисунке 3.

Для оценки кинематики ПДС основной группы (n = 55) изучена динамика рентгенометрических параметров при переходе пациента из горизонтального в вертикальное положение (таблица 1).

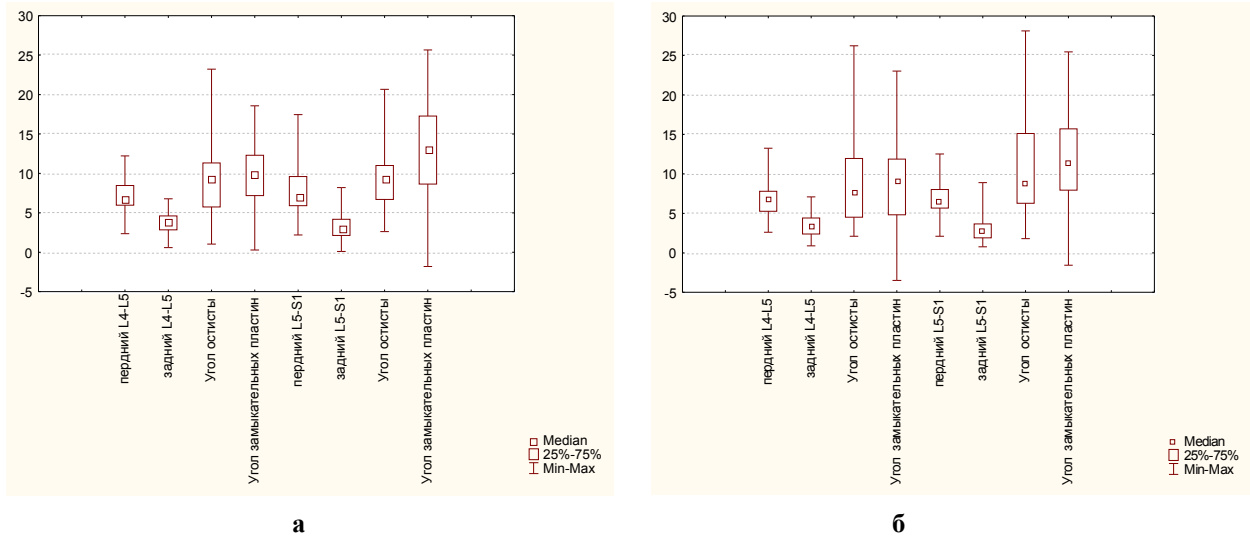


Рисунок 3 — Рентгенометрические параметры межпозвоночных сочленений L4–L5 и L5–S1: а — параметры в горизонтальном положении; б — параметры в вертикальном положении

Таблица 1 — Динамика показателей межпозвоночных сочленений в основной группе (n = 55)

Параметры МПД		Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	P
L1–L2	Передний	0,25 (–0,43; 1,20) ↓	0,023
	Задний	0,44 (–0,09; 1,23) ↓	0,001
	Угол остистых	2,77 (0,05; 6,06) ↓	0,000
	Угол замыкательных пластин	–0,89 (–2,97; 1,34) ↑	0,043
L2–L3	Передний	–0,06 (–0,69; 1,76) ↓	0,200
	Задний	0,62 (0,02; 1,09) ↓	0,000
	Угол остистых	2,46 (1,11; 5,03) ↓	0,000
	Угол замыкательных пластин	–1,89 (–3,41; 0,81) ↑	0,006
L3–L4	Передний	–0,05 (–0,59; 1,12) ↓	0,255
	Задний	0,34 (–0,35; 1,10) ↓	0,008
	Угол остистых	1,85 (0,39; 3,61) ↓	0,000
	Угол замыкательных пластин	–0,19 (–3,44; 1,79) ↑	0,344
L4–L5	Передний	0,16 (–0,57; 1,98) ↓	0,023
	Задний	0,05 (–0,35; 1,07) ↓	0,159
	Угол остистых	0,24 (–1,99; 2,21) ↓	0,898
	Угол замыкательных пластин	0,25 (–2,37; 3,48) ↓	0,035
L5–S1	Передний	0,98 (–0,27; 2,10) ↓	0,001
	Задний	0,47 (–0,29; 1,05) ↓	0,024
	Угол остистых	–0,66 (–3,80; 2,71) ↓	0,393
	Угол замыкательных пластин	1,37 (–0,84; 3,84) ↓	0,042

Примечание. ↑ — увеличение показателя; ↓ — снижение показателя

Известно, что в норме при вертикализации увеличиваются вентральный отдел и угол клиновидности МПД, а дорсальная часть МПД и межостистый угол уменьшаются [3, 6]. При анализе полученных результатов установлено

статистически значимое снижение высоты вентрального отдела МПД и угла замыкательных пластин на уровне L4–L5 (0,16 (–0,57; 1,98) при p = 0,023 и 0,25 (–2,37; 3,48) при p=0,035 соответственно) и L5–S1 (0,98 (–0,27; 2,10) при

$p = 0,001$ и $1,37 (-0,84; 3,84)$ при $p = 0,042$. Полученные данные указывают на нарушения кинематики ПДС L4–L5 и L5–S1 в исследуемой группе ($n = 55$).

Изучение рентгенометрических характеристик ПДС основной группы при вертикализации показало, что у большей части пациентов — 42 (76,4 %) ($p < 0,001$) имели место признаки нарушения биомеханики заинтересован-

ного ПДС по двум и более рентгенометрическим параметрам. А в 28 (66,7 %) случаях из 42 ($p = 0,003$) выявлены изменения кинематики ПДС и на смежных уровнях. Учитывая вышесказанное, из основной группы выделена подгруппа 1 ($n = 42$) и подгруппа 2 ($n = 28$), в каждой из подгрупп выполнена оценка изменения изучаемых параметров при вертикализации (таблица 2).

Таблица 2 — Динамика показателей межпозвонковых сочленений в подгруппах 1 и 2

Параметры МПД		Подгруппа 1 ($n = 42$)		Подгруппа 2 ($n = 28$)	
		Me ($Q_{25}; Q_{75}$)	P	Me ($Q_{25}; Q_{75}$)	p
L1–L2	Передний	0,27 (-0,44; 1,56) ↓	0,04	0,86 (-0,28; 1,67) ↓	0,019
	Задний	0,58 (0,02; 1,23) ↓	0,0001	0,84 (0,15; 1,23) ↓	0,001
	Угол остистых	3,07 (0,35; 6,60) ↓	0,0005	2,55 (-0,39; 7,22) ↓	0,020
	Угол замыкательных пластин	-1,52 (-3,22; 0,82) ↑	0,006	-1,52 (-2,71; 1,31) ↑	0,051
L2–L3	Передний	0,31 (-0,67; 1,91) ↓	0,129	0,71 (-0,53; 2,04) ↓	0,023
	Задний	0,71 (0,08; 1,09) ↓	< 0,001	0,86 (0,06; 1,50) ↓	0,001
	Угол остистых	2,37 (1,11; 4,83) ↓	< 0,001	2,16 (1,00; 4,57) ↓	0,005
	Угол замыкательных пластин	-1,18 (-3,27; 1,18) ↑	0,052	-1,02 (-2,97; 2,37) ↑	0,452
L3–L4	Передний	0,01 (-0,57; 1,27) ↓	0,258	0,44 (-0,48; 2,57) ↓	0,046
	Задний	0,45 (-0,30; 1,30) ↓	0,009	0,47 (-0,38; 1,51) ↓	0,045
	Угол остистых	1,82 (0,32; 3,28) ↑	0,002	1,74 (-0,84; 3,22) ↑	0,036
	Угол замыкательных пластин	0,04 (-3,58; 2,04) ↑	0,333	1,14 (-3,45; 3,11) ↑	0,909
L4–L5	Передний	0,34 (-0,52; 2,35) ↓	0,025	1,13 (-0,20; 3,05) ↓	0,002
	Задний	-0,09 (-0,38; 1,07) ↓	0,512	-0,19 (-0,65; 0,91) ↓	0,509
	Угол остистых	0,07 (-1,68; 2,16) ↓	0,964	-0,74 (-2,86; 1,63) ↓	0,290
	Угол замыкательных пластин	0,51 (-1,09; 3,94) ↓	0,067	3,23 (0,28; 4,81) ↓	0,001
L5–S1	Передний	1,00 (-0,24; 2,14) ↓	0,006	1,38 (0,23; 2,69) ↓	0,003
	Задний	0,15 (-0,51; 0,79) ↓	0,330	0,39 (-0,47; 1,05) ↓	0,316
	Угол остистых	-1,65 (-3,82; 1,83) ↑	0,043	-3,05 (-5,49; 1,04) ↑	0,031
	Угол замыкательных пластин	2,18 (-0,04; 4,81) ↓	0,008	2,91 (0,46; 5,69) ↓	0,001

Примечание. ↑ — увеличение показателя; ↓ — снижение показателя.

В подгруппе 1 ($n = 42$) имело место снижение высоты вентрального отдела МПД на уровнях L3–S1 и угла замыкательных пластин на L4–L5 и L5–S1, а также увеличение межостистого угла в ПДС L3–L4 и L5–S1 (на 1,82 (0,32; 3,28) при $p = 0,002$ и -1,65 (-3,82; 1,83) при $p = 0,043$ соответственно). В подгруппе 2 ($n = 28$) статистически значимое снижение высоты МПД в переднем отделе и увеличение межостистого угла выявлено на уровне L3–L4 и L5–S1 ($p = 0,046$; $p = 0,036$ и $p = 0,003$; $p = 0,031$ соответственно). Угол клиновидности МПД при вертикализации стал больше на L4–L5 и L5–S1 ($p = 0,001$).

С учетом высокой вариабельности геометрии структур позвоночного столба для воспроизводимости и унификации анализа спондилограмм программой «Волот» была проведена оценка динамики параметров в процентном выражении в группе пациентов с рентгенометрическими признаками нарушения кинематики

заинтересованных ПДС. У пациентов с грыжей МПД на уровне L4–L5 при вертикализации высота вентрального отдела и угол клиновидности МПД уменьшались на 31,31 % (10,48; 60,49) и 88,73 % (8,48; 177,71) ($p = 0,002$) соответственно. При локализации грыжи на уровне L5–S1 вышеуказанные параметры снижались на 43,31 % (18,46; 56,89) ($p = 0,001$) и 47,22 % (13,14; 68,75) ($p = 0,04$) соответственно.

Кроме математического анализа динамики угловых и линейных величин полученные рентгенометрические параметры необходимы для построения персонафицированной параметрической 3D-модели ПДС ПКОВ. Для построения такой модели применялся программный продукт SolidWorks (SolidWorks Corporation, USA). На рисунках 4 и 5 представлены твердотельные 3D-модели ПДС L4–L5 пациентки Б. в горизонтальном и вертикальном положениях соответственно, созданные на основе ее рентгенометрических параметров (таблица 3).

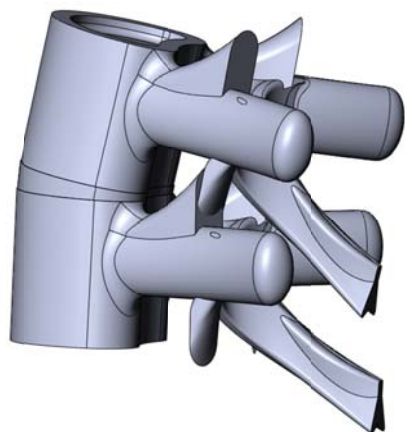


Рисунок 4 — 3D-модель ПДС L4–L5 пациентки Б. в горизонтальном положении

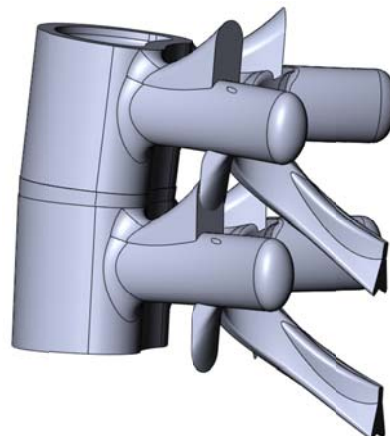


Рисунок 5 — 3D-модель ПДС L4–L5 пациентки Б. в вертикальном положении

Таблица 3 — Рентгенометрические параметры ПДС L4–L5 пациентки Б

Параметры МПД		Горизонтальное положение	Вертикальное положение	Динамика
L4–L5	Передний	7,68	4,82	2,86
	Задний	3,19	4,29	–1,1
	Угол остистых	12,48	13,21	–0,73
	Угол замыкательных пластин	10,00	1,29	8,71

Современные средства медицинской визуализации, такие как рентгенография, КТ и МРТ позволяют выявлять стойкие морфологические изменения в позвоночнике на различных стадиях дегенеративно-дистрофического процесса и этапах его лечения. Однако полученные данные статичны, так как КТ и МРТ позвоночника выполняются в горизонтальном положении пациента, то есть при отсутствии нагруженности позвоночного столба. А для прогнозирования динамики заболевания и развития осложнений необходим биомеханический анализ процессов в позвоночнике и его исследование в нагруженном состоянии, то есть в вертикальном положении обследуемого [6]. Таким образом, создание индивидуальной пространственно ориентированной математической модели с возможностью изучения напряженно-деформированного состояния представляется крайне актуальным.

Заключение

Поясничный лордоз, образующийся последними грудными и всеми поясничными позвонками с максимумом выпуклости на уровне L4, является самой перегруженной частью позвоночного столба, амортизируя нагрузку всего торса и противонагрузку со стороны нижних конечностей. Это обуславливает наиболее частое поражение сегмента L4–L5 и L5–S1. В исследуемой группе (n = 55) рентгенометрические признаки дегенеративных изменений на уровне L4–L5 и L5–S1 выявлены у 30 (50,4 %) и 25 (45,5 %) пациентов соответственно. Рентген-признаки спондилолистеза установлены в 6 (10,9 %) случаях.

Анализ результатов исследования показал, что диагностическая ценность стандартного рентгенологического обследования пациентов с дегенеративными изменениями ПДС поясничного отдела низка. Статичные рентгенограммы, КТ и МРТ в горизонтальном положении обследуемого не могут в полной мере отразить сущность патологических изменений в кинематической цепи, которой является позвоночный столб. Как следствие, остается скрытой функциональная сторона процесса и нет представления о «поведении» ПДС в условиях нагрузок. Мы считаем, что отсутствие представления о степени нарушения биомеханики ПДС объясняет частое несоответствие между результатами клинического осмотра и данными инструментальных исследований, когда клиническая картина опережает структурные изменения.

Сравнительный анализ рентгенометрических параметров спондилограмм в горизонтальном и вертикальном положениях пациента программой «Волот» позволил установить признаки нарушения биомеханики заинтересованного ПДС у 42 (76,4 %) пациентов (p < 0,001), а в 28 (50,9 %) случаях и на смежных ПДС. Таким образом, предлагаемый способ предоставляет врачу возможность получить представление о характере натяжения и компрессии связочного аппарата ПДС, что крайне актуально для выбора способа и объема хирургического вмешательства.

Выводы

1. Признаки нарушения биомеханики позвоночно-двигательного сегмента по двум и

более рентгенометрическим параметрам установлены у 42 (76,4 %) ($p < 0,001$) пациентов.

2. В 28 (66,7 %) случаях из 42 ($p = 0,003$) статистически значимое снижение высоты диска в переднем отделе, увеличение межостистого угла и угла клиновидности диска выявлено и на смежных уровнях ($p < 0,05$).

3. Программное средство «Волот» позволяет не только рассчитать рентгенометрические параметры поясничного отдела позвоночника на цифровых спондилограммах, но и верифицировать в 76,4 % случаев нестабильность позвоночно-двигательного сегмента.

4. Построение полнотелой параметрической персонифицированной 3D-модели ПКООП в программном комплексе SolidWorks на основе рентгенометрических параметров, полученных с помощью программного средства «Волот», актуально для патогенетически обоснованного выбора объема хирургического вмешательства.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Малоинвазивный межтеловой спондилодез при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника / А. Г. Аганесов [и др.] // Вестник травматол. и ортопед. им. Н. Н. Приорова. — 2006. — № 2. — С. 41–50.
2. Ретроспективная оценка результатов хирургического лечения дегенеративных поражений поясничного отдела позвоночника / А. Е. Симанович [и др.] // Травматология и ортопедия. — 2008. — С. 234–239.
3. Гладков, А. В. Полуавтоматический анализ параметров позвоночника с помощью комплекса КАРС / А. В. Гладков, Ю. Н. Данилова, И. И. Строков // Поликлиника. — 2008. — № 6. — С. 40–43.
4. Орел, А. М. Возрастные аспекты эпидемиологии дегенеративно-дистрофических изменений межпозвонковых дисков по данным системного анализа рентгенограмм позвоночника / А. М. Орел // Мед. визуализация. — 2010. — № 5. — С. 113–121.
5. Стауде, В. А. Численное моделирование и анализ напряженно-деформированного состояния крестцово-подвздошного сочленения при различных вариантах поясничного лордоза / В. А. Стауде, А. В. Кондратьев, М. Ю. Карпинский // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2012. — № 2. — С. 50–56.
6. Чуйко, А. Н. Приближенный анализ анатомии, механических характеристик и напряженно-деформированного состояния позвоночника человека / А. Н. Чуйко // Травма. — 2014. — № 6. — С. 100–109.

Поступила 26.10.2017

УДК 618.14/.15-007.44-073.75

ВОЗМОЖНОСТИ СРЕДСТВ ЛУЧЕВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И УТОЧНЕНИИ СТЕПЕНИ ГЕНИТАЛЬНОГО ПРОЛАПСА

А. С. Нечипоренко¹, А. Н. Михайлов²

¹Гродненская областная клиническая больница, г. Гродно,

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Цель: оценить эффективность средств лучевой визуализации в диагностике генитального пролапса.

Материалы и методы. В работе приведены данные комплексного анализа результатов обследований 83 пациенток с различными клиническими степенями генитального пролапса с помощью экскреторной и ретроградной цистографии, МРТ и КТ.

Результаты. Приведены результаты статической и динамической МРТ таза, а также КТ таза у пациенток с генитальным пролапсом, проведена оценка информативности этих методов в диагностике данного заболевания.

Заключение. МРТ и КТ таза играют ведущую роль в документирующей диагностике генитального пролапса, уточнении его степени.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, генитальный пролапс, недержание мочи при напряжении.

THE POTENTIAL OF THE MEANS OF RADIATION IMAGING IN THE DIAGNOSIS AND SPECIFICATION OF THE DEGREE OF GENITAL PROLAPSE

A. S. Nechiporenko¹, A. N. Mikhailov²

¹Grodno Regional Clinical Hospital, Grodno,

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

Objective: to evaluate the efficiency of the means of radiation imaging in the diagnosis of genital prolapse.

Material and methods. The work presents the data of the complex analysis of the results of examination of 83 female patients with different clinical degrees of genital prolapse by means of excretory and retrograde cystography, MRI, and CT.

Results. The article presents the results of static and dynamic MRI of the pelvis, as well as CT of the pelvis in patients with genital prolapse, and gives the evaluation of the informative value of these methods in the diagnosis of this disease.

Conclusion. MRI and CT of the pelvis play a leading role in the documentation diagnosis of genital prolapse and clarification of its degree.

Key words: magnetic resonance imaging, computerized tomography, genital prolapse, stress urinary incontinence.

Введение

Исследования мочевого выделительной системы у женщин с генитальным пролапсом (ГП) являются обязательными, поскольку эта система в наибольшей мере страдает при опущении и выпадении внутренних женских половых органов. Нарушенная статика тазовых органов отрицательно сказывается и на функциональном состоянии органов мочевой системы. У женщин с ГП часто появляется недержание мочи при напряжении (НМпН); гиперактивность мочевого пузыря; задержка мочеиспускания; уретерогидронефроз [1–4].

Остается актуальным вопрос документирования диагностики ГП и НМпН. Так, по данным цистографии, J. G. Blaivas и С. А. Oisson (1988) смогли создать классификацию типов НМпН [5], которая была рекомендована ICS и довольно широко использовалась до недавнего времени, когда внедрение новой универсальной операции по технике TVT поставило под сомнение целесообразность применения данной классификации [6, 7].

На современном этапе диагностическая значимость рутинных методов в виде экскреторной урографии (ЭУ) с нисходящей цистографией и ретроградной цистографии (РЦ) не удовлетворяет требованиям клиницистов. На сегодняшний день отсутствует количественная оценка эффективности операций, коррегирующих ГП. Необходимость решения этой проблемы требует применения новых, качественных и доказательных методик. Речь идет об использовании КТ и МРТ, чему до настоящего времени уделяется мало внимания.

Цель работы

Оценить эффективность средств лучевой визуализации в диагностике генитального пролапса.

Материалы и методы

Проведен комплексный анализ результатов обследования пациенток с различными клиническими степенями ГП.

ЭУ выполнены 72 пациенткам, РЦ — 11, данные исследования позволили определить наличие/отсутствие цистоцеле и его степень (средний возраст обследуемых составил $42,6 \pm 4,3$ года). Дальнейшее распределение пациенток по группам проводилось на основании полученных данных ЭУ и РЦ согласно разработанной нами рентгеновской классификации ГП [8].

МРТ было проведено 73 пациенткам, распределенным по четырем группам: с цистоцеле (Ц) I ст. — 5, II ст. — 13, III ст. — 39 и IV ст. — 16. В контрольную группу (КГ) были отобраны 16 пациенток (средний возраст $25,6 \pm 0,6$ года), находившихся на лечении в урологическом отделении УЗ «Гродненская областная клиническая больница» по поводу урологических заболеваний почек, без проявлений системной

дисплазии соединительной ткани и, в частности, без признаков ГП, которым были проведены МР-исследования.

МРТ таза проводили на магнитно-резонансном томографе 1,5 Тл (Philips Ingenia, Голландия) с использованием поверхностной приемно-передающей туловищной катушки. Всем пациенткам проводили статическую МРТ органов малого таза в трех ортогональных плоскостях с применением T2-взвешенных изображений (T2-ВИ) и динамическую МРТ (запись положения и подвижности МП и уретры) в сагиттальной плоскости на высоте пробы Вальсальвы и при кашле пациенток. Методика динамической МРТ направлена на получение большого количества изображений через один срез в режиме реального времени. Мы использовали программу Balanced FFE, позволяющую получать изображения в реальном времени — Realtime (повышение внутрибрюшного давления вызывает опущение каудально тазовых органов, в частности, МП, что четко фиксируется на динамических последовательностях).

КТ проводилась 10 пациенткам согласно «Клиническим протоколам диагностики и лечения больных с патологией мочеполовой системы», утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.05.2005 г. № 274. В настоящее время отсутствует единая методика проведения КТ-исследований пациенткам с ГП, в связи с чем нами было принято решение проводить исследование по аналогии с МРТ: с заполнением МП жидкостью (в нашем случае использовали фурацилин), а учитывая, что КТ по своей сути рентгеновский метод, то и по аналогии с ЭУ либо РЦ с использованием контрастирования МП водорастворимыми йодсодержащими контрастными препаратами.

Методика оценки МР- и КТ-изображений включала как стандартную оценку структуры органов таза женщины и их положения, так и измерение специфических параметров в спокойном состоянии и на высоте пробы Вальсальвы (рисунок 1):

1. Расстояние от нижнего контура МП до лонно-копчиковой линии (ЛКЛ) — линии между нижним краем лонного сочленения и местом прикрепления копчиковой части мышцы, поднимающей задний проход — L1ЛКЛ (мм).

2. Расстояние от нижнего контура МП до линии между нижним краем лонного сочленения и крестцово-копчиковым суставом — L2ЛКЛ (мм).

3. Расстояние от нижнего контура МП до линии, проведенной аксиально через нижний край лонного сочленения перпендикулярно линии томографического стола — LГЛ (мм).

4. Измерение заднего уретро-везикального угла — УВУ (в градусах).

5. Измерение угла инклинации уретры (УИУ) — угол между вертикальной осью тела пациентки, проведенной через нижний край лонного сочленения и осью среднего и проксимального отдела уретры (в градусах) — только для МРТ.

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ IBM SPSS «Statistics», Version 10. Использованы непараметрические методы статистического анализа. Сравнение количественных показателей

проводилось с помощью теста Краскела-Уоллиса. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (нижний квартиль — 25 %; верхний квартиль — 75 %). Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно описанной выше методике были проведены измерения указанных параметров по данным МРТ на высоте пробы Вальсальвы (таблица 1).

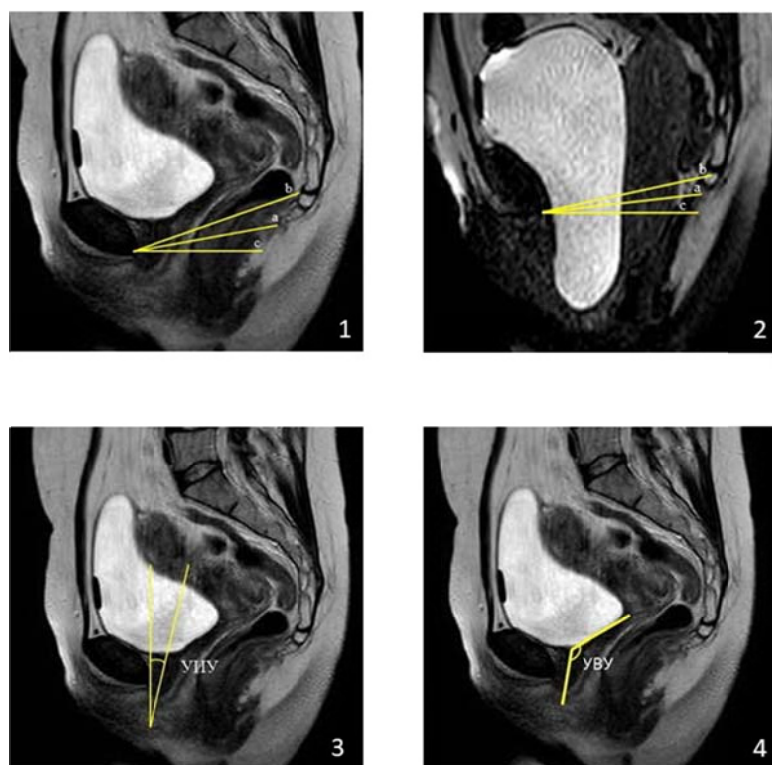


Рисунок 1 — МР-томограммы. Т2-ВИ, сагиттальная плоскость: 1 — МРТ в спокойном состоянии; 2 — МРТ на высоте пробы Вальсальвы; а — L1ЛКЛ; б — L2ЛКЛ; с — L3Л; 3 — УИУ; 4 — УВУ

Таблица 1 — Основные исследуемые МР-параметры в группах с различными степенями цистоцеле при проведении МРТ таза на высоте пробы Вальсальвы

Параметры	КГ (N=16)	Ц I ст. (N = 5)	Ц II ст. (N = 13)	Ц III ст. (N = 39)	Ц IV ст. (N = 16)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)
L1ЛКЛ	5,95 (0,0/12,9)	5,2 (95,2/5,3) $p > 0,05$	-3,4 (-8,7/4,4) $p < 0,05^*$	-10,1 (-20,4/-2,1) $p < 0,05$	-40,8 (-71,4/-32,5) $p < 0,05$
L2ЛКЛ	2,9 (-1,8/10,6)	0,0 (-0,4/1,8) $p > 0,05$	-6,2 (-12,7/-2) $p < 0,05^*$	-12 (-23,1/-2,6) $p < 0,05$	-45,2 (-77,4/-37,5) $p < 0,05$
L3Л	9,1 (8,2/18,7)	6,7 (6,2/9,9) $p > 0,05$	3,4 (-2,0/5,6) $p < 0,05^*$	-8 (-16,5/0,0) $p < 0,05$	-38,8 (-72,6/-32,3) $p < 0,05$
УВУ	144,5 (133,8/155,9)	132,1 (131,3/164,1) $p > 0,05$	139,5 (122,2/162,8) $p > 0,05^*$	159,7 (118,7/172,2) $p > 0,05$	97,3 (84,9/105,7) $p < 0,05$
УИУ	30,5 (25,4/40,0)	38,3 (32,7/40,0) $p > 0,05$	45,4 (34,6/54,3) $p > 0,05^*$	69,1 (47,7/82,5) $p < 0,05$	85,95 (76,1/99,8) $p < 0,05$

Примечание. p — сравнение с показателями в контрольной группе: статистически значимое различие при $p < 0,05$; * — отсутствие статистически значимых различий при сравнении показателей в группе Ц I ст. и Ц II ст.

Сопоставление показателей измеренных параметров показало отсутствие статистически

значимых различий между КГ и группой пациенток с Ц I ст. по всем анализируемым показателям

телям ($p > 0,05$). Имелись статистически значимые различия в показателях степени опущения МП относительно L1ЛКЛ, L2ЛКЛ и ЛГЛ ($p < 0,05$) группе с Ц II ст. относительно КГ, однако при сравнении групп Ц I ст. и Ц II ст. между собой статистически значимых различий не получено, в связи с чем целесообразно объединение I и II стадии цистоцеле в одну стадию.

При сравнении групп пациенток с Ц III ст. и Ц IV ст. с КГ были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) в положении МП относительно всех трех линий (L1ЛКЛ, L2ЛКЛ и ЛГЛ).

Были получены статистически значимые различия в величине УВУ в группе пациенток с Ц IV ст. и в КГ (97,3 (84,9/105,7) и 144,5 (133,8/155,9) соответственно, $p < 0,05$), указанное различие демонстрирует повышенную подвижность задней стенки МП в группе с Ц IV ст.

Также достоверно получено увеличение УИУ с возрастанием степени цистоцеле: минимальные показатели в КГ (30,5 (25,4/40,0) и максимальные — в группе с Ц IV ст. (85,95

(76,1/99,8), $p < 0,05$, данное различие свидетельствует о повышении подвижности проксимального отдела уретры с возрастанием степени цистоцеле.

Были проведены контрольные МР-исследования 15 пациенткам. Полученные данные о положении МП соответствовали цистоцеле I и II ст., что, учитывая отсутствие достоверных различий с контрольной группой, свидетельствует об эффективности хирургического лечения по критерию восстановления анатомического положения.

Таким образом, МРТ в варианте динамического исследования обладает высоким информативным потенциалом, поскольку позволяет не только визуально фиксировать момент смещения мочевого пузыря и уретры относительно костных ориентиров, но и произвести количественную оценку патологической подвижности мочевого пузыря и уретры. Результаты данных КТ-исследований на высоте пробы Вальсальвы представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Результаты данных компьютерной томографии

Параметры	Ц II ст. (N = 5)	Ц III ст. (N = 4)	Ц IV ст. (N = 1)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)
L1ЛКЛ	-1,8 (-5,5/0,0) $p > 0,05$	5,45 (-11,0/1,4) $p > 0,05$	-37 (-37/-37) $p > 0,05$
L2ЛКЛ	-6,7 (-8,3/-5,5) $p > 0,05$	-6,45 (-12,6/2,8) $p > 0,05$	-39,3 (-39,3/-39,3) $p > 0,05$
ЛГЛ	2,7 (-1,0/7,8) $p > 0,05$	1,1 (-6,2/3,6) $p > 0,05$	-39,3 (-39,3/-39,3) $p > 0,05$
УВУ	139,4 (139,3/165,2) $p > 0,05$	158,85 (150,1/173,1) $p > 0,05$	76 (76/76) $p > 0,05$

Примечание. Медиана (ниж./верхн. квартиль), p — сравнение с показателями в соответствующих группах МРТ: статистически значимое различие при $p < 0,05$.

При сравнительном анализе измеренных параметров по данным КТ на высоте пробы Вальсальвы с такими же параметрами, полученными по данным МРТ в группах с одинаковыми степенями цистоцеле статистически значимых различий в показателях не получено ($p > 0,05$). Данный факт свидетельствует о том, что КТ, проведенная на высоте пробы Вальсальвы, также, как и МРТ позволяет получить достаточную информацию о степени смещения мочевого пузыря относительно костных ориентиров и провести количественную оценку данных изменений. Однако с учетом известной вредности КТ предпочтение следует отдать МРТ.

Детальная оценка положения задней стенки мочевого пузыря и уретры по результатам оценки УИУ и УВУ является важным этапом в планировании и индивидуальном выборе метода лечения генитального пролапса и связанных с ним расстройств мочеиспускания.

Заключение

Полученные данные в различных группах пациенток демонстрируют отсутствие различий между контрольной группой и группами с Ц I–II ст. и наличие статистически значимых различий между КГ и группами с Ц III ст. и Ц IV ст. Последнее дает основание считать данные, полученные при помощи указанных выше методик, достаточными, чтобы принять адекватное решение относительно необходимости восстановления анатомического положения органов малого таза. Таким образом, применение МРТ и КТ в режимах статического и динамического исследования позволяет объективно диагностировать ГП, уточнить степень его выраженности и определить ряд важных диагностических критериев, которые могут служить и для последующей количественной оценки результатов проведенного хирургического лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Нечипоренко, А. Н. Генитальный пролапс / А. Н. Нечипоренко, Н. А. Нечипоренко, А. В. Строчкий. — Минск: Выш. шк., 2014. — С. 8–10.
2. Пролапс митрального клапана как один из фенотипических маркеров генерализованной дисплазии соединительной ткани у женщин с выпадением половых органов / Т. Ю. Смольникова [и др.] // Российские медицинские вести. — 2001. — Т. 6, № 3. — С. 41–46.
3. Baszak-Rodomańska, E. Zaburzenia seksualne u kobiet pooperacjach uroginekologicznych z zastosowaniem biomateriałów / E. Baszak-Rodomańska, T. Paszkowski // Uroginekologia praktyczna; red. Tomasz Rechberger. — Lublin. — 2007. — P. 93–95.
4. Perineal ultrasound evaluation of urethral angle and bladder neck mobility in women with stress urinary incontinence / R. Pregazzi [et al.] // International J of Obstetrics and Gynecology. — 2002. — Vol. 109, № 7. — P. 821–827.
5. Macura, K. J. Female urinary incontinence: pathophysiology, methods of evaluation and role of MR imaging / K. J. Macura, R. R. Gendry // Abdominal Imaging. — 2008. — Vol. 33, № 3. — P. 371–380.
6. Petros, P. E. An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence / P. E. Petros, U. I. Ulmsten // Scand. J. Urol. Nephrol. — 1993. — Vol. 153, Suppl. — P. 1–93.
7. Petros, P. E. An integral theory of female urinary incontinence, experimental and clinical considerations / P. E. Petros, U. I. Ulmsten // Acta Obstet Gynecol. Scand. — 1990. — Vol. 153. — P. 7–31.
8. Нечипоренко, А. Н. Классификация цистоцеле у женщин с генитальным пролапсом / А. Н. Нечипоренко, А. С. Нечипоренко, И. Н. Шапоров // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2012. — № 5. — С. 173–175.

Поступила 26.10.2017

УДК 616.33-006.6-07-084

**СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ СОСТОЯНИЙ И ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ЖЕЛУДКА**

Э. Н. Платошкин¹, А. В. Воропаева², Е. В. Бредихина², А. Д. Борсук², В. Д. Войтович²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель,

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

В статье приводятся данные международных согласительных документов по диагностике и лечению предраковых изменений и состояний слизистой оболочки желудка. Анализируется опыт применения современных диагностических технологий мультидисциплинарной командой специалистов, занимающихся профилактикой рака желудка. В заключении констатируется возможность перехода в вопросах канцеропревенции с позиций «доказательной медицины» на персонифицированные технологии диагностики и лечения.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, диагностика, лечение, рак желудка, профилактика.

**MODERN TECHNIQUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF PRECANCEROUS CONDITIONS AND PREVENTION OF GASTRIC CANCER**

E. N. Platoshkin¹, A. V. Voropayeva², E. V. Bredikhina², A. D. Borsuk², V. D. Voytovich²

¹Gomel State Medical University, Gomel,

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

The article presents data of international consensuses on the diagnosis and treatment of precancerous changes and conditions of the gastric mucosa and analyzes the experience of application of modern diagnostic techniques by the multidisciplinary team of specialists engaged in the prevention of gastric cancer. In conclusion, the article states the possibility of transition from the position of «evidence-based medicine» to personalized techniques of diagnosis and treatment in the matters of cancer prevention.

Key words: *Helicobacter pylori*, diagnosis, treatment, gastric cancer, prevention.

Введение

По данным международного статистического регистра «GLOBOCAN» рак желудка занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости во всем мире. Согласно официальным данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь и Белорусского республиканского канцер-регистра за период с 1995 по 2014 гг. смертность от онкологической патологии в нашей стране снизилась на 4,4% и составила 180,1 на 100 тыс. населения. Тем не менее среди всех злокачественных новообразований желудочно-кишеч-

ного тракта (ЖКТ) рак желудка до настоящего времени сопровождается поздней выявляемостью и высокой смертностью.

За исключением трех наследственных форм (синдром Гарднера, синдром Линча и семейный рак желудка), раковая трансформация слизистой оболочки желудка рассматривается как приобретенное заболевание [1]. Каскад патологических явлений в качестве модели развития рака желудка на фоне хронического гастрита с развитием тяжелой атрофии предложил в 1988 г. Р. Соггеа, однако в то время в этой модели не нашлось места для *Helicobacter*

pylori (*H. Pylori*) [2]. После того, как пилорический геликобактериоз в 1990 г. официально включен в Международную классификацию гастритов, P. Correa ввел в «раковый каскад» *H. pylori* в качестве этиологической причины дистального рака желудка [3]. В 1994 г. эксперты Международного Агентства по исследованию рака при ВОЗ (International Agency for Research on Cancer) причислили *H. pylori* к канцерогенам 1-го класса, что означает безусловную связь этой инфекции с возникновением дистального рака желудка. По данным этого агентства, *H. pylori* причастен к развитию почти половины всех случаев рака желудка (55 % в развивающихся странах и 42 % в целом мире) [4].

Цель работы

На основе анализа данных международных согласительных документов и опыта авторов по применению современных диагностических технологий по диагностике и лечению предраковых изменений и состояний слизистой оболочки желудка сформулировать предложения по улучшению диспансеризации пациентов и профилактике рака желудка.

Материал и обсуждение

Современные организационные технологии по профилактике рака желудка

Несмотря на то, что предраковые изменения слизистой оболочки желудка часто встречаются в повседневной клинической практике, до сих пор не существует единой системы клинических рекомендаций по ведению таких пациентов. С высоким уровнем доказательности Маастрихтским V консенсусом, Трансатлантической декларацией, Киотским Протоколом для снижения риска развития рака желудка на популяционном уровне рекомендовано оптимально раннее (идеально — до развития метаплазии слизистой оболочки желудка) проведение эрадикационной терапии *H. pylori* у инфицированных лиц [5]. В то же время предлагаемая стратегия «Screen and treat!» («Проводи скрининг и лечи!») не учитывает индивидуальные особенности пациента (в том числе HLA-фенотип, генетический полиморфизм), морфологические изменения слизистой оболочки желудка, а также свойства колонизирующих ее штаммов *H. Pylori*.

Еще в 1960 г. в Японии (стране с высокой распространенностью рака желудка среди населения) была принята государственная программа по борьбе с раком желудка, окончательно усовершенствованная в 1983 г., благодаря которой уже с 1990 г. более 50 % раков желудка выявляются на ранних (не инвазивных) стадиях [6]. Связано это с четко разработанной системой организационных мероприятий, в частности, с проведением массового серологического обследования на уровне пептидов, вырабатываемых слизистой оболочкой

желудка, скрининга на инфекцию *H. pylori* и лечения последней, а также с использованием новейших эндоскопических технологий в диагностических и лечебных целях [7, 8].

В 2012 г. были опубликованы рекомендации по ведению пациентов с предраковыми состояниями и изменениями слизистой оболочки желудка (Guidelines for the Management of Precancerous Conditions and Lesions in Stomach), разработанные специалистами Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии, Европейской группы по изучению *Helicobacter* и Европейским обществом патологоанатомов [9]. Подобная стратегия принята и в Российской Федерации. Кроме того, российскими экспертами под руководством академика В. Т. Ивашкина 9 декабря 2013 г. была принята резолюция «Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим геликобактерным гастритом».

С целью улучшения качества диспансерного наблюдения пациентов с предраковыми заболеваниями ЖКТ в г. Гомеле на базе ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ на функциональной основе был создан Центр превентивной гастроэнтерологии. Мультидисциплинарная команда специалистов (врачей-терапевтов-гастроэнтерологов, хирургов, эндоскопистов, врачей-лаборантов и морфологов) в тесном сотрудничестве со специалистами УО «Гомельский государственный медицинский университет» на основе современных достижений медицинской науки осуществляет динамическое наблюдение и лечение пациентов с предраковыми состояниями и изменениями слизистой оболочки желудка и других отделов ЖКТ.

Современный подход к эндоскопической диагностике предраковых состояний и изменений слизистой оболочки желудка

Научно-технический прогресс привел к тому, что на смену фиброволоконной оптике и субъективной оценке состояния слизистой оболочки желудка (даже при использовании увеличения, хромоэндоскопии) пришли видеоэлектронные эндоскопические системы, позволяющие проводить компьютерную обработку и анализ изображения. Из современных технологий: эндоскопии высокого разрешения (High Resolution Endoscopy — HRE, HD + Zoom) с использованием технологии i-scan в режимах улучшения качества изображения (SE/Surface Enhancement) и улучшения оттенка цветности изображения (TE/Tone Enhancement), узкополосной (Narrow Band Imaging — NBI), эндосонографии (EUS, где совмещен видеоэндоскоп и ультразвуковой сканер, интегрированный на дистальном конце эндоскопа или вводимый в виде отдельного зонда через инструментальный канал), конфокальной лазерной эндомикроскопии

(Confocal Laser Endomicroscopy — CLE) — сначала более подробно остановимся на последней, так как только совсем недавно у нас в области появилась возможность проведения такого исследования.

Поскольку CLE позволяет оценить участок слизистой оболочки желудка размером приблизительно $0,5 \times 0,5$ мм, зоны сканирования предварительно выбирались с использованием традиционных уточняющих эндоскопических методик: перед выполнением CLE всем пациентам проводили комплексное эндоскопическое исследование, включающее осмотр СОЖ с высоким разрешением (HD + Zoom), использованием технологии i-scan в режимах SE и TE, которые позволяли контрастировать поверхность и архитектуру слизистой. Во время эндоскопического исследования выполнялось внутривенное введение 2,5–5 мл 10 % раствора флуоресцеина натрия. Для анализа изображений, полученных при CLE (наличие воспалительных изменений, кишечной метаплазии, дисплазии эпителия), использовались критерии, предложенные для традиционного морфологического исследования, а также осуществлялась оценка клеточных структур, в частности, наличие бокаловидных клеток, форма и размер эпителиоцитов и их ядер, упорядоченность их расположения, наличие ядерного полиморфизма. При обследовании 23 пациентов, у которых при эндоскопическом исследовании в белом свете имелись признаки изменений СОЖ воспалительного и метапластического характера, точность CLE в определении кишечной метаплазии составила 91,4 %, в определении дисплазии — 84,6 %.

В связи с высокой частотой малигнизации аденом (около 30–40 %) для получения дополнительной информации относительно доброкачественности или злокачественности узловых образований используется EUS. Несмотря на то, что методика EUS в мире применяется около 15 лет, для нашей страны данное направление пока является эксклюзивным. Этот метод дополняет сведения увеличительной эндоскопии с хромоскопией, NBI, CLE о структуре полиповидных образований, позволяет оценить наличие или отсутствие прорастания их в глубжележащие слои стенки органа и за его пределы. В плане донозологической диагностики и канцерпревенции интересно использование управляемой под контролем EUS тонкоигольной биопсии узловых образований с последующим анализом мутаций в ДНК биоптата.

Современный подход к морфологической диагностике предраковых состояний и изменений слизистой оболочки желудка

Согласно требованиям к постановке диагноза «хронический гастрит» предполагается

обязательная его морфологическая верификация. Основная проблема при проведении рутинного эндоскопического исследования заключается в том, что полученный гастробиоптат составляет приблизительно 0,25 % от всей поверхности слизистой оболочки желудка, что снижает диагностическую точность морфологического метода. Для повышения точности морфологической диагностики атрофического гастрита международная классификация хронического гастрита (Сиднейская система и ее Хьюстонская модификация) в последние годы была дополнена интегральными показателями: выраженностью воспаления — степенью и выраженностью атрофии — стадией хронического гастрита [10]. Эта интерпретация морфологических признаков была разработана международной группой экспертов-патологов и рабочей группой по оценке гастрита (OLGA — Operative Link on Gastritis Assessment). В этой классификации пересмотру подверглась и сама дефиниция атрофии: помимо количественного дефицита желез (абсолютного) под атрофией понимают замещение специализированных клеток желудочных желез иными, что принято называть кишечной и пилорической метаплазией, а в OLGA-system — метапластической атрофией. В этой системе применяется оценка гистологических признаков выраженности воспаления и атрофии в антральном отделе (3 биоптата) и теле желудка (2 биоптата) с последующим определением интегральных показателей: степени и стадии хронического гастрита [11, 12]. Наш опыт использования этой системы позволяет дать достаточно полную характеристику морфологических изменений слизистой оболочки желудка и отразить динамику при диспансерном наблюдении пациентов с хроническим атрофическим гастритом.

Возможности современных лабораторных методов диагностики в профилактике рака желудка

Тяжесть клинического течения геликобактериоза во многом зависит от степени патогенности штаммов *H. pylori*, что, в свою очередь, определяется наличием и особенностями цитотоксических генов. На данный момент в базе данных генома *H. pylori* 62 гена отнесены к категории патогенных, то есть их наличие у бактерии коррелирует с ее патогенностью [13]. Проведенные Воропаевой А.В. и соавт. исследования показали, что практически в половине случаев (53,3 %) среди пациентов с хроническим гастритом присутствуют микст-штаммы с несколькими патогенными генами, в том числе в 18,6 % — микст-штаммы с различными аллельными вариантами вакуолизирующего цитотоксина *vacAm1 + vacAm2 / vacAs1 + vacAs2*.

Другой важной характеристикой патогенного потенциала *H. pylori* является устойчивость бактерии к антимикробным препаратам. Эффективность эрадикации *H. pylori* варьирует в различных регионах мира от 30 до 90 % [14]. В значительной степени прогноз эрадикации определяется резистентностью *H. pylori* к кларитромицину, так как именно данный препарат входит в состав наиболее эффективных схем терапии геликобактериоза. В исследованиях, проведенных А. В. Воропаевой и соавт., фенотип высокого уровня устойчивости к кларитромицину выявлен у 4 из 73 пациентов, или 5,5 %, причем точечная мутация A2143G выявлена у 3 (4,1 %) пациентов и A2142C/G — у 1 (1,36 %).

В настоящее время известно, что в развитии рака желудка могут играть роль генетические факторы макроорганизма, определяющие выраженность воспалительной реакции (HLA, полиморфизм генов цитокинов), а также факторы внешней среды: избыточное употребление соли, дефицит в рационе свежих фруктов и овощей, курение.

В результате проведенного А. В. Воропаевой и соавт. исследования было установлено, что риск развития хронического гастрита умеренно или высокой степени активности достоверно увеличен в 2,3 раза при генотипе 2/2 по гену *IL-1* RN. При генотипе СТ по гену *IL-1β* (C511T) в 2,1 раза увеличен риск инфицирования *CagA* штаммами *H. pylori*, обладающими онкогенным потенциалом, что приводит к формированию атрофического гастрита и увеличивает риск развития рака желудка. Присутствие у пациентов с гастритом генотипа 1/1 по гену *IL-1* RN достоверно увеличивает риск развития рака желудка в 2,2 раза, генотипа ТА гена *IL-8* (T251A) — в 2 раза, генотипа СТ гена *IL-4* (C33T) — в 21 раз.

Риск развития рака значительно повышается при сочетании предраковых состояний с предраковыми изменениями слизистой оболочки — в 26 и 132 раза при умеренной и тяжелой дисплазии желудочного эпителия соответственно. В настоящее время предложены серологические методы диагностики атрофического гастрита, основанные на определении белков в сыворотке или плазме крови, вырабатываемых клетками слизистой оболочки желудка. Примером такого эффективного направления массового скрининга является запатентованная финскими учеными P. Sipponen et al. «Gastro Panel» [15]. Наш собственный опыт работы с тест-набором «Gastro Panel» показал, что уровень пепсиногена-I коррелирует с состоянием желудочной секреции, а его снижение < 25 мкг/л в 96,7 % подтверждает желудочную гипоацидность и в 93,3 % сопровождается наличием у больных атрофического фун-

дального гастрита. Снижение сывороточного гастрин-17 < 2,5 пмоль/л, а стимулированного — < 5 пмоль/л коррелирует с наличием атрофического антрального гастрита, соответственно, в 83,3 и 94,4 % случаев.

Выводы

1. Внедрение наиболее эффективных международных стандартов менеджмента хронического гастрита с позиций донозологической диагностики и канцерпревенции позволит повысить эффективность диспансеризации пациентов с предраковыми изменениями и состояниями слизистой оболочки желудка.

2. С точки зрения повышения качества оценки изображения комбинация различных эндоскопических технологий при обследовании одного и того же пациента возможность обмена видеoinформацией (в том числе и ретроспективно, в динамике) между специалистами-экспертами позволит выработать унифицированные подходы к диагностике и лечению предраковых состояний и изменений слизистой оболочки желудка.

3. Внедрение в рутинную клиническую практику морфологической системы OLGА позволит стратифицировать риск развития у пациента рака желудка и объективно определять наличие и выраженность регресса степени воспаления и стадии атрофии слизистой оболочки желудка в результате лечения.

4. Учитывая тот факт, что Беларусь относится к странам с высокой распространенностью инфекции *H. pylori* и рака желудка, целесообразным с точки зрения экономической эффективности является сертификация и внедрение в повседневную клиническую практику современных неинвазивных диагностических тестов на геликобактериоз и атрофию слизистой оболочки желудка. В связи с тем, что в патогенезе дистального рака желудка наряду с иницирующей ролью *H. pylori* важна взаимосвязь патогена с генетическими изменениями и нарушениями клеточного обновления макроорганизма, необходимы дальнейшие научные исследования, что обеспечит переход в будущем от медицины, «основанной на доказательствах», к персонализированной медицине.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Genta, R. M. Gastric precancerous lesions / R. M. Genta, M. Rugge // Gut. — 1999. — Vol. 45. — P. 15–18.
2. Correa, P. A. Human model of gastric carcinogenesis / P. A. Correa // Cancer Res. — 1988. — Vol. 48. — P. 3554–3560.
3. Correa, P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process — First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention / P. A. Correa // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52. — P. 6735–6740.
4. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. // IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. Lyon, 7–14 June 1994. — Vol. 61. — P. 1–241.
5. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maasricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // Gut. — 2017. — Vol. 66 (1). — P. 6–30.

6. Long-term follow-up study of gastric adenoma /dysplasia. / H. Yamada [et al.] // Endoscopy. — 2004. — Vol. 36. — P. 390–396.
7. Helicobacter pylori infection, serum pepsinogen level and gastric cancer: a case-control study in Japan / H. Fukuda [et al.] // Jpn. J. Cancer Res. — 1995. — Vol. 86. — P. 64–71.
8. Kodoi, A. Serum pepsinogen in screening for gastric cancer. / A. Kodoi [et al.] // J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 30. — P. 452–460.
9. Management of precancerous conditions and lesions in stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) / M. Dinis-Ribeiro [et al.] // Endoscopy. — 2012. — Vol. 44. — P. 74–94.
10. Classification and grading of gastritis. The update Sydney System. International Workshop on the Histopathology of gastritis. Houston 1994 / M. F. Dixon [et al.] // Am J SurgPathol. — 1994. — Vol. 20. — P. 1161–1181.
11. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system / M. Rugge [et al.] // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 631.
12. OLGA staging for gastritis: a tutorial / M. Rugge [et al.] // Dig Liver Dis. — 2008. — Vol. 40. — P. 650.
13. Helicobacter pylori – a conundrum of genetic diversity / D. G. Marshall [et al.] // Microbiology. — 1988. — Vol. 144. — P. 2925–2939.
14. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in Helicobacter pylori / Y. Glupczynski [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. — 2001. — Vol. 20. — P. 820–823.
15. Sipponen, P. Atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia in gastric cancer: comparison with a representative population sample / P. Sipponen, M. Kekki, M. Siurala // Cancer. — Vol. 52. — P. 1062–1068.

Поступила 14.11.2017

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 599.323.4; 577.112.85; 615.03

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА АТОРВАСТАТИНА И 1-ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛИПОПРОТЕИНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС

С. С. Осочук, О. С. Яковлева

Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск

Цель: исследовать физико-химические свойства липопротеиновых комплексов крови крыс при длительном приеме статинов и витамина Д.

Материалы и методы. Эксперимент проведен в течение 90 дней на 4 экспериментальных группах крыс: 1 — интактные; 2 — плацебо; 3 — внутривентрикулярное введение аторвастатина; 4 — внутривентрикулярное введение аторвастатина с α -кальцидиолом. Липопротеиновые комплексы крови выделяли методом дифференциального ультрацентрифугирования. Микротекучесть и микровязкость липопротеиновых комплексов определяли с использованием пирена.

Результаты. В группе плацебо увеличивалась микрополярность общего липидного пула ЛПОНП и уменьшалась микровязкость аннулярного пула ЛПНП и ЛПВП. Введение аторвастатина снижает микровязкость ЛПВП. Совместное применение аторвастатина и α -кальцидола снижает микровязкость ЛПВП.

Заключение. Сделан вывод о комплексном воздействии стресса, аторвастатина и α -кальцидола на физико-химические свойства липопротеиновых комплексов крови и позитивном влиянии аторвастатина и α -кальцидола на микровязкость ЛПВП.

Ключевые слова: статины, витамин Д, свойства липопротеидов крови, крысы.

THE EFFECT OF LONG-TERM INTAKE OF ATORVASTATIN AND 1-CHOLECALCIFEROL ON THE PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF LIPOPROTEIN BLOOD COMPLEXES OF LABORATORY RATS

S. S. Osuchuk, O. S. Yakovleva

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk

Object: to study the physical and chemical properties of the lipoprotein complexes of rats' blood in the long-term administration of statins and vitamin D.

Material and methods. The experiment was performed on 4 experimental groups of rats for 90 days: 1 — intact; 2 — placebo; 3 — intragastric administration of atorvastatin; 4 — intragastric administration of atorvastatin with α -calcidol. The lipoprotein blood complexes were isolated by the method of differential ultracentrifugation. The microflow and microviscosity of the lipoprotein complexes were determined using pyrene.

Results. The placebo group revealed an increase of the micropolarity of the total lipid pool of VLDL and a decrease of the microviscosity of the annular pool of LDL and HDL. The administration of atorvastatin reduces the microviscosity of HDL. The combined application of atorvastatin and α -calcidol reduces the microviscosity of HDL.

Conclusion. We have drawn a conclusion about the complex effect of stress, atorvastatin, and α -calcidol on the physical and chemical properties of the lipoprotein blood complexes and a conclusion about the positive effect of atorvastatin and α -calcidol on the microviscosity of HDL.

Key words: statins, vitamin D, properties of blood lipoproteins, rats.

Введение

В настоящее время одной из наиболее широко применяемых групп лекарственных средств во всем мире являются статины — ингибиторы ключевого фермента синтеза холестерина (ХС) — ОМГ-редуктазы (КФ 1.1.1.34). Во многих, в том числе и популяционных исследованиях доказана высокая эффективность этих препаратов в предотвращении развития атеросклероза. Вместе с тем ХС является метаболически высоко востребованным субстратом биохимических реакций. В частности, ХС достаточно интенсивно синтезируется в кожных покровах и вовлечен в синтез витамина Д [1]. Учитывая, что у пациентов с ишемической болезнью сердца один из наиболее часто употребляемых статинов — аторвастатин (АТV) и его активные производные транспортируется преимущественно в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [2, 3], вероятность снижения активности продукции ХС в клетках кожных покровов таких людей является достаточно высокой. Следовательно, у таких пациентов возможно и снижение продукции витамина Д. Такая точка зрения подтверждается рядом работ. Так, в исследованиях на оборантных по синтезу холестерина в кожных покровах мышцах [4] продемонстрирована способность аторвастатина снижать активность продукции ХС в клетках кожных покровов и таким образом снижать активность развития ихтиозов. Uwe Gröbег и соавторы указывают на взаимосвязь миалгии с дефицитом витамина Д у пациентов, принимающих статины [5].

В пилотных исследованиях на 63 пациентах с острым инфарктом миокарда показано, что гиполипидемическая эффективность статинов увеличивается, если концентрация 25-гидроксиколекальцитферола составляет более 30 нМ/л [6]. В связи с возможным дефицитом витамина Д ряд авторов считает необходимым назначать статины под контролем его содержания в крови [7]. Вместе с тем существуют и альтернативные публикации. В частности, в работе [8] указывается на увеличение количества витамина Д у пациентов, принимающих статины.

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных механизмам действия статинов, в настоящее время в доступных открытых источниках практически отсутствует информация о влиянии статинов и витамина Д на физико-химические свойства нативных липопротеиновых комплексов крови. Вместе с тем известно, что стерические взаимодействия белков и липидов оказывают выраженное влияние на активность белков и во многом определяются физико-химическими свойствами липидной фазы, в частности, микропо-

лярностью и микровязкостью [9]. Известно, что 1-гидроксиколекальциферол (α -кальцидол) способен преобразовываться не только в 1,25-дигидроксиколекальциферол, но, и синтезирующийся и в периферических клетках и обладающий схожей активностью 1,20-дигидроксиколекальциферол [10]. Данный факт послужил поводом к изучению активности именно этого производного витамина Д.

Цель работы

Исследовать физико-химические свойства нативных липопротеиновых комплексов крови (ЛПК) в эксперименте на лабораторных крысах, длительно принимающих статины и витамин α -кальцидол.

Материалы и методы

Исследования проведены на 120 белых беспородных крысах-самцах, с массой тела 220–240 г. Были сформированы 4 экспериментальные группы: 1 — интактный контроль; 2 — группа плацебо (внутрижелудочное введение 1 % крахмала); 3 — внутрижелудочное введение аторвастатина на 1% крахмале в дозе 10 мг/кг массы тела; 4 — внутрижелудочное введение аторвастатина на 1 % крахмале в дозе 10 мг/кг массы тела и α -кальцидола в дозе 0,1 мкг/кг. Препараты в экспериментальных группах и 1 % крахмал в группе «плацебо» вводили внутрижелудочно в утренние часы в течение 90 дней. Животные содержались в условиях вивария Витебского медицинского университета на сбалансированном зерновом корме без использования премиксов и витамина Д. Выведение животных из эксперимента осуществлялось декапитацией под эфирным наркозом в утренние часы, через сутки после последнего введения лекарственных средств. Кровь собирали в пробирки и до образования сгустка (10–15 минут) помещали в холодильник с температурой +4 °С. Сыворотку получали двукратным центрифугированием при 3000 оборотах в минуту на рефрижераторной центрифуге РС6 и до обработки хранили в пластиковых пробирках в камере глубокого замораживания Fогma (США) при температуре –70 °С. Нативные липопротеиновые комплексы (липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП)) выделяли методом ультрацентрифугирования на ультрацентрифуге «Optima LE 80K» Beckman (США) с использованием ротора 50.4Ti [11].

Определение микровязкости и микрополярности липопротеинов осуществлялось согласно ранее описанной методике с использованием пирена [12].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 10RUS, лиц. № sta999K34156W, принадлежит УО ВГМУ. Полученные данные

проверялись на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Хи-квадрата Пирсона. В связи с неправильным распределением и неравенством дисперсий исследуемых показателей был применен непараметрический критерий Мана-Уитни для независимых выборок [13].

Результаты исследования

В группе «плацебо» (таблица 1) отмечается статистически значимое увеличение микрополярности общего липидного пула ЛПОНП ($p = 0,006$) и уменьшение микровязкости аннулярного (прибелкового) липидного пула ЛПНП и ЛПВП ($p = 0,029$ и $0,001$ соответственно).

Учитывая, что стресс способен увеличивать активность перекисного окисления липидов [14], а микрополярность связана в том числе с величиной перекисной модификации липидов [15] можно предположить, что стрессирование животных в течение 3 месяцев увеличивает активность перекисной модификации ЛПОНП. Поскольку одним из факторов, снижающих элиминацию ХС из мембран эритроцитов, является увеличение микровязкости ЛПВП [16], выявленные эффекты можно расценить как адаптационный сдвиг, улучшающий обмен холестерином с мембранами клеток крови.

Таблица 1 — Физико-химические свойства липопротеиновых комплексов крови

Группа	Контрольная	Плацебо	ATV	ATV+D	
ЛПОНП	mVA	33,055 ± 4,48	32,87 ± 3,88	29,24 ± 8,17	29,46 ± 6,84
	mVG	22,7 ± 7,14	19,41 ± 5,52	16,94 ± 6,55*(**K-S)	15,91 ± 5,54*
	mPA	1,53 ± 0,058	1,5 ± 0,05	1,48 ± 0,053*	1,47 ± 0,049*
	mPG	1,006 ± 0,016	1,024 ± 0,03*	1,016 ± 0,017	1,02 ± 0,015*
ЛПНП	mVA	45,05 ± 7,09	40,47 ± 5,72*	44,75 ± 7,1	43,78 ± 7,59
	mVG	33,86 ± 6,41	34,62 ± 4,59	33,18 ± 5,71	35,42 ± 7,12
	mPA	1,41 ± 0,072	1,41 ± 0,05	1,4 ± 0,06** W-W	1,43 ± 0,075
	mPG	0,99 ± 0,014	1,0 ± 0,008	0,99 ± 0,01	0,99 ± 0,009
ЛПВП	mVA	67,03 ± 5,16	59,24 ± 8,4*	61,36 ± 9,6*	62,76 ± 13,17
	mVG	43,13 ± 3,26	40,74 ± 5,09	40,16 ± 4,21*	39,93 ± 5,96
	mPA	1,53 ± 0,068	1,49 ± 0,109	1,5 ± 0,098	1,54 ± 0,14
	mPG	1,004 ± 0,017	1,0 ± 0,016	0,99 ± 0,017	0,99 ± 0,016

Примечание. mVA — микровязкость аннулярного липидного пула; mVG — микровязкость общего липидного пула; mPA — микрополярность аннулярного липидного пула; PG — микрополярность общего липидного пула/

Таким образом, стрессирование крыс внутрижелудочным введением 1 % крахмала в течение 3 месяцев привело к адаптивным сдвигам в физико-химических свойствах липопротеиновых комплексов крови.

Сравнение физико-химических свойств ЛПК крови контрольной группы животных, принимавших ATV, и животных группы «плацебо» показало, что прием ATV приводит к нивелированию ряда эффектов, характерных для группы «плацебо». Так, в отличие от группы «плацебо» в группе, получавшей ATV, не произошло статистически значимого увеличения микрополярности общего липидного пула и снижения микровязкости прибелкового липидного пула ЛПНП. При этом осталось статистически значимым снижение микровязкости аннулярного липидного пула ЛПВП ($p = 0,0028$) и снизилась микровязкость их общего липидного пула ($p = 0,0023$). Отмечено также статистически значимое по сравнению с контролем снижение микровязкости общего липидного пула ЛПОНП ($p = 0,006$) и микрополярности их аннулярного пула ($p = 0,005$). Применение критерия Колмогорова — Смирнова показало,

что по микровязкости общего липидного пула ЛПОНП группы «плацебо» и «ATV» имеют разное распределение и относятся к разным выборкам ($p = 0,025$). Применение критерия Вельде-Вольфовица продемонстрировало неоднородность выборок групп «плацебо» и ATV по микрополярности аннулярного липидного пула ЛПНП ($p = 0,005$). В целом действие ATV вероятно можно расценить как позитивное, поскольку снижение микрополярности говорит об уменьшении перекисной модификации липидных пулов, а снижение микровязкости — о росте функциональной активности ЛПК.

Таким образом, можно сделать вывод, что введение ATV имело как эффекты, характерные для стресса, так и эффекты, обусловленные суммарным действием двух факторов (стресса и введения ATV). При этом в целом эффекты, характерные для ATV, можно расценить как улучшающие функциональную активность ЛПК и частично нивелирующие негативное действие стресса.

Добавление 1-халекальциферола к ATV не привело к каким-либо изменениям, отличающим группу ATV от группы ATV с α -кальцидолом.

Отмечено сохранение характерного для ATV статистически значимого снижения микровязкости общего липидного пула и микрополярности аннулярного липидного пула ЛПОНП ($p = 0,003, 0,0016$ соответственно) и восстановление характерного для группы «плацебо» роста микрополярности общего липидного пула ЛПОНП ($p = 0,005$). Кроме того, микровязкость аннулярного и общего липидных пулов ЛПВП возвращены к значениям, характерным для контрольных животных. Однако для оценки позитивности или негативности произошедших под влияние 1-холекальциферола сдвигов необходимы дополнительные исследования. Возможно, возврат физико-химических свойств ЛПВП к исходным значениям вызван нормализацией метаболических сдвигов, вызванных стрессом и ATV.

Заключение

1. Стрессирование животных 3-месячным внутрижелудочным введением 1 % крахмала вызывает, вероятно, адаптационные сдвиги физико-химических свойств ЛПК крови, заключающиеся в увеличении микрополярности общего липидного пула ЛПОНП и уменьшении микровязкости аннулярных пулов ЛПНП и ЛПВП.

2. Введение ATV нивелирует некоторые стрессорные эффекты «плацебо» и изменяет физико-химические свойства ЛПВП, способствуя увеличению их функциональной активности.

3. Совместное введение ATV и 1-холекальциферола восстанавливает эффекты, характерные для стресса и ATV в отношении ЛПОНП, и возвращает к исходным значениям физико-химические свойства ЛПВП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Slominski, A. T.* On the role of skin in the regulation of local and systemic steroidogenic activities / A. T. Slominski, P. R. Manna, R. C. Tuckey // *Steroids*. — 2015. — Vol. 103. — P. 72–88.
2. *Осочук, С. С.* Распределение аторвастатина в липопротеиновых комплексах крови больных ИБС через 2 часа после его

однократного приема / С. С. Осочук, Г. Д. Коробов, С. В. Буянова // *Журн. ГрГМУ*. — 2012. — Т. 37, № 1. — С. 59–61.

3. *Осочук, С. С.* Метод оценки вероятности сопряженности транспорта аторвастатина и его метаболически активных дериватов с липопротеинами низкой и очень низкой плотности / С. С. Осочук, С. В. Буянова, А. Ф. Марцинкевич // *Вест. ВГМУ*. — 2015. — Т. 14, № 5. — С. 16–22.

4. Hair growth defects in Insig-deficient mice caused by cholesterol precursor accumulation and reversed by simvastatin / B. M. Evers [et al.] // *J Invest Dermatol*. — 2010. — Vol. 130, № 5. — P. 1237–1248.

5. *Gröber, U.* Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism / U. Gröber, K. Kisters // *Dermatoendocrinol*. — 2012. — Vol. 4, № 2. — P. 158–166.

6. Vitamin d levels and lipid response to atorvastatin / J. L. Pérez-Castrillón [et al.] // *Int J Endocrinol*. — 2010. — Vol. 2010. — P. 320–721.

7. *Holick, M. F.* Stay tuned to PXR: an orphan actor that may not be D-structive only to bone / M. F. Holick // *J Clin Invest*. — 2005. — Vol. 115, № 1. — P. 32–34.

8. Impact of high-dose statins on vitamin D levels and platelet function in patients with coronary artery disease / M. Verdoia [et al.] // *Thromb Res*. — 2017. — Vol. 150. — P. 90–95.

9. *Singh, J.* Quantitation of lysolipids, fatty acids, and phospholipase A2 activity and correlation with membrane polarity / J. Singh, R. Ranganathan // *J Lipid Res*. — 2012. — Vol. 53, № 9. — P. 1993–2001.

10. Metabolism of 1 α -hydroxyvitamin D3 by cytochrome P450csc to biologically active 1 α ,20-dihydroxyvitamin D3 / R. C. Tuckey [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol*. — 2008. — Vol. 112 (4–5). — P. 213–219.

11. Analisis of low density lipoproteins by preparative ultracentrifugation and refractometry / F. T. Lindgren [et al.] // *J Of lipid Research*. — 1964. — Vol. 5. — P. 68–74.

12. *Осочук, С. С.* Физико-химические свойства мембран эритроцитов и липопротеинов высокой плотности спортсменов циклических видов спорта / С. С. Осочук, А. Ф. Марцинкевич, А. С. Осочук // *Прикладная спортивная наука*. — 2016. — № 3. — С. 84–89.

13. *Боровиков, В. П.* Statistica. Искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. П. Боровиков. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.

14. *Сурина-Марышева, Е. Ф.* Интенсивность процессов перекисного окисления липидов при иммобилизационном стрессе / Е. Ф. Сурина-Марышева // *Вестн. ЮУрГУ*. — 2008. — № 4. — С. 86–87.

15. *Гидулянова, К. В.* Жирнокислотный состав плазмы и мембран эритроцитов больных хроническим гломерулонефритом / К. В. Гидулянова, С. В. Коношенко // *Ученые зап. Тавр. нац. ун-та им. В. И. Вернадского. Сер. «Биология, химия»*. — 2008. — Т. 19, № 4. — С. 56–62.

16. *Коновалова, Т. Т.* Роль липидов в структурно-функциональной организации мембран при атерогенезе и их коррекция у больных ишемической болезнью сердца / Т. Т. Коновалова, И. П. Смирнова // *Сиб. мед. журн.* — 2005. — № 1. — С. 8–13.

Поступила 11.09.2017

УДК 57.043

ОЦЕНКА ДОЗОВОЙ НАГРУЗКИ ТРАНСУРАНОВЫХ ЭЛЕМЕНТОВ НА ОТДЕЛЬНЫЕ ВИДЫ БИОТЫ ПОЛЕССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО РАДИАЦИОННО-ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАПОВЕДНИКА

Р. К. Спиров, А. Н. Никитин

Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Гомель

Цель: оценить реально складывающуюся дозовую нагрузку трансураниевых элементов на подземные и наземные органы травянистых растений на территории Полесского государственного радиационно-экологического заповедника.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись наземные и подземные органы *Iris pseudacorus* L., *Convallaria majalis* L., *Phragmites australis* (Cav.) Trin. ex Steud. Отбор образцов проводили в Полесском государственном радиационно-экологическом заповеднике. Определяли удельную активность ^{238}Pu , ^{239}Pu , ^{240}Pu , ^{241}Am в наземных и подземных органах методом радиохимического анализа, на основании чего рассчитывали мощность эквивалентной дозы.

Результаты. Мощность эквивалентной дозы от инкорпорированных в тканях растений изотопов трансурановых элементов составляет: *Iris pseudacorus* — $6,04 \times 10^{-1}$ мкЗв \times сут⁻¹ (надземные) и $4,74$ мкЗв \times сут⁻¹ (подземные), *Convallaria majalis* — $6,86 \times 10^{-1}$ мкЗв \times сут⁻¹ (надземные) и $9,01$ мкЗв \times сут⁻¹ (подземные), *Phragmites australis* — $3,93 \times 10^{-1}$ мкЗв \times сут⁻¹ (надземные) и $3,14$ мкЗв \times сут⁻¹ (подземные). Это в 4–33 раза меньше эквивалентной дозы от ¹³⁷Cs в почве.

Заключение. Наибольшая дозовая нагрузка трансурановых элементов приходится на подземные органы исследуемых растений, при этом основной вклад среди трансурановых элементов вносит ²⁴¹Am.

Ключевые слова: трансурановые элементы, плутоний-238, плутоний-239, плутоний-240, америций-241, дозовая нагрузка.

THE ASSESSMENT OF RADIATION EXPOSURE OF TRANSURANIUM ELEMENTS ON SOME SPECIES OF THE BIOTA OF POLESIE STATE RADIOECOLOGICAL RESERVE

R. K. Spirov, A. N. Nikitin

Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel

Objective: to assess the real radiation-absorbed dose of transuranium elements in underground and above-ground organs of herbaceous plants in the area of PSRER.

Material and methods. The objects of the research were aboveground and underground organs of *Iris pseudacorus* L., *Convallaria majalis* L., *Phragmites australis* (Cav.) Trin. ex Steud. The selection of the samples was carried out in Polesie State Radioecological Reserve. The specific activity of ²³⁸Pu, ²³⁹Pu, ²⁴⁰Pu, and ²⁴¹Am in the aboveground and underground organs was determined by the method of radiochemical analysis, on the basis of which the equivalent dose rate was calculated.

Results. The equivalent dose rates of the isotopes of transuranium elements incorporated in the plant tissues are: 6.04×10^{-1} micro Sv/day⁻¹ (aboveground) and 4.74 micro Sv/day⁻¹ (underground) in *Iris pseudacorus*, 6.86×10^{-1} micro Sv/day⁻¹ (aboveground) and 9.01 micro Sv/day⁻¹ (underground) in *Convallaria majalis*, 3.93×10^{-1} micro Sv/day⁻¹ (aboveground) and 3.14 micro Sv/day⁻¹ (underground) in *Phragmites australis*. These rates are 4–33 times as little as the equivalent dose of ¹³⁷Cs in the soil.

Conclusion. The largest dose rate of transuranium elements is the share of the underground organs of the studied plants, besides ²⁴¹Am makes the main contribution among transuranium elements.

Key words: transuranium elements, plutonium-238, plutonium-239, plutonium-240, americium-241, the dose rate.

Введение

Согласно Р. М. Алексахину [1], заметное усиление интереса в последние 10–15 лет к облучению живых организмов, находящихся в естественной среде обитания, связано с возросшим значением проблемы защиты природной среды (в том числе и радиационной защиты) в условиях расширяющегося техногенного и антропогенного давления на природу. Эта проблема имеет важное значение в самом существовании человека в современном мире. Несмотря на то, что постоянно увеличивается количество дозиметрических данных об уровнях облучения биоты, такой информации гораздо меньше, чем в отношении человека. Особое внимание к облучению биоты связано с распространением эоцентрических принципов радиационной защиты.

Являясь α -излучателями, изотопы ²³⁸Pu, ²³⁹Pu, ²⁴⁰Pu, ²⁴¹Am, представляют особенную опасность, поскольку обладают большой ионизирующей способностью. Так, энергия α -частиц и выход на распад для данных изотопов следующие [2]: ²³⁸Pu — 5,495 МэВ (72 %), 5,452 МэВ (28 %); ²³⁹Pu — 5,147 МэВ (72 %), 5,134 МэВ (16,8 %), 5,096 МэВ (10,7 %); ²⁴⁰Pu — 5,162 МэВ (76 %), 5,118 МэВ (24 %), ²⁴¹Am — 5,486 МэВ (86 %), 5,443 МэВ (12,7 %).

Большая опасность трансурановых элементов (ТУЭ) для экосистем также обусловлена длительными периодами полураспада. Так, например, у плутония-238 он составляет 86,4 года, у плутония-239 — 24360 лет, плутония-241 — 6580 лет, америция-241 — 458 лет. Взаимодействие ТУЭ с другими элементами в значительной степени определяется структурой и основными физико-химическими свойствами, существенно отличающимися от свойств других элементов. Так, со щелочными металлами плутоний в твердом состоянии не взаимодействует, из щелочноземельных металлов образует химические соединения только с бериллием и магнием [3]. Отсутствие биологических функций, механизмов поглощения и выведения также подчеркивает радиобиологическую опасность ТУЭ.

На сегодняшний день основными источниками поступления ТУЭ в окружающую среду являются испытания ядерного оружия и аварии на предприятиях ядерно-топливного цикла. Авария на Чернобыльской АЭС привела к существенному локальному загрязнению ТУЭ на территории Республики Беларусь. В первые месяцы после катастрофы площадь загрязнения чернобыльскими ТУЭ на уровне $0,1$ Ки/км² составила 400 км² (плутоний-241 — $5,1$ ПБк, плутоний-238 — $0,03$ ПБк, плутоний-240 —

0,03 ПБк, плутоний-239 — 0,024 ПБк). Здесь стоит отметить, что в результате трансформации плутония-241 в америций-241 площадь этой зоны к 2060 г. увеличится в несколько раз — до 1800 км². Загрязнение территории ТУЭ привело к тому, что чернобыльская дополнительная радиоактивность будет сохраняться в биосфере в заметных количествах сотни и тысячи лет [4]. В связи с этим возникает необходимость изучения дозовой нагрузки ТУЭ на растительные организмы.

Цель исследования

Оценить реально складывающуюся дозовую нагрузку трансурановых элементов на подземные и надземные органы травянистых растений территории Полесского государственного радиационно-экологического заповедника.

Материалы и методы

Объектами исследования являлись типичные для экосистем Полесского государственного радиационно-экологического заповедника (ПГРЭЗ) виды травянистых растений: ирис ложноаировый (*Iris pseudacorus* L.), семейство Ирисовые (*Iridaceae*), ландыш майский (*Convallaria majalis* L.), семейство Спаржевые (*Asparagaceae*), тростник обыкновенный (*Phragmites australis* (Cav.) Trin. ex Steud.), семейство Мятликовые (*Poaceae*).

Отбор почвенных и растительных образцов проводили по общепринятым методикам [5] в июне 2015 г. на пробной площадке, охватывающей несколько сопряженных экотопов и характеризующейся МЭД на поверхности почвы $1,90 \pm 0,29$ мкЗв \times ч⁻¹, на расстоянии 1 м — $1,30 \pm 0,20$ мкЗв \times ч⁻¹.

Для определения удельной активности ТУЭ в растительных образцах отбирали надземные и подземные части растений. Собирали смешанную пробу, состоящую из трех индивидуальных, в количестве, необходимом для радиохимического анализа с учетом того, что растительные образцы будут подвергнуты сушке. Надземные части растений отделяли секатором, корни отмывали от почвы. Растительные образцы измельчали секатором и взвешивали на месте на переносных весах, фасовали в полиэтиленовые пакеты и маркировали.

После высушивания в сушильном шкафу до постоянной сухой массы при 80 °С фиксировали в журнале значение массы высушенных растительных образцов для расчета коэффициента усушки. Пробы измельчали на мельнице для последующего определения в них удельной активности цезия-137 и ТУЭ.

Радиохимический анализ включал кислотное вскрытие пробы, соосаждение трансурановых элементов с гидроксидом железа (III). Раствор нейтрализовали безугольным аммиаком и фильтровали. Осадок растворяли в азотной кислоте и стабилизировали плутоний до четы-

рехвалентного состояния нитритом натрия. Пропускали через колонки с анионитом АВ-17 в азотнокислой форме. Плутоний элюировали 0,3 М HNO₃ — 0,1 М HF. Америций очищали от железа и урана на колонках с АВ-17, затем пропускали через колонки с ФИБАНом.

Содержание изотопов плутония и америция в элюате определяли методом α -спектрометрии. Для этого к порции элюата добавляли раствор азотнокислого церия в количестве, содержащем 50 мкг церия (в пересчете на металл). Раствор нейтрализовали аммиаком, не содержащим растворенный CO₂, до pH 6–7. Образовавшийся осадок гидроксида четырехвалентного церия с осажденными ТУЭ фильтровали под вакуумом через ядерный фильтр с диаметром пор 0,15 мкм. Осадок на фильтре высушивали на воздухе и наклеивали на подложку из нержавеющей стали [6].

Содержание ТУЭ измеряли на альфа-спектрометрической системе Alpha Analyst от CAN-BERRA, включающей шесть полупроводниковых PIPS-детекторов, изготовленных из сверхчистого кремния. Площадь детектора — 300 мм², эффективность регистрации в области энергий 3–8 МэВ составляет 20 ± 2 %. Время измерения содержания плутония — 24 ч, время измерения содержания америция-241 — от 12 до 24 ч. Математическую обработку спектров проводили при помощи программного обеспечения Apex Alpha.

Мощность эквивалентной дозы ТУЭ рассчитывали по формуле:

$$H_{\alpha} = 1,38 \times 10^{-8} \times C \times f \times E \times w_{\alpha},$$

где H_{α} — мощность эквивалентной дозы α -излучающего радионуклида в органе, выраженная в Зв \times сут⁻¹;

$1,38 \times 10^{-8}$ — коэффициент перехода от мегаэлектрон-вольт к джоулям;

C — удельная активность радионуклида, Бк \times кг⁻¹ (на сырой вес);

f — выход данного вида излучения на распад;

E — энергия частиц, МэВ;

w_{α} — коэффициент качества α -излучения для органов растений, равный 5 [7, 8].

Мощность эквивалентной дозы ¹³⁷Cs рассчитывали по формуле [9]:

$$H_{137Cs} = C \times k \times w_{\gamma} \times 24,$$

Где H_{137Cs} — мощность эквивалентной дозы γ -излучающего радионуклида в органе, выраженная в мкЗв \times сут⁻¹;

C — удельная активность почвы, Бк \times кг⁻¹;

k — дозовый коэффициент ($1,1 \times 10^{-4}$ и $3,0 \times 10^{-4}$ для надземных и подземных органов травянистых растений соответственно);

w_{γ} — коэффициент качества γ -излучения для растительных органов, равный 1;

24 — пересчет мощности дозы из $\text{мкЗв} \times \text{ч}^{-1}$ в $\text{мкЗв} \times \text{сут}^{-1}$.

Расчет неопределенности измерения проводили согласно общепринятым методикам по оценке неопределенности радиационных измерений [10] с коэффициентом охвата, равным двум.

Результаты и обсуждение

В результате проведенной работы определена плотность загрязнения почвы пробной площадки. Наибольшая плотность загрязнения среди техногенных радионуклидов приходи-

лась на ^{137}Cs — $707,58 \pm 40,33 \text{ кБк} \times \text{м}^{-2}$. Наибольшее значение плотности загрязнения ТУЭ характерно для ^{241}Am — $7,93 \pm 2,07 \text{ кБк} \times \text{м}^{-2}$, минимальное значение приходилось на ^{238}Pu — $1,35 \pm 0,18 \text{ кБк} \times \text{м}^{-2}$. Плотность загрязнения пробной площадки изотопами $^{239+240}\text{Pu}$ составила $2,27 \pm 0,27 \text{ кБк} \times \text{м}^{-2}$.

Показатели удельной активности ТУЭ в надземной и подземной фитомассе исследуемых травянистых растений представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Удельная активность (А_{уд.}) ТУЭ и неопределенность измерения (U) в надземной и подземной фитомассе *Iris pseudacorus*, *Convallaria majalis*, *Phragmites australis*

Вид	А _{уд.} (^{238}Pu), Бк \times кг $^{-1}$	U (^{238}Pu), Бк \times кг $^{-1}$	А _{уд.} ($^{239+240}\text{Pu}$), Бк \times кг $^{-1}$	U ($^{239+240}\text{Pu}$), Бк \times кг $^{-1}$	А _{уд.} (^{241}Am), Бк \times кг $^{-1}$	U (^{241}Am), Бк \times кг $^{-1}$
<i>Iris pseudacorus</i> (надземная фитомасса)	3,24	0,39	1,31	0,25	3,44	0,66
<i>Iris pseudacorus</i> (подземная фитомасса)	5,87	0,70	9,54	1,10	21,92	4,25
<i>Convallaria majalis</i> (надземная фитомасса)	1,59	0,54	0,89	0,64	3,62	0,92
<i>Convallaria majalis</i> (подземная фитомасса)	7,90	0,93	14,61	1,75	63,96	14,54
<i>Phragmites australis</i> (надземная фитомасса)	0,75	0,12	0,59	0,08	1,80	0,34
<i>Phragmites australis</i> (подземная фитомасса)	2,40	0,37	6,09	0,77	33,60	6,73

Согласно данным, обобщенным в таблице 1, наибольшая удельная активность среди ТУЭ в надземной фитомассе ириса ложноаирового приходилась на ^{241}Am — $3,44 \pm 0,66 \text{ Бк} \times \text{кг}^{-1}$, наименьшая — для изотопов плутония $^{239+240}\text{Pu}$ — $1,31 \pm 0,25 \text{ Бк} \times \text{кг}^{-1}$. Содержание ^{238}Pu составило $3,24 \pm 0,39 \text{ Бк} \times \text{кг}^{-1}$. В подземной фитомассе также наблюдалось преобладание ^{241}Am ($21,92 \pm 4,25 \text{ Бк} \times \text{кг}^{-1}$). Наименьшее значение удельной активности характерно для ^{238}Pu — $5,87 \pm 0,70 \text{ Бк} \times \text{кг}^{-1}$, что более чем в полтора раза меньше, чем $^{239+240}\text{Pu}$ ($9,54 \pm 1,10 \text{ Бк} \times \text{кг}^{-1}$). Значение удельной активности ^{137}Cs превышало суммарное значение удельной активности рассматриваемых ТУЭ: $56,41 \pm 1,69 \text{ кБк} \times \text{кг}^{-1}$ для надземной фитомассы и $29,85 \pm 0,96 \text{ кБк} \times \text{кг}^{-1}$ — для подземной.

Для ландыша майского, как и в случае с ирисом ложноаировым, наибольшая удельная активность среди ТУЭ в надземной фитомассе приходилась на ^{241}Am — $3,62 \pm 0,92 \text{ Бк} \times \text{кг}^{-1}$, что более чем в два раза превышало значение удельной активности для ^{238}Pu — $1,59 \pm 0,54 \text{ Бк} \times \text{кг}^{-1}$. Наименьшая удельная активность соответствовала изотопам плутония $^{239+240}\text{Pu}$ ($0,89 \pm 0,64 \text{ Бк} \times \text{кг}^{-1}$). В подземной фитомассе также наблюдалось преобладание ^{241}Am ($63,96 \pm 14,54 \text{ Бк} \times \text{кг}^{-1}$). Наименьшее значение удельной активности характерно для ^{238}Pu — $7,90 \pm$

$0,93 \text{ Бк} \times \text{кг}^{-1}$, что более чем в полтора раза меньше, чем $^{239+240}\text{Pu}$ ($14,61 \pm 1,75 \text{ Бк} \times \text{кг}^{-1}$). Значение удельной активности ^{137}Cs превышало суммарное значение удельной активности рассматриваемых ТУЭ: $40,83 \pm 1,54 \text{ кБк} \times \text{кг}^{-1}$ для надземной фитомассы и $32,43 \pm 1,03 \text{ кБк} \times \text{кг}^{-1}$ — для подземной.

Наибольшая удельная активность среди ТУЭ в надземной фитомассе тростника обыкновенного приходилась на ^{241}Am — $1,80 \pm 0,34 \text{ Бк} \times \text{кг}^{-1}$, что более чем в два раза превышало значение удельной активности для ^{238}Pu — $0,75 \pm 0,12 \text{ Бк} \times \text{кг}^{-1}$. Наименьшая удельная активность соответствовала изотопам плутония $^{239+240}\text{Pu}$ ($0,59 \pm 0,08 \text{ Бк} \times \text{кг}^{-1}$). В подземной фитомассе также наблюдалось преобладание ^{241}Am ($33,60 \pm 6,73 \text{ Бк} \times \text{кг}^{-1}$). Наименьшее значение удельной активности характерно для ^{238}Pu — $2,40 \pm 0,37 \text{ Бк} \times \text{кг}^{-1}$, что более чем в 2 раза меньше, чем $^{239+240}\text{Pu}$ ($6,09 \pm 0,77 \text{ Бк} \times \text{кг}^{-1}$). Значение удельной активности ^{137}Cs превышало суммарное значение удельной активности рассматриваемых ТУЭ: $13,37 \pm 0,63 \text{ кБк} \times \text{кг}^{-1}$ для надземной фитомассы и $14,13 \pm 0,62 \text{ кБк} \times \text{кг}^{-1}$ — для подземной.

Таким образом, наибольшее значение удельной активности ТУЭ характерно для подземной фитомассы вне зависимости от вида рассматриваемых травянистых растений. Среди

ТУЭ основной вклад в суммарную активность составлял ^{241}Am , как для надземной, так и для подземной фитомассы.

Показатели дозовой нагрузки рассматриваемых ТУЭ на надземные и подземные органы исследуемых растений представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Мощность эквивалентной дозы (Н) ТУЭ в надземных и подземных органах *Iris pseudacorus*, *Convallaria majalis*, *Phragmites australis*

Вид	Н (^{238}Pu), мкЗв \times сут $^{-1}$	Н ($^{239+240}\text{Pu}$), мкЗв \times сут $^{-1}$	Н (^{241}Am), мкЗв \times сут $^{-1}$
<i>Iris pseudacorus</i> (надземные органы)	$(2,49 \pm 0,30) \times 10^{-1}$	$(9,42 \pm 1,80) \times 10^{-2}$	$(2,61 \pm 0,50) \times 10^{-1}$
<i>Iris pseudacorus</i> (подземные органы)	$(7,62 \pm 0,91) \times 10^{-1}$	$1,16 \pm 0,13$	$2,81 \pm 0,55$
<i>Convallaria majalis</i> (надземные органы)	$(1,81 \pm 0,61) \times 10^{-1}$	$(9,57 \pm 6,89) \times 10^{-2}$	$(4,09 \pm 1,04) \times 10^{-1}$
<i>Convallaria majalis</i> (подземные органы)	$(8,39 \pm 0,98) \times 10^{-1}$	$1,46 \pm 0,18$	$6,71 \pm 1,53$
<i>Phragmites australis</i> (надземные органы)	$(9,56 \pm 1,53) \times 10^{-2}$	$(7,07 \pm 0,95) \times 10^{-2}$	$(2,26 \pm 0,42) \times 10^{-2}$
<i>Phragmites australis</i> (подземные органы)	$(1,82 \pm 0,28) \times 10^{-1}$	$(4,34 \pm 0,55) \times 10^{-1}$	$2,52 \pm 0,51$

Выполненные расчеты показали (таблица 2), что мощность эквивалентной дозы ^{241}Am в надземных органах ириса ложноаирового составила $(2,61 \pm 0,50) \times 10^{-1}$ мкЗв \times сут $^{-1}$, что близко к значению мощности эквивалентной дозы от ^{238}Pu — $(2,49 \pm 0,30) \times 10^{-1}$ мкЗв \times сут $^{-1}$. Значительно меньше была дозовая нагрузка изотопов плутония $^{239+240}\text{Pu}$ $(9,42 \pm 1,80) \times 10^{-2}$ мкЗв \times сут $^{-1}$. Мощность эквивалентной дозы ^{137}Cs в надземных органах составила $1,32 \times 10^1 \pm 7,55 \times 10^{-2}$ мкЗв \times сут $^{-1}$, что в 21,93 раза превышает суммарную дозу ТУЭ.

Для подземных органов ириса ложноаирового характерно большее значение мощности дозы ТУЭ на порядок в сравнении с надземными органами. Основную дозовую нагрузку на подземные органы оказывал ^{241}Am — $2,81 \pm 0,55$ мкЗв \times сут $^{-1}$, наименьшую ^{238}Pu — $(7,62 \pm 0,91) \times 10^{-1}$ мкЗв \times сут $^{-1}$. Для изотопов плутония $^{239+240}\text{Pu}$ характерна мощность эквивалентной дозы $1,16 \pm 0,13$ мкЗв \times сут $^{-1}$. Мощность эквивалентной дозы ^{137}Cs в подземных органах составила $3,61 \times 10^1 \pm 2,06$ мкЗв \times сут $^{-1}$, что в 7,62 раза превышает суммарную дозу ТУЭ.

Мощность эквивалентной дозы ^{241}Am в надземных органах ландыша майского составила $(4,09 \pm 1,04) \times 10^{-1}$ мкЗв \times сут $^{-1}$, что более чем в 2 раза больше значения мощности эквивалентной дозы от ^{238}Pu — $(1,81 \pm 0,61) \times 10^{-1}$ мкЗв \times сут $^{-1}$. Значительно меньше была дозовая нагрузка изотопов плутония $^{239+240}\text{Pu}$ — $(9,57 \pm 6,89) \times 10^{-2}$ мкЗв \times сут $^{-1}$. Мощность эквивалентной дозы ^{137}Cs в надземных органах составила $1,32 \times 10^1 \pm 7,55 \times 10^{-1}$ мкЗв \times сут $^{-1}$, что в 19,31 раза превышает суммарную дозу ТУЭ.

Для подземных органов ландыша майского также характерно большее значение мощности дозы ТУЭ на порядок в сравнении с надземными органами. Основную дозовую нагрузку на подземные органы оказывал ^{241}Am — $6,71 \pm$

$1,53$ мкЗв \times сут $^{-1}$, наименьшую ^{238}Pu — $(8,39 \pm 0,98) \times 10^{-1}$ мкЗв \times сут $^{-1}$. Для изотопов плутония $^{239+240}\text{Pu}$ характерна мощность эквивалентной дозы $1,46 \pm 0,18$ мкЗв \times сут $^{-1}$. Мощность эквивалентной дозы ^{137}Cs в подземных органах составила $3,61 \times 10^1 \pm 2,06$ мкЗв \times сут $^{-1}$, что в 4,01 раза превышает суммарную дозу ТУЭ.

Мощность эквивалентной дозы ^{241}Am в надземных органах тростника обыкновенного составила $(2,26 \pm 0,42) \times 10^{-2}$ мкЗв \times сут $^{-1}$, что более чем в 2 раза больше значения мощности эквивалентной дозы от ^{238}Pu — $(9,56 \pm 1,53) \times 10^{-2}$ мкЗв \times сут $^{-1}$. Дозовая нагрузка изотопов плутония $^{239+240}\text{Pu}$ — $(7,07 \pm 0,95) \times 10^{-2}$ мкЗв \times сут $^{-1}$. Мощность эквивалентной дозы ^{137}Cs в надземных органах составила $1,32 \times 10^1 \pm 7,55 \times 10^{-1}$ мкЗв \times сут $^{-1}$, что в 33,72 раза превышает суммарную дозу ТУЭ.

Для подземных органов тростника обыкновенного большее значение мощности дозы ТУЭ на порядок в сравнении с надземными органами характерно только для америция. Основную дозовую нагрузку на подземные органы оказывал ^{241}Am — $2,52 \pm 0,51$ мкЗв \times сут $^{-1}$, наименьшую ^{238}Pu — $(1,82 \pm 0,28) \times 10^{-1}$ мкЗв \times сут $^{-1}$. Для изотопов плутония $^{239+240}\text{Pu}$ характерна мощность эквивалентной дозы $(4,34 \pm 0,55) \times 10^{-1}$ мкЗв \times сут $^{-1}$. Мощность эквивалентной дозы ^{137}Cs в подземных органах составила $3,61 \times 10^1 \pm 2,06$ мкЗв \times сут $^{-1}$, что в 11,52 раза превышает суммарную дозу ТУЭ.

Заключение

В результате проведенных исследований установлено, что суммарная удельная активность ТУЭ в *Iris pseudacorus*, *Convallaria majalis*, *Phragmites australis*, произрастающих на территории ПГРЭЗ, на порядки меньше, чем значение удельной активности ^{137}Cs . При этом содержание ТУЭ в корнях растений превышает

содержание их в надземной фитомассе. Среди рассматриваемых ТУЭ наибольшее значение удельной активности приходится на ^{241}Am .

При оценке дозовой нагрузки необходимо отметить, что суммарная мощность эквивалентной дозы от ТУЭ в надземных и подземных органах исследуемых растений в 4–33 раза меньше, чем значение мощности эквивалентной дозы от ^{137}Cs . Наибольшая дозовая нагрузка приходится на подземные органы, при этом основной вклад среди ТУЭ вносит ^{241}Am .

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.

1. *Алексахин, Р. М.* Дозы облучения человека и биоты в современном мире: состояние и некоторые актуальные проблемы / Р. М. Алексахин // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2009. — Т. 54, № 4. — С. 25–31.
2. *Конопля, Е. Ф.* Радиация и Чернобыль: Трансурановые элементы на территории Беларуси / Е. Ф. Конопля, В. П. Кудряшов, В. П. Миронов. — Гомель: РНИУП «Институт радиологии», 2007. — 128 с.
3. *Вдовенко, В. М.* Химия урана и трансурановых элементов / Акад. наук СССР. Радиевый ин-т им. В. Г. Хлопина. — Л.; М.: Изд-во Акад. наук СССР, 1960. — 700 с.

4. Чернобыль: последствия Катастрофы для человека и природы / А. В. Яблоков [и др.]. — М.: Товарищество научных изданий КМК, 2016. — 826 с.

5. ГОСТ 17.4.3.01-83 Охрана природы. Почвы. Общие требования к отбору проб = Nature protection. Soils. General requirements for sampling. — Введ. 01.07.84. — М.: Изд-во стандартов, 1984. — 8 с.

6. МВИ. МН 1892-2003. Методика определения активности стронция-90 и трансурановых элементов в биологических объектах. — Минск, 2003. — 17 с.

7. *Моисеев, А. А.* Справочник по дозиметрии и радиационной гигиене / А. А. Моисеев, В. И. Иванов. — М.: Энергоатомиздат, 1984. — 292 с.

8. *Taranenko, V.* Absorbed dose rate conversion coefficients for reference biota for external photon and internal exposures / V. Taranenko, G. Prohl, J. M. Gomez-Ros // Journal of radiological protection. — 2004. — № 24. — P. 35–62.

9. *Chambers, B.* Choosing an alpha radiation weighting factor for doses to non-human biota / B. Chambers, R. V. Osborne, A. L. Garva // Journal of Environmental Radioactivity. — 2006. — № 87. — P. 1–14.

10. *Шошина, Р. Р.* Анализ неопределенностей при оценке доз на биоту в условиях хронического радиационного воздействия / Р. Р. Шошина, Г. В. Лаврентьева // Радиобиология: «Маяк», Чернобыль, Фукусима: матер. междунар. науч. конф. (Гомель, 24–25 сент. 2015 г.) / ред. кол.: А. Д. Наумов (гл. ред.) [и др.]. — Минск: Ин-т радиологии, 2015. — С. 270–273.

Поступила 09.10.2017

УДК 616-076:[547.281.1+615.2]

УСКОРЕНИЕ ФИКСАЦИИ ОПЕРАЦИОННОГО И БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА

А. Ю. Крылов¹, В. В. Янченко², А. Н. Млявий³, Ю. В. Крылов³

¹Институт повышения квалификации и переподготовки кадров
Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь, г. Минск,

²Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск

³Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро, г. Витебск

Цель: разработать способ ускорения фиксации биопсийного материала добавлением в формалин димексида.

Материал и методы. Методом добавления пищевого красителя Е124 (понсо 4R) (1 мг/мл) в забуференный формалин изучали его проникновение в биопсийный материал лейомиом, доставленных на срочное гистологическое исследование. В опытной группе в качестве ускорителя проникновения красителя в структуры биопсийного материала добавляли димексид в конечной концентрации 20 %. Материал оценивался морфометрически в процентах площади окрашенных красителем участков.

Результаты. Полное прокрашивание всех образцов опытной серии с добавлением димексида наблюдалось уже через 12 часов фиксации, а в контрольной – только в трех кусочках из шести. В остальных трех образцах было прокрашено 75, 76 и 86 %. В двух наблюдениях рака молочной железы на 12 часах фиксации с добавлением в формалин димексида 20 % концентрации их экспрессия соответствовала 24 часам фиксации обычным способом.

Заключение. Добавление димексида в забуференный формалин в конечной концентрации 20 % позволило существенно ускорить фиксацию, при этом не искажая результаты иммуногистохимического исследования экспрессии маркеров, входящих в стандартную панель иммуногистохимического исследования (Er, Pg, Ki-67, HER2).

Ключевые слова: димексид, пищевой краситель, скорость фиксации, качество фиксации.

ACCELERATION OF THE FIXATION OF SURGICAL AND BIOPSY MATERIAL

A. Yu. Krylov¹, U. V. Yanchenko², A.N. Mlyaviy³, Yu. V. Krylov³

¹Institute for Advanced Training and Retraining of Personnel
of the State Committee of Forensic Expertise of the Republic of Belarus, Minsk,

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk,

³Vitebsk Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, Vitebsk

Objective: to develop a method for accelerating the fixation of biopsy material by adding dimexide to formalin.

Material and methods. The method of adding food coloring E124 (ponso 4R) (1 mg/ml) to buffered formalin was used to study its penetration into biopsy material by leiomyomas delivered for an urgent histological study. In the test group, dimexide was added to the structure of the biopsy material as a dye penetration accelerator at a final concentration of 20 %. The material was evaluated morphometrically in percents of the area of the stained areas.

Results. The complete staining of all the samples of the experimental series with the addition of dimexide was observed after 12 hours of the fixation, and in the control sample only in three pieces out of six. In the remaining three samples, 75; 76 and 86 % were painted. In two observations of breast cancer the expression of the fixation with the addition of 20 % dimexide concentration to formalin after 12 hours corresponded to 24 hours of the fixation in the usual way.

Conclusion. The addition of dimexide to buffered formalin at a final concentration of 20 % made it possible to substantially accelerate the fixation without distorting the results of IGH examining the expression of markers included in the standard panel of IHC studies (Er, Pg, Ki-67, HER2).

Key words: dimexide, food color, fixation rate, quality of fixation.

Введение

В настоящее время высокоэффективные таргетные лекарственные средства в онкологии назначаются по результатам иммуногистохимического (ИГХ) исследования. В свою очередь их результаты во многом зависят от качества фиксации исследуемого материала [1]. В наших предыдущих исследованиях для оценки скорости и полноты фиксации мы использовали забуференный формалин с добавлением водорастворимого пищевого красителя E124 (понсо 4R), проникающий в фиксированные ткани и визуализирующий зафиксированные участки биопсийного материала путем прямого видимого окрашивания в красный цвет (заявка на патент № а20160264 от 07.07.2016 г.). Важно отметить, что в процессе обезвоживания материала краситель вымывается и не влияет на качество гистологических препаратов и ИГХ-исследований. Этим методом на материале срочных биопсий лейомиом больших размеров проведен анализ скорости и полноты фиксации [2], а также мониторинг качества фиксации тканей рака молочной железы (РМЖ) поступивших на исследование в отделение онкоморфологии УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро» [3].

Цель исследования

Разработать способ ускорения фиксации биопсийного материала добавлением в формалин димексида.

Материал и методы

Объектом исследования являлся операционный материал (матка — 3 случая), доставленный на срочное гистологическое исследование после операции резекции матки по поводу лейомиомы больших размеров. Были отобраны 70 образцов ткани размером $1 \times 1 \times 0,4$ см для контрольной и опытной групп. В контрольной и опытной сериях в формалин добавлялся пищевой краситель E124 (понсо 4R) (1 мг/мл), окрашивающий ткани в красный цвет. В фиксирующий раствор для образцов опытной группы дополнительно добавлялся 100 % раствор димексида в соотношении 1:4 для приготовления 20 % раствора конечной концентрации. Для оценки скорости и полноты фиксации проведен морфометрический анализ площади прокрашивания кусочков в процентах (полученные данные документированы микрофотографиями с использованием цифровой системы считывания и ввода (ДСМ51), а также программного обеспечения по вводу и предобработки ScorPhoto) в 43 образцах ткани контрольной и 27 образцах опытной группы, полученных при срочном исследовании операционного материала с учетом процента площади прокрашенных участков.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Время фиксации и площадь окрашенных участков биоптатов в процентах

Время фиксации, ч	Размер кусочков, см	Контрольная группа (фиксатор, краситель)	Опытная группа (фиксатор, краситель, димексид-20 %)
3	$1 \times 1 \times 0,4$	Полное прокрашивание 2-х кусочков, 3 кусочка прокрашены на 53, 40 и 37,5 %	Полное прокрашивание 2-х кусочков, 1 кусочек прокрашен на 16,5 %
6	$1 \times 1 \times 0,4$	Полное прокрашивание 2-х кусочков, три кусочка прокрашены на 72; 77,5 и 87 %	Полное прокрашивание 2-х кусочков, 1 кусочек прокрасился на 57 %
9	$1 \times 1 \times 0,4$	Полное прокрашивание 2-х кусочков, 4 кусочка прокрашены на 53, 60, 73,5, 74 %	Полное прокрашивание 2-х кусочков, 1 кусочек прокрасился на 57 %
12	$1 \times 1 \times 0,4$	Полное прокрашивание 3-х кусочков, три кусочка прокрашены на 75, 76,5 и 86,5 %	Полное прокрашивание 3-х кусочков
18	$1 \times 1 \times 0,4$	Полное прокрашивание 4-х кусочков, 2 кусочка прокрашены на 84,5 и 85 %	Полное прокрашивание 2-х кусочков
24	$1 \times 1 \times 0,4$	Шесть кусочков прокрашены на 32, 57, 77, 92, 93,5 и 95,5 %	Полное прокрашивание 8 кусочков
48	$1 \times 1 \times 0,4$	Полное прокрашивание 4-х кусочков, 2 кусочка прокрашены на 87 и 90 %	Полное прокрашивание 5 кусочков
72	$1 \times 1 \times 0,4$	Полное прокрашивание 3-х кусочков	—

Анализ данных таблицы 1 показывает, что, полное прокрашивание всех образцов опытной серии с добавлением димексида наблюдалось уже через 12 ч фиксации (рисунок 1а), а в кон-

трольной — только в 3-х кусочках из 6. В остальных 3-х образцах было прокрашено 75, 76 и 86 %, что иллюстрируют микрофотографии на рисунке 1б.



а

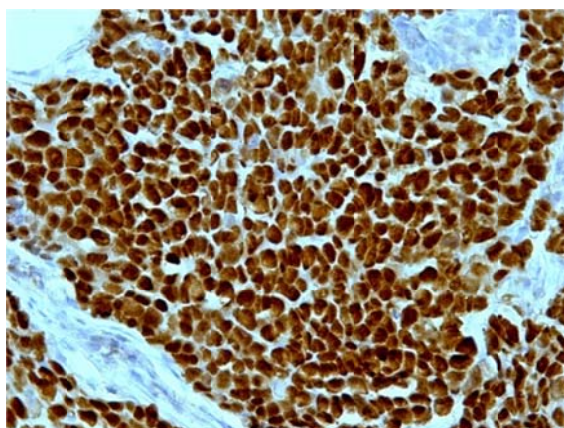


б

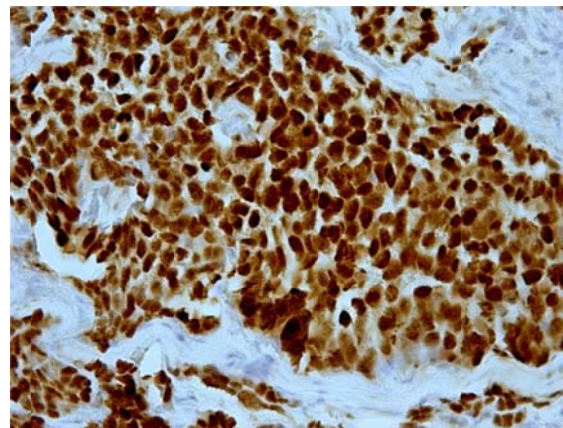
Рисунок 1 — Степень прокрашивания образцов через 12 ч фиксации с 20 % димексидом: а) полное (опытная серия); б) светлые, непрокрашенные зоны (контрольная серия)

В 2-х наблюдениях РМЖ был проведен морфологический анализ для выяснения влияния димексида на экспрессию маркеров, входящих в стандартную панель ИГХ-исследования (Er, Pg, Ki-67, HER2). При этом на 12 часах фиксации

(рисунок 2а) с добавлением в формалин димексида 20 % концентрации экспрессия соответствовала 24 ч фиксации обычным способом, в качестве примера приведена экспрессия эстрогенов (рисунок 2б).



а



б

Рисунок 2 — Инфильтративная дольковая карцинома. Экспрессия рецепторов эстрогенов в ткани опухоли (ув. ×400).

- а) фиксации 12 ч раствором с добавлением димексида в конечной концентрации 20 %.**
Выраженная ядерная экспрессия рецепторов эстрогена в 90 % клеток (коричневое окрашивание);
б) фиксация 24 ч с использованием 10 % нейтрального забуференного формалина.
Выраженная ядерная экспрессия рецепторов эстрогена в 90 % клеток (коричневое окрашивание)

Нами также был проведен анализ почасовой фиксации в соотношении 100 % димексид: раствор формалина 1:9 (10 % раствор диметилсульфоксида) и 1:18 (5 % раствор диметилсульфоксида), который выявил прямую зависимость скорости и глубины проникновения фиксатора от конечной концентрации димексида. Так, фиксация с конечной концентрацией димексида 5 % позволяла получить результаты, аналогичные кон-

трольной серии, уже на 18 ч фиксации. Данное обстоятельство с экономической точки зрения подлежит дальнейшему изучению с учетом разнообразия материала, поступающего на исследование.

Выводы

Добавление димексида в забуференный формалин в конечной концентрации 20 % позволило существенно ускорить фиксацию, при этом не искажая результаты ИГХ-исследования экспрес-

сии маркеров, входящих в стандартную панель ИГХ-исследования (Er, Pg, Ki-67, HER2).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК:

1. Рак молочной железы. Практическое руководство для врачей / Ю. Ю. Андреева [и др.]; под ред. Г. А. Франк, Л. Э. Завалишиной, К. М. Пожарисского. — М.: Практическая медицина, 2014. — 176 с.

2. Оценка скорости и полноты фиксации биопсийного материала добавлением в формалин пищевого красителя / А. Ю. Крылов [и др.] // Журнал «Судебная экспертиза Беларуси». — 2017. — № 1 (4). — С. 52–54.

3. Оценка скорости и качества фиксации биопсийного материала при раке молочной железы / А. Ю. Крылов [и др.] // Охрана материнства и детства». — 2016. — № 2(28). — С. 13–15.

Поступила 09.10.2017

УДК 618.19-006.6:53.086

ПАРАМЕТРЫ АРХИТЕКТониКИ АСМ-КАРТ ПОВЕРХНОСТИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ MCF-7

М. Н. Стародубцева

Гомельский государственный медицинский университет
Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель

В связи с расширением использования атомно-силовой микроскопии (АСМ) в медико-биологической науке актуальным становится нахождение параметров, количественно характеризующих распределение значений различных свойств поверхности клеток на наномасштабном уровне. Целью исследования являлось выявление особенностей поведения параметров шероховатости (R_q) и фрактальной размерности (D_F), оцененных для АСМ-изображений поверхности фиксированных глутаровым альдегидом эпителиальных клеток карциномы молочной железы MCF-7 при изменении разрешения изображения, размеров области сканирования и участков поверхности клеток. Показано, что величина D_F АСМ-карт ограничена минимально достижимым шагом сканирования. Совместный анализ R_q и D_F АСМ-изображений выявил различие возможностей этих параметров и преимущество использования параметра зависимости D_F от коэффициента масштабирования по оси Z ($D_F = f(t)$) для характеристики тонкой структуры распределения значений локальных параметров карт топографии и механических свойств по поверхности клетки. Применяя зависимость $D_F = f(t)$ к АСМ-изображениям, можно количественно охарактеризовать различные по структурным свойствам части клетки (лидирующий край, центр с ядром и переходная область).

Ключевые слова: атомно-силовая микроскопия, клетки карциномы молочной железы MCF-7, шероховатость, фрактальная размерность.

THE ARCHITECTONICS PARAMETERS OF AFM MAPS OF THE EPITHELIAL CELL SURFACE OF MCF-7 BREAST CARCINOMA

M. N. Starodubtseva

Gomel State Medical University,
Institute of Radiobiology of NAS of Belarus, Gomel

Due to the wide application of atomic force microscopy (AFM) in medical and biological sciences, the finding of parameters qualitatively characterizing the distribution of the values of various cell surface properties at the nanoscale level is becoming topical. The aim of the study was to reveal the features of the behavior of the parameters of roughness (R_q) and fractal dimension (D_F) assessed for AFM images of the surface of glutaraldehyde-fixed breast carcinoma cells (MCF-7 cells) with changing of the image resolution, the scanning area size, and the regions of the cells. It has been proved that the value of D_F for AFM images is limited by the minimal achieved scanning step. The mutual analysis of R_q and D_F of AFM images has revealed some difference in the prospects of these parameters and the advantage of the application of the parameter $D_F = f(t)$ (dependence of the fractal dimension on the scale coefficient along the axis Z) to characterize the fine structure of the spatial distribution of the local topographic parameters and parameters of mechanical properties on the cell surface. The application of the dependence of the parameter $D_F = f(t)$ on AFM images, makes it possible to quantitatively characterize the different cell regions (the leading edge, central area over the nucleus, transitional (middle) area).

Key words: atomic force microscopy, MCF-7 breast carcinoma cells, roughness, fractal dimension.

Введение

В связи со стремительным развитием исследований клеток и клеточных структур на наномасштабном уровне, ускоренным, в свою очередь, созданием атомно-силовой микроскопии, актуальным в медико-биологической науке становится нахождение параметров, ко-

личественно характеризующих распределение значений различных свойств поверхности клеток на исследуемых участках [1]. Атомно-силовая микроскопия позволяет получать трехмерные карты не только рельефа участка натуральной поверхности, то есть характеристику его неровностей в вертикальном и горизонтальном

направлениях (этот режим работы прибора обычно именуется «топография»), но и трёхмерные карты распределения значений физико-механических свойств (например, упругих, фрикционных, адгезионных и др.). Среди параметров, используемых при анализе данных о свойствах трёхмерных карт поверхности, полученных с помощью атомно-силовой микроскопии, наиболее широко распространёнными являются шероховатость и фрактальная размерность [2–5]. Шероховатость является усреднённой характеристикой отклонений профиля от среднего значения на заданном участке поверхности, например, среднее арифметическое отклонение профиля (R_a), среднее квадратическое отклонение профиля (R_q) и др. [2]. Фрактальная размерность (D_F) поверхности в трёхмерном пространстве даёт численную оценку степени заполнения этого пространства поверхностью [3, 4]. Так как топологическая (целочисленная) размерность плоскости 2, а куба — 3, то фрактальная (дробная) размерность поверхности лежит в пределах от 2 до 3.

Цель исследования

Выявить особенности поведения параметров шероховатости R_q и фрактальной размерности D_F , оценённых для изображений (трехмерных карт) поверхности эпителиальных клеток карциномы молочной железы MCF-7, полученных с помощью атомно-силового микроскопа, при изменении разрешения изображения, размеров области сканирования и участков поверхности клеток.

Материалы и методы

В работе использована культура эпителиальных клеток карциномы молочной железы (MCF-7). Для приготовления образцов клеток для АСМ-исследования на специально подготовленные стеклянные пластины, помещённые в чашки Петри, вносили суспензию клеток в питательной среде и инкубировали в течение 24 ч при 37 °С и 5 % CO_2 , затем клетки фиксировали в 0,5 % солевом буферном растворе глутарового альдегида (15 мин), трижды отмывали препараты клеток деионизированной водой и высушивали в вертикально-наклонном положении (75–85°) в ламинарном потоке воздуха (0,42 м/с) при комнатной температуре [5]. АСМ-исследования клеток проводили на атомно-силовом микроскопе «НТ-206» («МикроТестМашины», Беларусь) в контактном режиме сканирования с использованием иглзондов CSC38 («MikroMasch», Эстония): уровень В, коэффициент жесткости 0,01–0,08 Н/м. Сканирование проводили при температурах 22 ± 5 °С и влажности 55 ± 10 % на воздухе. Термостатирование образцов клеток во время АСМ-сканирования осуществляли с помощью термоплатформы ТТ-01. Использовали режимы

работы прибора «топография» и «латеральные силы». Обработку АСМ-данных, включая расчет шероховатости, осуществляли с помощью программы «SurfaceExplore 1.3.11» («МикроТестМашины», Беларусь). Расчет фрактальной размерности проводили с помощью разработанного нами программного комплекса, основанного на методе подсчета кубов. Оценку среднего значения фрактальной размерности для участка поверхности клетки осуществляли с помощью разбиения участка на 9 или 4 квадратных участков одинаковой площади, оценки значения фрактальной размерности для каждого из участков и расчета среднего значения и границ 95 % доверительного интервала для целой выборки. Зависимость D_F от коэффициента масштабирования t по оси Z ($D_F = f(t)$), которая описывает структурные свойства поверхности лучше, чем единичное значение D_F , строили на основе массива дополнительно созданных цифровых поверхностей, полученных с помощью умножения данных реального АСМ-изображения на коэффициент t , изменяемый в широком диапазоне (от 0,0001 до 22027 с шагом $e = 2,71828$) [3].

Результаты и их обсуждение

Влияние разрешения АСМ-изображения на значения шероховатости и фрактальной размерности. Ранее было показано, что фрактальная размерность АСМ-изображений зависит от коэффициента масштабирования по оси Z . Эта зависимость описывается кривой с несколькими максимумами в области значений фрактальной размерности от 2 до 3. Соотношение и положение этих максимумов являются уникальной характеристикой изображения, отражающей особенность строения изучаемой поверхности. Однако как характеристика цифрового изображения она зависит от количества пикселей этого изображения и, следовательно - от разрешения. На рисунке 1 (а) представлены кривые $D_F = f(t)$ для карт латеральных сил (карты, описывающие распределение механических свойств по поверхности) одного и того же участка поверхности клетки MCF-7, записанные с разным разрешением.

На рисунке 1 (в и г) представлены карты латеральных сил для участка клеточной поверхности с разрешением 64 × 64 пикселей и 500 × 500 пикселей. Фрактальная размерность карт латеральных сил возрастает с увеличением разрешения. Но с увеличением разрешения уменьшается шаг сканирования, что при увеличении количества точек на единицу длины сканирования ($l = 2500$ нм) до $N = 250$ приводит к достижению шага сканирования в 10 нм, сравнимого с радиусом кривизны используемого зонда. Дальнейшее уменьшение шага сканирования существенно не изменяет достигнутого значения фрактальной размерности изображе-

ния (рисунок 1 (б)). При этом для шероховатости карт латеральных сил участка поверхности клет-

ки какой-либо зависимости от разрешения изображения не наблюдается (рисунок 1 (д)).

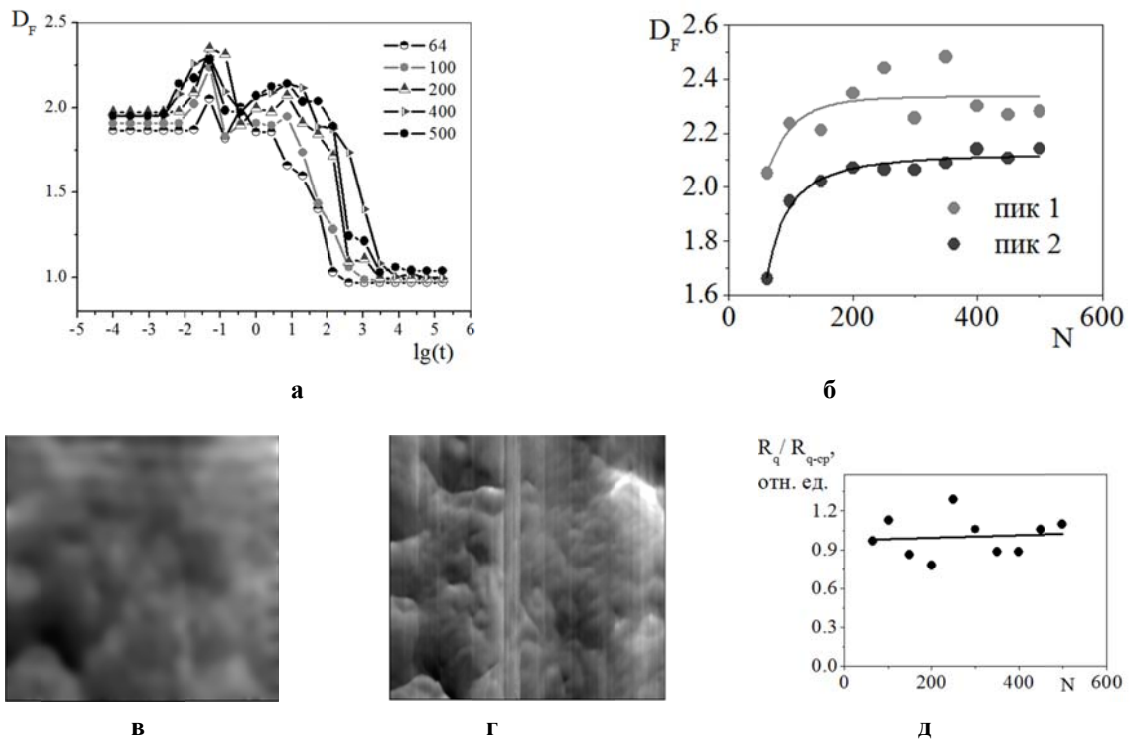


Рисунок 1 — Зависимость фрактальной размерности (D_F) и шероховатости (R_q) АСМ-изображений (карт латеральных сил) поверхности клетки MCF-7 от разрешения ($N \times N$): а — зависимости $D_F = f(t)$ для изображений с разным разрешением (от 64×64 пикселей до 500×500 пикселей); б — зависимости значений максимумов кривой $D_F = f(t)$ от разрешения изображения; д — зависимость шероховатости карт латеральных сил от разрешения изображения. Карты латеральных сил одного участка поверхности клетки MCF-7 размером $2,5 \times 2,5$ мкм с разрешением 64×64 пикселей (в) и 500×500 пикселей (г). Фрактальная размерность оценена с использованием деления изображения на 9 квадратных участков одинаковой площади

Влияние размера области сканирования на значения шероховатости и фрактальной размерности АСМ-изображений. Клетка не является гомогенным объектом или объектом, сохраняющим свои структурные свойства на разных масштабах, то есть самоподобной структурой. На масштабах порядка нескольких десятков микрометров единичная распластанная на жесткой поверхности эпителиальная клетка является целым объектом, в то время как на участках с размером порядка одного и менее микрометра мы имеем дело с ее частью. Различные участки клетки имеют разную топографию, физико-механические и другие свойства. На рисунке 2 (и-о) видно, как изменяется структура топографических изображений поверхности клетки с изменением размеров площади сканирования. Крупные, характерные изменения рельефа поверхности на изображениях с размером $l \times l = 1 \times 1$ мкм оказываются мелкими особенностями структуры изображения с размером 6×6 мкм той же поверхности клетки (и, о). С увеличением размера участка поверхности увеличивается ше-

роховатость как топографического изображения, так и карт латеральных сил (рисунок 2 (б)). При этом шероховатость карт латеральных сил является более чувствительной к изменению размера участка поверхности клетки характеристикой в сравнении с шероховатостью топографических изображений. Фрактальная размерность топографических изображений, оцененная по первому максимуму кривой $D_F = f(t)$, увеличивается с увеличением размера участка поверхности (рисунок 2 (а)) и достигает стабильных значений при размере участков 3×3 мкм и больше (рисунок 2 (а)). При этом фрактальная размерность карт механических свойств (карт латеральных сил) участков поверхности клетки MCF-7 уменьшается в области малых размеров участка, достигает минимума при величине $l = 3-4$ мкм, а затем увеличивается (рисунок 2 (а)). На картах латеральных сил (рисунок 2 (в, г)) при малом размере участка видны мелкие особенности структуры, не различимые на соответствующих топографических изображениях (рисунок 2 (и, к)).

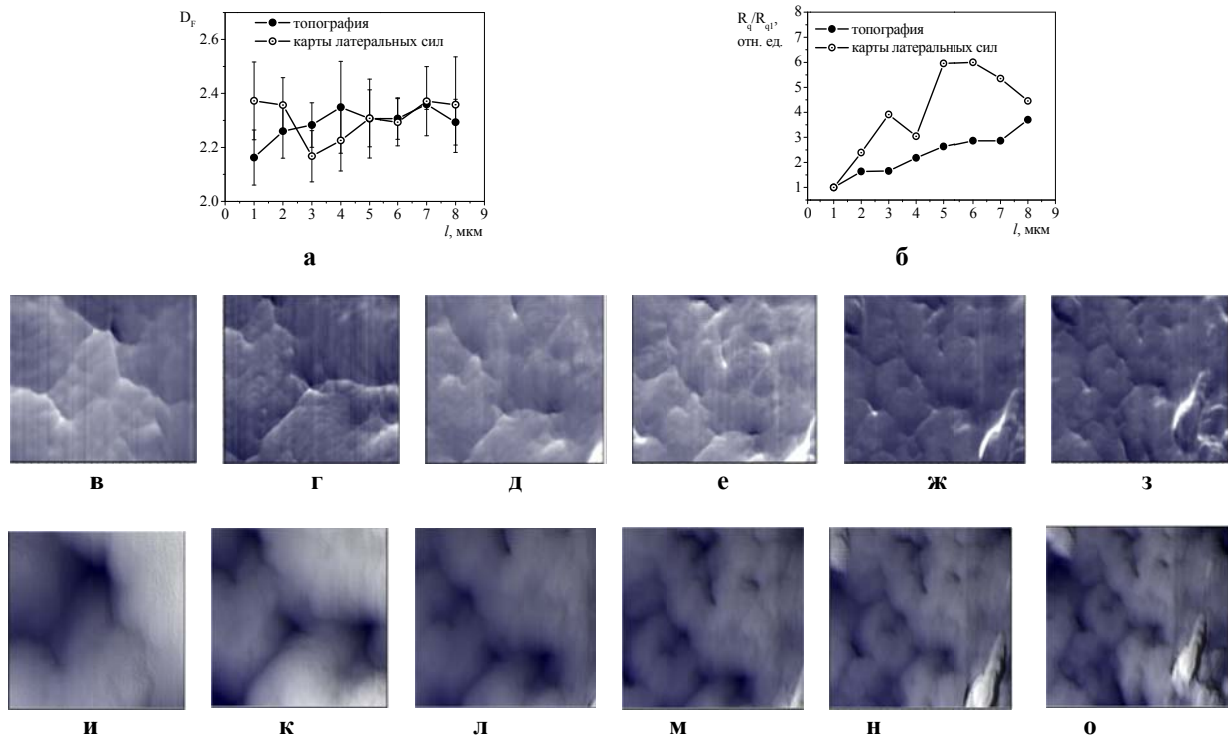


Рисунок 2 — Зависимость фрактальной размерности (D_F) и шероховатости (R_q) АСМ-изображений от размеров области сканирования поверхности клетки MCF-7:

а, б — влияние размера изображения на величину первого максимума зависимости $D_F = f(t)$ (а) и на величину шероховатости (R_q) (б) для топографического изображения и карты латеральных сил участка поверхности клетки MCF-7; R_{q-1} – шероховатость изображения участка поверхности размером 1×1 мкм; в-о — топографические изображения (в-з) и карты латеральных сил (и-о) поверхности клетки MCF-7 с размерами 1×1 мкм (в, и), 2×2 мкм (г, к), 3×3 мкм (д, л), 4×4 мкм (е, м), 5×5 мкм (ж, н), 6×6 мкм (з, о). Фрактальная размерность оценена с использованием деления изображения на 9 и 4 квадратных участков одинаковой площади

При больших размерах участка клеточной поверхности структурные особенности обоих типов АСМ-изображений (карт) сходны (рисунок 2 (ж, з, н, о)). При записи изображений поверхности клетки с помощью АСМ боковые отклонения (латеральные, торсионные отклонения) зонда оказываются более чувствительными к изменению свойств сканируемой поверхности в сравнении с вертикальными отклонениями иглы-зонда микроскопа. Следовательно, карты латеральных сил для изучения малых участков поверхности клетки подходят лучше, чем топография.

Это подтверждается и тем, что фрактальная размерность карт латеральных сил на участках малых размеров достоверно выше фрактальной размерности топографических изображений этого же участка поверхности клетки. Карты латеральных сил, записанные на участках малых размеров ($l = 1-3$ мкм), позволяют изучать особенности структуры, обусловленные кортикальным цитоскелетом.

Влияние выбора участка клеточной поверхности на значения шероховатости и фрактальной размерности его АСМ-изображения. Жесткая подложка (например, стекло) активирует цитоскелет эпителиальной клетки, способствуя созданию упорядоченных структур из актино-

вых филаментов (ламеллоподий, филоподий, стресс-фибрилл и др.). Клетка расплывается и поляризуется, образуя лидирующий край со структурами из актиновых филаментов (ламеллоподиями). На рисунке 3 представлено АСМ-изображение и основанное на нем схематическое изображение эпителиальной клетки карциномы молочной железы MCF-7 на стеклянной пластине. На рисунке можно выделить лидирующий край клетки, область с ядром и переходную область. Первая область характеризуется развитой дендритоподобной структурой актинового цитоскелета, свойства третьей области определяются подлежащим под мембраной ядром с ядрышками. Вторая область является переходной, без существенного влияния цитоскелетных структур и ядра на свойства поверхности. На рисунке 4 (в-д и ж-и) представлены типичные АСМ-изображения из трех областей поверхности клеток MCF-7.

Существенных различий в значениях шероховатости топографических изображений и карт латеральных сил для трех выбранных участков поверхности клетки не обнаружено (рисунок 4 (е и ж)). Зависимости $D_F = f(t)$ для топографии и карт латеральных сил трех участков поверхности клетки различаются по форме. Для некоторых значений коэффициента масшта-

бирования по оси Z различия статистически значимы. Для топографии имеет место уменьшение значения второго максимума зависимости $D_F = f(t)$ (при $t = 2,17$ $D_{F2} = 2,28 \pm 0,16$; $2,14 \pm 0,12$; $2,04 \pm 0,12^*$ для края, центральной области и переходной области соответственно, $*p < 0,05$ в сравнении с краевой областью). Для карт лате-

ральных сил первый максимум кривой сдвинут влево для образцов с краевой области клетки ($t = -2,17$: $D_F = 2,09 \pm 0,07$; $1,87 \pm 0,01^*$; $1,89 \pm 0,03^*$ для края, центральной области и переходной области соответственно, $*p < 0,05$ в сравнении с краевой областью). Есть различия и в параметрах второго максимума.

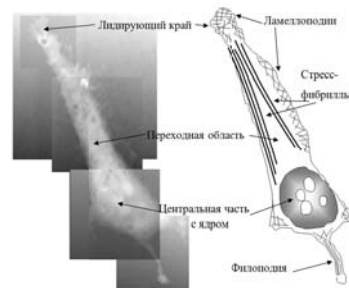


Рисунок 3 — Эпителиальная клетка карциномы молочной железы MCF-7 на стеклянной пластине: а — АСМ-изображение (топография) целой клетки, реконструированное из более мелких АСМ-изображений частей клетки; б — схематичное изображение поляризованной эпителиальной клетки на жестком субстрате с указанием структурных элементов цитоскелета и частей клетки, используемых при АСМ-исследовании

Например, при $t = 1,73$ $D_F = 2,16 \pm 0,07^*$; $2,32 \pm 0,04$; $2,15 \pm 0,06^*$ для края, центральной области и переходной области соответственно, $*p < 0,05$ в сравнении с центральной областью. Эти изменения количественно подтверждают сглаживание рельефа поверхности в ряду: краевая область, центральная область и переходная область. Сдвиг влево первого максимума D_F

для карт латеральных сил участка лидирующего края клетки свидетельствует о присутствии в его структуре более выраженных мелких структурных элементов — актиновых микрофиламентов. Кроме того, различия в распределении механических свойств наблюдаются на более крупных масштабах между участками центральной области и участками края и переходной области.

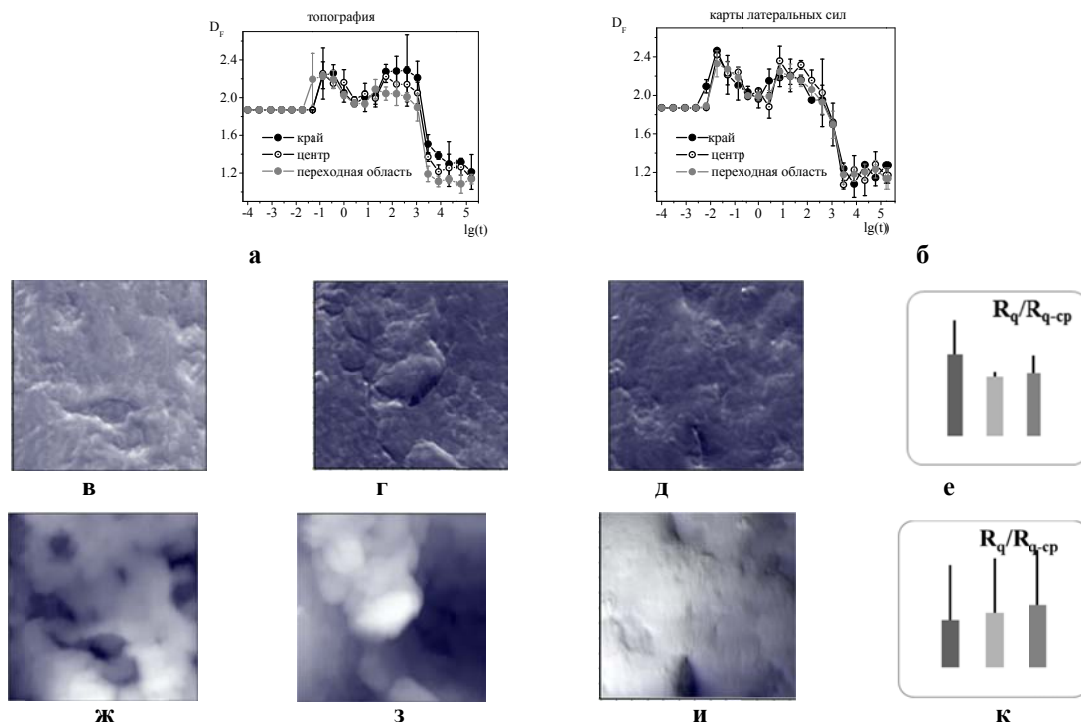


Рисунок 4 — Влияние на значения фрактальной размерности (D_F) и шероховатости (R_q) выбора участка поверхности клетки MCF-7

а, б — зависимости $D_F = f(t)$ для топографических изображений (а) и карт латеральных сил (б) участков поверхности клетки; в-д — типичные топографические изображения участков поверхности клетки с края (в), в центре (г) и в переходной области (д); е — шероховатость топографических изображений поверхности клетки (с края, 1; в центре, 2; в переходной области, 3); ж-и — типичные карты латеральных сил участков поверхности клетки с края (ж), в центре (з) и в переходной области (и); к — шероховатость карт латеральных сил для клетки (с края, 1; в центре, 2; в переходной области, 3)

Заключение

Совместный анализ шероховатости и фрактальной размерности АСМ-изображений эпителиальных клеток карциномы молочной железы MCF-7 выявил различие возможностей этих параметров и преимущество использования параметра $D_F = f(t)$ для характеристики тонкой структуры распределения значений локальных параметров карт топографии и механических свойств по поверхности клетки. Применяя зависимость $D_F = f(t)$ к АСМ-изображениям, можно количественно охарактеризовать различные по структурным свойствам части клетки. Параметр $D_F = f(t)$ для карт латеральных сил участков поверхности микрометрового масштаба может использоваться для количественной характеристики развитости кортикального цитоскелета, обуславливающего тонкую струк-

туру карт механических свойств поверхности клетки. Величина фрактальной размерности АСМ-карт ограничена минимально достижимым шагом сканирования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Multifractal characterization of morphology of human red blood cells membrane skeleton / Ş. Țălu [et al.] // J. Microsc. — 2016. — Vol. 262(1). — P. 59–72.
2. Roughness of the plasma membrane as an independent morphological parameter to study RBCs: A quantitative atomic force microscopy investigation / M. Girasole [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta. — 2007. — Vol. 1768. — P. 1268–1276.
3. Starodubtseva, M. N. Novel fractal characteristic of atomic force microscopy images / M. N. Starodubtseva, I. E. Starodubtsev, E. G. Starodubtsev // Micron. — 2017. — Vol. 96. — P. 96–102.
4. Fractal properties of cell surface structures: A view from AFM / A. Bitler, R. S. Dover, Y. Shai // Semin. Cell Dev. Biol. — 2017. — pii: S1084-9521(17)30017-4. doi:10.1016/j.semdb.2017.07.034.
5. Physical-mechanical image of the cell surface on the base of AFM data in contact mode / M. N. Starodubtseva [et al.] // IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng. — 2017. — Vol. 256. — P. 012016.

Поступила 31.10.2017

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 616.12-008.331.1-084

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИВЕРЖЕННОСТИ
К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
ПОСЛЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ, ПРОВОДИМОГО
ВРАЧАМИ-ТЕРАПЕВТАМИ УЧАСТКОВЫМИ И ПОМОЩНИКАМИ ВРАЧА**

Я. И. Будник

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель

Цель: провести сравнительный анализ приверженности к лечению пациентов с артериальной гипертензией после профилактического консультирования, проводимого врачами-терапевтами участковыми и помощниками врача в амбулаторных условиях.

Материал и методы. Исследование проведено на базе филиалов центральной городской поликлиники г. Гомеля. Выборочную совокупность составили 210 пациентов трудоспособного возраста (средний возраст $47,1 \pm 3,4$ года), страдающих артериальной гипертензией. Вся выборка была разделена на 2 группы: 1-ю группу составили 110 человек — мужчины и женщины, с которыми провели индивидуальное профилактическое консультирование помощники врача, 2-ю — 100 пациентов, которых консультировали врачи-терапевты участковые.

Результаты. На основании полученных результатов были рассчитаны индексы ожидаемой эффективности модификации образа жизни (EUWL), лекарственной терапии (EMT) и медицинского сопровождения (EMS). Оказалось, что они свидетельствуют о высокой результативности профилактического консультирования, в обеих группах ожидаемая эффективность лекарственной терапии (1,5) и медицинского сопровождения (1,3) одинакова. Итоговый показатель прогнозируемой эффективности лечения (IEET) не имел различий в выборках 1-й и 2-й групп (1,4).

Заключение. Профилактическое консультирование, проводимое медицинскими работниками в амбулаторных условиях, имеет сопоставимую эффективность. Результаты исследования по оценке приверженности к лечению пациентов трудоспособного возраста с артериальной гипертензией после профилактического консультирования, проводимого как врачами-терапевтами участковыми, так и помощниками врача, показали, что это способствовало позитивным изменениям в их образе жизни, что касалось, в частности, модификации образа жизни, лекарственной терапии и постоянного медицинского сопровождения.

Ключевые слова: профилактическое консультирование, факторы риска, болезни системы кровообращения, артериальная гипертензия, приверженность лечению, помощник врача, профилактика.

**THE COMPARATIVE ANALYSIS OF ADHERENCE OF PATIENTS WITH ARTERIAL
HYPERTENSION TO THE TREATMENT AFTER PREVENTIVE CONSULTATION
PROVIDED BY LOCAL THERAPISTS AND PHYSICIAN ASSISTANTS**

Ya. I. Budnik

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Purpose: to perform the comparative analysis of adherence of patients with arterial hypertension to the treatment after preventive consultation provided by local therapists and physician assistants in outpatient conditions.

Material and methods. The research was carried out on the basis of the branches of the Central City Polyclinic of Gomel. 220 patients of the employable age (the average age was 47.1 ± 3.4) suffering from arterial hypertension made the selection group. The selection group was divided into two groups. The first group consisted of 110 men and women with arterial hypertension who were given individual consultations by physician assistants. The second group included 100 patients who were given individual consultations by local therapists.

Results. On the basis of the received results the indices of the efficiency of updating of a way of life (EUWL), efficiency of medicinal therapy (EMT) and efficiency of medical support (EMS) have been calculated. It has appeared that they are indicative of high efficiency of the preventive consultation, as the expected efficiency of medicinal therapy (1.5) and that of medical maintenance (1.3) in both the groups are identical. The final index of the expected efficiency of treatment (IEET) did not show any difference in the first and second selection groups (1.4).

Conclusion. The preventive consultations provided by health care workers in the outpatient conditions have the comparable efficiency. The results of the research aimed at the assessment of adherence of able-bodied patients with arterial hypertension to the treatment after the preventive consultations provided by both the therapists and physician assistants have shown that it promoted positive changes in their way of life concerning the importance of modification of way of life, medicinal therapy, and constant medical maintenance.

Key words: preventive consultation, risk factors, cardiovascular diseases, arterial hypertension, adherence to treatment, physician assistant, prevention.

Введение

По данным ВОЗ, высокая смертность от неинфекционных заболеваний объясняется широким распространением среди населения поведенческих факторов риска, и это обуславливает значимость реализации профилактических программ среди населения [1, 6–8]. Важной их частью является профилактическое консультирование, которое направлено на информирование пациента, создание у него мотивации к выполнению рекомендаций медицинских работников, а также повышение приверженности к лечению, включая прием препаратов, диету и/или изменение образа жизни [2–5]. Врачи-терапевты участковые, врачи общей практики, помощники врачей, фельдшеры, знающие особенности образа жизни своих пациентов, их семейные отношения, бытовые проблемы, могут более успешно помогать пациенту путем профилактического консультирования.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ приверженности лечению пациентов с артериальной гипертензией после профилактического консультирования, проводимого специалистами различного уровня (врачами-терапевтами участковыми и помощниками врача) в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе филиалов центральной городской поликлиники г. Гомеля. Нами предложены методологические принципы и алгоритмы краткого и углубленного профилактического консультирования. Метод включает два этапа: 1-й этап — краткое профилактическое консультирование, 2-й этап — углубленное профилактическое консультирование.

Выборочную совокупность составили 210 пациентов трудоспособного возраста (46 % мужчин, 54 % женщин, средний возраст $47,1 \pm 3,4$ года), страдающих артериальной гипертензией. Вся выборка была разделена на 2 группы: 1-ю группу составили 110 человек — мужчины и жен-

щины, с которыми провели индивидуальное профилактическое консультирование помощники врача, 2-ю — 100 пациентов, которых консультировали врачи-терапевты участковые. Оценка приверженности пациентов к лечению проводилась по опроснику Н. А. Николаева «Приверженность к лечению больного артериальной гипертензией», состоящего из двух частей: «Важность лечения» и «Выполнение врачебных рекомендаций». Все данные обработаны с помощью компьютерного статистического пакета «Stat Soft Statistica», 6.0.

Результаты и обсуждение

Профилактическое консультирование пациентов с артериальной гипертензией проводилось на индивидуальном уровне при всех обращениях за медицинской помощью в амбулаторных условиях, а не только во время проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров.

Согласно результатам проведенного исследования, увеличилось количество людей, которые из-за болезни осознали значимость изменения привычного образа жизни (с 17,3 до 24,5 %, $p = 0,189$ — в группе пациентов после проведения индивидуального профилактического консультирования помощниками врача и с 14,1 до 26 %, $p = 0,023$ — врачами-терапевтами участковыми). При этом с 26,4 до 61,8 % ($p < 0,001$) увеличилось количество пациентов в 1-й группе, которые ответили, что им достаточно важно изменить привычный образ жизни, а во 2-й группе — с 31,4 до 66 % ($p < 0,001$).

С 23,7 до 69 % ($p < 0,001$) увеличилось количество респондентов, у которых сформировалась готовность изменения из-за болезни привычной диеты после проведения индивидуального профилактического консультирования врачами-терапевтами участковыми. Количество респондентов в первой и второй группах, у которых повысилась мотивация важности изменения из-за болезни привычной диеты, составило 24,5 и 26 % соответственно. В группе пациентов,

которым проводилось профилактическое консультирование помощниками врача, достигнуто соблюдение принципов здорового питания.

После проведения профилактического консультирования увеличилась доля лиц в 1-й и 2-й группах, у которых повысилась мотивация ежедневного приема лекарственных препаратов — с 27,3 до 32,6 % ($p = 0,38$) и с 23,7 до 36 % ($p = 0,038$) соответственно. Профилактические консультирования, проводимые помощниками врача, способствовали мотивации к выполнению рекомендованных врачебных назначений.

С 33,6 до 83,6 % увеличилось количество респондентов в 1-й группе, у которых повысилась понимание важности знания величины своего артериального давления. Консультирования, проведенные помощниками врача, способствовали закреплению не только знаний пациентов об уровне артериального давления, но и мотивации к его снижению. С 34,6 до 88 % увеличилось количество респондентов в группе, получивших консультации врачей-терапевтов участковых.

На вопрос: «Насколько важно для Вас ежедневно измерять величину своего артериального давления?» — 75,5 % респондентов 1-й группы и 81 % 2-й ответили, что очень важно. У пациентов, прошедших профилактическое консультирование у помощников врачей, достигнут эффективный контроль повышенного АД.

На вопрос: «Насколько важно для Вас регулярно посещать своего лечащего врача?» — 50,9 % респондентов 1-й группы и 55 % 2-й ответили, что очень важно. Сравнительный анализ данных 1-й и 2-й групп показал, что пациентов, которым достаточно важно регулярно посещать своего лечащего врача, больше в 1-й (44,5 %), чем во 2-й группе (43 %), что подтверждает результативность профилактического консультирования, проводимого помощниками врача.

Сравнительный анализ данных, полученных при исследовании, показал, что существуют отличия в группах по приведенным ниже показателям (таблица 1).

Таблица 1 — Интегральные показатели приверженности к лечению

Показатель	1-я группа (n = 110)	2-я группа (n = 100)	Выборка в целом (n = 220)
Важность модификации образа жизни (IUWL)	25,8	26,2	26
Важность лекарственной терапии (IMT)	25,1	25	25
Важность медицинского сопровождения (IMS)	24,6	25	24,8
Готовность к модификации образа жизни (AUWL)	27,6	28,4	28
Готовность к лекарственной терапии (AMT)	23,7	24,3	24
Готовность к медицинскому сопровождению (AMS)	27,2	28	27,6
Ожидаемая эффективность модификации образа жизни (EUWL)	1,3	1,2	1,3
Ожидаемая эффективность лекарственной терапии (EMT)	1,5	1,5	1,5
Ожидаемая эффективность медицинского сопровождения (EMS)	1,3	1,3	1,3
Прогнозируемая эффективность лечения (IEET)	1,4	1,4	1,4

Рассчитанные индексы важности модификации образа жизни (IUWL), важности медицинского сопровождения (IMS), готовности к модификации образа жизни (AUWL), готовности к лекарственной терапии (AMT), готовности к медицинскому сопровождению (AMS) выше у второй группы пациентов. На основании полученных результатов были рассчитаны индексы ожидаемой эффективности модификации образа жизни (EUWL), лекарственной терапии (EMT) и медицинского сопровождения (EMS). Оказалось, что они прогнозируют высокие результаты профилактического консультирования, у обеих групп ожидаемая эффективность лекарственной терапии (1,5) и медицинского сопровождения (1,3) одинакова.

Итоговый показатель прогнозируемой эффективности лечения (IEET) не показал различий в выборках 1-й и 2-й групп (1,4).

Заключение

Профилактическое консультирование в обеих группах сформировало мотивацию к

важности изменения привычного образа жизни из-за болезни ($p < 0,001$), готовности изменения привычной диеты ($p < 0,001$), регулярного измерения артериального давления ($p < 0,001$). Мотивация ежедневного приема лекарственных препаратов выше у пациентов после проведения индивидуального профилактического консультирования врачами-терапевтами участковыми ($p = 0,038$). Таким образом, проводимое врачами-терапевтами участковыми и помощниками врача профилактическое консультирование, имеет сопоставимую эффективность. Результаты исследования по сравнительному анализу приверженности к лечению пациентов с артериальной гипертензией после профилактического консультирования показали, что участие пациентов трудоспособного возраста в профилактических вмешательствах способствовало позитивным изменениям в их образе жизни, касающихся модификации образа жизни, лекарственной терапии и постоянного медицинского сопровождения. Также это содей-

ствовало позитивным изменениям в приверженности к лечению артериальной гипертензии.

Требования к помощнику врача включают необходимость в подготовке такого специалиста, который способен внедрять новые методы и технологии первичной профилактики. Профилактическое консультирование может проводиться помощниками врача при условии овладения ими методов индивидуального консультирования. Помощников врача нужно обучать, чтобы они могли справиться с большим объемом работы, который требуется при медицинском обслуживании пациентов с факторами риска болезней системы кровообращения, проконтролировать исполнение назначений, провести исследование и заниматься логистикой передвижений пациентов. Оптимизация деятельности помощника врача будет способствовать обучению пациентов через внедрение методов профилактического индивидуального и группового консультирования и формированию мотивации к позитивному изменению поведения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. World Health Organization // The Global Burden of Disease. — 2004 Update. — Geneva: World Health Organization, 2008.
2. Карзухин, П. М. Комплаентность пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском после профилактического консультирования / П. М. Карзухин, О. Ю. Кореннова // Артериальная гипертензия. — 2016. — № 21. — С. 647–654.
3. Оганов, Р. Г. Эффективные стратегии длительного контроля неинфекционных заболеваний в России / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2004. — № 1. — С. 3–6.
4. Роджерс, К. Р. Консультирование и психотерапия. Новейшие подходы в области практической работы: монография / пер. с англ. О. Кондрашовой, Р. Кучкаревой; под ред. И. Гришпун, С. Бобко, В. Ряшина. — М.: Изд-во ЭКМО-Пресс, 2000. — 464 с.
5. Филиппова, М. Ю. Комплаентность больных артериальной гипертензией и пути ее улучшения / М. Ю. Филиппова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2012. — № 1. — С. 64–67.
6. Семутенко, К. М. Новый подход к популяризации мужского здоровья с использованием цифровых технологий / К. М. Семутенко, И. А. Чешик, Т. М. Шаршакова // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2014. — № 1. — С. 77–82.
7. Экспертная оценка диспансеризации пациентов трудоспособного возраста с болезнями системы кровообращения в условиях первичного звена здравоохранения / Я. И. Будник [et al.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2013. — № 4 (38). — С. 118–123.
8. Будник, Я. И. Поведенческие факторы риска неинфекционных заболеваний в городской среде / Я. И. Будник, Т. М. Шаршакова, И. А. Чешик // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2014. — № 3. — С. 50–58.

Поступила 04.05.2017

УДК 616.006.52 (476.2)

ПРИЕМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ДОМУ РАЗЛИЧНЫМИ ГРУППАМИ НАСЕЛЕНИЯ

А. Н. Волченко¹, М. А. Белкина², С. А. Татевосян³, В. С. Лойко³, Т. С. Ланкевич³

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск,

²Гомельская областная специализированная клиническая больница,

³Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Цель: изучить практику употребления на дому и осведомленность об антибактериальных лекарственных средствах (АБЛС) различных групп населения.

Материалы и методы. Изучение практики употребления и осведомленности об АБЛС проводилось методом анкетирования, опрошено 433 человека (респонденты с законченным медицинским и немедицинским образованием, студенты медицинских и немедицинских вузов, школьники). Различия в группах оценивали при помощи критерия χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса. Для оценки выявления зависимости между признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R_s).

Результаты. Отмечено широкое использование АБЛС населением. 85,3 % респондентов подтвердили наличие АБЛС в домашней аптечке на момент опроса, наиболее часто это были полусинтетические аминопенициллины. От 17 % респондентов в группе школьников до 47,6 % в группе врачей (медико-профилактического и медико-диагностического профиля) отмечают факты употребления АБЛС без назначения лечащего врача. Наиболее часто респонденты принимают АБЛС при повышении температуры тела выше 38 °С (от 23,8 до 56,7 %), и при острой респираторной инфекции (от 2,4 до 31,6 % респондентов).

В целом студенты чаще употребляют АБЛС, чем специалисты с законченным образованием, а ответы школьников схожи с ответами специалистов с законченным образованием (то есть потенциальных родителей). Студенты медицинских вузов являются наиболее осведомленной группой и демонстрируют ответственное отношение к приему АБЛС. Студенты немедицинских вузов, напротив, демонстрируют предрасполагающее к развитию антимикробной резистентности (АМР) поведение и низкую осведомленность об АБЛС. Респонденты без медицинского образования, воспитывающие детей в возрасте до 18 лет, продемонстрировали более рациональную практику приема АБЛС, чем респонденты, не имеющие детей.

Заключение. В целом тенденции потребления АБЛС населением Республики Беларусь и уровень осведомленности об АМР согласуются с результатами крупномасштабных исследований ВОЗ. Выявленный различный уровень осведомленности и рациональной практики приема АБЛС актуализирует необходимость в проведении широкой информационно-образовательной работы с целью предупреждения развития АМР.

Ключевые слова: употребление антибиотиков, осведомленность.

DOMICILIARY ANTIMICROBIAL DRUG CONSUMPTION
BY DIFFERENT POPULATION GROUPSA. N. Volchenko¹, M. A. Belkina², S. A. Tatevosyan³, V. S. Loyko³, T. S. Lankevic³¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk,²Gomel Regional Specialized Clinical Hospital,³Belarusian State Medical University, Minsk

Objective: to study the practice of domiciliary consumption and awareness about antimicrobial drugs (AMDs) among different population groups.

Material and methods. The study of the practice of drug consumption and awareness about AMDs was conducted using the method of questioning: 433 people (respondents with higher medical and non-medical education, medical and non-medical students, schoolchildren) were questioned. The differences in the groups were assessed using the criterion χ^2 , χ^2 with Yeats' correction. To assess the revealed dependence between the features, we also used the Spearman rank correlation coefficient (R_s).

Results. We noted a widespread use of AMDs by the population. 85.3 % of the respondents acknowledged the presence of AMDs in their home medicine chests at the moment of the questioning, most often they were semisynthetic aminopenicillins. From 17.0 % respondents in the group of schoolchildren up to 47.6 % respondents of the group of medical specialists (of medical prevention and medical prevention profiles) noted facts of taking AMDs without doctor's prescription. Most often the respondents take AMDs when their body temperature increases above 38 °C (from 23.8 to 56.7 % respondents), and in acute respiratory infections (from 2.4 to 31.6 % respondents).

In general, students use AMDs more often than specialists with higher education, and the schoolchildren's answers are similar to the answers of the specialists (i.e. potential parents). Medical students are a group of people with the highest awareness and demonstrate a responsible attitude to the AMD consumption. On the contrary, non-medical students demonstrate a behavior predisposing to the development of antimicrobial resistance (AMR) and the lowest awareness about AMDs. The respondents without medical education bringing up children under 18 showed statistically significantly more rational practice of the AMD consumption than the respondents without children.

Conclusions. In general, trends of domiciliary AMD consumption and the level of awareness about AMR of the population of the Republic of Belarus are consistent with the results of large-scale WHO studies. The revealed different levels of awareness about the rational practice of domiciliary AMD consumption actualize the necessity for wide informational and educational work aimed at the prevention of AMR development.

Key words: consumption of antibiotics, awareness.

Введение

Глобальное осознание серьезной угрозы развития устойчивости к противомикробным препаратам продолжает расти. В связи с этим увеличивается и число стран, активно участвующих в борьбе с антимикробной резистентностью (АМР) [1, 4]. Данные, собранные сетью эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе (CAESAR), однозначно указывают, что устойчивость к антибиотикам широко распространена в Европейском регионе [5].

В результате мультицентрового опроса, проведенного ВОЗ в 2015–2016 гг. среди 9772 респондентов из 12 стран, охвативших 6 регионов ВОЗ, было отмечено довольно широкое использование АБЛС среди населения наряду со смешанным уровнем осведомленности об их рациональном использовании [6].

Любое применение антибиотиков стимулирует развитие резистентности к ним, так как это является естественной реакцией микроорганизмов на угрозу. Чрезмерное потребление АБЛС является одной из основных причин возникновения АМР, однако и нерациональное употребление также ведет к возникновению и росту АМР, что связано с неправильным выбором лечения, неверной дозировкой, неточным

выполнением предписаний врача и низким качеством препаратов [8].

В ходе 68-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения, состоявшейся 27 мая 2015 г., государства-члены приняли Глобальный план действий по проблеме устойчивости к противомикробным препаратам (резолюция WHA 68.7).

Глобальный план действий содержит 5 задач:

1. Повышать осведомленность и улучшать понимание вопросов устойчивости к противомикробным препаратам с помощью эффективной коммуникации, образования и профессиональной подготовки.

2. Накапливать знания и фактологическую базу, используя эпиднадзор и научные исследования.

3. Снижать уровень инфекционной заболеваемости, используя эффективные меры санитарии, гигиены и профилактики инфекций.

4. Оптимизировать использование противомикробных препаратов для охраны здоровья человека и животных.

5. Создать экономические предпосылки для планомерных инвестиций, учитывающих потребности всех стран, и увеличить объем инвестиций в разработку новых лекарственных препаратов, диагностических систем, вакцин и в реализацию других мер [7].

В развитие Глобального плана действий в Республике Беларусь борьба по предотвращению распространения резистентности бактерий к АБЛС ведется по различным направлениям, в том числе и по направлению повышения осведомленности населения и медицинских работников о резистентности микроорганизмов [2].

В Республике Беларусь относительное употребление пероральных АБЛС в 2011–2014 гг. составило около 84 % [3], часть которого приходится на амбулаторное употребление, когда пациенты самостоятельно контролируют частоту и длительность приема, имея рекомендации врачей. Факторы, влияющие на применение антибиотиков в стационарах и в амбулаторных условиях, существенно различаются, получение информации об амбулаторном приеме сопряжено с определенными трудностями. Для отслеживания моделей применения АБЛС ВОЗ рекомендует использовать простые показатели: процент встречаемости антибиотика в рецептурной практике, количество случаев пневмонии, леченной рекомендованным антибиотиком, количество инфекций верхних дыхательных путей, леченных антибиотиками, количество случаев диареи, леченной антибиотиками, количество пациентов, принимающих антибиотика без назначения врача [8].

Представляется актуальным изучение практики приема и осведомленности об АБЛС среди различных групп населения Республики Беларусь.

Цель работы

Изучить практику употребления на дому и осведомленность об антибактериальных лекарственных средствах различных групп населения.

Материалы и методы

Для изучения отношения к приему АБЛС был разработан опросник. Паспортная часть его состоит из вопросов, касающихся пола, возраста, уровня образования, семейного положения, наличия детей; специальная часть — из вопросов, касающихся факта и ситуаций приема АБЛС, критериев выбора препаратов, а также отражающих отношение к доступности АБЛС и влияние употребления АБЛС на развитие антибиотикорезистентности. Было проведено анкетирование 433 человек, проживающих в г. Минске и г. Гомеле. Исследование проведено в 2016–2017 гг., респонденты самостоятельно заполняли анкеты. Участники были разделены на 5 групп с различным уровнем образования:

1-я группа — школьники в возрасте 11–18 лет, 60 человек;

2-я группа — студенты, получающие высшее немедицинское образование (техническое, гуманитарное), 98 человек в возрасте 18–29 лет;

3-я группа — студенты, получающее высшее медицинское образование, 116 человек в возрасте 19–27 лет (3–5-й курс);

4-я группа — специалисты с законченным высшим или средним немедицинским образованием, 117 человек в возрасте 19–58 лет;

5-я группа — специалисты с законченным средним и высшим медицинским образованием медико-диагностического или медико-профилактического профилей, 42 человека в возрасте 22–66 лет.

Для выявления возможных особенностей отношения к приему АБЛС среди родителей и респондентов без детей среди всего пула анкет было отобрано 203 анкеты респондентов старше 18 лет, не имеющих медицинского образования, которые были разделены на две группы: респонденты, воспитывающие детей в возрасте до 18 лет (61 человек, средний возраст $28,6 \pm 0,8$ года), и респонденты, не имеющие детей (142 человека, средний возраст $22,1 \pm 0,3$ года).

Данные представлены в виде долей с указанием 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Различия в группах по бинаминальным качественным признакам оценивали при помощи критерия χ^2 , для малых выборок применяли поправку Йетса. Для оценки взаимосвязи признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R_s).

Результаты исследования

85,3 % (95 % ДИ 81,7–88,8 %) респондентов сообщили, что на момент опроса у них в домашних аптечках присутствуют АБЛС. Наиболее часто отмечали наличие АБЛС в домашних аптечках респонденты из группы студентов медицинских вузов — 92,2 % (95 % ДИ 87,1–97,3 %), менее часто — респонденты в группе школьников — 80 % (95 % ДИ 68,7–91,2 %), различия статистически не значимы. Наиболее часто в аптечках респондентов появляются аминопенициллины безрецептурного отпуска (ампициллин, амоксициллин). Частота встречаемости АБЛС наиболее распространенных групп представлена в таблице 1.

Полученные данные согласуются с объемами потребления АБЛС в Республике Беларусь, согласно которым амоксициллин и защищенный амоксициллин занимают первую и третью строку в числе 10 наиболее потребляемых пероральных АБЛС [3]. По данным Сети ВОЗ по потреблению противомикробных препаратов в разрезе 12 стран европейского региона ВОЗ наиболее распространенной в потреблении подгруппой АБЛС были бета-лактамы антибиотика (группа С класса J01 «Антибактериальные средства для системного применения» Анатомо-терапевтическо-химической классификации) с диапазоном от 35,4 % (Беларусь) до 65,6 % (Азербайджан) от суммарного потребления лекарственных средств класса J01 [3]. Уровни потребления АБЛС в Республике Беларусь относятся к низкому, что сравнимо с потреблением АБЛС в странах Северной Европы [9].

Таблица 1 — Частота встречаемости в домашних аптечках некоторых групп АБЛС

Препараты	1-я группа, % (95 % ДИ)	2-я группа, % (95 % ДИ)	3-я группа 3, % (95 % ДИ)	4-я группа, % (95 % ДИ)	5-я группа, % (95 % ДИ)
Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин)*	75 % (60,9–89,2)	66,7 % (54,1–79,3)	84 % (75,5–91,7)	89,9 % (83,6–96,2)	97 % (91,1–100)
Цефалоспорины III поколения (цефтриаксон и цефотаксим)	2,1 % (0,0–100)	1,2 % (0,0–100)	13,1 % (0,0–31,4)	19,2 % (1,0–37,4)	24,2 % (0,0–55,9)
Полусинтетические макролиды (кларитромицин, азитромицин)	14,6 % (0,0–42,9)	7,4 % (0,0–30,4)	22,4 % (5,4–39,4)	18,2 % (0,0–36,5)	30,3 % (0,3–60,3)
Тетрациклин	4,2 % (0,0–43,5)	7,4 % (0,0–30,5)	15,0 % (0,0–33,1)	14,1 % (0,0–33,2)	6,1 % (0,0–53)
Доксициклин*	2,1 % (0,0–100)	4,9 % (0,0–29,3)	—	3 % (0,0–26,6)	12,1 % (0,0–49)
Хлорамфеникол	12,5 % (0,0–41,5)	11,1 % (0,0–32,9)	20,6 % (3,3–37,9)	13,1 % (0,0–32,2)	3 % (0,0–100)
Нет АБЛС в домашней аптечке	20 % (0,0–43,6)	17,3 % (0,0–35,8)	7,8 % (0,0–26,4)	9,4 % (0,0–27,5)	21,4 % (0,0–49,8)

*— Отпускается без рецепта врача в соответствии с Перечнем лекарственных средств, реализуемых без рецепта врача, утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.06.2012 г. № 55.

От 17 % (95 % ДИ 0,0–41,5 %) в группе школьников до 47,6 % (95 % ДИ 25,1–70,1 %) в группе специалистов-медиков респонденты отмечают факты употребления АБЛС без назначения врача. При этом взаимосвязь между наличием АБЛС безрецептурного отпуска в домашней аптечке и их употреблением без назначения врача (рецепта) отмечается только в группе студентов-медиков ($R_s = 0,2$; $p = 0,04$). Во всех группах не выявлено статистически значимой связи между указанием на наличие в домашней аптечке АБЛС рецептурного отпуска и употреблением АБЛС только по рецепту врача. Косвенно полученные результаты могут указывать на «самостоятельность» принятия решения об употреблении АБЛС респондентами и иные способы получения АБЛС.

Результаты опроса показали, что последний эпизод приема АБЛС по рецепту или устному совету лечащего врача наиболее часто отмечают респонденты группы школьников — 90 % (95 % ДИ 82–98 %), наименее часто — респонденты группы специалистов-медиков — 52,4 % (95 % ДИ 31–73,8 %). Треть респондентов-врачей последний прием АБЛС инициировали по собственному решению (33,3 %, 95 % ДИ 7,7–58,9 %), и только шестая часть респондентов других групп поступила аналогичным образом: во 2-й группе — 16,3 %, 3-й — 15,5 %, 4-й — 13,7 % (различия статистически не значимы).

Указанная практика приема АБЛС по назначению врача среди студентов и населения без законченного медицинского образования соответствует результатам мультицентрового исследования ВОЗ, согласно которому 88 % участников согласны с тем, что человек должен принимать АБЛС только когда их назначит врач [6].

Вместе с тем в ответах респондентов всех групп были также указаны единичные факты принятия решения об употреблении АБЛС по совету работников аптеки (7 человек), по совету друга (5 человек), по информации в сети Интернет (2 человека из группы студентов немедицинских вузов).

За последний год 58,5 % (95 % ДИ 52,5–64,5 %) респондентов принимали АБЛС, частота эпизодов употребления АБЛС представлена в таблице 2. Для сравнения: по результатам многоцентрового исследования ВОЗ 72 % опрошенных россиян (из 1007 респондентов) и 82 % респондентов из 12 стран указали на факты употребления АБЛС в течение последнего года [6]. В настоящем исследовании отмечена тенденция к увеличению количества лиц, не употреблявших АБЛС в течение года в двух группах специалистов с законченным образованием, однако статистически значимой взаимосвязи между возрастом респондентов и фактом употребления АБЛС в течение последнего года не выявлено.

При выборе и покупке АБЛС респонденты из 1-й, 3-й, 4-й групп указали, что руководствуются в первую очередь назначением врача (от 53,8 % (95 % ДИ 41,4–66,1 %) в группе специалистов без медицинского образования до 65 % (95 % ДИ 50–80 %) школьников), затем страной и фирмой производителем (от 26,7 % (95 % ДИ 4,3–49,1 %) в группе школьников до 31 % (95 % ДИ 15,9–46,1 %) среди студентов-медиков) и только в последнюю очередь — стоимостью препаратов (от 5 % (95 % ДИ 0,0–35,2 %) среди школьников до 12 % среди студентов-медиков). Специалисты в области медицины в большей степени обращают внимание на производителя препарата (40,5 %, 95 %

ДИ 16,5–64,5 %), а студенты немедицинских вузов — после назначения врача (58,2 %, 95 % ДИ 45,5–71 %) обращают внимание на стоимость препаратов (19,4 %, 95 % ДИ 1,1–37,8 %).

Респондентам было предложено ответить, какие состояния здоровья для них являются показанием для самостоятельного приема АБЛС, результаты представлены в таблице 3.

Таблица 2 — Частота эпизодов приема АБЛС за последний год

Частота приема за последний год	1-я группа, % (95 % ДИ)	2-я группа, % (95 % ДИ)	3-я группа, % (95 % ДИ)	4-я группа, % (95 % ДИ)	5-я группа, % (95 % ДИ)
Ни разу	31,7 % (10,2–53,2)	31,6 % (15,2–48)	33,6 % (18,8–48,4)	41,8 % (28,1–55,7)	47,6 % (25,1–70,1)
1–2 раза	56,7 % (40–73,4)	53,1 % (39,5–66,7)	51,7 % (38,6–63,9)	46,2 % (32,9–59,5)	47,6 % (25,1–70,1)
3–4 раза	8,3 % (0,0–35,3)	6,1 % (0,0–27,1)	9,5 % (0,0–27,7)	10,3 % (0,0–28,3)	—
Более 4 раз	3,3 % (0,0–38,3)	3,1 % (0,0–27,1)	—	—	4,8 % (0,0–46,7)
Нет сведений (не помню)	—	6,1 % (0,0–27,1)	5,2 % (0,0–24,7)	1,7 % (0,0–27)	—

Таблица 3 — Показания для самостоятельного принятия решения о приеме АБЛС

Состояние	1-я группа, % (95 % ДИ)	2-я группа, % (95 % ДИ)	3-я группа, % (95 % ДИ)	4-я группа, % (95 % ДИ)	5-я группа, % (95 % ДИ)
ОРИ	21,7 % (0,0–45)	31,6 % (15,2–48)	12,9 % (0,0–30,5)	10,3 % (0,0–28,3)	2,4 % (0,0–32,4)
Кашель	3,3 % (0,0–38,3)	23,5 % (5,8–41,2)	4,3 % (0,0–24,2)	7,7 % (0,0–26,2)	7,1 % (0,0–42,7)
Температура тела более 38 °С	56,7 % (40–73,4)	48 % (33,7–62,3)	25 % (9–41)	27,4 % (12–42,9)	23,8 % (0,0–51,6)
Боль в горле	5 % (0,0–35,2)	21,4 % (3,4–39,4)	6 % (0,0–25)	11,1 % (0,0–28,9)	7,1 % (0,0–42,7)
«Расстройство кишечника»	15 % (0,0–39,7)	17,3 % (0,0–35,8)	2,6 % (0,0–24,7)	11,1 % (0,0–28,9)	0 %

Наиболее частая причина принятия решения о самостоятельном употреблении АБЛС во всех группах респондентов — повышение температуры тела выше 38 °С. Для сравнения: 55 % респондентов из 12 стран мира полагают, что лихорадка лечится антибиотиками [6].

Статистически значимых различий в принятии решений об употреблении АБЛС при указанных состояниях здоровья в группе студентов медицинских вузов и специалистов-медиков нет. Студенты немедицинских вузов статистически значимо чаще принимают решение об употреблении АБЛС, чем специалисты без медицинского образования в ситуациях ОРИ ($\chi^2 = 15,2$, $p = 0,0001$), при кашле ($\chi^2 = 10,5$, $p = 0,0001$), при повышении температуры тела ($\chi^2 = 9,8$, $p = 0,002$), при боли в горле ($\chi^2 = 4,3$, $p = 0,04$).

Студенты немедицинских вузов статистически значимо чаще принимают решение об употреблении АБЛС, чем студенты медицинских вузов во всех описанных ситуациях: при ОРИ ($\chi^2 = 11$, $p = 0,0009$), кашле ($\chi^2 = 15,5$, $p = 0,0001$), повышении температуры тела ($\chi^2 = 9,4$, $p = 0,002$), боли в горле ($\chi^2 = 11,1$, $p = 0,0009$), «расстройствах кишечника» ($\chi^2 = 12$, $p = 0,0005$).

В целом студенты чаще употребляют АБЛС по сравнению со специалистами с законченным образованием.

Школьники статистически значимо реже указывали на ситуации приема АБЛС при кашле ($\chi^2 = 9,9$, $p = 0,002$) и температуре ($\chi^2 = 5,6$, $p = 0,02$), чем студенты немедицинских вузов. Ответы школьников схожи с ответами специалистов с законченным образованием, то есть потенциальных родителей (респонденты-школьники и респонденты-специалисты с законченным образованием согласно дизайну исследования не состояли в родственных связях). Для изучения описанной тенденции были отдельно проанализированы ответы респондентов без медицинского образования старше 18 лет, у которых есть дети (до 18 лет) и у которых нет детей. Респонденты без медицинского образования, не имеющие детей, чаще отмечают употребление антибиотиков при ОРИ (25 % ($\chi^2 = 10,33$, $p = 0,001$)), при кашле (17,6 % ($\chi^2 = 3,4$, $p = 0,065$)), при повышении температуры (43 % ($\chi^2 = 9,06$, $p = 0,003$)), при болях в горле (17,6 % ($\chi^2 = 1,44$, $p = 0,231$)), при кишечных расстройствах (19 % ($\chi^2 = 7,39$),

$p = 0,007$)), чем респонденты без медицинского образования, воспитывающие детей до 18 лет.

Для сравнения: 64 % респондентов в исследовании ВОЗ считают, что простуда и грипп лечатся антибиотиками, 70 % полагают, что антибиотики могут быть полезны при лечении больного горла и 43 % — при лечении диареи [6].

Даже при адекватном показании к приему АБЛС важную роль в эффективности лечения

и сдерживании развития АМР играют адекватная длительность и частота приема препаратов. Так, от 29,3 % (95 % ДИ 12,7–46,5 %, студенты немедицинских вузов) до 72,4 % (95 % ДИ 62,8–82, студенты медицинских вузов) респондентов при улучшении самочувствия после приема антибиотиков считают необходимым продолжать лечение АБЛС в соответствии с назначением врача. (таблица 4).

Таблица 4 — Отношение к приему АБЛС

Вопрос	1-я группа, % (95 % ДИ)	2-я группа, % (95 % ДИ)	3-я группа, % (95 % ДИ)	4-я группа, % (95 % ДИ)	5-я группа, % (95 % ДИ)
Я согласен с тем, что после улучшения состояния прием АБЛС можно прекратить	53,3 % 36–70,6	60,2 % (47,7–72,7)	18,1 % (1,2–35)	34,2 % (19,5–48,9)	19 % (0,0–48,1)
Я согласен с тем, что при частом приеме АБЛС может развиться антибиотикоустойчивость бактерий	73,3 % (60,2–86,4)	81,6 % (73,1–90,1)	94,8 % (90,7–99)	71,8 % (62,2–81,4)	100 %
Я считаю, что АБЛС должны продаваться в аптеках без рецепта	8,3 % (0,0–35,3)	30,6 % (13,8–47,4)	18,1 % (1,2–35)	41,0 % (27,1–54,9)	31 % (4,8–57,1)

Статистически значимых различий в ответах респондентов с законченным образованием (4-я и 5-я группы) и студентов медицинских вузов (3-я группа) не выявлено. Школьники (40 %, 95 % ДИ 20–60 %; $\chi^2 = 8,4$, $p = 0,004$) и студенты немедицинских вузов (29,3 %, 95 % ДИ 12,7–46,5 %; $\chi^2 = 20,7$, $p = 0,0001$) статистически значимо реже считают необходимым продолжать прием АБЛС после улучшения самочувствия, чем студенты медицинских вузов.

При улучшении самочувствия после приема АБЛС считают необходимым продолжать их прием 77 % (95 % ДИ 65–89) респондентов-родителей и 33 % (95 % ДИ 19,6–46,4) респондентов без детей (различия статистически значимы, $\chi^2 = 25,7$, $p = 0,0001$). Для сравнения: почти четверть опрошенных россиян в онлайн-исследовании ВОЗ (26 %) и треть всех респондентов (32 %) считают возможным прекращение приема антибиотика сразу после облегчения общего самочувствия [6].

Большинство респондентов осведомлены, что при частом приеме АБЛС может развиться антибиотикорезистентность бактерий, при этом респондентов с медицинским образованием значимо больше ($\chi^2 = 9,3$, $p = 0,02$ для студентов и $\chi^2 = 21,7$, $p = 0,0001$ для специалистов). Студенты немедицинских вузов статистически значимо чаще настаивают на необходимости продажи АБЛС в аптеках без рецепта, чем студенты медицинских вузов ($\chi^2 = 8,8$, $p = 0,0053$) и школьники ($\chi^2 = 9,5$, $p = 0,02$).

Амбулаторное употребление АБЛС населением составляет небольшую долю от сово-

купного объема потребления АБЛС. Согласно имеющимся данным, объем потребления антибиотиков в сфере животноводства составляет гораздо больше 50 % их совокупного объема потребления [8]. Тем не менее по оценкам ряда исследований, проводившихся среди населения, в первую очередь в США, информирование пациентов о рисках необоснованного применения антибиотиков приносит по меньшей мере удовлетворительные результаты [8]. Задачи, перечисленные в Глобальном плане ВОЗ, на каждом этапе должны сочетаться с информационно-образовательной работой среди населения и организаций, так как в итоге это позволит достигнуть необходимого уровня согласованности и выработать единый подход к эффективному сдерживанию АМР [7, 8].

Выводы

Тенденции потребления АБЛС населением Республики Беларусь и уровень осведомленности об АМР согласуются с результатами крупномасштабных исследований ВОЗ. Отмечено широкое использование АБЛС населением (85,3 % респондентов указали, что на момент опроса в домашних аптечках присутствовали АБЛС, наиболее часто это полусинтетические аминопенициллины безрецептурного отпуска. За последний год, согласно данным опроса, 58,5 % респондентов принимали АБЛС, 49,2 % прибегали к приему АБЛС 1–2 раза. От 17 % респондентов в группе школьников до 47,6 % в группе специалистов-медиков отмечают факты употребления АБЛС без назначения врача. Наиболее частым показанием для самостоя-

тельного употребления АБЛС респонденты указывали повышение температуры тела выше 38 °С (от 23,8 до 56,7 %), вторым по распространенности — состояние ОРИ (от 2,4 до 31,6 % респондентов).

Отмечается тенденция к более частому самостоятельному употреблению АБЛС у студентов по сравнению со специалистами с законченным образованием, а также тенденция к схожести ответов школьников и специалистов с законченным образованием (то есть потенциальных родителей). Студенты медицинских вузов являются наиболее осведомленной группой и демонстрируют ответственное отношение к приему АБЛС. Студенты немедицинских вузов, напротив, демонстрируют предрасполагающее к развитию АМР-поведения и низкую осведомленность об АБЛС.

Респонденты без медицинского образования, воспитывающие детей в возрасте до 18 лет, продемонстрировали более рациональную практику приема АБЛС, чем респонденты, не имеющие детей: продолжение приема АБЛС после улучшения самочувствия, отказ от приема АБЛС при ОРИ, повышении температуры, кишечных расстройствах.

Факты приема АБЛС по совету работников аптек, друзей, по информации в сети Интернет актуализируют необходимость в проведении широкой информационно-образовательной работы по увеличению уровня осведомленности о формировании АМР и правилах рационального приема АБЛС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
2. Приказ Министерства Республики Беларусь «О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов» №1301 от 29.12.2015.
3. Сеть по потреблению противомикробных препаратов. Данные по потреблению противомикробных препаратов за 2011–2014 гг. // Европейское бюро ВОЗ [Электронный ресурс]. — 2015. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/51028-WHO-Russian-AMC-report-final.pdf>. — Дата доступа: 01.09.2017.
4. Устойчивость к противомикробным препаратам. Информационный бюллетень ВОЗ // Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. — 2016. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/ru/>. — Дата доступа: 01.09.2017.
5. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе // Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. — 2016. — Режим доступа: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/339439/51050-CAESAR-Annual-Report-2016-RUSSIAN-web.pdf?ua=1. — Дата доступа: 01.09.2017.
6. Antibiotic resistance: Multi-country public awareness survey // World Health Organization [Электронный ресурс]. — 2015. — Режим доступа: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22245en/s22245en.pdf>. — Дата доступа: 01.09.2017.
7. Global action plan on antimicrobial resistance // World Health Organization [Электронный ресурс]. — 2015. — Режим доступа: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en>. — Дата доступа: 01.09.2017.
8. Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности. Возможные меры // Всемирная организация здравоохранения. [Электронный ресурс]. — 2013. — Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44812/16/9789244503188_rus.pdf. — Дата доступа: 01.09.2017.
9. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe / A. Versporten [et al.] // Lancet Infect Dis. [Электронный ресурс]. 2014. — Режим доступа: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/246471/Lancet-article-Antibiotic-use-in-eastern-Europe-a-cross-national.pdf?ua=1. — Дата доступа: 01.09.2017.

Поступила 09.11.2017

УДК 579.8:[556.332:556.55](476.2)

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ВОДЫ В ВОДОЕМАХ Г. ГОМЕЛЯ И ГОМЕЛЬСКОГО РАЙОНА В ПЕРИОД С 2013 ПО 2016 ГГ.

Е. И. Дегтярёва¹, Е. М. Науменко², В. В. Сотникова¹, В. С. Волчек¹

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья

В ходе санитарно-микробиологических исследований проб воды из открытых водных объектов, расположенных на территории города Гомеля и Гомельского района, установлено, что количество проб воды, содержащих *E. coli*, с каждым годом возрастает, что говорит о санитарном неблагополучии этих объектов. Выявлена высокая корреляционная связь между парами показателей «температура воздуха» и «удельный вес положительных проб». Из полученных результатов следует, что чем выше дневная (ночная) температура воздуха, тем выше содержание микробиоты в водоемах. В исследуемый период выявлена положительная динамика увеличения количества органических веществ в пробах воды из водоемов.

Ключевые слова: водоемы, температура, микробиота, точки отбора, химический состав.

THE MICROBIOLOGICAL STATUS OF WATER IN WATER BODIES OF THE CITY OF GOMEL AND GOMEL REGION OVER 2013–2016

E. I. Degtyaryova¹, E. M. Naumenko², V. V. Sotnikova¹, V. S. Volchek¹

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Center of Hygiene, Epidemiology and Health Care

During the sanitary and microbiological studies of water samples from open water objects located in the city of Gomel and Gomel region it has been found that the number of water samples containing *E. coli* is growing each

subsequent year, which points to the poor sanitary state of these objects. A high correlation between the pairs «air temperature» and «proportion of positive samples» has been revealed. The obtained data indicate that the higher the daily (night) temperature is, the higher the content of microbiota is in water bodies. Positive trends of increasing amount of the organic matter in the water samples from the water bodies were revealed over the period of the research.

Key words: water bodies, temperature, microbiota, sampling points, chemical composition.

Введение

Вода в водоемах является естественной средой обитания для многих микроорганизмов и способна к самоочищению. Однако численность микробиоты в воде открытых водоемов подвержена колебаниям и зависит от климатических условий, времени года, от степени загрязнения сточными водами, отходами промышленных и агропромышленных предприятий. Вода играет важную роль в эпидемиологии многих инфекционных заболеваний, особенно кишечных, возбудители которых выделяются вместе с испражнениями от больных и носителей и вместе со сточными водами поступают в воду открытых водоемов, а оттуда нередко и в питьевую воду. Некоторые патогенные бактерии могут длительное время сохраняться в воде, более того, в летнее время при наличии в воде органических веществ, щелочной рН и благоприятной температуре может размножаться, например, холерный вибрион.

Река Сож, а также ее притоки, водоемы, находящиеся на территории Гомеля и Гомельского района — это одни из основных источников воды для населения данного региона. На исследуемые водные объекты оказывается сильное антропогенное воздействие, которое, в свою очередь, обуславливает высокую загрязненность водоемов на данной территории. Микробиологические исследования проб воды из реки Сож и ее притоков имеют важное практическое и информационное значение, так как в исследуемой водной экосистеме микрофлора является связующим функциональным звеном, обладающим высокой скоростью реагирования на изменения условий внешней среды, а также показателем, служащим индикатором качества воды и состояния экосистемы в целом. Качество воды — характеристика состава и свойств воды, определяющая пригодность ее для конкретных видов использования в какой-либо сфере деятельности человека [1]. Кишечная палочка (*Escherichia coli*) является самым первым санитарно-показательным микроорганизмом, сохранившим свое значение в современном мире. В третьем издании Руководства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по контролю качества питьевой воды [2] в качестве показателя выбора для оценки свежего фекального загрязнения рекомендуется использовать показатель *Escherichia coli* (*E. coli*) (индексный). В качестве альтер-

нативного показателя фекального загрязнения (при определенных обстоятельствах) — показатель «Термотолерантные Колиформные Бактерии» (ТКБ) (индексный). Показатель «Колиформные Бактерии» (КБ) рекомендуется как технологический показатель для оценки качества водоподготовки (индикаторный). Согласно отечественной нормативной базе [3], «Колиформные Бактерии» в терминологии ВОЗ соответствуют показателю «Общие Колиформные Бактерии» (ОКБ).

Цель исследования

Изучить микробиологическое состояние воды в водоемах г. Гомеля и Гомельского района.

Материалы и методы

Исследования проводились на базе Гомельского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья в период с 2013 по 2016 гг. Для отбора проб воды осуществлялись многократные выезды к водным объектам г. Гомеля и Гомельского района с целью изучения их гигиенического состояния на основании наличия и количества содержащейся в них микробиоты (рисунок 1).

Отбор проб воды проводился со среднего горизонта с учётом требований асептики. Перед посевом пробы тщательно, но без образования пены перемешивали не менее 30 с и фламбировали край емкости. Пробирки и чашки для исследуемого материала маркировали. Новые порции воды для анализа тщательно перемешивали. Перед посевом физиологический раствор для разведения разливали по 9 мл в пробирки с соблюдением правил стерильности. Затем в первую пробирку с 9 мл раствора вносили 1 мл анализируемой воды. При этом наконечник не должен быть опущен ниже поверхности воды, чтобы избежать смывания бактерий с наружной стороны. Другой стерильной пипеткой или дозатором тщательно перемешивали содержимое пробирки, отбирали из нее 1 мл и переносили в чашку Петри, что соответствовало посеву 0,1 мл анализируемой воды. Другой стерильной пипеткой делали посев 1 мл из второй пробирки, что соответствовало посеву 0,01 мл анализируемой воды. В случаях высокого уровня загрязнения воды разбавление продолжали аналогично, каждый раз меняя пипетку или наконечник. Время от момента приготовления разведения и заливки питательным агаром не должно превышать 30 минут [4].



Рисунок 1 — Наиболее частые места отбора проб воды из водоемов на территории г. Гомеля и Гомельского района

Микробиологическую чистоту (качество) воды определяли при помощи фуксин-сульфитной среды Эндо. Пробы, которые дали положительный результат, далее исследовали при помощи лактозной питательной среды для подтверждения способности ферментировать лактозу до кислоты и газа.

О микробиологической чистоте воды в поверхностных источниках свидетельствуют [5]:

1. Не более 100 КОЕ индикаторного показателя (кишечная палочка).
2. Отсутствие возбудителей кишечных инфекций бактериальной этиологии в 1 дм³.

В ходе исследований учитывались следующие показатели: количество проведенных исследований, положительные исследования, положительные пробы.

Количество проведенных исследований — исследования, проведенные со всеми отобранными образцами воды.

Положительные исследования — число исследований от общего количества, давших положительную реакцию (наличие колоний на среде Эндо).

Положительные пробы — количество исследований из числа положительных, давших положительный результат при исследовании в реакции кислота/газ.

Кроме того, был произведен расчет удельного веса (процента) положительных исследований и проб от общего количества соответственно.

Полученные экспериментальные данные статистически обработаны и представлены в статье в виде цифр, таблиц и графиков.

Результаты и обсуждение

Нами было изучено микробиологическое состояние воды в водоемах г. Гомеля и Гомельского района в период с 2013 по 2016 гг. Результаты исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Микробиологическое состояние водоёмов города Гомеля и Гомельского района в период с 2013 по 2016 гг.

Показатель/год	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
Количество исследований, шт.	1141	1082	935	762
Количество положительных исследований, шт.	277	183	185	167
Удельный вес положительных исследований, %	24,3	16,9	19,8	21,9
Количество положительных проб, шт.	179	111	131	143
Удельный вес положительных проб, %	38	34,2	37,2	47,2

В 2014 г. наблюдалось уменьшение количества положительных проб, которые содержали условно патогенную кишечную микро-

флору. Однако с 2015 г. удельный вес положительных проб увеличивался каждый год на 10 %. Причины, по которым происходит это увели-

чение, могут быть различными: климатические условия (увеличение температуры воды способствует быстрому размножению микробиоты), усиление антропогенного воздействия на открытые источники воды и др.

Количество отбираемых проб воды из водоемов для микробиологических исследований с годами уменьшается. Однако необходимо обратить внимание на то, что с каждым годом увеличивается количество проб воды, содержащих *E. Coli*, о чем свидетельствует увеличение удельного веса положительных проб в период с 2013 по 2016 г.

Результаты исследований свидетельствуют, что количество проб воды, содержащих микробиоту, в исследуемый период имело тенденцию к незначительному снижению (около 2 %) (рисун

ок 2). Однако тот факт, что среди выявляемой микрофлоры в пробах воды стала преобладать *E. coli*, вызывает тревогу за эпидемиологическую безопасность этих источников воды.

На рисунке 3 показано, что наибольшая дневная и ночная температура воздуха в 2013 г. зафиксирована в июне (+24,7 и +22,53 °С), минимальная — в январе (–5 и –6,29 °С).

Как видно на рисунке 4, максимальная среднедневная и ночная температура воздуха в 2014 г. была зафиксирована в июле (+26 и +22,74 °С); минимальная — в январе (–5,06 и –6,35 °С).

Как показано на рисунке 5, максимум среднедневной и ночной температур воздуха в 2015 г. приходится на август (+26,77 и +22,55 °С); минимум — в январе (–0,87 и –1,35 °С).

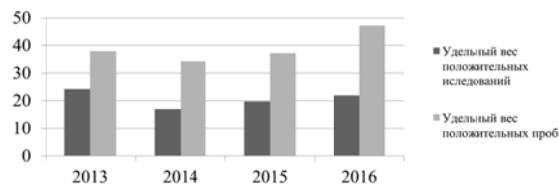


Рисунок 2 — Динамика изменения удельного веса положительных исследований и проб воды из водоемов г. Гомеля и Гомельского района в период с 2013 по 2016 гг.

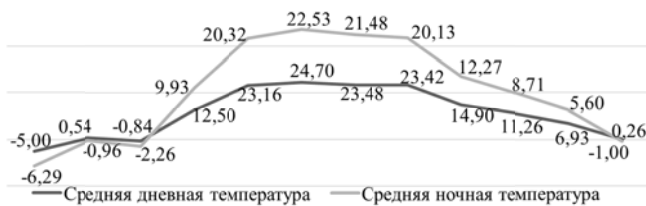


Рисунок 3 — Средняя дневная и ночная температура воздуха в 2013 г. Метеорологические данные предоставлены РГОО ОСВОД



Рисунок 4 — Средняя дневная и ночная температура воздуха в 2014 г.



Рисунок 5 — Средняя дневная и ночная температура воздуха в 2015 г.

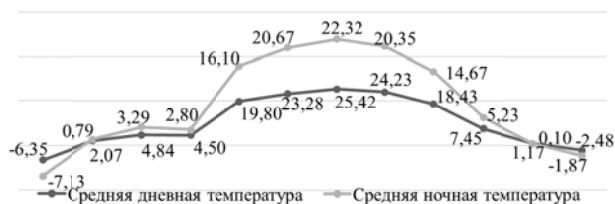


Рисунок 6 — Средняя дневная и ночная температура воздуха в 2016 г.

Максимальная среднедневная и ночная температура воздуха в 2016 г. (рисунок 6) была зафиксирована в августе (+25,42 и +22,32 °С); минимальная — в январе (–6,35 и –7,13 °С).

Таким образом, в период с 2013 по 2014 гг. максимальная среднедневная температура колебалась в пределах от +24,70 до +26,77 °С; средняя ночная температура за этот период практически не изменялась. В летний период наблюдалась увеличение с каждым годом среднедневной температуры, что и объясняет рост удельного веса положительных проб при сильном антропогенном воздействии на открытые стоячие источники воды.

Проведено исследование корреляционной зависимости между выборками «среднегодовая температура» (дневная/ночная) и «удельный вес положительных проб».

Корреляционная связь между выборками (среднегодовая дневная температура и удельный вес положительных проб) описывается линейной функцией Пирсона $Y = 174,06e^{-0,126x}$. Парный коэффициент корреляции между двумя выборками имеет среднее значение $r = -0,80$ (высокая степень корреляции, корреляция обратная).

Корреляционная связь между выборками (среднегодовая ночная температура и удельный вес положительных проб) описывается линейной функцией Пирсона $Y = 128,36e^{-0,128x}$. Парный коэффициент корреляции между двумя выборками имеет среднее значение $r = -0,56$ (средняя степень корреляции, корреляция обратная).

Нами был изучен органический состав воды в исследуемых водоемах. Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Основные показатели загрязнения органическими веществами водотмов г. Гомеля и Гомельского района за 2013–2016 гг.

Показатель	Всего исследований/из них не соответствует техническим нормативным правовым актам (ТНПА)							
	2014 г.		2015 г.		2016 г.		2016 г.	
Биологическое потребление кислорода (БПК)	54	8	181	33	168	39	165	19
Взвешенные вещества	192	0	187	0	159	0	174	0
Запах при 20 °С	206	0	199	0	148	0	174	1
Запах при 60 °С	205	0	199	0	148	0	174	0
Окраска (цвет)	53	53	177	177	142	136	156	155
Химическое потребление кислорода (ХПК)	200	41	197	34	255	26	211	12
Характер запаха	203	0	190	0	126	0	172	0

При природном самоочищении воды происходят кислородные реакции, которые позволяют окислять органические примеси в воде. Таким образом происходит их частичный или полный распад. ХПК — это количество кислорода, пошедшего на окисление органических веществ, содержащихся в литре воды. Является одним из основных показателей степени загрязнения воды органическими соединениями (в основном антропогенного или техногенного характера). БПК — показатель, характеризующий количество кислорода, необходимого для разложения (окисления) загрязнений аэробными микроорганизмами за определенное время (обычно за 5 суток) в единице объема.

Таким образом, повышенный уровень ХПК и БПК в исследуемых пробах воды, отобранных из водоемов г. Гомеля, говорит о том, что воде требуется много кислорода для окис-

ления органических примесей, а это значит, что количество примесей очень велико.

Для данных показателей был рассчитан их удельный вес среди общего количества проведенных исследований. Получены следующие результаты: наибольшее количество проб воды, отклоняющихся от ТНПА по показателю БПК, наблюдалось в 2015 г. (23,21 %), наименьшее — в 2016 г. (14,80 %). По показателю ХПК наибольший удельный вес проб, не соответствующих ТНПА — в 2013 г. (20,5 %), в 2016 г. — наименьший (5,69 %).

Проведено исследование корреляционной зависимости между выборками: удельный вес исследований БПК, не соответствующих ТНПА/удельный вес положительных проб; удельный вес исследований ХПК, не соответствующих ТНПА/удельный вес положительных проб.

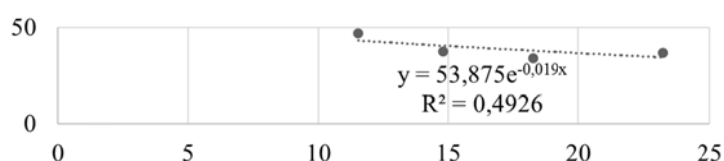


Рисунок 7 — Зависимость удельного веса положительных проб от удельного веса исследований БПК, не соответствующих ТНПА

Корреляционная связь между первой парой описывается линейной функцией Пирсона $Y = 53,875e^{-0,019x}$. Парный коэффициент корреляции между двумя выборками имеет среднее значение $r = -0,71$ (высокая степень корреляции, корреляция обратная).

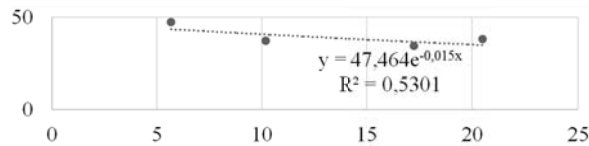


Рисунок 8 — Зависимость удельного веса положительных проб от удельного веса исследований ХПК, не соответствующих ТНПА

Корреляционная связь между второй парой описывается линейной функцией Пирсона $Y = 47,464e^{-0,015x}$. Парный коэффициент корреляции между двумя выборками имеет среднее значение $r = -0,74$ (высокая степень корреляции, корреляция обратная).

Заключение

В ходе микробиологических исследований водоемов г. Гомеля и Гомельского района в период с 2013 по 2016 гг. нами было установлено, что с 2015 г. удельный вес положительных проб увеличивался каждый год на 10 %. Причина такого увеличения — климатические условия (увеличение среднедневной температуры в летний период, что способствует быстрому размножению микробиоты; достаточно высокая температура в зимний период, что не способствует самоочищению стоячих источников воды). Увеличение органических веществ в воде за

счет отходов промышленных и агропромышленных предприятий повлекло за собой ежегодный рост количества проб воды, содержащих *E.coli*, что говорит о санитарном неблагополучии водоемов г. Гомеля и Гомельского региона.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Санитарная микробиология / под ред. Г. П. Калины и Г. Н. Чистовича. — М.: Медицина, 1999. — 384 с.
2. World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality [Electronic resource]: incorporating first addendum. Recommendations. — 3 ed. — 2013. — Vol. 1. — 515 p.
3. Методические указания МУК 4.2.1018-01. Санитарно-микробиологический анализ питьевой воды. — М.: ФЦ Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2001. — 43 с.
4. Санитарно-бактериологический, санитарно-вирусологический и санитарно-паразитологический анализ воды поверхностных водных объектов: инструкция по применению / Т. И. Сероокая [и др.]; Респ. центр гигиены, эпидемиологии и общ. здоровья [и др.]. — Минск, 2009. — 51 с.
5. Постановление главного государственного санитарного врача Республики Беларусь от 11 декабря 2009 года: санитарные правила и нормы 2.1.4.12-23-2006 «Требования к содержанию поверхностных водных объектов при их рекреационном использовании».

Поступила 22.09.2017

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 61:159.922-053.2]+28

ВЛИЯНИЕ ДЕСТРУКТИВНЫХ ГРУПП ЧЕРЕЗ СОЦИАЛЬНЫЕ СЕТИ НА ПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ПОДРОСТКА

Н. В. Хмара¹, С. О. Хилькевич¹, Р. В. Левковский², Д. А. Коваленко², Л. Н. Городецкая³

¹Гомельский государственный медицинский университет,

²Гомельская областная клиническая психиатрическая больница,

³Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины

В статье рассматривается влияние деструктивных групп через социальные сети на психику подростков; приводится разбор клинического случая с пациенткой, попавшей под влияние такой группы.

Ключевые слова: подросток, деструктивные группы, виктимные черты личности, суицидальность, лечение.

THE INFLUENCE OF DESTRUCTIVE GROUPS ON THE MENTAL DEVELOPMENT OF TEENAGERS THROUGH SOCIAL NETWORKS

N. V. Hmara¹, S. O. Khilkevich¹, R. V. Levkovsky², D. A. Kovalenko², L. N. Gorodetsky³

¹Gomel State Medical University,

²Gomel Regional Clinical Psychiatric Hospital,

³Francisk Skorina Gomel State University

The article considers the effect of destructive groups on the psychic of teenagers through social networks and presents a clinical case of a female patient who came under the influence of such a group.

Key words: teenager, destructive groups, victim personality traits, suicidality, treatment.

Введение

Мир стремительно изменяется, новые технологии открывают новые горизонты. С появлением Интернета появились возможности общаться с людьми из разных уголков нашей планеты, не выходя из дома. Социальные сети становятся социальной средой, заменяя двор и личное общение для детей и подростков. Однако все чаще в СМИ разных стран появляется информация о влиянии на психику людей разного возраста деструктивных групп через Интернет-пространство.

Один из первых исследователей деструктивности Э. Фромм понимал ее как «специфически человеческую страсть к абсолютному господству над другим живым существом и желание разрушать (злокачественная агрессия)» [1]. При этом ученый отмечал, что хотя экзистенциальные потребности одинаковы для всех людей, они отличаются преобладающей страстью: «К примеру, человек может быть движим любовью или страстью к разрушению, но в каждом случае он удовлетворяет одну из своих экзистенциальных потребностей — потребность в «воздействии» на кого-либо» [1]. Э. Фромм утверждал, что жестокость и деструктивность не являются сущностными качествами человеческой природы и они в первую очередь обусловлены не биологическими, а социокультурными факторами. Социальные условия, влияя на «биологически заданную экзистенциальную ситуацию и возникающие в связи с этим потребности», определяют, что возьмет вверх: любовь или жажда разрушения.

В данной статье под деструктивными группами мы будем понимать сообщества в социальных сетях, лидер («куратор») которых стремится подчинить психику человека своей цели, ведя индивидуума к социальной дезадаптации и в крайней степени проявления, к его разрушению (суициду).

Л. С. Выготский, А. Н. Леонтьев, Ж. Пиаже, Д. Б. Эльконин, Э. Эриксон и другие исследователи психического развития человека определяли главным источником развития детей и подростков изменяющуюся социальную среду. В частности, Л. С. Выготский отмечал, что «к началу каждого возрастного периода складывается совершенно своеобразное, специфическое для данного возраста, исключительное, единственное и неповторимое отношение между ребенком и окружающей его действительностью, прежде всего, социальной». Это отношение он назвал «социальной ситуацией развития в данном возрасте» и представил его как исходный момент всех динамических изменений в развитии ребенка в данный период [2].

Таким образом, первое, что необходимо сделать, изучая влияние деструктивных групп через социальные сети на психическое развитие подростка, это — выяснить его социаль-

ную ситуацию. Особенность социальной ситуации подростка, влияющая на подверженность воздействиям деструктивных групп через Интернет, состоит в том, что подросток уже имеет опыт проявления себя в разных ролях: друга, сестры или брата, ученика и др. Он ищет и находит базисные ценности, которые охватывают все эти роли. В этом возрасте индивидууму необходимо разрешить серьезный конфликт между ролями с противоположными системами ценностей, что поможет сформировать целостную личность. Иногда этой интеграции не происходит, тогда мы наблюдаем, по определению Э. Эриксона, «диффузию идентичности», когда степень осознания низка, подросток не имеет представлений о том, кто он и чего хочет [3].

В подростковом возрасте заканчивается формирование логического мышления. В рассуждениях подростка становится меньше эгоцентризма и появляется способность выходить в третью позицию [4]. В представлениях молодых людей слова определяют не только предмет, но и понятия, которые они сами и определяют [5, 10]. Они уже способны мысленно строить логически обоснованные гипотезы, из которых делаются дедуктивные (от общего к частному) умозаключения [4]. Изменения в эмоциональной сфере приводят, с одной стороны, к углублению, а с другой — к полярности эмоций, резкой смене настроения и легкой возбудимости. Волевая деятельность становится более целенаправленной, и одновременно с этим молодые люди ищут новых лидеров для себя и обесценивают родительские ценности. Все эти психопатологические особенности объясняют, почему подростковый период является наиболее уязвимым перед деструктивными группами.

Участники современных деструктивных групп в социальных сетях приобретают черты, свойственные членам сект. В таких группах формируют зависимых личностей, актуализируют и закрепляют виктимные и суицидальные наклонности. Л. В. Франк (1972) описал виктимность как актуальную или потенциальную способность лица становиться жертвой индивидуально или коллективно в результате социально-опасного проявления, при этом «поведение человека может быть не только преступным, но и неосмотрительным, рискованным, легкомысленным, порою провокационным, следовательно, опасным для самого себя, что увеличивает возможность преступного посяательства на него» [6].

Д. В. Ривман (2002) убежден в том, что любой индивид имеет черты виктимности. Рассматривая данный феномен как форму отклонения от норм и правил безопасного поведения, исследователи выделяют ситуативную, личностную и ролевую виктимность [7]. Ситуативная виктимность проявляется при попада-

нии человека в жизненную ситуацию, складывающуюся в связи с определенными качествами его личности, когда возникает возможность причинения физического, имущественного или морального вреда (тревога, страх, фрустрация, стресс, рассеянность, сомнения в принятии решения, отказ от решения, нахождение в состоянии алкогольного или наркотического опьянения, отсутствие полноценного ночного отдыха, плохое самочувствие и др.). Личностная виктимность зависит от индивидуально-психологических характеристик личности, вне зависимости от ее желаний настраивающих окружающих против нее. К таким чертам можно отнести как враждебность, демонстративность, дерзость, наглость, так и признаки закомплексованности: нерешительность, неуверенность. По мнению Д. Ричардсона и Р. Бэрона, у подростков с вышеперечисленными чертами существует повышенный риск попадать под психологическое влияние и становиться жертвами насилия [8]. Ролевую виктимность можно наблюдать во время обыкновенных игр, а ее уровень будет зависеть от непосредственных правил игры и особенностей роли, которую играет подросток — «заводилы» или «козла отпущения». Необходимо отметить наличие у подростков также возрастной виктимности, что связано с отсутствием достаточного социального и жизненного опыта, знаний, и самого подросткового кризиса.

Попадание подростка в деструктивные группы обусловлено теми установками, которые определяют существование данных групп. Еще М.Вебер, исследуя этот феномен, сделал вывод, что такие группы: 1) стремятся отделить человека от общества, вплоть до открытого отказа следовать его ценностям и подчиняться его институтам; 2) претендуют на исключительность установок и социальной структуры; 3) делают акцент на обращение, предшествующее членству; 4) являются добровольными в начале объединения; 5) стремятся к духовному возрождению; 6) отличаются этической суровостью, порою доходящей до крайнего аскетизма. Сравнив такие стремления с особенностями развития подросткового периода, становится понятно, что они «укладываются в те поиски», в которых находится подросток [9].

Взаимодействие подростка со «своеобразной, специфической для данного возраста» социальной средой деструктивных групп представлено при разборе клинического случая, где показана сложность диагностики, а также влияние на особенности курации.

Клинический случай

Пациентка В., 16 лет, была направлена в Гомельскую областную клиническую психиатрическую больницу (ГОКПБ) в связи с прояв-

лением суицидальных тенденций. Имелась информация, что она состоит в деструктивной группе в социальных сетях.

Из анамнеза известно, что наследственность психопатологически не отягощена. Раннее развитие — без особенностей. Родители развелись, когда пациентке было около пяти лет. Проживала с мамой, отчимом и младшим братом. Окончила девять классов средней школы. Со слов матери, всегда была заводилой в школе, сама выбирала будущую профессию. В настоящее время обучается на первом курсе колледжа, живет в общежитии, на выходные ездит домой. Есть друг, который живет в соседнем общежитии. Отношения с отцом девушка не поддерживает, в нынешней семье отношения доверительные. С одноклассниками общение носит неровный характер, стремится занимать лидирующую позицию, периодически конфликтует, но является «принятой». Ранее к психиатру и наркологу не обращалась, в психиатрической больнице не лечилась. Около месяца назад «из интереса» вступила в сообщество «Синий кит». Объясняла это тем, что «любопытно было посмотреть и дойти до конца». Получала задания от «куратора». Выполнила 50 заданий, в том числе выколола на коже левого предплечья контур кита, просыпалась утром в 4 ч 20 мин., поднималась на крышу (это считала самым отвратительным, так как боится высоты). С ее слов, часть заданий не выполняла, но искала в интернете фотографии и отсылала их «куратору», «будто это я делала». За несколько дней до госпитализации получила от «куратора» последнее задание повеситься. Утверждала, что отписалась ему, что не будет этого делать, требовала исключить ее из сообщества. Однако в тот же день пациентка поскандалила со своей соседкой по комнате, якобы та не хотела делать уборку, и удалила всех друзей из контактов. Данное поведение привлекло внимание психолога, на консультации у которого призналась, что состоит в группе «Синий кит». Была доставлена в ГОКПБ.

Объективно при поступлении: сознание ясное. В контакт вступает. Ориентирована все-сторонне верно. Мышление логическое, нормального темпа. Речь беглая, фразовая, по существу. Вне бреда и галлюцинаций. Манерна. Демонстративна. Тревожна. Эмоционально лабильна, ищет подтверждения своей значимости и особого положения: рассказывает о том, какое активное участие она принимает в общественной жизни, говорит, что любит выступать на сцене. С удовольствием излагает анамнестические сведения. Стремится преуменьшить психологическое влияние деструктивной группы, неоднократно указывая, что никогда не хотела завершить жизнь самоубийством. В

группу «Синий кит» «вступила исключительно из любопытства». Наличие суицидальных планов и мыслей категорически отрицает. Соматический и неврологический статус — без особенностей.

Обследование психолога при поступлении: использованы методы психометрического тестирования. Во время тестирования пациентка работает с устойчивой мотивацией, эмоционально лабильна, самооценка завышена, демонстративна. Переносный смысл наиболее известных пословиц, метафор понимает. Сложное обобщение доступно. Скрытый смысл рассказов улавливает. Знает таблицу умножения. Словарный запас достаточный. Уровень общей осведомленности и знаний соответствует возрасту и полученному образованию. Интеллект — в пределах нормы. IQ более 80. Мышление последовательное, логичное. По шкале Бека депрессии не выявляет. Умеренный уровень безнадежности и низкий риск суицида. Исследование волевой саморегуляции (А. Зверьков и Е. Эйдеман, 1996) показало снижение способности сознательно управлять своими состояниями и побуждениями. При исследовании личностных особенностей использовалась шкала ММРІ-А (версия для лиц моложе 18 лет), выявлены высокие цифры по субшкалам «демонстративность», «психопатия» и «психостения». По опроснику социально-психологической адаптации С. R. Rogers, R. F. Dymond (1954) выявлена слабая адаптированность личности в социальной сфере: низкий уровень приятия себя и других, эмоциональный дискомфорт, стремление к доминированию.

Первое время в отделении пациентка характеризовалась как личность с обостренной чувствительностью к настроению и поведению тех, в ком она нуждается, и от кого зависела длительность госпитализации. Стремилась показать себя в лучшем свете, легко сходилась с другими пациентками своего возраста, если чувствовала выгоду, то рассказывала об участии в группе. Была эмоционально неустойчива, периодически тревожна, но режим не нарушала, старалась держаться вне конфликтных ситуаций. В отделении работала с психологом. Психокоррекционная работа была направлена на увеличение социальной адаптации: принятие себя и других, формирование адекватной самооценки, доверия и реальных планов на жизнь. Из фармакотерапии получала нормотимики: карбамазепин 400 мг/сутки.

В процессе проведенного лечения состояние пациентки стабилизировалось, снизилась тревожность. Доверительно общается с матерью при ее посещении. Следит за своим внешним видом. Не пытается выделиться за счет «членства» в деструктивной группе, избирательно общается с подростками своего возраста.

та. Критично оценивает произошедшие с ней события. Вне острой психотики. Суицидальных и антисоциальных тенденций не выявляет.

При повторной психометрической оценке выявлено, что пациентка спокойнее справляется со своими побуждениями, демонстрирует более высокую по сравнению с первым тестированием степень принятия себя и других, низкий уровень безнадежности и суицида, отсутствие депрессивных симптомов.

Обсуждение

Пациентка В. — типичный подросток, который пытается интегрировать противоположные ценности и обрести «целостную личность». Для этого она экспериментирует, входит в различные группы, одной из которых оказалась деструктивная. Недостаток жизненного опыта не позволил в полной мере оценить опасность последнего эксперимента, о чем свидетельствуют увеличение конфликтов с одноклассниками и удаление всех друзей со своей страницы. Это подтверждает и первое психометрическое обследование у психолога, и первый осмотр у врача-психиатра. Роль подчинения, которую играла пациентка в деструктивной группе, и потребности быть лидером привели к внутреннему конфликту и активизировали латентные виктимные признаки. Требования «куратора» деструктивной группы увеличило уровень тревоги, а изматывающие задания (вставать в 4 ч 20 мин., забраться на крышу, прослушивать депрессивные песни и др.) вызвали усталость и безнадежность. Хорошие семейные отношения В. стали мощным превентивным фактором, который позволил пациентке сохранить способность к самораскрытию в работе с психологом. Укрепление собственного «Я» и лучшее взаимодействие с окружающими восстановило способность быть независимой, что подтверждалось избирательностью в общении, поведением, соответствующим нормам и правилам отделения. При выписке из больницы пациентке и ее семье рекомендовано продолжить психокоррекционную работу с психологом.

Заключение

Социальные сети являются средой для социальных экспериментов подростков. Описанный клинический случай иллюстрирует подростковый период как уязвимый для влияния деструктивных групп, формирующих зависимые черты личности и актуализирующих латентные виктимные черты характера у подростка. Для преодоления влияния деструктивных групп через сети Интернет необходима длительная работа подростка и его семьи с психологом или психотерапевтом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Фромм, Э. Анатомия человеческой деструктивности / Э. Фромм. — М.: Республика, 1994. — 447 с.

2. Выготский, Л. С. Проблема возраста / Л. С. Выготский // Собрание сочинений: в 6 т. — М.: Педагогика, 1984. — Т. 4. — С. 244–268.

3. Эрикссон, Э. Детство и общество / Э. Эрикссон. — СПб.: Ленато, АСТ, Фонд «Университетская книга», 1996. — 592 с.

4. Пиаже, Ж. Психология интеллекта / Ж. Пиаже. — СПб.: Питер, 2003. — 192 с.

5. Выготский, Л. С. Мышление и речь / Л. С. Выготский. — М.: Лабиринт, 1999. — 352 с.

6. Франк, Л. В. Виктимология и виктимность / Л. В. Франк. — Душанбе, ОАО «Кафкак», 1972. — С. 577.

7. Репецкая, А. Л. Виновное поведение потерпевшего и принцип справедливости в уголовной политике / А. Л. Репецкая. — Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1994. — 151 с.

8. Бэрн, Р. Агрессия / Р. Бэрн, Д. Ричардсон. — СПб.: Питер, 2001. — 352 с.

9. Вебер, М. Теория ступеней и направлений религиозного неприятия мира / М. Вебер // Избранные произведения. — М.: Прогресс, 1990. — С. 307–343.

10. Шаршакова, Т. М. Новые подходы к обучению/образованию в области профилактики зависимостей (опыт реализации международного проекта) / Т. М. Шаршакова, В. Весман // Профилактическая медицина. — 2001. — Т. 4, № 3. — С. 32–39.

Поступила 11.07.2017

УДК 616.13-002

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УЗЕЛКОВОГО ПОЛИАРТЕРИИТА

Н. Ф. Бакалец, А. В. Проневич

Гомельский государственный медицинский университет

Узелковый полиартериит относится к группе системных васкулитов, поражающих артерии мелкого и среднего калибра. Он характеризуется воспалением сосудистой стенки с развитием аневризм и тромбозов. В статье описывается редкий клинический случай узелкового полиартериита, который длительное время не диагностировался. Приводится информация о диагностическом поиске, проведении дифференциальной диагностики, в результате чего был установлен диагноз системного васкулита.

Ключевые слова: узелковый полиартериит, системный васкулит.

A CLINICAL CASE OF POLYARTERITIS NODOSA

N. F. Bakalets, A. V. Pronevich

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Polyarteritis nodosa refers to the group of systemic vasculitides affecting small and medium arteries. It is characterized by inflammation of the vascular wall with the development of aneurysms and thrombosis. The article presents a rare clinical case of polyarteritis nodosa, which has not been diagnosed for a long time and gives the description of the diagnostic search, performance of differential diagnosis as a result of which the diagnosis of systemic vasculitis has been defined.

Key words: polyarteritis nodosa, systemic vasculitis.

Введение

Узелковый полиартериит — некротизирующее воспаление средних и мелких артерий без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров и венул [1]. Болезнь впервые описали Куссмауль и Мейер в 1866 г. как своеобразное поражение артерий, протекающее совместно с болезнью Брайта и быстро прогрессирующим мышечным параличом. При этом заболевании преимущественно поражаются бифуркации сосудов, что приводит к образованию микроаневризм, их разрыву с кровотечением, тромбозу с ишемией и инфарктами различных органов. Длительное течение вовлекает в процесс сосуды всего организма, вызывая поражение почек, сердца, суставов, кожи, нервной системы, желудочно-кишечного тракта.

Узелковый полиартериит относится к редким заболеваниям: распространенность колеблется от 0,7 до 6,3 случаев на 100 тыс. населения. Мужчины болеют в 2,5 раза чаще; пик

заболеваемости приходится на возраст 46–50 лет [2]. Этиология узелкового полиартериита неизвестна. Причинами его могут быть следующие факторы: вирусы гепатита В и С, ВИЧ, цитомегаловирус, парвовирус, лекарственные препараты (препараты йода, висмута, сульфаниламиды, антибиотики), сыворотки. Маркеры как репликативной, так и индуктивной фазы хронического вирусного гепатита В выявляют у 50–75 % пациентов с узелковым полиартериитом [2].

Под воздействием различных внешних факторов на фоне генетически детерминированной измененной иммунной реактивности образуется большое количество мелких растворимых иммунных комплексов, циркулирующих в сосудистом русле. Отложение иммунных комплексов в стенке сосуда приводит к воспалительному процессу и развитию выраженных морфологических изменений в ней [1, 2].

Клиническая картина узелкового полиартериита отличается значительным полимор-

физмом. Острое начало характерно для узелкового полиартериита лекарственного генеза. Для ранней стадии типичны лихорадка с проливными потами, снижение массы тела, вплоть до прогрессирующей кахексии, миалгии (прежде всего в икроножных мышцах). Поражение почек проявляется умеренной протеинурией, микрогематурией, артериальной гипертензией. Макрогематурия и быстрое нарастание почечной недостаточности может быть связано с множественными инфарктами почек. Васкулит коронарных сосудов (40 %) проявляется кардиомагнией, нарушениями ритма и проводимости, стенокардией и инфарктом миокарда. Поражение суставов обычно наблюдается в дебюте заболевания. Чаще всего развивается недеформирующий асимметричный, транзиторный, мигрирующий олигоартрит. Образование подкожных узелков по ходу сосудов в настоящее время встречается крайне редко. Кожные изменения (25–60 %) наиболее часто характеризуются сетчатым ливедо, сосудистой папуло-петехиальной пурпурой. Возможно развитие инфарктов кожи и поражение периферических артерий конечностей, приводящее к ишемии дистальных фаланг пальцев вплоть до гангрены. Периферическая нейропатия (50–70 %), как правило, связана с поражением ветвей берцовых нервов. Характерны асимметричные двигательные и чувствительные нарушения в нижних конечностях с сильными болями и парестезиями. У 30 % пациентов наблюдаются боли в животе, обусловленные ишемией тонкого кишечника [2].

При иммунологическом исследовании сыворотки крови выявляют повышение С-реактивного белка, иногда — ревматоидный фактор, криоглобулинемию, антитела к цитоплазме нейтрофилов [1].

У пациента с предположительным диагнозом: «Узелковый полиартериит» желательное проведение гистологического исследования, выявляющего характерную картину фокального некротизирующего артериита с клеточным инфильтратом смешанного характера в сосудистой стенке. Информативность биопсии достигает 30–50 %, существенно увеличиваясь при исследовании пораженного органа (болезненной мышцы, пораженных участков кожи). Наиболее информативна биопсия скелетной мышцы. При биопсии внутренних органов велик риск внутреннего кровотечения [2].

Классификационные критерии узелкового полиартериита [3]: потеря массы тела с момента начала заболевания более чем на 4 кг, не связанная с особенностями питания; сетчатое ливедо; боль или болезненность в области яичек, не связанная с инфекционным поражением или травмой; миалгии, слабость или болез-

ненность в мышцах нижних конечностей, диффузные миалгии (исключая плечевой пояс или поясничную область); мононеврит или полиневропатия; артериальная гипертензия с уровнем диастолического давления более 90 мм рт. ст.; мочевины более 40 мг/дл или креатинин более 15 мг/дл, что не связано с дегидратацией или нарушением выделения мочи; присутствие HBsAg или антител к вирусу гепатита В в сыворотке крови; ангиографические изменения: аневризмы, стенозы или окклюзии мелких и (или) средних артерий, не связанные с фибромышечной дисплазией или другими невоспалительными состояниями; биопсия: гранулоциты в стенке артерий [3]. Наличие трех и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 82,2 % и специфичностью 86,6 % [1].

Течение заболевания относительно благоприятное. Смертность связана с неконтролируемым течением васкулита, инфекционными осложнениями на фоне медикаментозной иммунодепрессии, сосудистыми осложнениями (инфаркт миокарда, инсульт). Guillevin и соавт. выявили пять факторов, связанных с плохим прогнозом заболевания (шкала пяти факторов, или FFS): почечная недостаточность (креатинин > 0,158 мг/л); протеинурия (> 1 г/сут.); вовлечение желудочно-кишечного тракта (кровотечение, перфорация, инфаркт, панкреатит); кардиомиопатия; вовлечение центральной системы. При оценке по FFS = 0 пятилетняя смертность составляет около 12 %. При FFS = 1 смертность составляет около 26 %, при FFS ≥ 2 — около 46 % [4].

Клинический случай

Пациент К., 1953 года рождения, обратился в филиал № 2 Гомельской городской центральной поликлиники в 2010 г. с жалобами на мышечную слабость в ногах, боль в коленных, голеностопных суставах, отсутствие аппетита, периодическое повышение температуры до 38 °С. Указанные жалобы беспокоили в течение трех месяцев. В анамнезе: простудные заболевания, трехкратные укусы клеща. Вредных привычек нет. Работал на Гомельском химическом заводе в течение 10 лет рабочим. Данные объективного обследования: состояние удовлетворительное, кожные покровы чистые, бледно-розовые, в области предплечий — сетчатое ливедо. Периферические лимфоузлы не пальпируются. ЧСС — 78 в 1 минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены. АД — 130/80 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Определялась припухлость в области внутренней поверхности правого коленного сустава, болезненность по ходу суставной щели, ограниченные сгибания из-за боли. Также наблюдалась при-

пухлость голеностопного сустава, болезненность при пальпации, боль при сгибании.

Лабораторно-инструментальные методы обследования. Общий анализ крови: эритроциты — $4,12 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 151 г/л, лейкоциты — $5,8 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы — 5 %, сегментоядерные нейтрофилы — 60 %, эозинофилы — 5 %, лимфоциты — 34 %, моноциты — 6 %, СОЭ — 29 мм/ч.

Биохимический анализ крови: билирубин — 14,9 мкмоль/л, мочевины — 5,4 мкмоль/л, мочевая кислота — 0,28 ммоль/л, креатинин — 0,076 мкмоль/л, серомукоид — 0,240, ревматоидный фактор — отрицательный, С-реактивный белок — отрицательный, холестерин — 4,2 ммоль/л, АСТ — 15 ед/л, АЛТ — 7 ед/л.

Рентгенография голеностопных и коленных суставов: признаки артроза коленных и голеностопных суставов 1-й степени (сужение суставной щели, единичные остеофиты, субхондральный остеоэроз). Рентгенография поясничного отдела позвоночника. Заключение: спондилолистез L3–4, деформация диска L5–S1.

Осмотр невролога: неврологический статус без особенностей, тонус и сила мышц в норме. Диагноз: «Остеохондроз поясничного отдела позвоночника».

Участковый терапевт выставил диагноз: «Первичный полиостеоартроз с поражением голеностопных и коленных суставов, 1-я стадия. Синовит правого коленного сустава. Остеохондроз поясничного отдела позвоночника». Пациенту был назначен мелоксикам 7,5 мг 2 раза в день. Боли в суставах сохранялись, слабость в ногах постепенно усиливалась. Через 3 месяца появилось онемение тыла стоп. Пациент с трудом передвигался. Масса тела за год наблюдения снизилась на 5 кг. Невролог установил диагноз невритов правого и левого малоберцовых нервов. У пациента стали отмечать повышение АД до 160–180/100–110 мм рт. ст., в связи с чем к лечению был добавлен лизинаприл 20 мг в сутки.

В июле 2011 г. у пациента развился парез правых конечностей и он был в экстренном порядке госпитализирован в неврологическое отделение Гомельской областной клинической больницы.

Данные объективного обследования: состояние удовлетворительное, кожные покровы чистые, бледно-розовые, в области предплечий — сетчатое ливедо. Периферических отеков нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. ЧСС — 78 в 1 минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены. АД — 150/100 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрица-

тельный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул оформленный, 1 раз в сутки.

Неврологический статус: в сознании, ориентирован, адекватен. Речь с явлениями дизартрии. ЧН: глазные щели D = S, зрачки D = S. Движения глазных яблок — в полном объеме. Нистагма нет. Асимметрия носогубного треугольника. Девиация языка вправо. СПР с рук D больше S, коленные, ахилловы D больше S. Выраженный правосторонний гемипарез (плегия в руке, умеренный — в ноге). Координационные пробы выполняет справа с мимопаданием. Симптом Бабинского справа. Нарушение тыльной флексии стопы слева (парез стопы до 1–2 баллов), снижение ахиллова рефлекса слева, а также нарушение чувствительности по периферическому типу в зоне иннервации малоберцового нерва с двух сторон.

Общий анализ крови: эритроциты — $4,07 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 120 г/л, лейкоциты — $9,3 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы — 2 %, сегментоядерные нейтрофилы — 68 %, эозинофилы — 3 %, лимфоциты — 26 %, моноциты — 22 %, СОЭ — 55 мм/ч.

Общий анализ мочи: реакция кислая, уд. вес — 1017, белок — 0,029 г/л, лейкоциты — 2–4 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: билирубин — 12,7 мкмоль/л, мочевины — 6,9 ммоль/л, креатинин — 79 мкмоль/л, холестерин — 4,3 ммоль/л, АСТ — 33 ед/л, АЛТ — 35 ед/л.

Анализ спинномозговой жидкости: фибринозная пленка отсутствует, цвет — бесцветная, прозрачность — прозрачная, хлориды — 114 ммоль/л, глюкоза — 2,2 ммоль/л, белок — 0,23 г/л, клеточный состав: цитоз — 2/3, лейкоциты — 2–3 в поле зрения, эритроциты — 15–20 в поле зрения.

КТ головного мозга: картина соответствует инфаркту головного мозга в левом полушарии (базальные ядра).

Эхокардиография: аномальная хорда левого желудочка. Аорта расширена в восходящем отделе. Фиброз аортального клапана с регургитацией 2–3-й степени. Дилатация левого предсердия. Систолическая функция левого желудочка не нарушена.

ФГДС: язва луковицы 12-перстной кишки.

УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы: без патологии. При дуплексном ультразвукографическом исследовании брюшной отдел аорты, подвздошные, бедренные, подколенные и артерии голени проходимы, просветы свободные, толщина комплекса интима-медиа не увеличена, кровоток с нормальными скоростными показателями.

ИФА: антитела класса IgM и IgG к вирусу Эпштейна-Барр не выявлены, антитела к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типа не выяв-

лены. Иммунограмма: лейкоциты — $10,1 \times 10^9$ /л, лимфоциты — 21 %, Т-лимфоциты — 57 % (норма — 55–75 %), индекс Т-хелперы/Т-цитотоксические — 3,6 (норма — 1,2–2,3), Т-цитотоксические — 16 %, В-лимфоциты — 28,6 % (норма — 15–35 %), ЦИК — 95 ЕД (норма — 30–90).

Учитывая в анамнезе укусы клеща, олигоартрит год назад, изменения иммунного статуса, синдром ускоренного СОЭ, было проведено серологическое исследование сыворотки крови на выявление антител к боррелиям. 07.09.2011 г. выявлены антитела к боррелиям в титре 1:256. Пациент осмотрен инфекционистом 09.09.2011 г. Учитывая неоднократные укусы клеща, полинейропатию, олигоартрит, нарастание титра антител к боррелиям в 4 раза, был выставлен диагноз Лайм-боррелиоза.

Диагноз заключительный клинический: «Ишемический инсульт в стрио-паллидарной зоне слева, с правосторонним спастическим гемипарезом (плегия в руке, выраженный парез в ноге), преходящими глазодвигательными нарушениями, выраженным бульбарным синдромом при церебральном атеросклерозе, артериальной гипертензии, ФК 4. Лайм-боррелиоз, 3-я ст. с явлениями полинейропатии конечностей, полиартралгиями, ФК 1. Дискогенная двусторонняя люмбоишиалгия, стойкий умеренно выраженный болевой и рефлекторно-тонический синдром, ФК 2 (28.07.2011 г.)».

Проведенное лечение: цефтриаксон, парацетам, актовегин, цераксон, церебролизин, диклофенак, боровит. Выписан с улучшением 14.09.2011 г.

29.09.2011 г. пациент поступил в неврологическое отделение Гомельского областного клинического госпиталя инвалидов Отечественной войны. Диагноз при поступлении: «Подострый прогрессирующий энцефаломиелит инфекционно-аллергического генеза (боррелиозный) с правосторонним гемипарезом: умеренно выраженным в ноге, ФК 2, выраженным в проксимальных, ФК 3, с резко выраженным в дистальных отделах руки, ФК 4, выраженным бульбарным синдромом, ФК 3. Лайм-боррелиоз 3-й ст. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Артериальная гипертензия 2-й ст., риск 4. Н 1». Проводимое лечение: цефотаксим, азитромицин, медрол, нейромидин, витамины группы В, парацетам.

17.10.11 г. пациент повторно осмотрен инфекционистом, который на момент осмотра данных, свидетельствующих о Лайм-боррелиозе, не выявил и, учитывая положительную динамику на фоне медрола (снижение СОЭ до 20 мм/ч), отсутствие роста антител к боррелиям, рекомендовал консультацию ревматолога, продолжение антибактериальной терапии, которую

можно будет прекратить при подтверждении системного заболевания соединительной ткани. Выписан 25.10.2011 г. При выписке было рекомендовано провести исследование крови на антинуклеарные антитела, антитела к цитоплазме нейтрофилов.

Результаты анализов от 11.02.2012 г.: антинуклеарные антитела класса G — отрицательные; антитела к цитоплазме нейтрофилов (НИФ) ANCA ++ — положительные; Д-димеры — 2276,4. ANCA — это гетерогенная группа популяции аутоантител, реагирующих с ферментами цитоплазмы нейтрофилов. Обнаружение ANCA ассоциируется с системными васкулитами, включая гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, узелковый полиартериит, синдром Черджа — Стросс, синдром Гудпасчера [5].

Находился на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГОКБ с 03.04.2012 по 12.04.2012 г., где были проведены следующие исследования. Общий анализ крови: эритроциты — $3,99 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 129 г/л, лейкоциты — $8,5 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы — 6 %, сегментоядерные нейтрофилы — 59 %, эозинофилы — 1 %, лимфоциты — 28 %, моноциты — 6 %, СОЭ — 38 мм/ч. Общий анализ мочи: реакция кислая, удельный вес — 1015, белок — нет, лейкоциты — 1–2 в поле зрения. Биохимический анализ крови: билирубин — 7,8 мкмоль/л, креатинин — 60,6 ммоль/л, холестерин — 5,35 ммоль/л, АСТ — 18 ед/л, АЛТ — 30 ед/л, общий белок — 60,8 г/л, ЦИК — 32 ед. Анализ на маркеры вирусных гепатитов — результат отрицательный. МРТ головного мозга: картина характерна для нейродегенеративного заболевания головного мозга, умеренная вентрикуломегалия боковых желудочков.

Был выставлен клинический диагноз: «Узелковый полиартериит, активность 2-й степени, хроническое течение, с поражением нервной системы (последствия инфаркта головного мозга в левом каротидном бассейне с выраженным правосторонним спастическим гемипарезом, полинейропатия верхних и нижних конечностей, смешанная форма, ФН 3), сердца (фиброз аортального клапана с недостаточностью аортального клапана 3-й степени), сосудов (симптоматическая артериальная гипертензия 2-й степени, риск 4)». Диагноз был поставлен на основании диагностических критериев: потери массы тела, поражения кожи (сетчатое ливедо), миастенического синдрома, периферической нейропатии, диастолического давления более 90 мм рт. ст. и данных лабораторного исследования: обнаружении антител к цитоплазме нейтрофилов.

Было назначено следующее лечение: медрол 20 мг в сутки в течение 1 месяца с после-

дующим переходом на поддерживающую дозу 8 мг в сутки; азатиоприн 50 мг 1 таблетка 2 раза в день длительно; циклофосфамид 800 мг в вену капельно 1 раз в месяц 4–5 числа № 5. В настоящее время пациент постоянно принима-

ет метилпреднизолон 8 мг в сутки, азатиоприн 50 мг в сутки, лизиноприл 20 мг в сутки. Его состояние стабильное, неврологическая симптоматика не прогрессирует, вес нормализовался, анализы крови в норме.



Рисунок 1 — Сетчатое ливедо на предплечье пациента

Заключение

Данный клинический случай описан у мужчины в возрасте 57 лет. В этом возрасте наиболее вероятны такие причины инсульта, как атеросклероз и артериальная гипертензия. Синдром ускоренного СОЭ, похудание, миастении часто являются проявлением онкологической патологии. Поэтому на постановку диагноза потребовалось 2 года. Основное значение в диагностике узелкового полиартериита принадлежит детальному обследованию пациента с выявлением патогномоничных симптомов и тщательному дифференциальному диагнозу с онкологической патологией, инфекционными, неврологическими и другими ревматическими заболеваниями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ревматология: Клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е. Л. Насонова. — 2-е изд. испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 590–592.
2. Узелковый полиартериитит (болезнь Куссмауля — Мейера) — трудный диагноз в практике врача-терапевта / С. И. Логвиненко [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного медицинского университета. Серия: Медицина. Фармация. — 2014. — № 11 (182). — С. 258–261.
3. Lighfoot, R. W. Jr. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarthritis nodosa / R. W. Jr. Lighfoot, B. A. Michel, D. A. Bio // Arthr. Rheum. — 1990. — Vol. 33. — P.1088–1093.
4. Guillevin, L. Corticosteroids plus cyclophosphamide and plasma exchange versus corticosteroids plus cyclophosphamide alone in the treatment nodosa and Churg — Strass syndrome patients with factors predicting poor prognosis / L. Guillevin, F. Lhote, P. Cohen // Arthr. Rheum. — 1995. — Vol. 38. — P. 1638–1645.
5. Bartuncova, J. Diagnostic and pathogenetic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies / J. Bartuncova, V. Tesar, A. Sediva // Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 106. — P.73–82.

Поступила 28.08.2017

УДК 617.721.6-006.81.04

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

А. М. Кравченко¹, Е. Г. Малаева¹, Е. В. Цитко²,
И. А. Худяков³, А. А. Дмитриенко³, Л. А. Кобрусева³

¹Гомельский государственный медицинский университет,

²Гомельская центральная городская поликлиника,

³Гомельская городская клиническая больница № 3

Одной из сложных и недостаточно изученных проблем клинической онкологии являются первично-множественные злокачественные опухоли. В последнее десятилетие во всем мире наблюдается ежегодное увеличение количества пациентов с полинеоплазиями, что связано с ростом общей онкологической заболеваемости, улучшением диагностики, хорошими результатами в лечении онкологической патологии и увеличением продолжительности жизни пациентов.

В литературных источниках встречаются немногочисленные данные о сочетании увеальной меланомы с другими злокачественными опухолями. Увеальная меланома — редкая разновидность меланомы, но среди внутриглазных опухолей по частоте занимает ведущее место. Несмотря на успешное локальное лечение, прогноз для пациентов остается неблагоприятным из-за высокого метастатического потенциала опухоли.

В статье представлено описание клинического случая первично-множественных злокачественных опухолей, одной из которых была увеальная меланома, определившая прогноз пациента.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные опухоли, увеальная меланома, метастазы.

A CLINICAL CASE OF MULTIPLE PRIMARY MALIGNANT TUMORS

*M. Kravchenko¹, E. G. Malayeva¹, E. V. Tsytko²,
I. A. Khudyakov², A. A. Dmitriyenko², L. A. Kobruseva²*

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

² Gomel Central City Polyclinic, Gomel, Republic of Belarus

³ Gomel City Clinical Hospital No.3, Gomel, Republic of Belarus

Multiple primary malignant tumors are one of the complex and insufficiently studied problems of clinical oncology. Over the past decade, an annual increase in the number of patients with polyneoplasia has been observed worldwide, which is associated with an increase in the overall oncological morbidity, improved diagnosis, good results in the treatment of oncological pathology and an increase in the life expectancy of patients.

In the literature resources there are few data on the combination of uveal melanoma with other malignant tumors. Uveal melanoma is a rare type of melanoma, but among intraocular tumors it takes the leading place in terms of its incidence rate. Despite the successful local treatment, the prognosis for the patients remains unfavourable due to the high metastatic tumor potential.

The article describes a clinical case of multiple primary malignant tumors one of which was uveal melanoma, which determined the prognosis of the patient.

Key words: multiple primary malignant tumors, uveal melanoma, metastases.

Первично-ножественные злокачественные опухоли (ПМЗО) — один из вариантов развития злокачественных опухолей, характеризуется одновременным или поочередным образованием очагов злокачественного роста, которые развиваются самостоятельно и независимо друг от друга в пределах одного или нескольких органов [1, 2]. В настоящее время ПМЗО являются достаточно распространенной разновидностью онкологической патологии [4]. По данным отечественных и зарубежных авторов, частота развития ПМЗО составляет 5–21 % [3]. В Республике Беларусь в структуре первичной онкологической заболеваемости удельный вес ПМЗО равен 13,2 % [5]. Ежегодно 6–9 % выявленных случаев онкологических заболеваний составляют полинеоплазии. В составе ПМЗО преобладает сочетание двух опухолей, случаи тройной локализации встречаются в 5–8 % наблюдений [6].

ПМЗО по времени выявления разделяются на синхронные (выявляются одновременно) и метасинхронные (выявляются через определенные промежутки времени) [3, 5, 7]. Риск развития вторых и последующих опухолей у пациентов с уже выявленными опухолями примерно в 1,3–6 раз выше, чем у лиц, у которых ранее не было новообразований [7].

В научной литературе имеется небольшое количество публикаций о сочетании увеальной меланомы (УМ) с другими злокачественными опухолями. Согласно данным И. Е. Пановой и соавторов, ПМЗО со злокачественным поражением органа зрения наблюдались у 2,6 % пациентов, чаще у женщин, в возрастной группе 60–69 лет. Клиническая картина при данной патологии характеризовалась преобладанием метасинхронного варианта развития опухолевого процесса (75,1 %), при этом наиболее часто были выявлены сочетания со злокачественными опухо-

лями кожи, раком молочной железы, прямой кишки, почек, реже — другими локализациями [1].

В соответствии с данными J. M. Caminal, у женщин наиболее часто УМ сочеталась с раком молочной железы, аденокарциномой толстой кишки, у мужчин — с аденокарциномой предстательной железы, раком мочевого пузыря, раком гортани [8].

УМ — злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из меланоцитов увеального тракта [9]. Согласно данным литературных источников, на долю УМ приходится 3 % всех меланом, а от всех внутриглазных новообразований — 85 % [9, 10]. 90 % УМ локализуется в хориоиде, 6 % — в цилиарном теле, 4 % — в радужке [10].

Пик заболеваемости приходится на возраст 50–60 лет. Факторы неблагоприятного прогноза при УМ: возраст, размер первичной опухоли, клеточный состав, экстраокулярный рост, хромосомные изменения (моносомия 3-й и (или) амплификация 8-й хромосомы, дисомия короткого плеча 6-й хромосомы), определенный генетический профиль опухоли [10, 11]. Для УМ характерны активирующие соматические мутации в генах GNAQ и GNA11 [10]. В результате этих мутаций происходит активация MAPK пути внутриклеточной передачи сигнала, что приводит к неконтролируемой пролиферации в опухолевой клетке [11]. Роль данных мутаций рассматривается на ранних этапах канцерогенеза и не коррелирует со стадией процесса, хромосомными нарушениями, клинически неблагоприятными признаками, выживаемостью. Наличие мутаций в гене VAP1, расположенном в хромосоме 3p21, связано с плохим прогнозом, а мутация в гене SF3B1 — с благоприятным [11]. Анализ генетического профиля опухоли позволяет выявить

пациентов с высоким риском метастазирования для наблюдения и назначения терапии.

Успех в лечении УМ не влияет на выживаемость пациентов. Основной причиной смерти таких пациентов является развитие метастатической болезни. На момент диагностирования первичной опухоли у 4 % пациентов уже имеются отдаленные метастазы, у 75 % пациентов вторичные изменения в различных органах появляются в первые 3 года с момента обнаружения УМ [11, 12].

Из-за отсутствия лимфатических сосудов в глазном яблоке УМ метастазирует гематогенным путем чаще в печень (85–93 %), легкие (26 %), кости (16–21 %), кожу (12 %), лимфатические узлы (11 %) [9, 10]. У 46 % пациентов печень является единственным органом, пораженным метастазами [9]. Тропность к клеткам печени УМ можно объяснить наличием на поверхности клеток УМ трех видов рецепторов: IGF-1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста), cMET (рецептор фактора роста гепатоцитов), CXCR4 (рецептор хемокинов). Функцией данных рецепторов является контроль клеточной миграции, регулирование инвазии и пролиферации в опухолевых клетках. В первичной опухоли эти рецепторы гиперэкспрессированы [11].

Рутинные методы обследования (функциональные пробы печени, УЗИ ОБП, РГ ОГК) в диагностике метастазов УМ имеют низкую чувствительность и не могут являться скрининговыми для выявления вторичных изменений в печени. Для раннего выявления МТС в печень необходимо проведение МРТ с внутривенным контрастированием, ПЭТ/КТ с периодичностью 1 раз в 3–6 месяцев в течение 2–5 лет после проведенного лечения первичной опухоли [9, 11]. Особого внимания заслуживают пациенты с УМ и гемангиомами, кистами печени по данным стандартных методов исследования (УЗ ОБП, КТ ОБП).

Медиана продолжительности жизни у пациентов с метастазами в печень около 9 месяцев [10]. Продолжительность жизни пациентов с МТС, получающих лечение у онкологов, длительнее на $23,4 \pm 5,4$ мес. по сравнению с пациентами без терапии [12]. В связи с этим поиск методов ранней диагностики МТС приобретает большое значение.

Клинический случай

Пациент Х, 1957 года рождения, поступил в гастроэнтерологическое отделение ГУЗ ГГКБ №3 02.02.17 г. с жалобами на слабость, тяжесть в правом подреберье, боль в эпигастрии, вздутие живота, плохой аппетит, пожелтение кожных покровов.

Анамнез заболевания: ухудшение самочувствия отмечает в течение двух месяцев с постепенного нарастания вышеуказанных симптомов.

01.12.16 г. пациент обратился в ГОКОД, где состоял на учете по поводу диагноза: «Рак мочевого пузыря T1M0N0 G1 1-й ст. Состояние после трансуретральной резекции (ТУР), брахитерапии от 02.12.08 г. Ремиссия. Пигментное заболевание хориоидеи левого глаза T2M0N0 G1 2-й ст. Состояние после брахитерапии в мае 1011 г. Рак нижней трети желудка из язвы T2M0N0 G1 2-й ст. Состояние после оперативного лечения 03.09.14». Пациенту выполнено УЗИ ОБП в ГОКОД. Данных о прогрессировании заболевания не выявлено, рекомендован УЗИ-контроль через 6 месяцев.

25.01.2017 г. пациент повторно прошел обследование в ГОКОД. Данные УЗИ ОБП: печень увеличена в размерах КВР 180 мм с выраженными проявлениями диффузно-нодулярного стеатоза (с большими проявлениями в левой доле в виде четкой границы между правой и левой долями), в проекции 2-го сегмента определяется образование сниженной эхогенности до 8 мм — гемангиома (?), в латеральных отделах правой доли выраженная неоднородность паренхимы в виде несколько гетерогенной структуры (анатомический ход сосудов не нарушен), крайне сомнительная за опухолевую патологию, предварительно необходимо провести компьютерную томографию с контрастом. Незначительное количество свободной жидкости в печеночном угле. Парааортальные лимфатические узлы без особенностей. Согласовано проведение КТ ОБП в ГОКОД 09.02.17 г.

25.01.17 г. Пациент осмотрен инфекционистами ГОКИБ. Данных о вирусном гепатите нет. Выставлен диагноз: «Заболевание желудка. Заболевание мочевого пузыря. Стеатоз печени. Вторичные изменения в печени (?)». Рекомендовано: повторный осмотр онколога. КТ ОБП с контрастированием.

02.02.17 г. пациент в плановом порядке направлен на госпитализацию в гастроэнтерологическое отделение ГУЗ ГГКБ №3.

Анамнез жизни: вредные привычки отрицает.

Объективный осмотр: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы иктеричны. Печеночных знаков на коже нет. Левое веко опущено. В легких дыхание везикулярное, проводится с обеих сторон, хрипов нет. ЧД — 14 в мин. Тоны приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке сердца. ЧСС — 80 в минуту. АД — 120/70–120/70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен серым налетом. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии. Печень +10–12 см выступает из-под края реберной дуги. Мочиспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул — 1 раз в стуки, оформленный, без патологических примесей. Периферических отеков нет.

Данные лабораторно-инструментальных методов обследования

Общий анализ крови: эритроциты — $4,44 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 134 г/л, тромбоциты — $178 \times 10^9/л$, лейкоциты — $4,9 \times 10^9/л$, СОЭ — 20 мм/ч, лейкоцитарная формула: лимфоциты — 25 %, палочки — 2 %, моноциты — 9 %, сегменты — 64 %.

Коагулограмма: ПТИ — 0,61, фибриноген плазмы — 2,6 г/л, АЧТВ — 70".

Биохимический анализ крови: общий билирубин — 120,8 мкмоль/л, прямой билирубин — 62 мкмоль/л, мочевины — 8,2 ммоль/л, общий белок — 62 г/л, АЛТ — 81 Ед/л, АСТ — 239 Ед/л, креатинин — 90 мкмоль/л, холестерин — 3,9 ммоль/л, калий — 4,6 ммоль/л, натрий — 143 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 480 Ед/л, ГГТП — 290 Ед/л, альбумин — 37 г/л, ферритин — 551 мг/л.

Данные УЗИ ОБП: печень увеличена. Правая доля КВР — 240 мм. Контуры бугристые, структура неоднородная, с отражением средней интенсивности, печеночные вены сужены, деформированы, воротная вена расширена — 17 мм. Желчные протоки не расширены, диаметр общего желчного протока 5 мм. Желчный пузырь — 90–25 мм, обычной формы, обычных размеров, безболезненный при пальпации, стенки утолщены до 6 мм, содержит множественные конкременты. В брюшной полости незначительный выпот. *Заключение:* признаки цирроза печени. ЖКБ. Портальная гипертензия. Асцит. Поджелудочная железа — диффузные изменения, головка — 25 мм, контуры ровные, структура однородная, мелкозернистая, с отражением повышенной интенсивности. Тело — 20 мм, контуры ровные, структура однородная, мелкозернистая, с отражением повышенной интенсивности. Хвост — 23 мм, контуры ровные, структура однородная, мелкозернистая, с отражением повышенной интенсивности. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка: контуры четкие, форма сохранена, размеры увеличены — 150×60 мм, структура однородная, интенсивность отражения средняя, патологических очагов нет. Размер селезеночной вены — 9 мм. Почки — эхопатологии не выявлено.

На рентгенограмме органов грудной клетки очаговых и инфильтративных теней не выявлено. Легочный рисунок деформирован. Корни деформированы. Неровность правого купола диафрагмы. Синусы свободные. Аорта уплотнена. Средостение не смещено.

На ЭКГ ритм — синусовый, регулярный. ЧСС — 95 в мин. ЭОС — нормальная. Нагрузка на левое предсердие, левый желудочек.

03.02.17 г. выполнена ФГДС, заключение: состояние после резекции желудка по Бильрот-2. Смешанный гастрит культи желудка.

06.02.17 г. Состояние пациента с отрицательной динамикой. Жалобы на боль в поясничном отделе позвоночника, крестце, пожелтение кожных покровов, кровоточивость из носа, вздутие живота, бессоницу ночью, выраженную слабость.

Объективный осмотр: состояние тяжелое. Кожные покровы иктеричные, сухие. Язык влажный, обложен серым налетом. Дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах справа, хрипов нет. ЧД — 15 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке. ЧСС — 84 в мин. АД — 110/60–105/60 мм рт. ст. Живот чувствительный при пальпации в правом подреберье и эпигастрии, увеличен за счет асцита. Печень выступает из-под края реберной дуги +12–15 см. Перистальтика выслушивается. Мочеиспускание самостоятельное, учащенное, безболезненное. Диурез — 1000 мл/сутки. Стул — 1 раз в сутки. Периферических отеков нет.

Данные лабораторно-инструментальных методов обследования

Общий анализ крови: эритроциты — $3,97 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 127 г/л, лейкоциты — $7,7 \times 10^9/л$, СОЭ — 26 мм/ч, лейкоцитарная формула — без особенностей. В коагулограмме отмечалось снижение ПТИ до 0,52, увеличение АЧТВ до 76,4". В биохимическом анализе крови рост общего билирубина до 280 мкмоль/л, прямого билирубина до 182 мкмоль/л, цитолиза (АСТ — 275 Ед/л, АЛТ — 100 Ед/л), ферментов внутрипеченочного холестаза (щелочная фосфатаза — 500 Ед/л, ГГТП — 380 Ед/л).

Выполнено КТ ОБП с контрастированием: печень увеличена (ККР — 19 см) с ровными контурами. Диффузная гиповаскуляризация S5–S8 с единичными аваскулярными очагами до 25 мм и участком 5–2 см. В желчном пузыре конкременты до 5 мм. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа обычных размеров с неизменной внутренней структурой с четкими дольчатобразными контурами. Вирсунгов проток не изменен. Селезенка не увеличена, однородной структуры. Почки расположены обычно, не увеличены в размерах. Паренхима нормальной толщины и структуры. Лоханки и чашечки неизменной конфигурации. Мочеточники не расширены. Надпочечники нормальных размеров и структуры. Лимфатические узлы не увеличены. Инфраренальный отдел аорты локально расширен до 4 см на протяжении 5 см с пристеночным дефектом контрастирования. В брюшной полости небольшой выпот. *Заключение:* гепатомегалия. Подозрение на ишемический гепатит с очаговыми некрозами. ЖКБ. Гидроперитонеум. Аневризма брюшной аорты с пристеночным тромбированием.

Эхокардиография: атеросклероз аорты. Регургитация на ТК — 2-й ст., МК — 2-й ст., АОК — 1-й ст., КЛА — 1 ст. Дилатация ЛП, ПП, ПЖ. Признаки гипертрофии ЛЖ. Легочная гипертензия (СДЛА — 45 мм рт. ст). Глобальная систолическая функция миокарда удовлетворительная. Признаков тромбообразования в полостях сердца на момент осмотра не выявлено.

УЗИ гепатодуоденальной связки: кровоток в портальной вене (16 мм) и ее ветвях сохранен, тромбы отсутствуют. Кровоток в печеночной артерии (6 мм) не изменен. Холедох — 7 мм, желчные протоки не расширены.

Данные КТА ОБП пересмотрены в ГОКОД. Консультативное заключение онколога: заболевание мочевого пузыря. Заболевание нижней трети желудка. Цирроз печени с участками ишемии и очагами некроза. Рекомендовано: наблюдение онколога по месту жительства, УЗИ ОБП, ФГДС, РГ ОГК 1 раз в год.

06.02.17 г. в связи с нарастанием клиники печеночной недостаточности, отрицательной динамикой по биохимическому анализу крови: снижение протромбина, прогрессирующее повышение билирубина — пациент переведен в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

Произведен расчет индекса MELD — 31,4. Прогноз 3-месячной смертности составил 52,6 %. По телефону состоялась консультация с 9-й городской клинической больницей г. Минска по поводу возможности перевода пациента на трансплантацию печени, было отказано в связи с онкоанамнезом.

Несмотря на проводимую терапию состояние пациента прогрессивно ухудшалось, нарастали признаки полиорганной недостаточности. 15.02.17 г. состояние пациента тяжелое, с отрицательной динамикой, резко заторможен, жалоб не предъявляет. Кожные покровы сухие, желтушные. В легких дыхание жесткое, проводится с обеих сторон, ослаблено в нижних отделах. ЧД — 17 в минуту. Тоны сердца глухие. ЧСС — 67 в минуту. АД — 100/60–100/60 мм рт. ст. Живот на пальпацию не реагирует. Перистальтика выслушивается. Диурез — 900 мл/сутки.

В биохимическом анализе крови увеличение общего билирубина составило 588 мкмоль/л, прямого — 308 мкмоль/л, нарастание цитолиза: АЛТ — 380 Ед/л, АСТ — 195 Ед/л, гиперкалиемия — 6,2 ммоль/л, повышение мочевины до 22 ммоль/л, креатинина — до 158 мкмоль/л, гипонатриемия: общий белок — 58 г/л. В коагулограмме отмечалась гипокоагуляция: АЧТВ — 112,8", ПТИ — 0,39.

15.02.17 г. в 12.50 состояние пациента резко ухудшилось, без сознания. Апноэ, на кардиомониторе зафиксирована брадикардия с переходом в асистолию. Кома 3. Зрачки расшире-

ны, РЗС отсутствует. Пульс на центральных артериях отсутствует, ЧСС, АД, SpO₂ не регистрируются. Реанимационные мероприятия проводились в полном объеме. В 13.20 констатирована биологическая смерть.

Выставлен заключительный клинический диагноз: «Острый фульминантный гепатит неуточненный, вероятно, ишемический с очагами некроза печени. Заболевание печени (?), МТС в печень (?)». *Осложнения основного заболевания:* тяжелая гепатоцеллюлярная недостаточность, печеночная кома от 15.02.17 г., асцит 2-й ст. *Сопутствующий:* состояние после ТУР в 2008 г. по поводу заболевания мочевого пузыря. Меланома хориоидеи левого глаза, состояние после оперативного лечения в 2011 г. Резекция желудка по Бильрот-2 по поводу заболевания желудка в 2014 г. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Аневризма брюшного отдела аорты.

После аутопсии выставлен патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: меланома хориоидеи левого глаза с метастазами в печень (5507 г), легкие, селезенку, простату, щитовидную железу, T2N0M1 (брахитерапия в мае 2011 г.).

Осложнения: портальная гипертензия: асцит (1000 мл), двусторонний гидроторакс (справа — 100 мл, слева — 400 мл), спленомегалия (380 г). Печеночная недостаточность. Печеночная кома. Отек и набухание вещества головного мозга.

Сопутствующий: расслаивающая атеросклеротическая аневризма передней стенки инфраренального отдела аорты. Ангиомиолипома левой почки. Микрофолликулярная аденома правой доли щитовидной железы. Узловатая железистая гиперплазия простаты.

Патологоанатомический эпикриз: на аутопсии пациента выявлены метастазы меланомы в печень, легкие, селезенку, простату и щитовидную железу. Нарастание интоксикации вследствие печеночной недостаточности привело к смерти пациента. При сличении клинического и патологоанатомического диагнозов имеет место их формальное совпадение.

Заключение

Пациенты с онкологической патологией требуют тщательного диспансерного наблюдения, всестороннего клинического обследования с использованием новейших методов диагностики с целью уточнения метастазирования, а также развития нового опухолевого процесса. Это необходимо для своевременного, адекватного лечения и увеличения продолжительности жизни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Первично-множественные злокачественные опухоли в офтальмоонкологии: клинико-эпидемиологические аспекты / И. Е. Панаева [и др.] // Опухоли головы и шеи. — 2012. — № 2. — С. 33–35.

2. Секержинская, Е. Л. Факторы риска развития первично-множественных злокачественных образований / Е. Л. Секержинская, А. Ф. Лазарев, В. Д. Петрова // Российский биотерапевтический журнал. — 2009. — № 2. — С. 85–91.
3. Наумова, Н. В. Первично-множественные злокачественные опухоли: трудности диагностики в практике врача-терапевта / Н. В. Наумова, Л. Н. Романчук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2015. — № 3. — С. 3–6.
4. Шунько, Е. Л. Современное состояние проблемы развития первично-множественных злокачественных опухолей / Е. Л. Шунько, А. В. Вазенин, Н. А. Шаназаров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2015. — № 10. — С. 503–506.
5. Изучение частоты и особенности развития первично-множественных злокачественных новообразований в Беларуси / И. В. Залуцкий [и др.] // Достижения медицинской науки Беларуси: сб. науч. ст. — Минск: ГУ РНМБ, 2009. — Вып. XIV. — С. 16–17.
6. Антипова, С. И. Гендерные проблемы онкологии в Беларуси / С. И. Антипова, В. В. Антипов, Н. Г. Шебенко // Медицинские новости. — 2013. — № 3. — С. 1–22.
7. Первично-множественные злокачественные опухоли, одной из которых является лимфома Ходжкина, в Республике Беларусь / И. В. Веялкин [и др.] // Онкологический журнал. — 2013. — Т. 7, № 2 (26). — С. 72–80.
8. Multiple neoplasms in patient with uveal melanoma / J. M. Caminal [et al.] // Archivos de la sociedad española de oftalmología. — 2007. — № 82. — P. 535–540.
9. Роль современных методов исследования в ранней диагностике метастазов у пациентов с увеальной меланомой / К. В. Авакян [и др.] // Российский электронный журнал радиологии. — 2016. — № 6 (4). — С. 8–18.
10. Перспективы иммунотерапии метастатической увеальной меланомы / В. В. Назарова [и др.] // Эффективная фармако-терапия. — 2016. — № 39. — С. 68–72.
11. Современные тенденции в терапии увеальной меланомы: обзор проблемы / В. В. Назарова [и др.] // Журнал «Злокачественные опухоли». — 2011. — № 4(11). — С. 54–62.
12. Саакян, С. В. Анализ метастазирования и выживаемости больных увеальной меланомой / С. В. Саакян, Т. В. Ширина // Опухоли головы и шеи. — 2012. — № 2. — С. 53–56.

Поступила 20.10.2017

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.831-005:544.354-128

СОСТОЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ СИНТЕЗА НИТРИТ-НИТРАТ-ИОНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕХОДЯЩИМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Н. В. Галиновская¹, М. Н. Стародубцева¹, М. Г. Шитикова³, О. А. Иванцов²,
О. В. Осипкина¹, А. Н. Цуканов³, Д. Р. Петренев¹, Е. А. Липская¹, Н. М. Голубых¹

¹Гомельский государственный медицинский университет,

²Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны,

³Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Цель: определить клиническую значимость изменения концентрации нитрит-нитрат-ионов — NO_x в сыворотке крови на 1–2-е сутки у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения и вероятность возникновения инфаркта мозга в течение года по результатам измерения NO_x.

Материалы и методы. Было обследовано 58 пациентов с транзиторной ишемической атакой, 35 – с церебральным гипертоническим кризом, 16 волонтеров. Пациентам на 1–2-е и 10–12-е сутки после преходящего нарушения мозгового кровообращения, а волонтерам — однократно определяли в сыворотке крови уровень NO_x и активность супероксиддисмутазы, проводили фенотипирование лейкоцитов периферической крови. Возникновение повторных ишемических событий выявляли методом телефонного интервью за период в 3 месяца и 1 год.

Результаты. По уровню концентрации NO_x в сыворотке крови на 1–2-е сутки все пациенты с преходящим нарушением мозгового кровообращения были разделены на две группы: первая – с подпороговым уровнем NO_x (<33 Мкм), сохраняющимся после курса базисной терапии; вторая — с надпороговым (>33 Мкм), снижавшимся в процессе лечения. В обеих группах активность супероксиддисмутазы имела вдвое меньшие, чем в контроле значения ($p < 0,001$) и не корригировалась в первую декаду. Иммунофенотипирование лейкоцитов периферической крови выявило в обеих группах признаки напряженности воспалительного ответа со снижением наивных фракций и большую степень остроты воспаления во второй. Различная концентрация NO_x у пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения на 1–2-е сутки с прогнозом повторных ишемических событий связи не имела.

Заключение. Разделение группы пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения по концентрации NO_x, определяемой непосредственно после возникновения транзиторной ишемии головного мозга, позволило выявить разнородность изучаемой когорты по характеру воспалительных изменений, не влияющих на прогноз повторной ишемии.

Ключевые слова: преходящие нарушения мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, церебральный гипертонический криз, нитрит-нитрат-ионы, прогноз инфаркта мозга.

THE STATE OF THE PARAMETERS OF NITRITE/NITRATE ION SYNTHESIS IN PATIENTS WITH PASSING INFRINGEMENTS OF BRAIN BLOOD CIRCULATION

*N. V. Galinovskaya¹, M. N. Starodubtseva¹, M. G. Shitikova³, O. A. Ivantsov²,
V. V. Osipkina¹, A. N. Tsukanov³, D. R. Petreniov¹, E. A. Lipskaya¹, N. M. Golubykh¹*

¹Gomel State Medical University,

²Gomel Regional Clinical Hospital for Disabled Great Patriotic War Veterans,

³Republic Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Objective: to determine the clinical value of the change of nitrite/nitrate ions (NO_x) concentration in the blood serum on the first or second day in patients with passing infringements of brain blood circulation (PIBBC) and the probability of recurrent stroke during the year after PIBBC according to the NO_x measurement.

Methods. We examined 58 patients with a transient ischemic attack, 35 patients with cerebral hypertonic crisis and 16 volunteers. We compared the NO_x level in the blood serum, the activity of superoxidedismutase (SOD) and performed phenotyping of the peripheral blood leukocytes in the patients on day 1 or 2 and day 10 or 12 after PIBBC and once in the volunteer group. The occurrence of recurrent ischemic events was identified by means of a telephone interview for a period of 3 months and 1 year.

Results. According to the NO_x concentration in the blood serum on first or second day, all the patients with PIBBC were divided into two groups: the first one with the NO_x subthreshold level (<33 Mkm) being stable after the course of basic therapy; the second one — with the NO_x above-threshold concentration (> 33 Mkm) decreasing during the treatment. The activity of SOD in both the groups was twice as little as that in the control group (p<0.001) and was not corrected in the first decade. Immunophenotyping of the peripheral blood leukocytes revealed signs of an evident inflammatory response with a decrease in naive fractions in both the groups and a greater degree of acute inflammation in the second group. There was no connection between the NO_x concentration on the first or second day from the onset and the prognosis of repeated ischemic events in the patients with PIBBC.

Conclusion. The distribution of the PIBBC groups according to the NO_x concentration determined immediately after the onset of transient cerebral ischemia made it possible to reveal the heterogeneity of the studied cohort by the nature of the inflammatory changes which do not influence the prognosis of repeated ischemia.

Key words: passing infringements of brain blood circulation, transient ischemic attack, cerebral hypertonic crisis, nitrite/nitrate ions, stroke prognosis.

Введение

Увеличение смертности от цереброваскулярной патологии в последние годы в социально развитых странах обусловлено различными причинами, среди которых снижение инфекционной нагрузки, облегчение доступа к неограниченному потреблению пищевых продуктов и снижение физической активности [1–4]. При этом более 80 % инсультов составляет инфаркт мозга (ИМ) [3, 4]. Профилактика ИМ в настоящее время активно развивается [3–6]. Однако, по мнению авторов настоящей статьи, основанному на результатах предыдущих исследований, эффективная профилактика мозговой катастрофы невозможна без точного прогноза, основанного на объективных показателях [7–10].

Для поиска объективных критериев, позволяющих прогнозировать ИМ в ближайшем будущем, нами была выбрана группа пациентов, перенесших преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК): остро возникающий очаговый или смешанный неврологический дефицит или ретинальная ишемия сосудистого генеза, регрессирующие в течение 24 ч, которые, согласно принятой в Республике Беларусь классификации, включают транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и церебральный гипертонический криз (ЦГК) [6, 11,

12]. В этой группе риск ИМ в краткосрочном прогнозе составляет 4–8 %, в долгосрочной перспективе эта цифра увеличивается до 30 % [6, 10, 11, 12]. Клинически оценить вышеописанный риск возможно с помощью модифицированной Калифорнийской прогностической шкалы (ABCD²) [13]. С нашей точки зрения, при несомненной простоте использования ABCD² и оптимизации профилактики ИМ с ее применением в группе пациентов с ПНМК имеется ряд недостатков, в том числе невозможность быстрой оценки эффективности профилактических мероприятий.

В связи с этим ранее нами было предложено использование в качестве прогностического критерия уровня нитрит-нитрат-ионов — NO_x [14], представляющего собой результирующую взаимодействия избытка монооксида азота — NO и супероксиданиона в условиях снижения активности супероксиддисмутазы (СОД) [8, 14]. Концентрация NO_x зависит от направления и интенсивности протекания физиологических и патологических процессов, возраста [14]. Повышению уровня NO_x описано при цереброваскулярных заболеваниях и оценено неоднозначно [8, 14].

Нами ранее было выявлено снижение антиоксидантного статуса крови у всех лиц с любы-

ми формами ПНМК и ИМ и различие уровня NO_x у лиц с ПНМК и лакунарным инсультом (ЛИ) [15]. Отсутствие динамики медиан NO_x и СОД в каждой группе при разнонаправленных изменениях показателей системного воспаления у отдельных лиц подтолкнули нас к проведению дополнительного дисперсионного анализа для выявления внутренней структуры изучаемых параметров. Дополнительным обоснованием для проведения такой процедуры послужили также не жесткие критерии включения пациентов в группы ТИА и ЦГК [8, 12]. Диагностические признаки ЦГК определены неоднозначно, в МКБ-10 такая нозологическая единица отсутствует, однако она предусмотрена клинической классификацией сосудистых заболеваний головного мозга, используемой в Республике Беларусь [8, 12]. В связи с наличием при ЦГК нестойкой очаговой неврологической симптоматики предполагается отнесение этой формы к подрубрике «G 45.9 Транзиторная церебральная ишемическая атака неуточненная (спазм церебральной артерии, транзиторная церебральная ишемия)» [8, 12].

В норме образуется небольшое количество NO_x . Изменение концентрации NO_x характеризует ответную реакцию организма на стрессовое воздействие и в меньшей степени — на локальный воспалительный процесс. Повышение содержания NO_x активизирует процесс апоптоза кардиомиоцитов, эндотелиоцитов, необратимо ингибирует окислительное фосфорилирование дыхательной цепи митохондрий, способствует экспрессии молекул адгезии, активации лейкоцитов, эскалации воспаления. Рост NO_x по механизму обратной связи снижает продукцию NO , угнетая NO -синтазы и переключая их на синтез супероксиданиона [14]. Вероятно, при новообразованиях этот механизм имеет протективное значение и направлен на элиминацию быстро делящихся недифференцированных клеток. При повторении выброса NO_x в умеренных концентрациях формируется тахифилаксия, проводимость аденозинтрифосфат-зависимых калиевых каналов снижается [14]. В этих условиях NO_x разнонаправленно изменяет агрегацию тромбоцитов, может участвовать в пре- и посткондиционировании, предотвращая некроз. Изменение концентрации NO_x способствует формированию толерантности к нитратам [14].

В работе Н. И. Нечипуренко и соавт. (2009 г.) была исследована концентрация NO_x у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Было выявлено повышение метаболитов NO у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией при применении препарата мексидол, что расценено как положительная реакция [16]. Полученные нами данные [10] по большому уровню NO_x в группе лиц с ПНМК при срав-

нении с когортой ЛИ могут быть объяснимы протективной ролью этого повышения.

Уровень NO_x при поступлении в изучаемых группах от контроля не отличался, однако был более низким у пациентов с ЛИ при сравнении с группами ПНМК: ЦГК ($p = 0,007$) и ТИА ($p = 0,028$). После курса терапии различий между группами пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения и контролем в концентрации NO_x выявлено не было [10]. Активность СОД сыворотки крови была снижена у пациентов с любой формой ишемии головного мозга и к 10–12-м суткам не восстанавливалась [10]. Отличия от контроля сохранялись на 10–12-й день пребывания в стационаре с достоверно более низкими цифрами состояния статуса антиоксидантной защиты: БИ ($p = 0,002$), ЛИ ($p < 0,001$), ТИА ($p = 0,002$) и ЦГК ($p = 0,005$). В процессе проведения терапии было выявлено незначительное повышение уровня СОД в группе ЦГК ($p = 0,052$). Распределение концентрации NO_x в группах пациентов с ишемией головного мозга имело противоположную направленность активности СОД в тех же группах. По истечении 10-дневного периода в связи с динамикой вышеуказанных параметров группа была разделена на четыре подгруппы: с повышением, сочетающимся с неблагоприятным прогнозом, и снижением NO_x [10].

Однако клиническая значимость разнотельной концентрации NO_x и СОД в группе пациентов с ПНМК в 1–2-е сутки от начала заболевания ранее не рассматривалась, несмотря на максимальную значимость определения прогноза ИМ у данной категории пациентов.

Цель исследования

Определить клиническую значимость концентрации NO_x в сыворотке крови на 1–2-е сутки у пациентов с ПНМК и вероятность возникновения ИМ в течение года по результатам измерения NO_x .

Материал и методы

Обследованы пациенты I неврологического отделения учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны»: 58 пациентов с ТИА (средний возраст 68 (57–77) лет; 33 женщины и 25 мужчин) и 35 пациентов с ЦГК (58 (54–66) лет; 24 женщины и 11 мужчин). Контрольную группу составили 16 волонтеров старше 45 лет, (52 (50–55) года; 8 женщин и 8 мужчин). Все включенные в группы проходили клиническое обследование согласно протоколам диагностики и лечения неврологических заболеваний Республики Беларусь. При проведении исследования у пациентов было получено информированное согласие. Исследование одобрено Советом по этике УО «Гомельский государ-

ственный медицинский университет» и поддержано грантом Белорусского Фонда фундаментальных исследований (М-13081).

В клинической картине пациентов с ТИА преобладали жалобы на слабость в конечностях (53,4 %, 31 чел.), нарушение речи (43,1 %, 2 чел.), головокружение (43 %, 25 чел.), головную боль (29,3 %, 17 чел.). При поступлении объективно выявлены: гемипарез (50 %, 29 чел.), сглаженность носогубной складки (70,7 %, 41 чел.), односторонний симптом Бабинского (63,8 %, 37 чел.), нарушение речи (39,7 %, 23 чел.), гемигипестезия (29,3 %, 17 чел.), стато-кинети-ческие нарушения (65,5 %, 38 чел.). 90-днев-

ный риск ИМ по шкале ABCD² составил 5 (4–6) баллов, что соответствует среднему риску. Лица с ЦГК предъявляли жалобы на головную боль и головокружение (62,8 %, 22 чел.), тошноту (54,3 %, 19 чел.), слабость в конечностях (20 %, 7 чел.). Объективно было выявлено: легкий гемипарез (8,6 %, 3 чел.), сглаженность носогубной складки (34,3 %, 12 чел.), односторонний симптом Бабинского (25,7 %, 9 чел.), стато-кинети-ческие нарушения (74,3 %, 26 чел.). Сопутствующая патология пациентов с ПНМК представлена в таблице 1. У лиц контрольной группы на момент обследования признаков соматической патологии выявлено не было.

Таблица 1 — Сопутствующая патология у пациентов с ПНМК

Патология	Клиническая форма (n, чел), %	
	ТИА, n = 58	ЦГК, n = 35
ИМ или ТИА в анамнезе	27,6 % (16)	20 % (7)
Артериальная гипертензия I–II степени	38 % (22)	31,4 % (11)
Артериальная гипертензия III степени	43,1 % (25)	65,7 % (23)
Ишемическая болезнь сердца	69 % (40)	48,6 % (17)
Инфаркт миокарда	10 % (2)	—
Сахарный диабет	—	5,7 % (2)
Мерцательная аритмия	19 % (11)	2,9 % (1)
Дисциркуляторная энцефалопатия	27,5 % (16)	14,3 % (5)
Патология щитовидной железы	5,2 % (3)	28,5 % (10)
Язвенная болезнь, хронический гастрит	1,7 % (1)	17 % (6)
Пиелонефрит, мочекаменная болезнь	5,2 % (3)	8,6 % (3)
Неврологические проявления остеохондроза	7 % (4)	8,6 % (3)

Лабораторные исследования проводились на базе научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет». Забор венозной крови проводили утром натощак на 1–2-е сутки от ПНМК и у волонтеров. Для определения концентрации NO_x в сыворотке крови использовали метод с одновременным восстановлением нитратов до нитритов и определением концентрации NO_x с помощью модифицированного реактива Грисса по методике, описанной в источнике [17]. Оптическую плотность на длине волны 550 нм измеряли с помощью фотометра «Sunrise» (Tecan, Австрия). Оценку концентрации NO_x проводили с использованием калибровочной кривой. Степень тяжести оксидантного стресса изучали путем определения антиоксидантной активности сыворотки венозной крови методом Т. В. Сироты по способности влиять на скорость реакции автоокисления адреналина гидрохлорида [18], которая оценивалась как активность СОД сыворотки крови в единицах активности. Рост процента ингибирования реакции расценивался как увеличение антиоксидантной активности СОД [18].

Параметры клеточного иммунитета у пациентов с ПНМК оценивались методом проточной цитофлуориметрии с использованием проточного цитофлуориметра BD «FACSCanto II» (Becton Dickinson and Company, США). Определение уровня иммуноглобулинов и компонентов комплемента иммунотурбидиметрическим методом осуществляли с использованием биохимического анализатора «Architect c8000» («Аввотт», США).

Определение уровня свободного тироксина (Т4), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреоидной пероксидазе (АТТРО) проводилось с помощью иммуноферментного анализатора «AxSYM» (США) и диагностических наборов фирмы «Abbott» (США). Образцы крови центрифугировали в течение 10 мин (центрифуга «Элекон», Российская Федерация, 1500 xg).

В полученных образцах плазмы крови методом иммуноферментного анализа на аппарате «Sunrise» («Tecan», Австрия) определяли концентрацию пяти показателей: 4 цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α) и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). Установ-

ление концентрации цитокинов и СРБ проводилось с помощью диагностических наборов «Вектор-Бест» (Российская Федерация).

Концентрацию общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХсЛПН), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХсЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определялся на автоматическом биохимическом анализаторе «BS-300» в клиничко-биохимической лаборатории учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны».

Возникновение повторных ишемических событий в виде ПНМК, ИМ, инфаркта миокарда и смерти по причине сердечно-сосудистых заболеваний выявляли посредством телефонного интервью за период в 3 месяца и 1 год после перенесенного ПНМК.

Статистический анализ данных проведен с помощью методов описательной и непараметрической статистики на базе программы «Statistica», 7.0. Данные, не соответствующие нормальному рас-

пределению, представлены в виде медианы и верхнего-нижнего квартилей. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использован критерий Манна-Уитни, а качественные признаки оценены с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Для проверки гипотезы о различии зависимых выборок применяли тест Вилкоксона [19].

Результаты и обсуждение

По исходному значению показателя NO_x при поступлении в стационар группу пациентов с ПНМК разделили на лиц с уровнем NO_x , превышающим пороговые значения, и тех, у кого этот уровень не менялся (рисунок 1).

При проведении многомерного анализа с применением критерия Краскела-Уоллиса выявлены различия между группами в значении NO_{x1} ($p < 0,0001$), активности $СОД_1$ ($p < 0,0001$) и $СОД_2$ (на 10–12-е сутки от момента ПНМК) ($p < 0,001$), ИЛ-6₁ ($p < 0,001$) и ИЛ-6₂ ($p = 0,0018$), СРБ₁ ($p = 0,005$) и СРБ₂ ($p = 0,022$) (таблица 2).

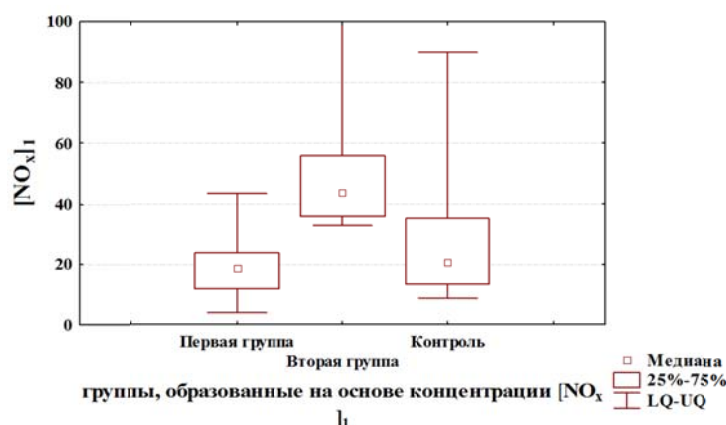


Рисунок 1 — Изменение концентрации NO_x у пациентов с ПНМК при сравнительном анализе на 1-2-е сутки после перенесенного ПНМК

Таблица 2 — Концентрация NO_x , активность СОД и уровень параметров СВР у пациентов с ПНМК

Показатель	Группа				контроль, n = 18
	$NO_x < 33$ мкМ/л, n = 75		$NO_x > 33$ мкМ/л, n = 25		
	1-е сутки	10–12-е сутки	1-е сутки	10–12-е сутки	
NO_{x1} , мкМ/л	19,7 ^x 12,5;23,8	21,5 ^Δ 16;36,5	43,5* 35,8;54,7	24,4 ^Δ 18,4;33,1	19,2 13,2;30,4
СОД ₁ , Ед	36,6* 16,4;47,2	34,2* 20,7;44,9	28,1* 10;39	34* 30,9;43,6	75,6 39,3;95
ИЛ-6 ₁ , пг/мл	1,05* 0,16;3,25	0,89* 0,09;3,06	1,38* 0,81;3,41	2,13* 0,45;6,05	0 0;0,49
ИЛ-8 ₁ , пг/мл	5,44 3,63;7,1	6,26* 4,27;8,14	5,75 4,29;10,9	6,26 4,3;10,05	5,12 2,75;6,68
СРБ ₁ , г/л	12,3* 6,4;48	14* 8,5;35,6	12* 6,39;36	66,6* 8;124	4,84 3,23;8,29

Примечание. 1) * — $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; 2) ^x — $p < 0,05$ при сравнении между группами; 3) ^Δ — $p < 0,05$ при сравнении в процессе терапии

Как следует из данных таблицы 2, в первой образованной группе концентрация NO_{x1}

не отличалась от контрольных данных при поступлении и повышалась в процессе проведе-

ния лечебных мероприятий ($p = 0,001$). На 10–12-е сутки этот показатель по-прежнему не превышал контрольные значения. Во второй группе уровень NO_{x1} был существенно выше пороговых значений ($p < 0,001$) и значений первой группы ($p < 0,001$) и снижался в процессе лечения, достигая подпороговых значений в медиане к 10–12-м суткам ($p = 0,0013$). При этом активность СОД в обеих группах имела вдвое меньшие значения, чем в контроле ($p < 0,001$), не корригировалась в процессе лечения и отражала, по нашему мнению, дефицит ферментативного звена антиоксидантной системы.

Та же картина имела место для ИЛ-6 и СРБ, которые были повышены при поступлении (первая группа: ИЛ-6₁ ($p = 0,002$) и СРБ₁ ($p = 0,0012$), вторая группа: ИЛ-6₁ ($p < 0,001$) и СРБ₁ ($p < 0,001$), на 10–12 сутки (первая группа: ИЛ-6₂ ($p = 0,002$) и СРБ₂ ($p = 0,001$), вторая группа: ИЛ-6₂ ($p < 0,001$) и СРБ₂ ($p = 0,006$). Между собой группы по параметрам, характеризующим степень выраженности системной воспалительной реакции, не различались и достоверных изменений при проведении базисной терапии не имели.

Различий в клинической картине у пациентов данных групп выявлено не было.

Уровень T_4 в обеих группах пациентов с ПНМК был больше контрольных значений (12,6 (12,1; 14,3) пмоль/л); 15,9 (14,3; 20,2) пмоль/л в первой группе ($p < 0,001$) и 15,9 (13,7; 19,6) пмоль/л — во второй ($p = 0,03$), без различия между группами, что указывало на активацию гормонального ответа при возникновении острого нарушения мозгового кровообращения.

Из показателей рутинных анализов крови обращала на себя внимание большая степень

выраженности воспалительных изменений во второй группе: уровней лейкоцитов (LEY) — 7,1 (5,9; 8,8) $\times 10^9$ /л в первой и 8,5 (6,7; 10,3) $\times 10^9$ /л — во второй группе, $p = 0,022$; палочко-ядерных LEY — 0,36 (0,28; 0,49) $\times 10^9$ /л и 0,48 (0,37; 0,69) $\times 10^9$ /л соответственно, $p = 0,022$; сегментоядерных LEY — 4,26 (3,4; 5,5) $\times 10^9$ /л и 5,2 (4,2; 6) $\times 10^9$ /л соответственно, $p = 0,049$, что указывало на больший воспалительный сдвиг во второй когорте. Уровень глюкозы крови при поступлении был также более значим для пациентов с высоким уровнем NO_{x1} : 5 (5,5; 5,8) ммоль/л и 5,8 (4,8; 7,1) ммоль/л соответственно, $p = 0,022$.

Из биохимических показателей крови в первой группе был выявлен более высокий уровень общего билирубина при сравнении с контролем (13 (12; 17) г/л и 12,4 (12; 12,8) г/л — в контроле, $p = 0,027$). Во второй группе более высокие значения были выявлены для показателей креатинина при поступлении: 86 (79; 99) ммоль/л и 78 (69; 84) ммоль/л — в контроле, $p = 0,022$ и отличали вторую группу от первой: 72 (68; 81) ммоль/л, $p < 0,001$. Между собой группы различались также уровнем ОХ (5,5 (7,4; 6,3) ммоль/л в первой группе и 6,4 (5,2; 7,5) ммоль/л — во второй, $p = 0,032$), что объяснялось более высоким при сравнении с контролем (5,2 (4,9; 6) ммоль/л) значением ОХ сыворотки крови во второй группе. Между тем по спектру сопутствующей патологии образованные по концентрации NO_{x1} когорты не различались.

В образованных группах имели место также некоторые различия в иммунологическом статусе (таблица 3).

Таблица 3 — Основные показатели иммунного статуса у пациентов с ПНМК в зависимости от уровня NO_{x1}

Показатель	Группы NO_{x1}		
	1-я группа, n = 8 Med (LQ–UQ)	2-я группа, n = 5 Med (LQ–UQ)	контроль Med (LQ–UQ)
LYM CD3-CD4+, %	0,35 (0,15; 0,8)*	0,5 (0,2; 0,6)	0,1 (0; 0,2)
LYM CTL CD16+, %	18,2 (8,8; 20)*	22,9 (9,4; 24,4)*	29,6 (26,6; 34,7)
MON CD16+, abs $\cdot 10^9$ /л	0,12 (0,09; 0,3)*	0,14 (0,08; 0,15)	0,06 (0,02; 0,08)
LYM CD3+CD4+CD38+–TH, %	28,4 (21; 33,2)*	35,8 (31,9; 46,4)	41,8 (34,5; 50,2)
MON CD4+CD38-, %	10,2 (7,4; 91)*	5,5 (3,4; 48,5)*	97,5 (93,2; 97,5)
MON CD4- CD38+, %	8,6 (5,5; 83,9)*	10,4 (7; 48,4)*	89,4 (85; 5,90)
LYM CD3+CD4+CD45RA+–TH, %	13,4 (10,2; 19,3)*, x	37,9 (22; 388,6)	26,8 (18,9; 33,6)
LYM CD3+CD4+CD45RO+–TH, %	64,8 (57; 73,7)*, x	44,2 (37; 45,3)	47,9 (45,4; 54,6)
LYM CD4+RA+–CD3+, %	11,3 (6,2; 17,1)*, x	24,7 (24,1; 38,7)	25,6 (18,9; 31,8)
LYM CD4+RO+–CD3+, %	49,3 (37,3; 52,9) ^x	24,3 (21,9; 37,3)	37,2 (34,2; 39)
LYM CD71+, %	1,95 (1,55; 3,45)*	1 (1; 1,4)	1,0 (0,7; 1,5)
MON CD18+CD11C+, %	98,3 (97,6; 98,6)	98,2 (97,9; 98,9)	96,7 (95,6; 97,9)
MON CD11C+, %	100 (99,8; 100) ^x	98,9 (98,9; 99,9)	97,3 (96,6; 98,4)

Примечание. 1) * — $p < 0,05$ по отношению к контролю; 2) ^x — $p < 0,05$ при сравнении между группами

В первой группе при сравнении с контролем был выявлен более низкий процент цитотоксиче-

ских лимфоцитов (LYM) CD 16+ ($p = 0,013$). В контрольной группе у пациентов старше 45 лет процент

этой субпопуляции был выше указанной в литературных источниках верхней границы интервала нормальных значений (12–25 %). Также в первой группе было выявлено снижение субпопуляции Т-хелперов с маркером ранней активации CD3 + CD4 + CD38+, гейтированных по Т-хелперам ($p = 0,02$). LYM с поверхностным маркером CD38+ указывают на активный острый иммунный ответ. Снижение этой субпопуляции, гейтированной по LYM Т-хелперам менее, чем в контроле, указывает на нарушение острофазового ответа [20, 21].

В первой подгруппе наблюдалось существенное снижение субпопуляции наивных клеток Т-LYM CD45RA+, гейтированной по LYM Т-хелперам ($p = 0,03$), и такое же значительное увеличение клеток памяти ($p = 0,013$) [20, 21]. Аналогично выглядело распределение LYM CD4+RA+, гейтированных по LYM CD3+, % со снижением наивной субпопуляции ($p = 0,019$). Повышался в первой группе уровень LYM CD71+ с рецепторами к трансферрину ($p = 0,03$).

При этом абсолютное значение моноцитов (MON) CD16+, abs, являющихся показателем активности хронического неспецифического воспалительного процесса [20, 21], было выше контрольных значений ($p = 0,014$). Анализ субфракций MON при сравнении их с контролем также выявил некоторые изменения. В первой группе фракция активированных MON CD4+CD38+ была достоверно ниже контрольных цифр ($p = 0,017$). Отмечалось также снижение в обеих подгруппах MON CD4-CD38+ ($p = 0,03$), что указывает на напряженность острого иммунного ответа. Снижалась в первой группе субфракция MON CD18+CD11C+ с экспрессией поверхностных молекул адгезии ($p = 0,03$).

Таким образом, в первой группе по данным иммунофенотипирования наблюдалась депрессия острофазового ответа с повышением уровня хронического неспецифического воспалительного процесса. Вероятно, низкий уровень NO_x в первой группе при поступлении был обусловлен тахифилаксией на фоне хронического воспаления [14].

Во второй группе отличий от контроля было существенно меньше. Также как и в первой группе имело место снижение процента LYM CD 16+ ($p = 0,05$) и моноцитарных субфракций острого воспалительного ответа MON CD4+CD38+ ($p = 0,03$) и MON CD4-CD38+ ($p = 0,03$), MON CD11C+ ($p = 0,051$).

Между собой группы различались по представленности субпопуляций Т-LYM с маркером CD45RA+: более низким в первой группе уровнем наивных LYM CD3+CD4+CD45RA+–TH, % ($p = 0,018$) и LYM CD4+RA+–CD3+, % ($p = 0,003$) и более высоким — зрелых LYM CD3+CD4+CD45RO+–TH, % ($p = 0,03$) и LYM CD4+RO+–CD3+, % ($p = 0,03$). В первой группе также был выше уровень MON с маркером CD11C+ ($p = 0,045$).

Таким образом, по анализу лейкоцитарных субпопуляций первая группа выглядела более неблагоприятной за счет большей выраженности хронического воспалительного процесса, нарушения формирования специфического иммунного ответа из-за нарушения формирования иммунной памяти.

Учитывая особую значимости прогностического значения выявленных параметров, мы проведен анализ повторных ишемических событий в подгруппах ПНМК (таблица 4).

Таблица 4 — Показатели катамнестического наблюдения пациентов с ПНМК, образованных по данным NO_{x1} групп

Клиническая форма	1-я подгруппа (n = 44/42)		2-я подгруппа (n = 17/15)	
	3 мес.	1 год	3 мес.	1 год
Без повтора	79,5 % (35 чел.)	73,8 % (31 чел.)	82,4 % (14 чел.)	73,3 % (11 чел.)
ПНМК	4,5 % (2 чел.)	4,8 % (2 чел.)	—	—
ИМ	9,1 % (4 чел.)	12 % (5 чел.)	17,6 % (3 чел.)	26,7 % (4 чел.)
Инфаркт миокарда	2,3 % (1 чел.)	2,4 % (1 чел.)	—	—
Смерть	4,5 % (2 чел.)	4,8 % (2 чел.)	—	—

Как следует из приведенных данных таблицы 4, пациенты с благоприятным ишемическим прогнозом распределились в обеих группах равномерно. Осложненный катамнез в первой группе был представлен более широким спектром патологий, включавших как повторные ПНМК (4,5–4,8 %), так и смерть по причине сердечно-сосудистой патологии (4,5–4,8 %). Вторая группа имела более значимый прогноз в отношении возникновения ИМ.

Заключение

Таким образом, разделение группы ПНМК по концентрации NO_{x1} , определяемой непосредственно после возникновения транзиторной ишемии головного мозга, позволило выявить разнородность изучаемой когорты по характеру воспалительных изменений. Учитывая, что в обеих изучаемых группах острое нарушение мозгового кровообращения не получило статуса ИМ, представляются важными различия в физиологиче-

ских параметрах, определяющих различные сано-генетические механизмы.

Группа пациентов с низкой концентрацией NO_{X1} при поступлении характеризовалась проявлениями хронического неспецифического воспалительного процесса и нарушением острофазового ответа. Спустя 10–12 суток отмечалось снижение имеющегося резерва.

Во второй группе с показателями NO_{X1} , изначально превышающими порог 33 мкМ/л, воспалительные изменения характеризовались большей выраженностью острофазового ответа без признаков хронического неспецифического воспаления, что сопровождалось более высоким уровнем ОХ сыворотки крови. Образованные группы не имели четкого различия в прогностическом аспекте в связи с разнонаправленной динамикой параметров СВ и концентрацией NO_{X} за 10–12-дневный период [10], следующий за ПНМК.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011 // S. Koton [et al.] // JAMA. — 2014. — Vol. 312, № 3. — P. 259–268.
2. Interventions for improving modifiable risk factor control in the secondary prevention of stroke / K. E. Lager [et al.] // The Cochrane Database of Systematic Rev. — 2014. — Vol. 2, № 5. — Doi: 10.1002/14651858.CD009103.pub2.
3. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / E. C. Jauch [et al.] // Stroke. — 2013. — Vol. 44, Is. 3. — P. 870–947.
4. Guidelines for the early management of stroke patients / C. Edward [et al.] // Stroke. — 2013. — Vol. 44, № 3. — P. 870–947.
5. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W. N. Kernan [et al.] // Stroke. — 2014. — Vol. 45, Is. 7. — P. 2160–2236.
6. Definition and evaluation of transient ischemic attack / J. D. Easton [et al.] // Stroke. — 2009. — Vol. 40, Is. 6. — P. 2276–2293.
7. Нейропсихологический статус у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения / Н. В. Галиновская [и др.] // Пробл. здоровья и экологии. — 2016. — № 2 (48). — С. 38–42.
8. Nitric oxide and interleukin-6 production in patients with transient cerebral microcirculatory disturbances / M. N. Starodubtseva [et al.] // Amer. J. Clinical Neurology and Neurosurgery. — 2015. — Vol. 1, № 2. — P. 86–91.
9. Parameters of systemic inflammatory response in patients with passing infringements of brain blood circulation / N. V. Halinouskaya [et al.] // British J. Med. and Med. Research. — 2016. — Vol. 15, № 1. — P. 1–10.
10. Прогноз инфаркта мозга у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения в течение года по результатам измерения концентрации нитрит/нитрат ионов в плазме крови / Н. В. Галиновская [и др.] // Медицина. — 2016. — № 4 (95). — С. 16–21.
11. Лихачёв, С. А. Транзиторные ишемические атаки: этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика / С. А. Лихачёв, А. В. Астапенко, Н. Н. Белявский // Мед. новости. — 2003. — № 10. — С. 31–37.
12. Дривотинов, Б. В. Транзиторные ишемические атаки в свете современных нейрорепаративных представлений / Б. В. Дривотинов, Е. Н. Апанель, А. С. Мاستыкин // Нейрогуморальные механизмы регуляции функций в норме и патологии: [сб. науч. ст.] / Белорус. о-во физиологов, Ин-т физиологии НАН Беларуси; науч. ред.: В. Н. Гурин, В. Н. Калюнов, Д. М. Попутников. — Минск, 2007. — С. 305.
13. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischemic attack / P. M. Rothwell [et al.] // Lancet. — 2005. — Vol. 366, № 9479. — P. 29–36.
14. Стародубцева, М. Н. Двойственная роль пероксинитрита в организме / М. Н. Стародубцева // Пробл. здоровья и экологии. — 2004. — № 1. — С. 35–41.
15. Галиновская, Н. В. Параметры антиоксидантного статуса у пациентов с различными формами острых нарушений мозгового кровообращения / Н. В. Галиновская, В. В. Данильченко, Е. Г. Курбан // Новые аспекты в лечении и реабилитации ветеранов и лиц пожилого возраста (Гомель, 26 авг. 2016 г.): материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 75-летию образования учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ»; под общ. ред. О. А. Иванцов. — Гомель, 2016. — С. 21–24.
16. Метаболические нарушения у больных дисциркуляторной энцефалопатией при лечении мексидолом / Н. И. Нечипуренко [и др.] // Вестник фонда фундаментальных исследований. — 2009. — № 3(49). — С. 42–49.
17. Метод оценки риска инфаркта мозга / М. Н. Стародубцева [и др.]. — 2015. — Гомель. — 10 с. № 153 от 11.12.2015.
18. Сирота, Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т. В. Сирота // Вопр. мед. химии. — 1998. — Т. 45, № 3. — С. 263–272.
19. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
20. Состояние иммунной системы у больных с острым инсультом / Н. М. Ребенко [и др.] // Журн. невропатологии и психиатрии. Инсулт. — 2005. — Вып. 14. — С. 46–49.
21. Особенности иммунологического статуса у пациентов с разными формами преходящих нарушений мозгового кровообращения / Н. В. Галиновская [и др.] // Пробл. здоровья и экологии. — 2016. — № 2 (39). — С. 27–33.

Поступила 30.10.2017

УДК 591.11+53.086]:616-092-07

АТОМНО-СИЛОВАЯ МИКРОСКОПИЯ КЛЕТОК КАК МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ ПАТОГЕНЕЗА И ОСНОВА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М. Н. Стародубцева

Гомельский государственный медицинский университет,
Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель

Применение атомно-силовой микроскопии (АСМ) для исследования микро- и наномасштабных участков поверхности клеток позволяет ввести новые клеточные параметры, получить качественно новые представления о причинах и механизмах изменения свойств клеток. Целью работы являлась оценка на примере клеток крови состояния и перспектив АСМ для изучения и разработки новых методов диагностики заболеваний на основе анализа специфики режимов работы АСМ и новых АСМ-данных о свойствах поверхности клеток.

Ключевые слова: атомно-силовая микроскопия, цитоскелет, модуль Юнга, механические свойства клеток, фрактальная размерность, эритроциты, лейкоциты, раковые клетки, патология.

ATOMIC FORCE MICROSCOPY OF CELLS AS A METHOD FOR THE STUDY OF THE PATHOGENESIS AND AS THE BASIS FOR THE DEVELOPMENT OF METHODS OF DISEASE DIAGNOSIS

M. N. Starodubtseva

Gomel State Medical University,
Institute of Radiobiology of NAS of Belarus, Gomel

The application of atomic force microscopy (AFM) for the study of micro- and nanoscale areas of the cell surface allows researchers to introduce new cell parameters and to obtain qualitatively new notions about the causes and mechanisms of changes of the cell properties. The aim of the work was to assess the prospects of AFM of cells using the example of blood cells for the study and development of new methods of disease diagnosis based on the specificity of AFM modes of operation and the recent AFM data on the cell surface properties.

Key words: atomic force microscopy, cytoskeleton, Young's modulus, cell mechanical properties, fractal dimension, erythrocytes, leukocytes, cancerous cells, pathology.

Введение

Атомно-силовая микроскопия (АСМ) является современным методом изучения геометрических и механических свойств поверхности твердых тел, включая различные биообъекты (ткани, клетки, органоиды) на микро- и наноуровнях, а также молекул и их комплексов, включая биомолекулы: белки, нуклеиновые кислоты и др. Со времени разработки АСМ до настоящего времени наблюдается лавинообразный рост публикаций, посвященных ее применению в медико-биологической науке. С помощью АСМ изучают, как правило, не популяции, ансамбли или слои клеток, а отдельные клетки и молекулы. На уровне отдельных клеток выявляют неоднородность структуры и механических свойств их поверхности, общие и специфические черты их ответов на одни и те же стимулы, что открывает новую страницу в понимании патогенеза различных заболеваний.

Изучение с помощью АСМ взаимодействия одних и тех же или различных по природе отдельных клеток между собою, с наночастицами, протяженными субстратами, микроорганизмами углубляет понимание принципов существования различных клеток и клеточных систем, способствует появлению новых перспективных методов диагностики и терапии заболеваний человека.

Цель работы

Оценить на примере клеток крови состояние и перспективы АСМ для изучения и разработки новых методов диагностики заболеваний на основе анализа специфики режимов работы АСМ и новых АСМ-данных о свойствах поверхности клеток.

Принцип и режимы работы АСМ

Атомно-силовая микроскопия относится к методам зондовой микроскопии, к нанотехнике. Принцип получения увеличенного изображения объекта в атомно-силовой микроскопии отличен от принципа, реализуемого в оптическом, электронном и звуковом микроскопах.

Изображение поверхности объекта получается при сканировании поверхности в результате взаимодействия атомов наноразмерного острия зонда-индентора, находящегося на конце длинной консоли (кантилевера), с атомами поверхности объекта. С помощью системы обратной связи при сканировании реализуется режим поддержания определенной величины силы или определенного расстояния между исследуемой поверхностью и рабочей поверхностью зонда. Локальные изменения геометрии поверхности или свойств ее материала вызывают деформацию консоли в вертикальном или горизонтальном (боковом, латеральном) направлениях. Луч лазера отражается от поверхности консоли и попадает в определенную область фотодиодной матрицы. Цифровой сигнал записывается в виде файла, который затем обрабатывается с помощью программ обработки данных. В отличие от световых, электронных и звуковых микроскопов в атомно-силовых микроскопах получают записанное в цифровой форме трехмерное изображение поверхности объекта. Важными преимуществами атомно-силового микроскопа являются его разрешающая способность, сравнимая с разрешающей способностью электронного микроскопа, получение информации не только о геометрии реальной поверхности объекта, но и о ее физических свойствах (механических, электрических и др.), а также возможность работы с более щадящими для биологических образцов методами пробоподготовки и работы с живыми клетками [1–3]. С помощью АСМ можно изучать особенности геометрии и свойств (силу и энергию, необходимые для конформационных перестроек элементов структуры) отдельных макромолекул, а также силы взаимодействия между определенными молекулами, помещенными на поверхность острия АСМ-зонда, и поверхностью клеток [2, 3].

Классически режимы АСМ-сканирования делят на контактный, бесконтактный и полуконтактный (режим обстукивания) в зависимости

от выбранного диапазона Ван-дер-Ваальсовых сил, действующих между поверхностью острия зонда и объекта [1, 3]. Каждый из режимов имеет как преимущества, так и недостатки. Так, контактный режим сканирования характеризуется самой высокой разрешающей способностью и скоростью сканирования, но предполагает, в основном, работу в газовой атмосфере, включая воздух (при этом необходимо учитывать влияние капиллярных сил), или в вакууме. Кроме того, в контактном режиме острие зонда может деформировать поверхность объекта, привести к разрушению исходных структур поверхности, гибели биологических объектов. В бесконтактном режиме сканирования зонд микроскопа не оказывает деформирующего воздействия на поверхность объекта, но результат сканирования сильно зависит от внешних шумов, характеризуется малым разрешением и скоростью сканирования. В полуконтактном режиме сканирования (обстукивание или прерывистый контакт) консоль с зондом раскачивают генератором механических колебаний на ее резонансной частоте (или немного меньше) с амплитудой порядка 10–100 нм, при этом зонд контактирует с поверхностью только в нижних полупериодах гармонических колебаний зонда, а основную часть периода колебаний он не взаимодействует с поверхностью. Этот режим является наиболее универсальным методом исследования биообъектов в связи с минимальным (щадящим) механическим воздействием на объект при сканировании.

По состоянию консоли режимы работы также делят на статические и динамические [1]. Если в консоли возбуждают вынужденные колебания в направлении нормали к исследуемой поверхности, то такой режим называют динамическим, в случае отсутствия колебаний консоли — статическим режимом.

Различают АСМ-сканирование, АСМ-индентирование и смешанный режим АСМ. При АСМ-сканировании получают профили значений исследуемого свойства поверхности (характер изменения высоты неровностей реальной поверхности или механических параметров ее поверхностного слоя) вдоль конкретной линии сканирования (траектории движения зонда) или его трехмерные карты (рельеф) для всего исследуемого участка поверхности. Локальные значения свойств (в основном физико-механических свойств: модулей упругости, сил адгезии, параметров диссипации энергии и др.) получают при индентировании: вертикальном внедрении зонда в поверхностный слой исследуемого образца [3]. Последний режим носит название силовой спектроскопии. При этом острие зонда приближается к образцу, контактирует с его поверхностью и внедряется в нее (локально деформирует поверхност-

ный слой), после чего удаляется от поверхности. В силовой спектроскопии записывают кривые отвода-подвода, позволяющие затем построить кривую «сила-расстояние» и рассчитать с использованием различных моделей взаимодействия твердых тел такие параметры, как модули упругости, силу адгезии, жесткость и др. Есть режимы, совмещающие сканирование и индентирование поверхности. При этом получают карту свойств поверхности (например, карту жесткости или распределения модуля Юнга), проводя отдельные индентирования в каждой точке участка поверхности с определенным разрешением получаемого изображения $N \times N$. После обработки $N \times N$ кривых подвода-отвода создают карты распределения локальных модулей упругости, значений сил адгезии, диссипации энергии и некоторых других параметров поверхности.

Параметры поверхности, оцениваемые с помощью АСМ, их значение для анализа состояния и свойств биообъектов

С помощью АСМ можно оценить с высокой точностью форму и размеры клеток, бактерий, вирусов, клеточных элементов, агрегатов микроорганизмов, а также микро- и наномасштабные параметры структурных элементов клеточной мембраны [3–5]. С появлением высокоскоростной атомно-силовой микроскопии стало возможным визуализировать многие клеточные процессы, которые невозможно было зафиксировать другими методами, кроме АСМ [6].

С одной стороны, в биологии существует набор параметров, характеризующих морфологические свойства клеток. Так как АСМ позволяет получить реально трехмерное изображение объекта, то к традиционным для световой и электронной микроскопии параметрам, таким как диаметр и длина добавились еще и высота клеток, площадь поверхности клеток, объем клеток и производные от вышеупомянутых параметров (степень распластываемости, соотношение площадей или площади и объема и др.) [3–5].

С другой стороны, в промышленности существует стандарт для определения геометрических характеристик поверхности: ИСО 25178-2:2012* «Геометрические характеристики изделий (GPS). Структура поверхности. Ареал. Часть 2. Термины, определения и параметры структуры поверхности» (ISO 25178-2 «Geometrical Product Specifications (GPS) – Surface texture: Profile method – Part 2: Terms, definitions and surface texture parameters»). Стандарт включает несколько десятков параметров, таких как параметры высот, пространственные, гибридные, функции и связанные с ними параметры, фрактальные параметры и некоторые другие. Известны попытки применить этот стандарт для стандартизации оценки параметров клеточных поверхностей с помощью АСМ [7].

Важной характеристикой геометрии поверхности реальных объектов, особенно биообъектов, является фрактальная размерность. Она характеризует самоподобие свойств объекта в разных масштабах измерений и в отличие от топологической размерности, имеющей целочисленные значения (1 для линии, 2 для плоскости, 3 для объема), является дробной. Для поверхности, включая клеточную поверхность, фрактальная размерность может быть больше 2 и меньше 3. Она показывает, насколько полно поверхность заполняет объем (3-мерное пространство). Если поверхность достаточно гладкая, то ее фрактальная размерность будет ближе к 2 в отличие от очень развитой поверхности с многочисленными выступами и впадинами, фрактальная размерность которой будет стремиться к 3. Фрактальная размерность является интегральной характеристикой распределения свойств поверхности клеток. Она зависит от состояния и типа клеток, поэтому может быть использована в качестве маркера патологии клеток. Фрактальная размерность находит широкое применение при анализе состояния клеточной поверхности в связи с расширением использования АСМ в биологии и медицине. Различие поверхностей клеток нормальных тканей и раковых клеток обнаружено в ряде исследований для карт механических

свойств (адгезии и трения), оцененных АСМ-методами [8–9].

На рисунке 1 представлено различие фрактальных размерностей фибробластов и некоторых типов раковых эпителиальных клеток, оцененных по картам механических свойств (латеральных сил) участков поверхности в средней части адгезированных к стеклянным пластинам клеток, что исключает влияние ядра и структур цитоскелета периферии клетки.

Важным достоинством АСМ является то, что с помощью этого метода можно одновременно с геометрическими свойствами, характеризующими реальную поверхность твердого тела, включая клетки, определять также механические свойства поверхностного слоя. С помощью иглы-зонда АСМ «прощупывается» не вся клетка в целом, а только ее часть, ее поверхностный слой, глубина которого зависит от используемого метода АСМ. Поверхностный слой клетки представляет собой слоистый композитный материал, состоящий для большинства клеток человека и животных из гликокаликса, бислоевой липидной мембраны и кортикального цитоплазматического слоя, содержащего цитоскелетные структуры. Структура и состав (белки, липиды) этого слоя определяют ответ поверхности клетки на силовое воздействие острия зонда АСМ [1, 3].

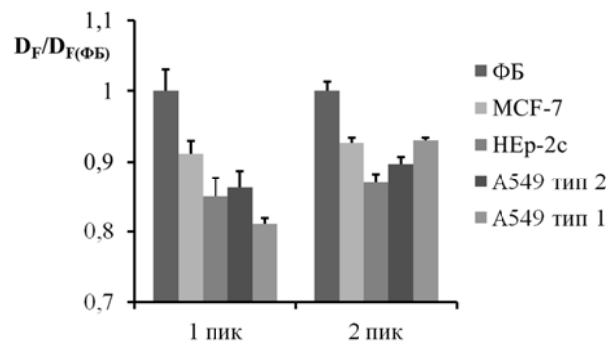


Рисунок 1 — Относительные фрактальные размерности микромасштабных карт механических свойств (карт латеральных сил) поверхности фибробластов (ФБ) и раковых эпителиальных клеток линий (MCF-7, HEp-2c, A549).

Относительная фрактальная размерность $D_F/D_{F(ФБ)}$ вычислена относительно средней фрактальной размерности для выборки образцов фибробластов ($D_{F(ФБ)}$). Фрактальные размерности оценены с помощью метода подсчета кубов и разбиения микромасштабного участка поверхности на 8 прямоугольных участков одинаковой площади для коэффициентов масштабирования поверхности по оси Z: $t = 0,0183$ (1 пик, $D_{F(ФБ)} = 2,27$) и $t = 2,7183$ (2 пик, $D_{F(ФБ)} = 2,32$) [9]. Два типа в популяции клеток A549 представляют собой «фибробластоидный» тип (тип 1) и «эпителиоидный» тип (тип 2) [23].

Данные представлены в виде границ 95 % доверительного интервала ($n = 3-11$)

Ключевую роль в ответе поверхности клеток на механическое воздействие острия зонда играют различные структуры цитоскелета, в основном кортикальных актиновых структур. Система цитоскелета является одной из первых, которая формирует основной ответ клеток на любой внешний и внутренний стимул. Именно определение состояния цитоскелета часто явля-

ется самым интересным и важным для анализа нормы и патологии клеток. Состояние цитоскелета можно охарактеризовать с помощью параметров структуры и состава, а также механических свойств. С помощью силовой спектроскопии можно оценить локальные значения как статических, так и динамических модулей упругости клеточной поверхности. Вещества, включая

окисляющие агенты, образующие многочисленные сшивки белковых макромолекул, способствуют сгущению сети цитоскелета, что отражается в увеличении значений локальных модулей упругости [4]. Вещества, подавляющие образование цитоскелетных структур или способствующие их разрушению, например, цитохалазины, способствуют уменьшению жесткости клеточных поверхностей [4]. При воспалительных и онкологических процессах модуль упругости поверхности клеток, как правило, уменьшается, при старении — увеличивается [3, 4]. Существуют методы картирования с помощью АСМ-значений модуля упругости или жесткости, а также сил адгезии и трения, которые также определяются состоянием кортикального цитоскелета, для поверхности клеток. С помощью различных методик картирования механических свойств клеточной поверхности установлены различные параметры распределения этих свойств в зависимости от состояния цитоскелета, в том числе и определяемое различными типами клеток [1–3, 10, 11].

Состояние и перспективы изучения свойств клеток крови с помощью методов АСМ

Кровь является важнейшей тканью организма, связывающей все его органы и другие ткани, снабжающей их необходимыми для функционирования веществами и уносящей ненужные им продукты, во многом определяющей целостность организма, играющей существенную роль в его гомеостазе, способности противостоять изменениям его состава, структуры, функций и состояния под действием внешних и внутренних факторов. В ее составе и свойствах ее клеток находят отражение также и патологические процессы, протекающие в организме. Естественно, что перспективы использования АСМ в медико-биологической области целесообразно рассмотреть в первую очередь на примере изучения с ее помощью клеток крови. Их легко получить как клинический материал для исследования. В крови, как правило, клетки находятся как отдельные клетки, что является желательным

при микро- и наномасштабных АСМ-исследованиях клеточной поверхности.

В настоящее время с помощью АСМ наиболее исследованы основные клетки крови — эритроциты. Изучены морфологические и механические свойства эритроцитов при различных заболеваниях: врожденных нарушениях структуры и свойств эритроцитов (талассемии, врожденном сфероцитозе, дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, Г6ФДГ), анемиях (железодефицитных анемиях), диабетах, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, муковисцидозе, механической желтухе, гипертонии, кровопотерях, инфаркте, малярии [11–16] (таблица 1). Выявлены изменения механических и геометрических свойств поверхности (карт рельефа) эритроцитов человека при старении организма, у курильщиков, а также работников вредных производств [3]. Эритроциты являются удобной моделью для изучения различных свойств и функций клеток, не связанных с функциями и свойствами клеточного ядра. АСМ-методы позволили изучить структуру и механические свойства цитоскелета и липидных рафтов, а также установить взаимосвязь механических свойств эритроцитов с их метаболическим состоянием [3, 4]. На примере эритроцитов методами АСМ изучено действие на клеточную мембрану факторов различной природы: ионизирующего излучения (альфа-излучения, нейтронного излучения), лазерного и инфракрасного излучения, ионов Zn^{2+} и Ca^{2+} , окисляющих реагентов (глутарового альдегида, пероксинитрита, пероксида водорода, гидропероксидов и др.), различных биохимических агентов (ингибитора Г6ФДГ, цАМФ, протеинкиназы А, гормонов, противосудорожных препаратов и других), температуры [2, 4, 16, 17] (таблица 1). Выявлены существенные изменения микро- и нанорхитектоники поверхности эритроцитов и ее механических свойств в процессе хранения крови, а также при старении эритроцитов [11, 13] (таблица 1). АСМ-методами выявлено присутствие на поверхности эритроцитов рецептора для фибриногена, изучено взаимодействие эритроцитов с квантовыми точками [14].

Таблица 1 — АСМ-параметры поверхности эритроцитов и их изменения при различных патологических состояниях

Причины изменения свойств эритроцитов	АСМ-параметры и их изменение	Источник: автор, год
Жесткость клеточной мембраны, модули упругости, силы адгезии, силы трения скольжения		
Г6ФД-дефицитная анемия	Увеличение модуля Юнга, уширение его распределения (гетерогенность)	Dulinska, 2006
Подавление активности Г6ФД	Увеличение модуля Юнга	Zhang, 2017
Наследственный сфероцитоз	Уширение распределения (гетерогенность) и тенденция к увеличению модуля Юнга	Dulinska, 2006
Талассемия		
Диабет	Увеличение коэффициента жесткости и модуля Юнга (зависит от возраста и скорости индентирования эритроцитов); уширение распределения (гетерогенность) модуля Юнга	Jin, 2010 Chen, 2009 Ciasca, 2015 Стародубцева, 2008

Окончание таблицы 1

Причины изменения свойств эритроцитов	АСМ-параметры и их изменение	Источник: автор, год
Окислительный стресс, вызванный различными веществами	Увеличение модулей упругости (модуля сдвига, модуля Юнга), сил адгезии, сил трения	Sinha, 2015 Стародубцева, 2007, 2008.
Хранение эритроцит-содержащих препаратов крови	Увеличение модуля Юнга и поверхностного потенциала (к 35 суткам)	Ламзин, 2014
Ревматоидный артрит	Увеличение коэффициента жесткости	Olumuyiwa-Akeredolu, 2017
Внебольничная пневмония	Уменьшение модуля Юнга и сил адгезии в разгаре заболевания	Гельдр, 2017
Криоконсервирование под защитой 40% глицерина	Уменьшение сил адгезии	Багаудинов, 2014
Параметры распределения геометрических и механических свойств на нано- и микроуровнях		
Наследственный сфероцитоз	Уменьшение шероховатости топографии	Ying, 2016 Girasole, 2007
Диабет	Уменьшение шероховатости топографии; Уширение распределения фрактальной размерности карт механических свойств	Bygs, 2013 Стародубцева, 2008
Г6ФД-дефицитная анемия	Увеличение шероховатости топографии	Dulinska, 2006 Fang, 2015, 2017 Tang, 2015
Г6ФД-дефицит	Увеличение шероховатости топографии	Fang, 2015, 2017 Tang, 2015
Талассемия	Увеличение шероховатости топографии	Makherjee, 2014
Железодефицитная анемия	Увеличение шероховатости топографии	Zhang, 2012
Уменьшение активности Г6ФД, концентрации GSH и MDA	Увеличение шероховатости топографии	Ghosh, 2017
Действие гормонов стресса	Увеличение шероховатости топографии	Makrushnikov, 2015
Тяжелая сочетанная травма	Увеличение высот неоднородностей поверхности с размерами 600–1000 нм в 9 раз, 70–300 нм — в 1,5 раз и 20–60 нм — в 3 раза	Мороз, 2013
Хранение эритроцитарной массы	Уменьшение высот неоднородностей поверхности с размерами 600–1000 нм к 25 суткам, 400–600 нм — к 19 суткам и 120–200 нм — к 7 суткам хранения	Козлова, 2015
Хранение эритроцитарной массы	Увеличение шероховатости карт механических свойств до 20 суток и существенное уменьшение после 20 суток хранения	Стародубцева, 2015
Действие ионов цинка и фуросемида	Увеличение высот неоднородностей поверхности с разными размерами в зависимости от концентрации реагента	Мороз, 2014 Козлова, 2013
Гипертензия, облучение нейтронами	Изменение комплекса статистических и мультифрактальных параметров топографического изображения поверхности клетки	Talu, 2015
Окислительный стресс, вызванный пероксинитритом	Гетерогенность свойств; изменение фрактальной размерности карт механических свойств	Стародубцева, 2007
Цирроз печени	Уменьшение шероховатости карт механических свойств, увеличение фрактальной размерности карт	Стародубцева, 2015
Инфекционные заболевания верхних дыхательных путей	Гетерогенность механических свойств; уменьшение шероховатости карт механических свойств у сфероцитов	Стародубцева, 2015

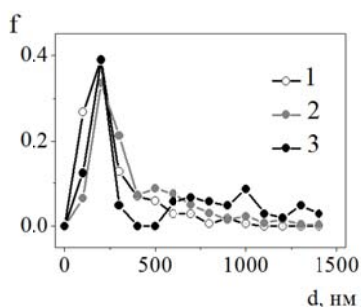
Изменения геометрических и механических свойств эритроцитов при различных воздействиях и состояниях организма определяются в основном реорганизацией цитоскелета, представляющего собой двумерную актин-

спектриновую сеть, находящуюся в контакте с плазматической мембраной и связанную с ней через определенные белки. Увеличение степени поперечных сшивок между цитоскелетными белками и уменьшение размеров ячеек ак-

тин-спектриновой сети приводит к увеличению модуля Юнга и жесткости поверхности эритроцитов [3, 4]. Эти процессы имеют место при выраженном окислительном модифицировании структуры цитоскелета: при действии окисляющих агентов в высоких концентрациях, при старении организма, при длительном хранении крови [3, 4, 11, 13]. Окисляющие агенты в малой концентрации могут приводить к деструкции биомакромолекул и структур цитоскелета, что выражается в уменьшении мо-

дуля Юнга и жесткости поверхности эритроцитов, наблюдаемое, например, при инфекционных заболеваниях [4, 18].

С помощью АСМ изучено взаимодействие различных соединений с поверхностью лейкоцитов, а также лейкоцитов с эндотелиальными клетками [19]. Были выявлены изменения структуры микромасштабных участков поверхности нейтрофилов при их активации окисляющим агентом (пероксинитритом) и контактом со стеклянной пластиной (рисунок 2) [4].



Под-тип	D/h	Размер мелких гранул, нм	Размер крупных гранул, нм	R ²
1	3,4 ± 0,6	168,7 ± 72,2	-	0,95
2	10,3 ± 1,5	239,9 ± 32,4	556,0 ± 170,1	0,99
3	26,6 ± 1,0	168,5 ± 37,6	939,3 ± 630,0	0,97

Рисунок 2 — АСМ-анализ размеров гранул на поверхности активированных пероксинитритом нейтрофилов.

Примечание. Полигоны частот для диаметров гранул на поверхности нейтрофилов, представленные на рисунке, были аппроксимированы одним или двумя пиками Лоренца (R² — коэффициент смешанной корреляции). Данные в таблице представлены как середина и полуширина пика Лоренца

Активированные нейтрофилы были разделены по степени их расплывания на стеклянной пластине на три подтипа: клетки со значением отношения диаметра к ее высоте $D/h < 6,5$ отнесены к первому, $6,5 < D/h < 16-18$ — второму, а $D/h > 18$ — третьему подтипу. Для поверхности клеток первого подтипа характерны мелкие гранулы диаметром до 500 нм и высотой до 50 нм. Структурные элементы поверхности с размерами 200 нм и меньше могут быть отнесены как к гранулам (желатинозным и специфическим) нейтрофилов, так и к ячейкам кортикального актинового цитоскелета нейтрофилов. Более крупные структурные элементы, появляющиеся на поверхности нейтрофилов второго и третьего типов, могут быть соотнесены либо с азурофильными гранулами нейтрофилов, либо с вакуолями и микропузырьками-микрочастицами, образующимися в результате активации нейтрофилов.

АСМ нашла применение и в области изучения тромбоза [20]. Были изучены как структурные и механические свойства тромбоцитов в норме при их активации и при патологических состояниях организма, так и структурные и механические свойства и влияющие на них факторы для отдельных белков — участников процесса свертывания крови.

Другими перспективными направлениями использования АСМ для медико-биологических

целей являются: изучение свойств раковых клеток и тканей при различных стадиях онкогенеза, влияния факторов разной природы на эти свойства; изучение структуры и физических свойств бактерий и вирусов; изучение свойств и особенностей взаимодействия клеток с наночастицами (содержащими серебро, золото, кадмий и др.), полимерными наночастицами (дендримерами) с целью разработки новых методов диагностики и терапии заболеваний; изучение свойств микро- и нановезикул, механизма их образования из клеток и взаимодействия с клетками организма для использования этих везикул в диагностики ряда заболеваний; взаимодействия клеток; изучение агрегатов макромолекул (например, белков) для углубления понимания патогенеза заболеваний; изучение механизмов взаимодействия «клетка-клетка», «клетка-микроорганизм», «клетка-субстрат».

Заключение

За последние годы применение атомно-силовой микроскопии для исследования свойств клеток позволило получить принципиально новые знания об изменении их свойств как на уровне целых клеток, так и микро- и наномасштабных участков их поверхности на основе введения новых для медико-биологической области параметров. С ее помощью изучены многие аспекты геометрии (шероховатости) реальной поверхности и механиче-

ские свойства поверхностного слоя, включая параметры их карт, клеток в норме и при патологиях. АСМ-параметры клеточной поверхности позволяют разрабатывать новые критерии для оценки механических свойств клеток, включая клетки крови, как в норме, так и при патологиях. Перспективной интегральной характеристикой распределения свойств клеточной поверхности является фрактальная размерность. Актуально дальнейшее развитие методик, использующих эти новые оцененные на микро- и наноуровнях параметры для характеристики состояния клеток, позволяющих улучшить диагностику патологии организма. Важным является то, что эти методы диагностики патологии организма на клеточном уровне основаны на оценке механических свойств клеточной поверхности, что принципиально отличается от используемых сегодня повсеместно биохимических методов и традиционных методов световой и электронной микроскопии. В связи с простотой принципа атомно-силовой микроскопии и возможностью работы в физиологических для клеток условиях актуальным является внедрение методов АСМ в практическую медицину и создание специализированных для клиник моделей АСМ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Кузнецова, Т. Г. Методологические проблемы изучения наномеханических свойств живых клеток / Т. Г. Кузнецова, М. Н. Стародубцева, Н. И. Егоренков // Проблемы здоровья и экологии. — 2007. — № 3. — С. 103–111.
- Yeow, N. Atomic force microscopy: From red blood cells to immunohaematology / N. Yeow, R. F. Tabor, G. Garnier // Adv. Colloid. Interface Sci. — 2017. — pii: S0001-8686(17)30076-3. doi: 10.1016/j.cis.2017.05.011.
- Morton K. C. Atomic force microscopy-based bioanalysis for the study of disease / K. C. Morton, L. A. Baker // Anal. Methods. — 2014. — Vol. 6. — P. 4932–4955.
- Стародубцева, М. Н. Пероксинитрит в патологии и физиологии клеток крови / М. Н. Стародубцева. — М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2011. — 200 с.
- Никитина, И. А. Поверхностная архитектура и состояние цитоскелета тимоцитов крыс разного возраста при действии пероксинитрита / И. А. Никитина, М. Н. Стародубцева, А. И. Грицук // Успехи геронтол. — 2011. — Т. 24. № 2. — С. 227–233.
- High-speed atomic force microscopy imaging of live mammalian cells. / M. Shibata [et al.] // Biophys. Physicobiol. — 2017. — Vol. 14. — P. 127–135.
- Multifractal characterization of morphology of human red blood cells membrane skeleton / Ş. Țălu [et al.] // J. Microsc. — 2016. — Vol. 262(1). — P. 59–72.
- Fractal properties of cell surface structures: A view from AFM / A. Bitler, R. S. Dover, Y. Shai // Semin. Cell Dev. Biol. — 2017. — pii: S1084-9521(17)30017-4. doi:10.1016/j.semedb.2017.07.034.
- Starodubtseva, M. N. Novel fractal characteristic of atomic force microscopy images / M. N. Starodubtseva, I. E. Starodubtsev, E. G. Starodubtsev // Micron. — 2017. — Vol. 96. — P. 96–102.
- Starodubtseva, M. N. Mechanical properties of cells and ageing / M. N. Starodubtseva // Ageing Res. Rev. — 2011. — Vol. 10, № 1. — P. 16–25.
- АСМ-диагностика патологии эритроцитов на основе физико-механического образа клеточной поверхности / М. Н. Стародубцева [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2015. — № 2. — С. 99–104.
- Mapping viscoelastic properties of healthy and pathological red blood cells at the nanoscale level / G. Ciasca [et al.] // Nanoscale. — 2015. — Vol. 7(40). — P. 17030–17037.
- Disorders in the morphology and nanostructure of erythrocyte membranes after long-term storage of erythrocyte suspension: atomic force microscopy study / V. V. Moroz [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. — 2015. — Vol. 159(3). — P. 406–410.
- Interactions of quantum dots with donor blood erythrocytes in vitro // S. N. Pleskova [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. — 2014. — Vol. 156(3). — P. 384–388.
- Структурно-механические свойства мембран эритроцитов у больных сахарным диабетом 2-го типа / М. Н. Стародубцева [и др.] // Бюл. exper. биол. мед. — 2008. — Т. 145, № 1. — С. 106–110.
- Стародубцева, М. Н. Механические свойства эритроцитарных мембран при действии пероксинитрита / М. Н. Стародубцева, Т. Г. Кузнецова, С. Н. Черенкевич // Бюл. exper. биол. и мед. — 2007. — Т. 143, № 2. — С. 227–230.
- Starodubtseva, M. N. Thermo-mechanical properties of the cell surface assessed by atomic force microscopy / M. N. Starodubtseva, N. I. Yegorenkov, I. A. Nikitina // Micron. — 2012. — Vol. 43, № 12. — P. 1232–1238.
- Ультраструктурные характеристики эритроцитов при внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста / Б. И. Гельдер [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2017. — Т. 338. — С. 40–47.
- Atomic force microscopy measurement of leukocyte-endothelial interaction / X. Zhang [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2004. — Vol. 286(1). — P. H359–H367.
- The melding of nanomedicine in thrombosis imaging and treatment: a review. / V. Karagkiozaki [et al.] // Future Sci. OA. — 2016. — Vol. 2(2). — P. FSO113.
- Roughness of the plasma membrane as an independent morphological parameter to study RBCs: A quantitative atomic force microscopy investigation / M. Girasole [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta. — 2007. — Vol. 1768. — P. 1268–1276.
- Nano-scale surface characterization of human erythrocytes by atomic force microscopy: A critical review / R. Mukherjee [et al.] // IEEE Trans Nanobioscience. — 2015. — Vol. 14(6). — P. 625–633.
- Геометрические и физико-механические параметры фибробластов и раковых клеток человека линий A549 и HEP-2c, оцененные с помощью атомно-силовой микроскопии / М. Н. Стародубцева [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2016. — № 1. — С. 60–66.

Поступила 31.10.2017

УДК 617:615.468.6]:615.281

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ШОВНОГО МАТЕРИАЛА

А. С. Князюк¹, Д. Н. Бонцевич¹, Н. И. Шевченко²

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

Цель: провести сравнительную оценку выраженности и продолжительности антибактериального действия монофиламентных полипропиленовых нитей и полифиламентных нитей из полигликолевой кислоты, модифицированных антибиотик-содержащим покрытием.

Материалы и методы. Исследована исходная антибактериальная активность образцов нитей, содержащих антибактериальный препарат из группы фторхинолонов в отношении *E. coli* и *P. aeruginosa* и её ди-

намика после вымачивания нитей в изотоническом растворе натрия хлорида в течение 18 суток при ежедневной смене раствора. Проведён сравнительный анализ с другими антибактериальными нитями.

Результаты. Новый биологически активный хирургический шовный материал на основе полипропилена и полигликолевой кислоты, модифицированный фторхинолон-содержащим покрытием, обладает повышенной и пролонгированной антибактериальной активностью в отношении *E. coli*, *P. aeruginosa*.

Заключение. Новый биологически активный хирургический шовный материал продемонстрировал большую эффективность по сравнению с некоторыми известными антибактериальными нитями.

Ключевые слова: шовный материал, антибактериальные свойства, левофлоксацин, ципрофлоксацин.

THE COMPARATIVE DESCRIPTION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE SURGICAL SUTURE MATERIAL

A. S. Kniaziuk¹, D. N. Bontsevich¹, N. I. Shevchenko²

¹Gomel State Medical University,

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

Objective: to carry out the comparative assessment of the intensity and duration of the antibacterial effect of monofilament polypropylene and polyfilament threads made of polyglycolic acid modified with antibiotic-containing coating.

Material and methods. The antibacterial activity of thread samples containing an antibacterial preparation from the group of fluoroquinolones against *E. coli* and *P. aeruginosa* and its dynamics after soaking the threads in isotonic sodium chloride solution for 18 days with a daily change of the solution were studied. The comparative analysis of other antibacterial threads was carried out.

Results. The new biologically active surgical suture material based on polypropylene and polyglycolic acid modified with fluoroquinolone-containing coating has a pronounced and prolonged antibacterial activity against *E. coli*, *P. aeruginosa*.

Conclusion. The new biologically active surgical suture has proved to be more effective than some known antibacterial threads.

Key words: suture material, antibacterial properties, levofloxacin, ciprofloxacin.

Введение

Развитие инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) значительно утяжеляет течение раневого процесса и ухудшает косметические результаты заживления раны [1, 2]. ИОХВ — это нозокомиальные инфекции, возникающие в течение 30 дней после любого вида оперативного вмешательства или в течение одного года, если был использован имплантат [1–5]. Они составляют 14–38 % от всей нозокомиальной инфекции [3, 5, 6]. Множество исследователей установили, что увеличение сроков пребывания пациента в стационаре (на 7–10 дней) и рост стоимости стационарного лечения (на 2–3 тыс. долларов США) связано с возникновением ИОХВ [3, 6].

В связи с этим профилактика раневой инфекции является одной из важнейших и сложных задач хирургии, вариантом решения которой является местное применение антимикробных препаратов во время операции [3–5, 7–10].

Применение в медицинской практике шовного материала с местным антибактериальным воздействием на ткани обеспечивает длительное поддержание антимикробного эффекта в зоне хирургического вмешательства, значительно снижает частоту послеоперационных раневых инфекций и ускоряет выздоровление пациентов, что уменьшает финансовые затраты на лечение [3, 6, 7–10].

В хирургической практике нашли применения немногие из них. Используются разработанные во Всероссийском научно-исследовательском и испытательном институте медицинской техники биологически активные хирургические шовные материалы на основе капрона с покрытием, содержащим различные антисептики и антибактериальные препараты. К таким нитям относятся «Капрогент», содержащий в качестве антибактериального компонента гентамицин, «Капроаг» — капроновая нить с покрытием, содержащим 6 % хлоргексидина биглюконата [7, 8].

В г. Уфе в научно-производственном объединении «Башбиомед» совместно с кафедрой госпитальной хирургии Башкирского государственного медицинского университета создан, апробирован и широко применяется шовный материал «Абактолат». Он производится путем импрегнации традиционного шовного материала (капрона, шелка, лавсана) насыщенным спиртовым раствором эритромицина и закреплением антибиотика в структуре нити оболочкой из биосовместимого биодеструктурируемого полимера, обладающего собственным противомикробным действием. Постепенная деструкция покрытия после имплантации в ткани обеспечивает антибактериальную активность до 11–12 суток. Данная антибактериальная хирургическая нить нашла широкое применение

в кардиохирургии и позволила минимизировать число ИОХВ [9].

Клиническую значимость имеют нити «Никант» (полиамидная нить с доксициклином), «Тверан» (полиамидная нить, покрытая оболочкой из хитозана, содержащего цiproфлоксацин и германий-содержащее органическое соединение). Данные нити были разработаны учеными Всероссийского научно-исследовательского института синтетического волокна и Тверской государственной медицинской академии. Отмечен положительный результат применения этих нитей в качестве имплантационной антибиотикопрофилактики у пациентов с неотложной абдоминальной хирургической патологией [10].

Обращает на себя внимание тот факт, что в подавляющем большинстве случаев в качестве основы для модификации были использованы полифиламентные плетёные, и даже кручёные полиамидные нити, обладающие большей реактогенностью, травматичностью и фитильностью по сравнению с другими синтетическими нитями, тем самым усиливая асептическое воспаление в области имплантации шовной лигатуры и создавая условия для её инфицирования. Также использованные антибиотики (доксициклин, эритромицин, гентамицин) являются лекарственными препаратами со значительной историей использования, обладающие низкой активностью из-за высокой антибиотикорезистентности микроорганизмов [6].

Наиболее широко изучены и применяются в хирургической практике нити с антисептическим покрытием «Vicryl Plus». В качестве основы взята нить «Vicryl» (на основе полиглактина 910), в качестве антимикробного агента — триклозан (5-хлор-2-(2,4-дихлорофеноксифенол). Препарат обладает антимикробными свойствами в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, но по отношению к *P. aeruginosa* его эффект недостаточный [3, 11].

Некоторые авторы [12, 13] считают, что наиболее подходящими свойствами для производства антибактериальных имплантатов обладают фторхинолоны, аминогликозиды. Они стабильны при температуре тела, растворяются в воде, активны в отношении большинства предполагаемых возбудителей инфекций, имеют малую вероятность аллергических реакций. Однако иммобилизация биологически активных веществ на поверхности шовного материала весьма затруднительна. Непрерывное совершенствование хирургической техники, стремление оказать помощь максимально большому количеству пациентов, невзирая на тяжесть сопутствующей патологии, нарастающую резистентность бактерий к применяемым антибактериальным препаратам, требует про-

должения разработки новых хирургических нитей и изучения их свойств [3, 7–10, 14].

Цель исследования

Провести сравнительную оценку выраженности и продолжительности антибактериального действия монофиламентных полипропиленовых нитей и полифиламентных нитей из полигликолевой кислоты, модифицированных антибиотик-содержащим покрытием.

Материалы и методы

Новый биологически активный хирургический шовный материал получали по оригинальной методике [15], используя в качестве основы для модификации монофиламентные хирургические нити из полипропилена «даклон» фирмы «Футберг» (ПП) и плетёные нити из полигликолевой кислоты «ПГА полигликолид» фирмы «Футберг» (ПГК) условного номера 2/0: 3 метрического размера (диаметр 0,3–0,349 мм). Данные нити в своем первоначальном виде являлись контролем (ПП, ПГК). Экспериментальными нитями были их аналоги, модифицированные с помощью метода радиационной прививочной полимеризации акриловой кислоты с последующей иммобилизацией на их поверхности антибактериального препарата из группы фторхинолонов. В качестве антибактериальных препаратов использовали цiproфлоксацин и левофлоксацин (ПП + левофлоксацин, ПП + цiproфлоксацин, ПГК + левофлоксацин, ПГК + цiproфлоксацин). Стерилизацию нитей проводили в газовой камере окисью этилена. Для сравнения использовали нерассасывающиеся полиамидные полифиламентные антибактериальные нити, представленные на российском рынке: «Капрогент» фирмы «Линтекс», «Тверан-ХЦ-Ккр» и «Никант», произведённые во Всероссийском научно-исследовательском институте синтетического волокна г. Твери, и нити из ПГК — «Викрил Плюс» фирмы Ethicon.

С целью изучения антибактериального эффекта нити подвергали бактериологическому исследованию. В качестве тест-культур использовали музейные штаммы *Escherichia coli* ATCC (*American Type Culture Collection*) 25922 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. С помощью денситометра Bio Merieux (Франция) приготавливали суспензию бактерий плотностью 0,5 по Мак-Фарланду (*McFarland*) $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл, с последующим разведением до концентрации $1,5 \times 10^9$ КОЕ/мл. Тест-культуру микроорганизмов высевали в виде газона на плотную питательную среду Мюллер-Хинтон в чашках Петри, на которую затем помещали по 2 см исследуемых образцов нитей. Проводили инкубацию в термостате при температуре 37 °С в течение 18 ч. Выраженность антибактериальной активности оценивали по размеру

(в миллиметрах) зоны задержки роста культуры микроорганизмов вокруг образцов нитей на уровне их середины.

Для определения продолжительности антибактериального действия нитей проводили следующее испытание: 20 см каждой нити погружали в 20 мл модельного раствора (изотонический раствор хлорида натрия) на 18 суток при температуре 37 °С с ежедневной сменой раствора. С целью изучения антибактериальной активности нити подвергали ежедневному бактериологическому исследованию. Для получения одной экспериментальной точки проводили 15 исследований.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием программного обеспечения «Statistica», 6.0. Нормальность распределения признаков определялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что числовые параметры подчинялись закону нормального распределения, данные были представлены в формате M (среднее) $\pm m$ (ошибка среднего), сравнительный анализ между группами проводился с ис-

пользованием t -критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования исходная антибактериальная активность в отношении музейного штамма *Escherichia coli* на твердой питательной среде проявлялась для модифицированных нитей на основе полигликолевой кислоты, содержащих левофлоксацин в размере $41,6 \pm 0,36$ мм вокруг нитей, а содержащих ципрофлоксацин — $33,1 \pm 0,47$ мм. Исходная антибактериальная активность для модифицированных нитей на основе полипропилена, содержащих левофлоксацин составляла $28,2 \pm 0,37$ мм вокруг образцов нитей, а содержащих ципрофлоксацин $18,2 \pm 0,29$ мм, что сопоставимо с антибактериальной активностью других антибактериальных нитей (никант, твэран, капрогент, викрил плюс). Данные таблицы 1 свидетельствуют о значимом ($p < 0,05$) отличии величины антибактериальной активности модифицированных нитей в отношении музейного штамма *Escherichia coli* ATCC 25922 от нитей прототипов (ПГК и ПП).

Таблица 1 — Результаты исследования антибактериальных свойств нитей в отношении музейного штамма *Escherichia coli* ATCC 25922

Нити	Зона задержки роста, мм ($M \pm m$)							
	Исходное	Длительность наблюдения, сутки						
		1	3	5	7	10	15	18
ПГК + левофлоксацин	$41,6 \pm 0,36$	$40,1 \pm 0,38$	$35,3 \pm 0,36$	$35,4 \pm 0,48$	$35,1 \pm 0,4$	$30,2 \pm 0,59$	$12,1 \pm 0,35$	$2,0 \pm 0,25$
ПГК + ципрофлоксацин	$33,1 \pm 0,47$	$21,3 \pm 0,37$	$33,6 \pm 0,4$	$36,3 \pm 0,43$	$40,1 \pm 0,52$	$29,8 \pm 0,34$	$10,2 \pm 0,44$	$2,5 \pm 0,34$
ПГК (контроль)	0	0	0	0	0	0	0	0
ПП + левофлоксацин	$28,2 \pm 0,37$	$29,3 \pm 0,29$	$31,2 \pm 0,37$	$30,1 \pm 0,43$	$29,7 \pm 0,42$	$29,4 \pm 0,54$	$7,6 \pm 0,32$	$2,3 \pm 0,34$
ПП + ципрофлоксацин	$18,2 \pm 0,29$	$17,6 \pm 0,32$	$28,8 \pm 0,44$	$27,9 \pm 0,31$	$28 \pm 0,43$	$27,5 \pm 0,52$	$5,1 \pm 0,43$	0
ПП (контроль)	0	0	0	0	0	0	0	0
Никант	$17,8 \pm 0,27$	$15,2 \pm 0,35$	$12,6 \pm 0,41$	$10,3 \pm 0,47$	$7,1 \pm 0,29$	$1,2 \pm 0,27$	0	0
Твэран-ХЦ-Ккр	$26,9 \pm 0,29$	$25,7 \pm 0,47$	$22,5 \pm 0,48$	$16,4 \pm 0,33$	$12,5 \pm 0,44$	$6,2 \pm 0,3$	0	0
Капрогент	$21,3 \pm 0,45$	$22,2 \pm 0,38$	$17,4 \pm 0,3$	$12,2 \pm 0,44$	$9,3 \pm 0,39$	$4,1 \pm 0,28$	0	0
Викрил Плюс	$16,2 \pm 0,38$	$14,5 \pm 0,53$	$10,4 \pm 0,43$	$6,2 \pm 0,39$	$2,1 \pm 0,36$	0	0	0

Химическая связь модифицированных нитей с антибактериальными препаратами из группы фторхинолонов характеризуется значительной прочностью, чем и объясняется длительное сохранение антибактериальной активности данных нитей — до 18 суток. Увеличение зоны задержки роста на 3-7-е сутки связано с особенностями ионообменных свойств модифицированного шовного материала. Выдерживание образцов модифицированных нитей в модельной среде в проточном режиме приводила к постепенному снижению антибактериальной активности в отношении *Escherichia coli* до нуля к 18 суткам.

Результаты исследования антибактериальной активности нитей в отношении музейного штамма *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 представлены в таблице 2.

По результатам исследования исходная антибактериальная активность в отношении музейного штамма *Pseudomonas aeruginosa* на твердой питательной среде проявлялась для модифицированных нитей на основе полигликолевой кислоты, содержащих левофлоксацин в размере $25,3 \pm 0,5$ мм вокруг нитей, а содержащих ципрофлоксацин — $23,2 \pm 0,32$ мм. Исходная антибактериальная активность для модифицированных нитей на основе полипропи-

лена, содержащих левофлоксацин, составляла $23,2 \pm 0,31$ мм вокруг образцов нитей, а содержащих ципрофлоксацин — $20,1 \pm 0,39$ мм. Данные таблицы 2 свидетельствуют о значимом ($p < 0,05$) отличии величины антибактериальной активности модифицированных нитей в отношении музейного штамма *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 от нитей прототипов (ПГК и ПП).

Выдерживание образцов нитей в модельной среде в проточном режиме приводила к постепенному снижению антибактериальной активности до нуля (на 15–18-е сутки), что позитивно отличает модифицированные нити от нитей «Тверан-ХЦ-Ккр» и «Капрогент», теряющих свои антибактериальные свойства к *Pseudomonas aeruginosa* уже на 7–10-е сутки эксперимента.

Таблица 2 — Результаты исследования антибактериальных свойств нитей в отношении музейного штамма *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

Нити	Зона задержки роста, мм (M±m)							
	Исходное	длительность наблюдения, сутки						
		1	3	5	7	10	15	18
ПГК + левофлоксацин	$25,3 \pm 0,5$	$22,2 \pm 0,41$	$23,6 \pm 0,49$	$22,7 \pm 0,37$	$23,1 \pm 0,36$	$12,2 \pm 0,45$	$6,1 \pm 0,36$	0
ПГК + ципрофлоксацин	$23,2 \pm 0,32$	$20,3 \pm 0,51$	$22,3 \pm 0,48$	$21,2 \pm 0,34$	$19,1 \pm 0,39$	$10,6 \pm 0,36$	$2,1 \pm 0,25$	0
ПГК (контроль)	0	0	0	0	0	0	0	0
ПП + левофлоксацин	$23,2 \pm 0,31$	$22,3 \pm 0,4$	$19,1 \pm 0,45$	$18,3 \pm 0,41$	$10,3 \pm 0,33$	$4,3 \pm 0,31$	$1,3 \pm 0,3$	0
ПП + ципрофлоксацин	$20,1 \pm 0,39$	$19,2 \pm 0,45$	$18,8 \pm 0,39$	$17,2 \pm 0,29$	$7,3 \pm 0,36$	$2,2 \pm 0,31$	0	0
ПП (контроль)	0	0	0	0	0	0	0	0
Никант	0	0	0	0	0	0	0	0
Тверан-ХЦ-Ккр	$23,9 \pm 0,63$	$19,8 \pm 0,52$	$15,2 \pm 0,39$	$11,1 \pm 0,42$	$4,3 \pm 0,29$	0	0	0
Капрогент	$11,3 \pm 0,34$	$9,8 \pm 0,44$	$5,2 \pm 0,34$	$2,4 \pm 0,36$	0	0	0	0
Викрил Плюс	0	0	0	0	0	0	0	0

Обращает на себя внимание отсутствие антибактериальной активности в отношении *Pseudomonas aeruginosa* у нитей «Никант» и «Викрил Плюс», что обусловлено наличием у данного микроорганизма природной устойчивости к содержащимся в составе их покрытия антибактериальным компонентам — доксициклину и триклозану соответственно [6].

Заключение

Новый биологически активный хирургический шовный материал на основе полипропилена и полигликолевой кислоты, модифицированный фторхинолон-содержащим покрытием, обладает выраженным (до 41,6 мм) и пролонгированным (до 18 суток) антибактериальным эффектом в отношении *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, продемонстрировал достоверно ($p < 0,05$) большую эффективность по сравнению с некоторыми известными антибактериальными нитями. Область применения нового антибактериального шовного материала могут являться хирургические вмешательства на органах и тканях в условиях повышенной бактериальной контаминации либо при наличии опасности вторичного инфицирования раны. Целесообразно применение данных нитей в условия политравмы, в экстренной хирургии. Возможно применение при любых операциях с целью профилактики инфекций области хирургического вмешательства.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские Национальные Рекомендации / С. Ф. Багненко [и др.]. — М., 2009. — 89 с.
2. Абаев, Ю. К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю. К. Абаев. — Ростов н/Д: Феникс, 2006. — 427 с.

3. Голуб, А. В. Новые возможности профилактики инфекций области хирургического вмешательства / А. В. Голуб // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2011. — Т. 13, № 1. — С. 56–66.

4. Ефименко, Н. А. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика: монография / Н. А. Ефименко, И. А. Гучев, С. В. Сидоренко. — Смоленск, 2004. — 296 с.

5. Профилактика инфекций в области хирургического вмешательства: руководство НИСПАС / А. Д. Манграм [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 74–101.

6. Гостищев, В. К. Нить Плюс Игла. Шовный материал в общехирургической практике: рук-во для врачей / В. К. Гостищев, М. А. Евсеев. — М.: АМА-ПРЕСС, 2012. — 188 с.

7. Капромед — антибактериальный шовный материал / А. В. Воленко [и др.] // Медицинская техника. — 1994. — № 2. — С. 32–34.

8. Краснополяский, В. И. Опыт применения новых синтетических рассасывающихся шовных нитей «Капроаг» в акушерстве и гинекологии / В. И. Краснополяский, Р. И. Швеи, Л. С. Мареева // Медицинская техника. — 1994. — № 3. — С. 38–40.

9. Способ получения псевдомонофильного хирургического шовного материала с антимикробным действием: пат. Рос. Федерация: 2125469 / В. В. Плечев, П. Г. Корнилаев. — заявл. 24.11.1997; опубл.: 27.01.1999.

10. О новом классе биологически активных хирургических шовных материалов и перспективах использования их в целях профилактики послеоперационных инфекционных осложнений / Е. М. Мохов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2003. — Т. 5, Прил. 1. — С. 26.

11. Голуб, А. В. Антибактериальная профилактика в абдоминальной хирургии: принципы и тенденции / А. В. Голуб, А. П. Москалев, Р. С. Козлов // Фарматека. — 2008. — № 16(170). — С. 38–42.

12. Привольнев, В. В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани / В. В. Привольнев, А. В. Родин, Е. В. Каракулина // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. — 2012. — Т. 14, № 2. — С. 118–131.

13. Жуковский, В. А. Проблемы и перспективы разработки и производства хирургических шовных материалов / В. А. Жуковский // Химические волокна. — 2008. — № 3. — С. 31–38.

14. Soundrapandian, C. Organic-inorganic composites for bone drug delivery / C. Soundrapandian, B. Sa, S. Datta // AAPS PharmSciTech. — 2009. — № 10. — P. 1158–1171.

15. Хирургический шовный материал: пат. 18437 Респ. Беларусь; МПК А61L17/12 (2006) / А. С. Князюк [и др.]; дата публ.: 30.08.2014.

Поступила 15.11.2017

ОЛЕГ АНАТОЛЬЕВИЧ ГОЛУБЕВ (1966–2007)

УДК 616-091:61(091)Голубев

ОЛЕГ АНАТОЛЬЕВИЧ ГОЛУБЕВ (1966–2007)

В 2007 году безвременно ушел из жизни Олег Анатольевич Голубев — профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины УО «Гомельский государственный медицинский университет».



О. А. Голубев родился 4 мая 1966 года в Смоленске. В 1989 году закончил лечебный факультет Смоленского государственного медицинского института. Работал в должности врача-патологоанатома, а затем заведующего отделением общей патологии № 2 Смоленского областного патологоанатомического бюро. В 1991 году поступил в очную аспирантуру при кафедре патологической анатомии СГМИ, которую досрочно окончил в 1993 году. В этом же году успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Особенности взаимоотношений сосудистого русла и его клеточно-микроокружения в тканях фиброаденомы молочной железы».

С 1994 года был назначен на должность заместителя директора по экспертно-диагностической работе первого в СНГ Смоленского областного института патологии. В 1995 году стал главным внештатным патологоанатомом Управления здравоохранения г. Смоленска и главным внештатным детским патологоанатомом Комитета по здравоохранению Администрации Смоленской области.

В 2001 году была создана независимая патологоанатомическая служба в Гомельской области — Гомельское областное патологоанатомическое бюро, которое возглавил О. А. Голубев. В этом же году он возглавил размещенную на базе бюро кафедру патологической анатомии с курсом судебной медицины Гомельского государственного медицинского института, сотрудники которой осуществляют лечебно-диагностическую и консультативную деятельность.

В 2002 году Олег Анатольевич защитил докторскую диссертацию на тему «Взаимоотношения сосудистого компонента коммуникационных систем и внутритканевых регуляторов при раке молочной железы».

На протяжении ряда лет он являлся главным внештатным патологоанатомом г. Гомеля и Гомельской области.

Голубев Олег Анатольевич является автором более 100 научных работ, посвященных онкоморфологии, патологической анатомии инфекционных и внутренних болезней и вопросам организации здравоохранения; имел несколько патентов на изобретения; он — автор учебных пособий, ряда рационализаторских предложений. Под научным руководством профессора О.А. Голубева были защищены 4 диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а также выполнялись 1 докторская и 9 кандидатских диссертаций. Им подготовлено 12 врачей-патологоанатомов, 3 клинических ординатора по специальности «патологическая анатомия».

О.А. Голубев был членом редакционной коллегии издаваемого Гомельским государственным медицинским университетом научно-практического журнала «Проблемы здоровья и экологии», председателем Гомельского областного общества патологоанатомов, членом правления Белорусского республиканского общества патологоанатомов.

Голубев Олег Анатольевич был очень трудолюбивым, организованным, энергичным человеком, доброжелательным и жизнерадостным, но вместе с тем требовательным к себе и окружающим. Он всегда сочетал научную и педагогическую деятельность с работой практического патологоанатома, активно занимался диагностической и консультативной работой.

О. А. Голубев ушел из жизни 2 ноября 2007 года. Похоронен на родине в г. Смоленске.

Голубев Олег Анатольевич навсегда останется в памяти коллег, профессорско-преподавательского состава Гомельского государственного медицинского университета как профессионал своего дела, экспериментатор, изобретатель, ученый, который внес значительный вклад в развитие науки, талантливый педагог, обучивший значительное количество студентов, человек, щедро передававший свои знания и опыт другим врачам. Его идеи, еще долгие годы будут использоваться для дальнейшего развития патологоанатомической службы Гомельской области.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При подачи публикации в редакцию журнала «Проблемы здоровья и экологии» необходимо соблюдать следующие правила:

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. Не допускается направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых к печати в других изданиях работ.

3. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 18 пунктов (1,5 машинописных интервала) **в 2-х экземплярах**. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2,0 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.

4. 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**.

5. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилия авторов, учреждение, которое представило статью. Если авторы из разных учреждений, то фамилия каждого автора и учреждение, в котором он (она) работает, должны быть снабжены одинаковым цифровым индексом.

6. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материалы и методы», «Результаты», «Заключение» на русском и английском языке и ключевые слова (не более 6) на русском языке. Затем название статьи, фамилии авторов, официальное название учреждений, в которых выполнялась работа, название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100-150 слов).

7. Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus.

Структура основной части обзорных статей определяется авторами.

8. После информации на английском языке перед текстом самой статьи дается описание статьи для цитирования на английском языке. Перед описанием указывается Fog citation, и дается полное описание данной статьи для цитирования на англ. языке. В описании обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. Только при наличии более 6 авторов разрешается указать [и др.] начиная с 7 автора.

9. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

10. 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.

11. 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.

12. В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

13. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

14. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

15. 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.

16. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента. Представляемые фотографии не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особенности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет.

При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа.

17. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен «Библиографический список» работ, оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа». Обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. Только при наличии более 6 авторов разрешается указать [и др.] с 7 автора. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Статьи без литературных ссылок не принимаются. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы и лекциях — не более 20. Ссылки на авторефераты диссертаций или сами диссертации не допускаются, т. к. они являются рукописями. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников.

18. После списка литературы на языке оригинала, **список литературы дублируется в транслитерации.**

19. Обязательными в статье являются ссылки на работы последних лет, включая ссылки на зарубежные публикации из журналов входящие в международные базы цитирования (Scopus, Web of Science и др.).

20. К статье прилагаются на русском и иностранном языке:

- сведения об авторах: Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение;
- контактная информация для корреспонденции: почтовый и электронный адрес и номера телефонов организации.

21. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

22. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди.

23. 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.

24. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на диске должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

25. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть **визирована всеми авторами**. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации. Обязательна виза руководителя подразделения.

26. За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

27. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

28. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

29. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

30. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксeroкопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» всех авторов статьи.

31. К статье должны быть приложены копии квитанций о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» каждого автора статьи.

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.

