

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ



PROBLEMS OF HEALTH AND ECOLOGY

**№ 3 (17)
2008**

Редакционная коллегия

Главный редактор — А. Н. Лызиков (Гомель)
Зам. главного редактора — В. П. Ситников (Гомель)
Зам. главного редактора — Т. М. Шаршакова (Гомель)

В. В. Аничкин (Гомель)	В. Я. Латышева (Гомель)
М. Е. Абраменко (Гомель)	Х. Х. Лавинский (Минск)
Е. И. Барановская (Гомель)	С. Б. Мельнов (Минск)
В. Н. Беляковский (Гомель)	И. А. Новикова (Гомель)
В. Н. Бортновский (Гомель)	А. Д. Наумов (Витебск)
Н. А. Васильков (Гомель)	Ю. П. Островский (Минск)
А. И. Грицук (Гомель)	Э. С. Питкевич (Гомель)
З. А. Дундаров (Гомель)	В. В. Потенко (Гомель)
С. В. Жаворонок (Минск)	А. Н. Стожаров (Минск)
А. Л. Калинин (Гомель)	Е. А. Уланова (Гомель)
И. А. Карпов (Минск)	С. В. Федорович (Минск)
А. А. Ключарева (Минск)	Г. Я. Хулуп (Минск)
Ю. В. Крылов (Витебск)	

Редакционный совет:

А. Амброзайтис (Вильнюс), А. Ю. Барышников (Москва), Бенджамин Бонна (США), А. Е. Доросевич (Смоленск), М. П. Захарченко (Санкт-Петербург), С. С. Козлов (Санкт-Петербург), Э. К. Капитонова (Гомель), А. И. Ковалев (Москва), Н. Комозо (Флоренция), Е. Ф. Конопля (Гомель), Я. Э. Кенигсберг (Минск), Г. И. Лазюк (Минск), Ю. В. Лобзин (Санкт-Петербург), М. И. Михайлов (Москва), Уильям Нейлсон (США), В. В. Нечаев (Санкт-Петербург), Д. К. Новиков (Витебск), П. И. Огарков (Санкт-Петербург), Н. Такамура (Нагасаки), С. Сиригатти (Флоренция), В. Б. Смычек (Минск), Р. И. Сепиашвили (Москва), Г. И. Сидоренко (Минск), В. П. Трошин (Брянск), В. В. Чумак (Киев), В. Е. Шевчук (Минск), С. Ямасита (Нагасаки).

Секретариат: *Н. И. Шолохова, С. М. Поладьева*

Редакторы: *Т. А. Соколова, С. Н. Козлович, Т. Ф. Рулинская*

Компьютерная верстка: *С. Н. Козлович*

Журнал «Проблемы здоровья и экологии» зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь. Регистрационный номер 2351.

Включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки. Приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 04.08.2005 г., № 101.

Адрес редакции: 246000, г. Гомель, ул. Ланге 5, Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии».

Тел. 8(0232)74-21-78, Fax: 74-98-31, E-mail: naukaggmu@tut.by

© Издательство Учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» ЛИ № 02330/0133072 от 30.04.2004

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

Подписано в печать 25.09.2008. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная.

Гарнитура Times. Усл. печ. л. 18,6. Тираж 200 экз. Заказ 329

Издатель и полиграфическое исполнение

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

И. В. Яблонская, В. В. Валетов, В. Н. Бортновский Оптимизация йодной обеспеченности в современных условиях и возможности использования альтернативных методов мониторинга йодурии в Республике Беларусь.....	7
Г. Д. Панасюк, С. Н. Никонович, А. В. Рожко Клинико-диагностические показатели у детей, больных раком щитовидной железы, в зависимости от величины поглощенной дозы.....	10
С. С. Галицкая, Т. В. Мохорт, И. В. Крутько Результаты применения радиоiodтерапии при синдроме тиреотоксикоза в Республике Беларусь.....	15
Н. Г. Власова Дозоформирование в сельском социуме: системный подход.....	19
Ю. В. Висенберг Исследование зависимости дозы внутреннего облучения от коэффициента перехода ^{137}Cs в цепи «почва – молоко».....	26
Ю. В. Висенберг Сельские населенные пункты: социальные, природные и экологические факторы, влияющие на дозоформирование.....	30

СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

А. А. Литвин, А. Л. Калинин, Н. М. Тризна Использование данных доказательной медицины в клинической практике (сообщение 2).....	36
В. Н. Бондаренко, Д. Ю. Рузанов ВИЧ-ассоциированный туберкулез (литературный обзор).....	41
А. Д. Борсук, Э. Н. Платошкин, Е. Г. Малаева Пищевод Барретта: современный взгляд на проблему (обзор литературы).....	46
А. В. Кортаев, В. Ю. Погорелов, Т. В. Козловская, Е. В. Цитко, М. Г. Русаленко Результаты применения лечебного плазмафереза при дислипидемиях.....	52
Е. С. Махлина Оценка компенсации сахарного диабета 1-го типа по результатам длительного мониторинга глюкозы.....	56
Л. А. Гавриленко, Е. А. Уланова Многокомпонентная оценка болевого синдрома при ревматоидном артрите.....	60
Н. В. Галиновская, В. Я. Латышева, Л. А. Лемешков, Н. Н. Усова, Т. А. Солоха, О. В. Шапорова Влияние надвенозного лазерного облучения крови как способа коррекции нейропсихологических нарушений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией.....	65
Т. М. Мироненко, Е. Л. Красавцев, Е. И. Козорез, Е. П. Казначеева Лабораторные и клинические изменения при антиретровирусной терапии.....	71
Т. В. Сахарчук Структурная организация области устьев полых вен в эмбриогенезе человека.....	76
Е. Н. Шестакович Особенности морфогенеза пищеводно-желудочного перехода человека во внутриутробном периоде развития.....	80
П. Г. Пивченко, Н. А. Трушель Вариабельность строения, топографии и морфометрических параметров сосудов переднего отдела виллизиева круга человека.....	85

И. А. Васюхина, Н. Ф. Чернова, Т. И. Москвичева, К. К. Зекенова, И. Г. Савастеева Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике рака щитовидной железы.....	90
В. В. Аничкин, Т. В. Гугешашвили, А. М. Шестерня, Е. М. Самбук Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза	94
А. К. Мелоян, В. Б. Богданович Непосредственные результаты аллогерниопластики послеоперационных вентральных грыж с применением современных технологий.....	100
Н. А. Манак, А. В. Коротаев, В. Я. Латышева Эффективность алпразолама при кардиалгическом синдроме, обусловленном шейно-грудным остеохондрозом и ИБС	106
А. А. Литвин, А. О. Аль-Даосари, Л. А. Мауда Шади, Г. А. Сенчук, А. М. Али Абдулазиз Абдоминальный компартмент-синдром у больных острым панкреатитом.....	110
Э. А. Надыров Характер взаимосвязей между основными клинико-диагностическими показателями при прогрессии рака молочной железы	116
С. Л. Ачинович, Э. А. Надыров Клинико-морфологический анализ рака прямой и ободочной кишки по данным аутопсий.....	120
С. Л. Ачинович, Э. А. Надыров Прогностическое значение иммуногистохимических и морфологических особенностей рака прямой кишки.....	125
О. В. Аль-Яхири, А. К. Аль-Яхири, В. Н. Беляковский, Е. В. Воропаев Типоспецифические особенности папилломавирусной инфекции у здоровых женщин и пациенток с патологией шейки матки	129
Т. С. Гузовская, Г. Н. Чистенко, В. Г. Панкратов, С. А. Гумбар Эпидемиологическая и клиническая характеристика опоясывающего лишая	133
И. А. Новикова, А. В. Гомоляко Продукция оксида азота и фагоцитарная активность лейкоцитов больных хроническим рецидивирующим фурункулезом	137
Л. С. Богуш Алгоритм диагностики нарушений обмена железа у больных хроническими диффузными заболеваниями печени	142

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

Е. И. Дегтярева Влияние различных факторов на степень экстрагируемости ¹³⁷ Cs из сена (опыты in vitro).....	148
--	-----

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

В. Н. Ростовцев, И. Б. Марченкова, О. И. Рябкова, В. Е. Кузьменко Качество здоровья семьи и демографический потенциал	152
---	-----

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Н. В. Тишкова Гематома забрюшинного пространства больших размеров у больного ингибиторной формой гемофилии А.....	156
---	-----

C O N T E N T

MEDICAL-BIOLOGICAL ASPECTS OF CHERNOBYL CATASTROPHY

I. V. Yablouckaya, V. V. Valetov, V. N. Bortnovski Amenities of using monitoring alternative methods of Ioduria in Belarus Republic.....	7
G. D. Panasiuk, S. N. Nikonovch, A. V. Rozko Klinico-diagnostic indicators in children of thyroid cancer patients of absorbed dose	10
S. S. Galitskaya, T. V. Mokhort, I. V. Krutko The results of radioiodine treatment in patients with thyrotoxicosis in the Republic of Belarus	15
N. G. Vlasova Dose formation in rural society: system approach	19
Yu. V. Visenberg Dependence of transfer internal exposure dose on ¹³⁷ Cs transition coefficient in a chain «ground – milk»	26
Yu. V. Visenberg Rural settlements: social and ecological factors of dose formation	30

ARTICLES AND REVIEWS

CLINICAL MEDICINE

A. A. Litvin, A. L. Kalinin, N. M. Trizna Use of data of evidence based medicine in clinical practice	36
V. N. Bondarenko, D. J. Ruzanov HIV-associated tuberculosis (literature review)	41
A. D. Borsuk, E. N. Platoshkin, E. G. Malaeva Barrett's oesophagus (literature review)	46
A. V. Korotaev, V. Yu. Pogorelov, T. V. Kozlovskaya, E. V. Tsitko, M. G. Rusalenko Results of medical plasmapheresis application in the time of dislepemics	52
E. S. Makhlina Estimation of type 1 diabetes compensation by results of glucose long monitoring.....	56
L. A. Gavrilenko, E. A. Ulanova Multicomponent estimation of pain syndrom in case of rheumatoid arthritis.....	60
N. V. Halynouskaja, V. Y. Latyschewa, L. A. Emeshkov, N. N. Usava, T. A. Salocha, O. V. Shaparava Influence extravenos laser irradiation of blood as way of correction neuropsychological infringements at patients with chronic cerebrovascular insufficiency	65
T. M. Mironenka, E. L. Krasavtsev, E. I. Kozorez, E. P. Kaznatcheeva Laboratory and clinical changes of antiretroviral therapy	71
T. V. Saharchuk Structure organization of the area of orifices of cava veins in the human embryogenesis	76
K. N. Shestakovich Features of Morphogenesis of the esophago-gastric junction of human in the intra-uterine period of development.....	80
P. G. Pivchenko, N. A. Trushel Variability of a structure, topography and morphometrical parameters peculiarities of the vessels of the anterior parts of circle of Willis in human	85

I. A. Vasiukhina, N. F. Chernova, T. I. Moskvichova, K. K. Zekenava, I. G. Savasteeva	
The role of thin-needle aspiration biopsy in diagnostic of thiroid cancer	90
V. V. Anichkin, T. V. Gugeshashvili, A. M. Shesternya, E. M. Cambuk	
Surgical treatment of primary hyperparathyroidism	94
A. K. Meloyan, V. B. Bogdanovich	
Direct results of allohernioplasty postoperative ventral hernias with using of current technology	100
N. A. Manak, A. V. Korotaev, V. Ja. Latysheva	
Efficiency of alprazolam at cardialgia syndrome caused by the cervicothoracic osteochondrosis and coronary heart disease	106
A. A. Litvin, A. O. Al-Daosari, L. A. Mauda Shadi, G. A. Senchuk, A. M. Ali Abdulaziz	
Abdominal compartment syndrome in patients with acute pancreatitis.....	110
E. A. Nadyrov	
Nature correlations among major clinical diagnostic characteristics development to breast cancer	116
S. L. Achinovich, E. A. Nadyrov	
The clinical and morphological analysis of the colorectal carcinoma on data autopsy.....	120
S. L. Achinovich, E. A. Nadyrov	
Prognostic importance of immunohistochemical and morphological characteristics of the cancer of rectum.....	125
O. V. Al-Yakhiri, A. K. Al-Yakhiri, V. N. Beliakovski, E. V. Voropaev	
A type is specificity the feature of papillomavirus infection for healthy women and patients with pathology of cervical uterus	129
T. S. Guzovskaya, G. N. Chistenko, V. G. Pankratov, S. A. Gumbar	
Epidemiological and clinical characteristic of shingles	133
I. A. Novikova, A. V. Gomoliako	
Nitric oxide production and phagocytosis in patients with chronic recurrent furunculosis	137
L. S. Bogysh	
Diagnostics algorithm of iron dysbolism in patients with chronic diffusive liver desease	142

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

E. I. Degtyareva	
The influence different factor on degree ekstragiruemosti ¹³⁷ Cs from network (the experiences in vitro).....	148

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

V. N. Rostovtsev, I. B. Marchenkova, O. I. Ryabkova, V. E. Kuzmenko	
Quality of the family health and the demographic potential	152

CASE STUDIES

N. V. Tishkova	
A large size extraabdominal blood cyst in a haemophilia a patient with inhibitor.....	156

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

УДК 612.392.4(476)

ОПТИМИЗАЦИЯ ЙОДНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ И ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ МЕТОДОВ МОНИТОРИНГА ЙОДУРИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**И. В. Яблонская¹, В. В. Валетов², В. Н. Бортновский³**¹Мозырский государственный педагогический университет имени И. П. Шамякина²Белорусская медицинская академия последиplomного образования³Гомельский государственный медицинский университет

Использование йодированной соли и обогащенных йодом продуктов питания позволили на популяционном уровне практически устранить дефицит микроэлемента в питании населения Республики Беларусь.

Для дальнейшего успешного проведения Государственной программы, направленной на снижение распространенности ЙДЗ, и обеспечения устойчивого биологического мониторинга йодной обеспеченности населения, при современном уровне содержания йода в пищевых цепях, возможно использование более доступных для широкого использования в практическом здравоохранении менее чувствительных, альтернативных церий-арсенитному методов, позволяющих оценивать индивидуальные и популяционные показатели йодурии, оптимизировать йодную обеспеченность различных возрастных групп населения регионов Республики Беларусь, повысить экономическую целесообразность и эффективность проводимой профилактической программы.

Ключевые слова: йоддефицитные заболевания, йодированная соль, альтернативный метод, мониторинг, цветная реакция, йодурия, оптимизация йодной обеспеченности.

AMENITYIES OF USING MONITORING ALTERNATIVE METHODS OF IODURIA IN BELARUS REPUBLIC**I. V. Yablonckaya¹, V. V. Valetov², V. N. Bortnovski³**¹Mozyr State Pedagogical University named after I. P. Shamyakin²Belarussian Medical Academy of Post-graduation Education³Gomel State Medical University

To use the iodinated salt and foodstuff enriched by iodine have allowed practically on population level to eliminate deficit of microelement in nutrition the population of Belarus Republic.

For further successful realization of the State program directed to lowering IDS propagation and ensuring steady biological monitoring to provide the population with iodine, under present-day level of iodine content in the nutrition chains it is possible to use more accessible for wide using in practical public health less sensible the alternative cerium-arsenite methods which allow to evaluate the individual and population indices of ioduria, to optimize the provision with iodine of various age groups of the region's population of Belarus Republic, to raise the economic expediency and effectiveness of developing the prophylactic program.

Key words: iodide- deficit sickness, iodinated salt, alternative method, monitoring, color reaction, ioduria, optimization of iodine provision.

Дефицит йода и связанные с ним заболевания (ЙДЗ) в последние годы приобрели острую социальную значимость.

Профилактика развития экологозависимой патологии и устранение микронутриентной недостаточности у населения стали одной из приоритетных проблем отечественного здравоохранения.

Беларусь относится к числу йоддефицитных регионов Центральной Европы [1]. С целью преодоления геохимически обусловленной йодной недостаточности и связанного с ней широкого спектра ЙДЗ на территории респуб-

лики проводится Государственная программа профилактики ЙДЗ, основанная на использовании йодированной пищевой поваренной соли.

Современные производственные мощности отечественных предприятий, таких как ОАО «Мозырьсоль» и ПО «Беларуськалий» полностью удовлетворяют потребности внутреннего рынка в йодированной соли. Помимо этого в питании населения присутствует широкий ассортимент обогащенных йодом пищевых продуктов [2].

Проводимые мероприятия позволили практически устранить дефицит микроэлемента в пи-

тании населения. Медиана йодурии со среднереспубликанских значений, составлявших 44,5 мкг/л в 1997 году, достигла в 2006 году 179,2 мкг/л [3, 4]. Однако в условиях значительно возросшей йодной обеспеченности населения распространенность ЙДЗ в Республике сохраняется [4, 5].

Причины этого эффекта до настоящего времени продолжают оставаться малоизученными.

Многолетний опыт зарубежных стран свидетельствует, что эффективность проводимых профилактических программ устранения микронутриентной недостаточности обеспечивается, прежде всего, адекватностью вносимых корректирующих добавок микроэлементов физиологическим потребностям организма человека. Показано, что без установления обратной связи между содержанием йода в пищевых цепях и в организме человека решить проблему ЙДЗ практически невозможно. Возросшее поступление йода в пищевые цепи населения йододефицитных территорий сопровождается расширением спектра ЙДЗ и тиреоидной патологии среди лиц зрелого и наиболее трудоспособного возраста [6, 7]. Неконтролируемое поступление микронутриента в организм может оказаться опасным из-за избыточного потребления йода.

Именно этим обстоятельством определяется особая актуальность обеспечения устойчивости биологического мониторинга и установления обратной связи между содержанием микроэлемента в пищевых цепях и йодной обеспеченностью организма человека на современном этапе проведения профилактической программы.

Для оценки уровня обеспеченности организма йодом используются методы определения его концентрации в моче, поскольку около 95% потребляемого йода экскретируется с мочой. Сложность проблемы состоит в низких концентрациях йода в моче, измеряемых мкг/л, тогда как содержание солей и мочевины составляет десятки г/л. Кроме этого моча является сложной биологической жидкостью, содержащей органические вещества, мешающие определению йода.

Рекомендуемый ВОЗ церий-арсенитный метод определения концентрации йода в моче, основанный на реакции Санделла-Колтоффа, является количественным и наиболее чувствительным. Он позволяет определять минимальные концентрации микроэлемента и его использование при низких исходных показателях популяционной йодной обеспеченности явилось необходимым при первоначальном обследовании йодной обеспеченности населения Республики Беларусь [8]. В современных условиях показатели йодурии значительно возрос-

ли, более того, в большинстве регионов республики они превышают 100 мкг/л. Для определения показателей йодурии можно было бы применять и другие, менее чувствительные методы, т. к. церий-арсенитный метод дорог, требует использования высокотоксичных реагентов и в условиях больничных биохимических лабораторий не используется. Однако других методов, позволяющих оценивать показатели йодурии — прямого биологического показателя йодной обеспеченности организма человека, действующий в Республике Беларусь перечень исследований в клинической лабораторной диагностике не содержит [9]. Это значительно затрудняет осуществление биологического мониторинга, оптимизацию содержания йода в пищевых цепях населения различных возрастных групп, препятствует своевременной дифференциации выявляемой экологозависимой патологии в регионах и снижает эффективность профилактической программы устранения йодной недостаточности.

Вопрос обеспечения устойчивости биологического мониторинга неизбежно возникает при проведении любых профилактических программ, связанных с использованием йодированной соли и продуктов питания. На этапе, практического устранения дефицита йода в пищевых цепях используются, в т. ч. и в странах СНГ, другие альтернативные, менее чувствительные, но доступные для широкого использования в здравоохранении методы, позволяющие оптимизировать йодную обеспеченность населения различных возрастных групп и регионов проживания.

Материал и методы

Для поиска альтернативных церий-арсенитному методу определения прямых биологических показателей йодной обеспеченности населения нами была использована для определения индивидуальных показателей йодурии методика, основанная на проведении цветной реакции на йодид-ион, являющийся катализатором реакции между нетоксичным ароматическим амином (тетраметилбензидином) и активным перекисным соединением (перуксусной кислотой).

Проба мочи, разбавленная буферным раствором и пропущенная через колонку с активированным углем, окрашивается в результате протекающей реакции в цвета от желтого до синего. При минимальных концентрациях йода она становится желтой, при концентрациях выше 300 мкг/л — синей. Промежуточные концентрации дают различные оттенки зеленого цвета. Реакция завершается практически за 3 минуты, не требует предварительной пробоподготовки и привлечения высококвалифицированных специалистов.

Прототипом использованного метода явился «Йодтест», разработанный киевским предприятием «НОРМА»[10].

В ходе исследования были отобраны образцы мочи детей дошкольного и младшего школьного возраста, постоянно проживающих в Гомельской области, не получавших на момент обследования йодсодержащие препараты.

Общая численность обследуемых лиц составила 103 человека.

В связи с тем, что метод использовался в Беларуси впервые, для оценки достоверности полученных в ходе исследований индивидуальных показателей йодурии контрольные образцы каждой

десятой пробы мочи исследовались по стандартным методикам церий-арсенитным методом. Определение концентрации йода производилось в образцах свежесобранной мочи (отобранной не ранее чем за 2 часа до определения). Оценка результатов определений проводилась по стандартной цветовой шкале. В каждом случае оценка показателей йодурии производилась по нижним границам цветового спектра стандартной оценочной шкалы.

Полученные нами индивидуальные показатели йодурии в пределах стандартной цветовой шкалы были распределены в верхней части спектра, соответствующей показателям достаточной йодной обеспеченности обследуемых лиц (таблица 1).

Таблица 1 — Распределение показателей йодурии в пределах стандартной цветовой шкалы, %

Показатели оценочной шкалы, мкг/л	Итого				
	≤ 70	70 – ≥ 100	100 – ≥ 300	> 300	
Число проб мочи	—	—	62	41	103
Процент от общего числа проб мочи	0	0	61,1	38,9	100

В последующем проводился сравнительный анализ полученных данных с показателями йодурии, определенными церий-арсенитным методом в контрольных образцах исследуемой мочи. Он показал достоверную согласованность показателей йодурии, полученных парными методами исследований, $p < 0,05$.

Согласно результатам оценки индивидуальных показателей йодурии, из общего числа обследованных лиц только в одном случае показатели экскреции йода с мочой соответство-

вали возрастным нормам йодной обеспеченности — 134,85 мкг/л ($N = 120$ мкг/л), что составляет 1% от общего числа обследованных лиц той же возрастной группы.

В подавляющем числе случаев показатели йодурии превышали средневозрастные показатели обеспеченности организма йодом.

В результате статистической обработки экспериментальных данных нами была определена медиана йодурии для каждой обследованной группы детей (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели йодурии у детей дошкольного и младшего школьного возраста, 2006 г.

Число обследованных в возрастной группе	Пол	Йодурия, мкг/л		Стандартное отклонение, S	Возрастная норма, мкг/л	Доверительный интервал, P
		среднее арифметическое	медиана			
34	м	251	200	64	120	22
21	ж	305	300	20	120	9
55		272	300	58	120	16
24	м	191	200	45	90	19
24	ж	219	200	54	90	23
Всего: 48		209	200	51	90	15
Итого: 103		242	207	63	105	12

В результате проведенного анализа показателей йодурии в парных образцах мочи, полученных с использованием цветной реакции на йодид-ион и церий-арсенитным методом, установлено, что использованная методика обследования населения при современном уровне йодной обеспеченности позволяет достоверно оценивать как индивидуальные показатели концентрации йода в моче, так и популяционную йодную обеспеченность, выделять лиц с низ-

кой, достаточной и избыточной йодной обеспеченностью организма.

Анализ полученных показателей медианы йодурии в популяции детей дошкольного и младшего школьного возраста свидетельствует об отсутствии йододефицита в контрольных группах населения. В подавляющем числе случаев показатели йодурии превышают возрастные нормы. При этом полученные показатели медианы йодурии коррелируют с показателями, полученными при проведении

других, независимых исследований с использованием церий-арсеничного метода, $p < 0,05$.

Таким образом, на современном этапе проведения профилактической программы устранения йодной недостаточности, в частности, путем использования йодированной соли и продуктов питания, для обеспечения устойчивого и экономически эффективного биологического мониторинга возможно использование альтернативных церий-арсеничному методов определения индивидуальных показателей йодурии, в том числе основанных на проведении цветной реакции на йодид-ион. Метод определения йодурии с использованием цветной реакции на йодид-ион прост, не требует использования высокотоксичных реагентов, альтернативен церий-арсеничному методу, позволяет определять индивидуальные показатели йодной обеспеченности организма человека и может широко использоваться в практическом здравоохранении, в том числе для дифференциации выявляемой экологически зависимой патологии среди населения.

Определение показателей йодурии при современном уровне содержания йода в пищевых цепях доступными для широкого использования методами позволяет обеспечить устойчивость биологического мониторинга. Установление обратной связи между содержанием йода в пищевых цепях и его адекватностью физиологическим потребностям различных возрастных групп населения регионов является необходимым условием оптимизации питания, определяющим эффективность проводимых профилактических мероприятий, направленных на снижение распространенности ЙДЗ в Республике Беларусь.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кэлли, Ф. К. Распространенность и географическое распределение эндемического зоба ВОЗ / Ф. К. Кэлли, В. В. Снедден; пер. с англ. В. И. Кандрора [и др.]. — Женева: Дворец наций, 1960; М.: Медгиз, 1963. — 200 с.
2. Предупреждение заболеваний, связанных с дефицитом йода в Республике Беларусь: сб. науч. ст. / Н. Д. Коломиец [и др.]. — Мн.: В.И.З.А. ГРУПП, 2003. — С. 9–12.
3. Зобная эндемия и йодная недостаточность у детей и подростков Республики Беларусь (результаты совместного международного исследования) / А. Н. Аринчин [и др.] // Здравоохранение. — 2000. — № 11. — С. 25–30.
4. Оценка йодной обеспеченности детей — жителей различных регионов Республики Беларусь в 2006 году / С. П. Кундас [и др.] // Проблема дефицита витаминов и микроэлементов в Республике Беларусь (результаты исследований 2006 года): сб. науч. ст. — Мн., 2007. — С. 15–36.
5. Дрозд, В. М. Тенденция формирования заболеваемости патологией щитовидной железы в период 1998–2003 годов / В. М. Дрозд [и др.] // Актуальные проблемы патологии щитовидной железы: матер. науч.-практ. конф. — Гомель, 2005. — С. 52–54.
6. Dunn, J. The prevention and management of iodine-induced hyperthyroidism and its cardiac features / J. Dunn, M. Semigran, F. Delange // Thyroid. — 1998. — Vol. 8, N. 1. — P. 101–106.
7. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. A guide for programme managers. Second edition / WHO; UNICEF; ICCIDD; Euro NUT. — Geneva, 2001. — 107 p.
8. Methods for measuring iodine in urine. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (Method A) / E.J. Dunn [et al.]; ICCIDD. — Geneva, 1993. — 71 p.
9. Перечень исследований в клинической лабораторной диагностике, выполняемых врачами лабораторной диагностики и фельдшерами лабораторий // Постановление Совета Министров Республики Беларусь № 843 от 1.09. 2005. — Мн., 2005. — 22 с.
10. Черняков, Д. С. Новый отечественный диагностический набор «Йодгест» для определения содержания йода в моче / Д. С. Черняков // Экспериментально-клиническая эндокринология: для фундаментально-прикладных исследований: матер. междунар. науч.-практ. конф. — Харьков, 2006. — С. 102–103.

Поступила 28.07.2008

УДК 616.44-006-053.2-071

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ

Г. Д. Панасюк, С. Н. Никонович, А. В. Рожко

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

Проведен анализ клинико-диагностических показателей у детей, больных раком ЩЖ, в зависимости от величины поглощенной дозы. Все дети находились на момент Чернобыльской аварии в Гомельской области и проживали в условиях зобной эндемии и действия малых доз радиации, сложившихся после аварии.

Ключевые слова: дети, ^{131}I , рак щитовидной железы, ЧАЭС, клинико-диагностические показатели

KLINICO-DIAGNOSTIC INDICATORS IN CHILDREN OF THYROID CANCER PATIENTS OF ABSORBED DOSE

G. D. Panasiuk, S. N. Nikonovch, A. V. Rozko

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The analysis of clinical-diagnostic indicators of child thyroid cancer patients depending on the amount of absorbed dose. All children were at the time of the Chernobyl accident in the Gomel region and lived in conditions of endemic goitrous and low-dose radiation exposure, prevailing after the accident.

Key words: children, ^{131}I , thyroid cancer, Chernobyl accident, a clinical-diagnostic indicators.

Введение

Многочисленными исследованиями было установлено, что щитовидная железа (ЩЖ) является одним из наиболее радиационно-чувствительных органов человеческого организма, а рак ЩЖ — одним из наиболее типичных радиационноиндуцированных новообразований. Проблема радиационного повреждения ЩЖ как последствие аварии на ЧАЭС усугубилась тем фактором, что большинство территорий Беларуси, подвергшихся радиоактивному загрязнению, эндемичны по зубу. По характеру зубной эндемии, согласно стандартным критериям, Беларусь относилась к категории средней тяжести [1, 2, 3].

Наибольший прирост заболеваемости раком ЩЖ у детей до 14 лет был выявлен в Беларуси: с 0,3 случая на миллион детского населения в год в 1981–1985 гг. до 30,6 в 1991–1994 гг. Из 390 случаев рака ЩЖ у детей, описанных до 1995 года, 54,3% были выявлены у жителей Гомельской области.

Многочисленными исследованиями была показана выраженная корреляция между увеличением заболеваемости раком ЩЖ и степенью загрязнения почвы ^{131}I после аварии. Наивысшая заболеваемость раком ЩЖ (130,8 случая на миллион детского населения) была обнаружена в южных районах Гомельской области, расположенных в непосредственной близости от ЧАЭС, в которых загрязнение почвы ^{131}I было наивысшим. Большинство заболевших детей родилось либо до аварии, либо в первые месяцы после нее. Следует отметить, что заболеваемость раком ЩЖ у детей, рожденных после 1986 года, практически не отличалась от исходного уровня до аварии [4, 5].

Пик заболеваемости раком ЩЖ у детей (до 14 лет на момент аварии) в Беларуси был отмечен в 1995 году. Затем заболеваемость стала снижаться и после 2001 года вернулась к спорадическому уровню [5, 6].

В настоящее время общепризнанно усиление негативных последствий радиационного воздействия на ЩЖ факторами эндемии. Вместе с тем механизмы их взаимодействия и причинно-следственная связь остаются малоизученными. При этом очевидно, что сочетанное воздействие на ЩЖ эндемии и радионуклидов йода нельзя рассматривать как изолированное воздействие двух независимых факторов. Исходя из вышеизложенного, особый интерес представляет изучение взаимосвязи величины поглощенной дозы (^{131}I) и клинико-лабораторных показателей пациентов, прооперированных по поводу рака ЩЖ [7, 8, 9].

Цель исследования: провести оценку клинико-диагностических показателей у детей,

больных раком ЩЖ, в зависимости от поглощенной дозы ^{131}I ЩЖ, проживающих в условиях зубной эндемии и действия малых доз радиации.

Материалы и методы исследования

Исходным материалом для анализа оценки клинико-диагностических показателей у детей, больных раком ЩЖ, явились результаты скрининга, выполненного в рамках двух проектов: «Сасакава» (Белорусско-Японский, 1991–1997 гг.) и БелАм (Белорусско-Американский, который стартовал в 1997 г.).

В анализ были включены лица, которые на момент Чернобыльской аварии были детьми. Средний возраст наблюдаемых пациентов составил $2,7 \pm 0,2$ лет. Всего проанализировано 95 случаев заболеваний раком ЩЖ. Соотношение мальчиков и девочек составило 1:2,8. Все больные на момент Чернобыльской аварии проживали в Гомельской области.

Для определения величин среднегрупповых поглощенных доз ЩЖ были использованы методические указания «Определение поглощенных доз облучения щитовидной железы жителей населенных пунктов Республики Беларусь» [10]. Случаи рака ЩЖ соответственно среднегрупповой поглощенной дозе ЩЖ были разделены на три группы. В первую группу (I) были включены дети, у которых величина среднегрупповой поглощенной дозы ^{131}I составила до 0,2 Гр на ЩЖ, вторую (II) — в интервале от 0,21 до 1 Гр, третью (III) — более 1 Гр.

Определение показателей уровней тиротропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (свТ₄) проводилось иммунометрическим методом. Доверительные интервалы для уровней показателей ТТГ составили — 0,24–2,9 мМЕ/л, свТ₄ — 10,0–25,0 пмоль /л.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica» 6.0.

Результаты исследования

При анализе по месту проживания детей было выявлено, что наибольшая среднегрупповая поглощенная доза регистрировалась в Хойникском ($2,32 \pm 0,95$ Гр) и Наровлянском ($2,20 \pm 0,63$ Гр) районах, где было зарегистрировано 7,37% и 3,16% случаев рака ЩЖ соответственно, наименьшая в Гомельском районе ($0,11 \pm 0,02$ Гр) — 12,63% случаев и г. Мозыре ($0,13 \pm 0,00$ Гр) — 6,32% случаев.

В результате анализа распределения детей, больных раком ЩЖ, по возрастным интервалам на момент аварии было выявлено, что самой многочисленной группой были дети в возрасте 2–7 лет — 45,26% случаев, в меньшей степени это относилось к группе детей от 1 го-

да до 2 лет — 26,32% случаев. Самой малочисленной была группа детей в возрасте 7–12 лет — 3,16% случаев.

Сравнительная характеристика клинико-диагностических показателей у детей, больных раком ЩЖ, по полу представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение по полу клинико-диагностических показателей у детей, больных раком ЩЖ

Показатели	M±m			p-level
	дети, n = 95	мальчики, n = 34	девочки, n = 61	
Доза (Гр)	0,70±0,10	0,87±0,71	0,61±0,15	0,001
Возраст на момент операции (лет)	14,50±0,35	15,96±0,59	13,66±0,41	0,002
Возраст на момент аварии (лет)	2,70±0,20	2,84±0,29	2,62±0,27	0,249
Латентный период (лет)	11,82±0,35	13,17±0,63	11,03±0,39	0,006
Объем ЩЖ на момент операции (см ³)	10,43±0,43	8,74±0,71	11,27±0,52	0,004
Размер узла (см)	1,16±0,05	0,97±0,06	1,28±0,07	0,004
свТ ₄ (пмоль/л)	16,37±0,41	15,84±0,56	16,64±0,55	0,643
ТТГ (мМЕд/л)	1,53±0,13	1,57±0,18	1,52±0,18	0,447

При анализе распределения клинико-диагностических показателей у детей, больных раком ЩЖ, по полу статистически значимые различия были отмечены по следующим показателям: латентный период у мальчиков и девочек (13,17±0,63 и 11,03 ±0,39 лет, $p = 0,006$ соответственно) и также возраст на момент операции (15,96±0,59 и 13,66±0,41 лет, $p = 0,002$ соответственно). Выявленная разница возрастных показателей между мальчиками и девочками, возможно, объясняется более поздним вступлением мальчиков в пубертатный период. В этом возрасте у мальчиков активизируется выработка андрогенов, в том числе и тестостерона, который может способствовать развитию опухолевого процесса в ЩЖ [11, 12].

Также статистически значимые различия между мальчиками и девочками прослежива-

лись по показателю объема ЩЖ (8,74±0,71 и 11,27±0,52 см³, $p = 0,004$ соответственно) и размеру узловых образований в ЩЖ (0,97±0,06 и 1,28±0,07 см, $p = 0,004$ соответственно). Следует отметить, что возраст на момент осмотра как у мальчиков, так и у девочек был практически одинаков. Увеличение объема ЩЖ у девочек объясняется более ранним вступлением в пубертатный период. В это время у девочек усиливается выработка эстрогенов, отмечается активный рост ткани ЩЖ и, возможно, этим объясняется и больший размер узлового образования [13].

В соответствии с поставленной целью работы был проведен корреляционный анализ (r -Spearman) между величиной поглощенной дозы (¹³¹I) и клинико-диагностическими параметрами детей, больных раком ЩЖ (таблица 2).

Таблица 2 — Взаимосвязь между величиной поглощенной дозы и клинико-диагностическими показателями детей, больных раком ЩЖ

Показатели	n	r-Spearman	p-level
Латентный период (лет)	90	0,201	0,05
Возраст на момент операции (лет)	90	0,035	0,745
Возраст на момент аварии (лет)	95	-0,161	0,120
Объем ЩЖ на момент операции (см ³)	87	-0,307	0,004
Размер узла (см)	90	-0,313	0,003
свТ ₄ (пмоль /л)	70	-0,008	0,947
ТТГ (мМЕд/л)	70	0,163	0,177

В результате корреляционного анализа были установлены статистически значимые взаимосвязи отрицательного характера между величиной поглощенной дозы, объемом ЩЖ и размером узлов ($r = -0,307$, $p = 0,004$ и $r = -0,313$, $p = 0,003$ соответственно). Также была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между

латентным периодом и величиной поглощенной дозы ($r = 0,201$, $p = 0,05$). Данная взаимосвязь указывает, что с ростом поглощенной дозы увеличивается латентный период заболевания. Возможно, это явление связано с высоким процентом обнаруженных в нашем исследовании микрокарцином (42,22% случаев). Об этом

косвенно свидетельствует тот факт, что латентный период имеет статистически значимую обратную корреляцию с размером узла ($r = -0,233$, $p = 0,005$).

Изучение характера взаимосвязей между дозой и клинико-диагностическими параметрами в зависимости от пола показало, что у мальчиков определялась отрицательная корреляционная взаимосвязь между поглощенной дозой и возрастом на момент аварии ($r = -0,347$, $p =$

$0,044$). В то же время у девочек характер корреляционных связей отличался. Была отмечена только одна отрицательная корреляционная связь между величиной поглощенной дозы и объемом ЩЖ ($r = -0,251$, $p = 0,05$).

Особый интерес представлял сравнительный анализ клинико-диагностических показателей у детей, больных раком ЩЖ, в зависимости от величины поглощенной дозы (таблица 3).

Таблица 3 — Клинико-диагностические показатели у детей, больных раком ЩЖ, в зависимости от величины поглощенной дозы

Показатели	Группы наблюдения			p-level		
	I, n = 45	II, n = 26	III, n = 24	P I-II	P I-III	P II-III
Возраст на момент операции (лет)	14,11±0,48	15,05±0,63	14,61±0,84	0,433	0,826	0,358
Возраст на момент аварии (лет)	3,04±0,34	2,78±0,35	1,96±0,29	0,914	0,068	0,052
Латентный период (лет)	11,09±0,45	12,34±0,66	12,58±0,84	0,139	0,170	0,959
Объем ЩЖ на момент операции (см ³)	11,62±0,63	9,58±0,81	8,95±0,76	0,084	0,013	0,614
Размер узла (см)	1,26±0,07	1,08±0,09	1,09±0,12	0,105	0,039	0,686
свТ ₄ , пмоль/л	16,91±0,65	15,23±0,52	16,51±0,83	0,106	0,947	0,186
ТТГ, мМЕд/л	1,31±0,16	1,52±0,16	1,94±0,35	0,150	0,050	0,693

Анализ клинико-диагностических показателей в общей группе детей в зависимости от величины поглощенной дозы показал, что в III группе наблюдения возраст на момент аварии был значимо меньше, чем в I и II группах наблюдения, однако разница была статистически незначима ($p = 0,068$, $p = 0,052$). При сравнительном анализе объемов ЩЖ установлено, что в III группе наблюдения данный показатель составлял $8,95 \pm 0,76$ см³, что было значимо меньше в сравнении с I группой наблюдения ($p = 0,013$). Аналогичные изменения были отмечены при изучении показателя размера опухолевых узлов ($p = 0,039$). Тенденция к снижению объемов и размеров опухолевых узлов ЩЖ обусловлена тем, что возраст на момент аварии в III, наиболее высокодозовой группе наблюдения, был значимо ниже по сравнению с другими группами. Среди лабораторных показателей отмечено увеличение ТТГ в III при сравнении с I группой наблюдения ($p = 0,05$). Значимых различий остальных клинико-диагностических показателей между группами детей выявлено не было.

Сравнительный анализ между мальчиками и девочками в I группе детей по Манн-Уитни не проводился из-за непрезентативной выборки мальчиков и девочек. При анализе данных II группы детей установлено, что статистически значимые различия отмечались в возрасте на момент операции у мальчиков и у девочек ($13,22 \pm 0,99$ и $11,02 \pm 0,55$ лет, $p = 0,05$ соответ-

ственно). В III группе наблюдения выборка мальчиков и девочек была практически одинакова и статистически значимые различия наблюдались по следующим показателям: возраст на момент операции у мальчиков составил $13,73 \pm 1,16$ лет, у девочек — $11,53 \pm 1,18$ лет ($p = 0,042$), размер узла — ($0,85 \pm 0,09$ и $1,31 \pm 0,19$ см, $p = 0,047$).

У мальчиков, больных раком ЩЖ, возраст на момент Чернобыльской аварии составил $2,09 \pm 0,31$ лет в III группе наблюдения, что было статистически значимо ниже при сравнении с I группой ($3,79 \pm 0,54$ лет, $p = 0,026$). Значение показателя уровня концентрации ТТГ в сыворотке крови составило $2,07 \pm 0,45$ мМЕ/л, что превышало аналогичное значение в I группе наблюдения ($0,86 \pm 0,23$ мМЕ/л, $p = 0,029$). У девочек II группы отмечалось снижение значения показателя уровня концентрации свТ₄ в сыворотке крови — $13,9 \pm 0,61$ пмоль/л, при сравнении с I группой наблюдения ($16,96 \pm 0,72$ пмоль/л, $p = 0,041$).

Принимая во внимание полученные данные о различиях в размерах и в объемах ЩЖ, особый интерес представляло изучение клинико-диагностических показателей и их зависимость от размера опухолевых узлов. При этом узловые образования менее 1 см трактовались как микрокарциномы. Сравнительная характеристика клинико-диагностических показателей у детей, больных РЩЖ, в зависимости от размеров узловых образований представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Сравнительная характеристика показателей у детей, больных РЩЖ, в зависимости от размеров узловых образований

Показатель	Размер узла, см		p-level
	M ± m		
	<1 (n = 38)	>1 (n = 52)	
Доза (Гр)	0,99±0,22	0,48±0,07	0,013
Возраст на момент операции (лет)	15,56±0,6	13,73±0,41	0,030
Возраст на момент аварии (лет)	2,64±0,29	2,72±0,29	0,964
Латентный период (лет)	12,92±0,62	11,01±0,38	0,022
Объем ЩЖ на момент операции (см ³)	9,12±0,62	11,71±0,57	0,003
Размер узла (см)	0,74±0,02	1,48±0,05	0,001
свТ ₄ (пмоль/л)	15,65±0,59	16,91±0,58	0,123
ТТГ (мМЕд/л)	1,60±0,24	1,5±0,16	0,893

Как видно из таблицы 4, у детей с микрокарциномами величина поглощенной дозы составила 0,99±0,22, Гр и была в 2 раза выше, чем у детей с размером опухоли более 1 см (0,48±0,07, Гр, p = 0,013). Латентный период (12,92±0,62 лет) и возраст на момент операции (15,56±0,6 лет) увеличивался у детей с микрокарциномами ЩЖ по сравнению со II группой наблюдения (11,01±0,38 и 13,73±0,41 лет соответственно, p = 0,022). При этом объем ЩЖ и размер узлов у детей, имеющих опухоли менее 1 см, был статистически значимо снижен (p < 0,05).

Заключение

Проведенное исследование показало, что среди детей, прооперированных по поводу рака ЩЖ, наиболее многочисленную группу представляли пациенты в возрасте 2–7 лет, самой малочисленной оказалась группа детей в возрастном интервале 7–12 лет. При этом отмечались половые различия: у мальчиков определялась корреляционная взаимосвязь между величиной поглощенной дозы и возрастом на момент аварии. В то же время у девочек аналогичной тенденции не наблюдалось. В III (наиболее высокодозовой) группе наблюдения возраст на момент аварии и операции был значимо ниже в сравнении с более низкодозовыми группами. Имели место и различия по полу: размер узлов у девочек был больше, у мальчиков латентный период развития опухоли и возраст на момент аварии превышал аналогичные показатели у девочек. Изучение размеров опухоли и величины поглощенной дозы показало, что микрокарциномы характеризуются более длительным латентным периодом развития при сравнении с опухолями более 1 см. У детей в высокодозовой группе (III) отмечалось статистически значимое повышение ТТГ при сравнении с низкодозовой (I), что может свидетельствовать о возможности снижения функционального состояния ЩЖ в течение последующих лет.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Radiation and Thyroid Cancer / J. Figge [et al.] // Thyroid Cancer. A comprehensive Guide to Clinical Management. 2nd Edition. (L. Wartofsky and D. Van Norstrand, Eds.) Humana Press. — 2006. — P. 63–84.
2. Шепелин, О. П. Влияние радиационного фактора на адаптивные возможности организма / О. П. Шепелин // Здоровоохран. — 1993. — № 3. — С. 7–11.
3. Анкетный метод эпидемиологического тестирования / М. Д. Шавдия [и др.] // Сов. здравоохранение. — 1989. — № 2. — С. 45–47.
4. Childhood thyroid cancer since accident at Chernobyl / V. A. Stsazhko [et al.] // BMJ. — 1995. — № 310. — P. 801.
5. Demidchik, E. P. Thyroid cancer in children after the Chernobyl accident: clinical and epidemiological evaluation of 251 cases in the Republic of Belarus / E. P. Demidchik // Nagasaki symposium on Chernobyl: up date and future. — Nagasaki, 1994. — P. 21–30.
6. Demidchik, Y. E. Thyroid carcinomas in Belarus 16 years after the Chernobyl disaster / Y. E. Demidchik, E. P. Demidchik // In: Proceedings of symposium of Chernobyl-related health effects, Tokyo, Nov. 27–28, 2002 / Radiation Effects Association. — Tokyo, 2002. — P. 53–55.
7. Цыб, А. Ф. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС / А. Ф. Цыб // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 1998. — № 1. — С. 18–23.
8. Паршков, Е. М. Патогенез радиационно-индуцированного рака ЩЖ у детей, пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС / Е. М. Паршков // Международный журнал радиационной медицины. — 1999. — Vol. 3–4. — С. 67–75.
9. Актуальные проблемы сочетанного действия на щитовидную железу радиации и эндемии / А. М. Лягинская [и др.] // Мед. радиология и радиационная безопасность. — 1996. — Т. 41, № 6. — С. 57–63.
10. Определение поглощенных доз облучения щитовидной железы жителей населенных пунктов Республики Беларусь / В. Ф. Мищенко [и др.]. — Мн., 2002. — С. 3–19.
11. Москалев, Ю. И. Щитовидная железа / Ю. И. Москалев // Отдаленные последствия ионизирующих излучений / Ю. И. Москалев. — М.: Медицина, 1991. — С. 315–342.
12. Castration induced a marked reduction in the incidence of thyroid cancers / E. Paloyan [et al.] // Surgery. — 1982. — Vol. 92, № 5. — P. 839–848.
13. Дрозд, В. М. Ультразвуковая диагностика патологии щитовидной железы у детей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 26.02.97 / В. М. Дрозд; МГМИ. — Мн., 1997. — 11 с.

УДК 616.441-08:546.6

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОЙОДТЕРАПИИ
ПРИ СИНДРОМЕ ТИРЕОТОКСИКОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**С. С. Галицкая¹, Т. В. Мохорт¹, И. В. Крутько²¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск²Гомельский областной эндокринологический диспансер

В ходе исследования проведена ретроспективная оценка эффективности радиойодтерапии у 46 пациентов с синдромом тиреотоксикоза, получавших лечение в РБ. Выявлено уменьшение объема щитовидной железы в течение 12 месяцев после лечения на 71,9%; отмечено уменьшение объема узловых образований. Желаемый терапевтический эффект (гипотиреоз) был достигнут у 76,9% пациентов через 12 месяцев после введения радиофармпрепарата, а гипотиреоз, требующий адекватной заместительной терапии, более активно проявляется с 3-го месяца после радиойодтерапии.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, радиойодтерапия, объем щитовидной железы, гипотиреоз, заместительная терапия.

**THE RESULTS OF RADIOIODINE TREATMENT IN PATIENTS
WITH THYROTOXICOSIS IN THE REPUBLIC OF BELARUS**S. S. Galitskaya¹, T. V. Mokhort¹, I. V. Krutko²¹Belarussian State Medical University, Minsk²Gomel Regional Endocrinological Dispensary

The study was undertaken to evaluate the efficacy of radioiodine therapy in 46 patients with thyrotoxicosis who received treatment in the Republic of Belarus. Results: a statistically significant decrease in the size of the thyroid gland by 71,9% was noted during 12 months after the therapy; radioiodine treatment causes a decrease in thyroid nodule volume. Within 1 year of treatment the desired therapeutic effect (hypothyroidism) was noted in 76,9% of the patients; hypothyroidism, requiring replacement therapy, is most actively noticeable after the first 3 months following the therapy.

Key words: thyrotoxicosis, radioiodine therapy, thyroid gland volume, hypothyroidism, replacement therapy.

Введение

В настоящее время для лечения доброкачественных заболеваний щитовидной железы, сопровождающихся синдромом тиреотоксикоза, применяется 3 альтернативных метода: медикаментозная терапия тиреостатиками, радиойодтерапия и хирургическое лечение. Необходимость использования радикальных методов лечения — хирургического и радиойодтерапии (РИТ) обусловлена невозможностью достижения ремиссии у более чем 30% пациентов при лечении тиреостатической терапией. По мнению ряда авторов, наиболее оптимальным и перспективным методом лечения синдрома тиреотоксикоза является РИТ [1–13]. Данный метод был разработан в 1934 году, но для лечения диффузного токсического зоба нашел более широкое применение с 1942 года [9]. Механизм действия радиоактивного йода (¹³¹I) заключается в том, что препарат, принятый внутрь, избирательно накапливается только щитовидной железой, распадается в ней с выделением β-частиц с проникающей способностью 0,5–2 мм, при этом происходит деструкция клеток щитовидной железы и уменьшается

образование тиреоидных гормонов. Несмотря на длительное применение данного метода и широкое распространение во всем мире, до настоящего времени существуют разногласия по поводу выбора пациентов, расчета терапевтических доз и оценки эффективности лечения.

Преимуществами данного метода являются:

- практически полное отсутствие ограничений для пациентов преклонного возраста в отношении наличия любой сопутствующей патологии;
- возможность проведения РИТ при большинстве сопутствующих заболеваний и осложнений тиреотоксикоза;
- большое количество данных о безопасности в отношении развития онкологических заболеваний, бесплодия, аномалий развития у детей пациентов;
- возможность неоднократного повторения курсов РИТ.

В Республике Беларусь применение РИТ при лечении синдрома тиреотоксикоза активизировалось после 2002 года, что регламентировано приказом Министерства здравоохранения № 798-А от 30 декабря 2004 года и осуществляется на базе отделений ядерной медицины

УЗ «Городской клинический онкологический диспансер» г. Минска и УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер».

Основными показаниями для радиойодтерапии в РБ являются:

— тяжелые формы болезни Грейвса и сопутствующие заболевания, препятствующие хирургическому лечению;

— развитие агранулоцитоза при использовании тиреостатиков;

— отсутствие клинико-гормональной компенсации после 2 лет медикаментозной терапии;

— частые рецидивы тиреотоксикоза на фоне поддерживающей тиреостатической терапии;

— рецидивы болезни Грейвса после хирургического лечения;

— отказ больного от операции и приема тиреостатиков.

Единственными принципиальными противопоказаниями являются беременность и грудное вскармливание.

Цель данного исследования: оценить эффективность РИТ у пациентов с синдромом тиреотоксикоза, получавших лечение в Республике Беларусь.

Материалы и методы

В исследование включены 46 пациентов с синдромом тиреотоксикоза, получавшие РИТ на базе отделений ядерной медицины Минского городского и Гомельского областного клинических онкологических диспансеров. Среди обследованных 35 женщин (76%) и 11 мужчин (24%). Средний возраст на момент проведения РИТ составил $47,57 \pm 11,76$ лет. Согласно данным амбулаторных карт, среди пациентов, получавших РИТ, у 25 пациентов (54,35%) была диагностирована болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб); у 13 (28,26%) — болезнь Грейвса в сочетании с узловым зобом; у 8 (17,39%) — аутоиммунный тиреоидит в стадии тиреотоксикоза; 8 пациентов (17,39%) получали РИТ в связи с рецидивом тиреотоксикоза после хирургического лечения и у 2 пациентов (5,1%) РИТ проводилась повторно в связи с недостижением адекватного терапевтического эффекта после первого курса лечения болезни Грейвса. В исследовании использовался исторический контроль (динамическое наблюдение оценочных параметров).

Оценка эффективности РИТ проводилась ретроспективно по данным анализа амбулаторных карт пациентов на основании показателей гормонального статуса пациентов, изменения объема щитовидной железы и узловых образований, развития гипотиреоза, оцениваемого как благоприятный исход терапии.

Уровень гормонов (ТТГ, св. Т₄) определяли методом иммуноферментного анализа с ис-

пользованием стандартных наборов Brahms, Германия, на анализаторе Berthold, производства Германии. Референсные значения для использованных наборов составляют для ТТГ — 0,3–4,0 мМЕ/л, для свободного тироксина (св. Т₄) — 10,0–22,0 пмоль/л.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось на аппаратах фирм-производителей Toshiba и Siemens с использованием стандартного протокола, включающего обязательное определение общего объема железы. Объем узловых образований определяли по формуле эллипсоида:

$$V = \frac{\pi \cdot a \cdot b \cdot c}{6},$$

где a, b, c — соответственно длина, ширина и толщина узлового образования.

До РИТ проводился 24-часовой радиойодтест для определения ¹³¹I-Uptake. Терапевтическую активность ¹³¹I определяли с использованием формулы Куимбли-Маринелли (1).

$$A^{131I} = ((D \times V) / (\text{Uptake}^{131I} \times T^{1/2})) \times 25, \quad (1)$$

где A ¹³¹I — терапевтическая активность изотопа в МБк; D — доза, подведенная на щитовидную железу в Грехах; V — объем ЩЖ в мл (см³); Uptake ¹³¹I — максимальный захват изотопа за 24 часа; T^{1/2} — эффективный период полувыведения ¹³¹I в днях; 25 — коэффициент.

Статистическая обработка данных проводилась средствами прикладной программной системы «Statistica» 6,0 (Stat Soft, 2001). Использовали описательную статистику с изучением статистических параметров распределения признаков: средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (σ), медиана (Me), интерквартильный интервал [25%; 75%]. Проверку соответствия реального распределения переменных нормальному осуществляли с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Для сравнения количественных признаков в зависимых выборках использовали тест Вилкоксона; корреляционный анализ проводили по методу Спирмена (r_s). Данные в работе представлены в виде Me [25, 75] (Me — медиана, 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

При проведении 24-часового радиойодтеста с применением радиоактивного йода активностью 2,32 [2;2,7] МБк медиана поглощения ¹³¹I составила 47,85 [38,1;64,7]%. Уровень захвата ¹³¹I в проведенном тесте коррелировал с уровнем св. Т₄ до РИТ (r_s = 0,48, p = 0,02), также выявлена статистически значимая корреляция между захватом ¹³¹I и объемом железы

до РИТ ($r_s = 0,45$, $p = 0,024$). Медиана лечебной активности ^{131}I в исследуемой группе пациентов составила 550 [484; 670] МБк.

Основной целью РИТ в лечении синдрома тиреотоксикоза является снижение функции

щитовидной железы, соответственно на первом этапе исследования была проведена оценка динамики функционального состояния железы после проведения курса РИТ в течение 18 месяцев (таблице 1).

Таблица 1 — Динамика уровней ТТГ и св. T_4 (Ме [25%; 75%])

Показатель	Исходно	Δ 1 мес	Δ 3 мес	Δ 6 мес	Δ 12 мес	Δ 18 мес
ТТГ	0,03 [0,01;0,08]	0,08 [0,02;0,4]	8,75** [0,06;57,3]	3,98** [0,3;15,8]	1,1** [0,1;7,2]	1,58** [0,4;4,6]
Св. T_4	26,96 [15,28;61,3]	23,4 [15,9;32,37]	15,26** [8,6;21,0]	15,24** [9,51;23,53]	18,53* [11,7;24,1]	21,0* [19,3;27,6]

Примечание. Статистическая значимость различий сравниваемых показателей отмечена символом *
* $p < 0,05$ по отношению к исходным данным; ** $p < 0,01$ по отношению к исходным данным.

Из представленных данных очевидно, что до лечения уровень ТТГ был значительно снижен (норма 0,3–4,0 мМЕ/л), что подтверждает наличие синдрома тиреотоксикоза. После РИТ наблюдалось увеличение данного показателя в анализируемой группе до 8,75 [0,06;57,3] мМЕ/л через 3 месяца с последующей нормализацией после назначения заместительной терапии левотироксином натрия. Уровень св. T_4 до проведения РИТ был повышен, что соответствует по закону обратной связи снижению уровня ТТГ и свидетельствует о декомпенсации или субкомпенсации синдрома тиреотоксикоза. После РИТ отмечена нормализация уровня св. T_4 . Несоответствие уровня св. T_4 уровню ТТГ по закону обратной связи в период после РИТ закономерно, так как ТТГ является кумулятивным показателем

функции железы и отражает минимальные нарушения (субклинический гипотиреоз), требующие адекватной заместительной терапии.

При изучении объема щитовидной железы была выявлена статистически значимая положительная динамика: исходно средний объем железы до РИТ составил 33 [21,6; 43,3] см³, после применения ^{131}I объем прогрессивно уменьшался до 14,25 [10,55; 20,3] см³ через 2 мес. ($p = 0,00003$), до 9,4 [6,2;16,7] см³ через 6 мес. ($p = 0,00001$), до 9,27 [6,38;17,6] см³ через 1 год ($p = 0,0003$), что отражено на рисунке 1. В течение 12 месяцев после проведения РИТ объем железы уменьшился на 71,9% по сравнению с исходным и составил 9,27 [6,38;17,6] см³ ($p = 0,0003$), что соответствует результатам аналогичных наблюдений [5, 10] (рисунок 1).

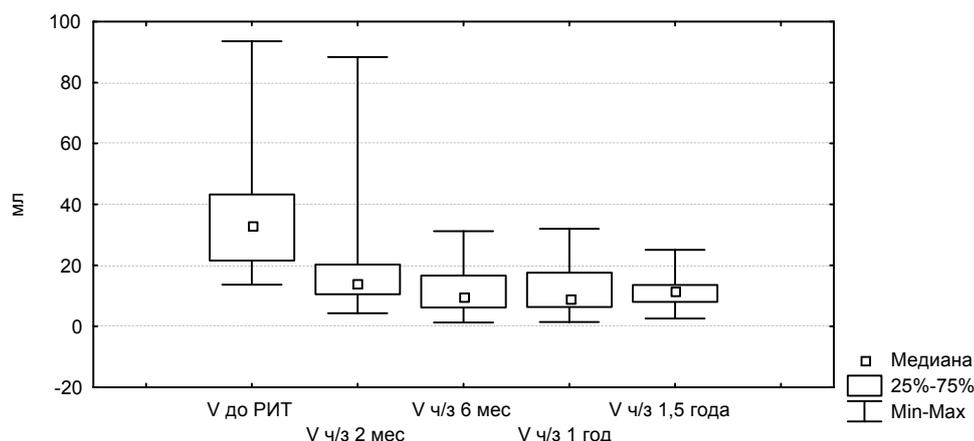


Рисунок 1 — Динамика объема щитовидной железы после РИТ

Также проведен анализ изменения размеров узлов после применения РИТ в группе больных, имеющих сочетание болезни Грейвса и узлового зоба ($n = 7$). До РИТ объем узлов составил 0,8 [0,56; 1,8] см³. Через 6 месяцев после РИТ у 5 пациентов при УЗИ узловой па-

тологии не обнаружено, у 1 пациента объем узловой ткани уменьшился на 62,5% по сравнению с исходным, еще у 1 пациента объем узловой ткани уменьшился на 83%, что позволяет сделать вывод об уменьшении объема узловой ткани после РИТ (рисунок 2).

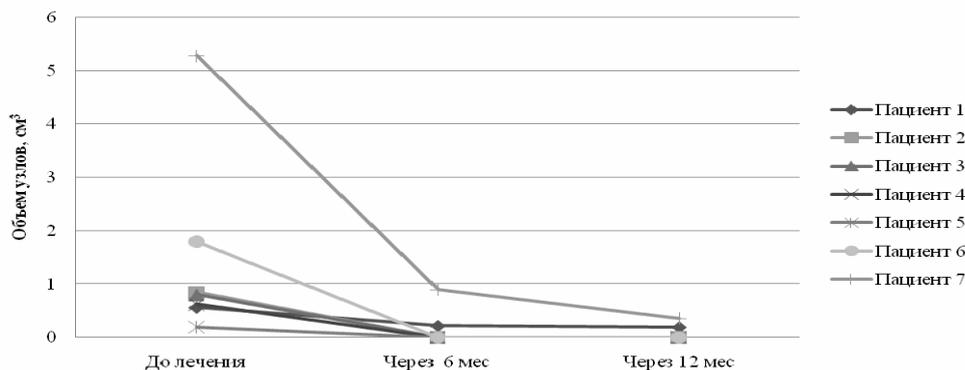


Рисунок 2 — Динамика объема узловой ткани после РИТ

По современным представлениям, гипотиреоз является не осложнением РИТ, а благоприятным исходом терапии. В ходе исследования, проведенного Franklyn и соавт. [7] по оценке отдаленных результатов РИТ, было выявлено, что у пациентов, получивших РИТ по поводу тиреотоксикоза, повышен риск общей и сердечно-сосудистой смертности. Однако этот риск сохраняется только до момента назначения заместительного лечения тироксином. Авторами сделан вывод о необходимости применения доз радиоiodа, достаточных для индуцирования явного гипотиреоза. При индивидуальном анализе амбулаторных карт пациентов получены данные об исходах РИТ у исследуемых пациентов через 3, 6 и 12 мес. после введения радиофармпрепарата. Через 3 месяца после РИТ ($n = 46$) гипотиреоз развился у 12 пациентов (26,1%), тиреотоксикоз сохранялся у 34 пациентов (73,9%). Через 6 месяцев после РИТ ($n = 46$) гипотиреоз наблюдался у 25 пациентов (54,3%), эутиреоз — у 1 пациента (2,2%), тиреотоксикоз — у 20 пациентов (43,5%). Через 12 месяцев после РИТ частота резидуального тиреотоксикоза составила 7 из 39 человек (18%), эутиреоза — 2 из 39 (5,1%), частота случаев гипотиреоза возросла до 30 из 39 человек (76,9%). Следует отметить, что степень тяжести тиреотоксикоза была ниже практически у всех наблюдаемых пациентов. У 6 из 8 пациентов, получавших РИТ по поводу рецидива тиреотоксикоза после оперативного лечения ($n = 8$), в течение 12 месяцев развился гипотиреоз, в течение следующего года данный показатель возрос до 7 пациентов из 8. У 1 пациента из данной группы с большим размером зоба до РИТ (74 см^3) через 12 месяцев после лечения развился эутиреоз. Стоит также отметить, что через 1 год после проведения РИТ 2 пациентки были направлены на проведение повторного курса РИТ в связи с недостижением адекватного терапевтического эффекта, что можно связать с большими раз-

мерами щитовидной железы — $52,7$ и 67 см^3 до РИТ. Максимальное выявление случаев гипотиреоза приходится на 3–6 месяца после введения радиофармпрепарата. Следовательно, необходим тщательный контроль уровня гормонов в течение первых 6 месяцев после РИТ для реклассификации функционального состояния щитовидной железы и назначения заместительной терапии левотироксином натрия или тиреостатической терапии. На основании полученных результатов можно сделать вывод об эффективности РИТ в лечении синдрома тиреотоксикоза. Стоит отметить, что выявленная частота развития положительных исходов РИТ через 1 год после терапии несколько выше, чем в подобных проводимых исследованиях [3, 4].

Интерес многих авторов вызывает вероятность развития отдаленных последствий РИТ, в т. ч. потенциальный канцерогенный, мутагенный эффект и нарушение репродуктивной функции. Однако многочисленные исследования показали, что вероятность развития таких эффектов является низкой и практически не отличается от таковой в общей популяции [11, 13]. Тем не менее после проведения РИТ рекомендуется применение контрацепции в течение 6 месяцев во избежание неблагоприятного влияния на плод во время беременности [6]. В нашем исследовании не был проведен анализ мутагенного и канцерогенного эффекта РИТ, что обусловлено краткосрочностью наблюдения и ограниченным контингентом.

Следует также отметить большое количество исследований по оценке эффективности РИТ у детей и подростков с синдромом тиреотоксикоза, вероятности развития отдаленных эффектов терапии и целесообразности применения данного метода для лечения в детском возрасте [8, 12]. В ходе проведенных исследований было выявлено, что РИТ эффективна в лечении тиреотоксикоза у детей, может вызывать преходящие осложнения (рвота, энурез), однако не вызывает канцерогенно-

го эффекта, не оказывает влияния на репродуктивную функцию и развитие. Согласно действующим нормативным документам Министерства здравоохранения Республики Беларусь проведение РИТ при доброкачественной патологии щитовидной железы детям не показано.

Выводы

1. Проведенное исследование показало высокую эффективность радиойодтерапии у пациентов с синдромом тиреотоксикоза. Через 1 год после введения радиофармпрепарата благоприятный эффект был достигнут у 76,9% пациентов.

2. Синдром постлучевого гипотиреоза, требующего адекватной заместительной терапии, начинает более активно проявляться с 3 месяца после РИТ, что свидетельствует о необходимости тщательного контроля уровня гормонов в первые 6 месяцев после РИТ.

3. РИТ вызывает статистически значимое уменьшение объема щитовидной железы и обеспечивает уменьшение объема узловых образований щитовидной железы.

4. Необходимо проведение дальнейшего исследования по изучению отдаленных результатов радиойодтерапии щитовидной железы в Республике Беларусь.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Валуевич, В. В. Радиойодтерапия функциональной автономии щитовидной железы / В. В. Валуевич // *Здравоохранение*. — 2005. — № 10. — С. 33–38.
2. Данилова, Л. И. Радиойодтерапия доброкачественных заболеваний щитовидной железы / Л. И. Данилова, В. В. Валуевич // *Проблемы эндокринологии*. — 2006. — № 2. — С. 43–47.

3. Мохорт, Т. В. Эффективность лечения пациентов с диффузным токсическим зобом радиоактивным йодом: данные 12-месячного наблюдения / Т. В. Мохорт, Н. В. Карлович, Е. И. Кузьменкова // *Актуальные проблемы патологии щитовидной железы. Матер. научно-практ. конф. «Международное сотрудничество в области изучения патологии щитовидной железы»*. — Гомель, 2005. — С. 60–64.

4. Отдаленные результаты лечения токсического зоба радиоактивным I-131 / В. В. Фадеев [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. — 2005. — № 1. — С. 3–10.

5. Эффективность и безопасность радиойодтерапии болезни Грейвса / Г. В. Шестакова [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. — 2007. — № 5. — С. 24–27.

6. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism // *Endocrine practice*. — 2002. — Vol. 8, № 6. — P. 457–467.

7. Franklyn, J. A. Thyroid Function and Mortality in Patients Treated for Hyperthyroidism / J. A. Franklyn, M. C. Sheppard, P. Maisonneuve // *JAMA*. — 2005. — Vol. 294. — P. 71–80.

8. Iodine-131: Optimal therapy for hyperthyroidism in children and adolescents? / J. E. Freitas [et al.] // *J Nucl Med*. — 1979. — Vol. 20. — P. 847–848.

9. Hertz, S. A. Application of radioactive iodine in therapy of Graves' disease / S. Hertz, A. Roberts // *J Clin Invest*. — 1942. — Vol. 21. — P. 624.

10. Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Grave's hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study / H. Peters [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. — 1996. — Vol 26, № 1. — P. 59–63.

11. 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients / C. H Read, M. J. Tansey, A. Menda // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2004. — Vol. 89. — P. 4229–4233.

12. Rivkees, S. A. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children / S. A. Rivkees, E. A. Cornelius // *Pediatrics*. — 2003. — Vol. 111. — P. 745–749.

13. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism: Cooperative Thyrotoxicosis Follow-up study Group / E. Ron [et al.] // *JAMA*. — 1998. — Vol. 280. — P. 347–355.

Поступила 08.04.2008

УДК 614. 876.06: 621.039.589

ДОЗОФОРМИРОВАНИЕ В СЕЛЬСКОМ СОЦИУМЕ: СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД

Н. Г. Власова

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

Подтверждена гипотеза о том, что каждый индивид, а также каждая семья на кривой распределения дозы имеет свое определенное место, причем постоянное во времени, т. е. каждому из них соответствует одно и то же значение квантиля распределения дозы. Иначе говоря, у отдельных лиц, семей и ее членов относительные дозы одинаковы.

Такой подход может служить методологической основой для реконструкции индивидуальных доз облучения конкретных лиц практически любого временного периода аварии, в том числе начального. Это востребовано в настоящее время, в частности, для наполнения индивидуализированными дозами Белорусского государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС, и ретроспективной оценки индивидуальных доз при проведения радиационно-эпидемиологических исследований.

Ключевые слова: индивид, семья, распределение дозы внутреннего облучения, классификация, квантили распределения дозы, устойчивость относительной дозы, сезонность.

DOSE FORMATION IN RURAL SOCIETY: SYSTEM APPROACH

N. G. Vlasova

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The provided analysis of internal dose distribution at inhabitants of a settlement Kirov for 10-year period confirmed the hypothesis that each individual and also each family has its own certain place at a dose distribution

curve and, constant in time, i.e. the same percentile value of dose distribution corresponds to each of them, in other words, at separate persons, families and their members relative doses are identical.

This law can be used as a basis of the methodological approach of reconstruction of individual doses of concrete subjects of practically any time period of the accident which has a big practical value at present: namely, for filling the Belarus State Registry of the Chernobyl affected people by individualized doses, and a retrospective estimation of individual doses at performing of radiation-epidemiological studies.

Key words: individuals, family, internal dose distribution, classification, percentiles, stability of relative dose, seasons of a year.

Введение

Доза внутреннего облучения человека формируется за счет потребления загрязненных радионуклидами пищевых продуктов, причём потребление их определяется его личностными характеристиками (психологическими, физическими) и социально-экономическим статусом, связанным с профессиональной занятостью и социальным положением. Пищевые привычки отдельных лиц формируются в зависимости от их восприятия фактора радиационной опасности. Поэтому отношение отдельных лиц к радиационной опасности связано с их личностными характеристиками, такими как пол, уровень образования, психо-эмоциональный статус [1]. Распределение дозы в отдельном населенном пункте определяется личностными характеристиками каждого из жителей НП. Поэтому, очевидно, каждый человек на кривой распределения дозы имеет свое определенное место, причём постоянное во времени [2].

Кроме того, каждый индивид — член семьи. Каждая семья, как социальная система, в той или иной мере детерминирует действия входящих в нее индивидов и в определенных ситуациях выступает по отношению к окружению как единое целое. В рамках семьи осуществляется непосредственное потребление продуктов питания. Этому предшествует формирование соответствующего психо-эмоционального восприятия фактора радиационной опасности. И такой, казалось бы, прямой фактор дозоформирования, как норма потребления загрязненных продуктов питания, таких как, например, молоко, грибы, дичь, определяется рядом косвенных факторов, связанных с социально-демографо-экономическими характеристиками семьи. Отсюда каждая семья-социум характеризуется своей дозой [2]. Таким образом, распределение дозы в отдельном населенном пункте (НП) определяется еще и характеристиками или особенностями каждой семьи. Поэтому, очевидно, каждая семья аналогично каждому индивиду на кривой распределения дозы имеет свое определенное место, которое постоянно во времени.

При анализе распределения дозы внутреннего облучения сельских НП в динамике за 10-летний период было замечено, что у отдельных лиц и членов семей, имеющих неодно-

кратные измерения в течение как одного, так и ряда лет относительные дозы одинаковы, иначе говоря, индивиду соответствует одно и то же значение определенного квантиля распределения дозы в НП [3].

Материалы и методы

Для проведения исследования был выбран НП в наиболее загрязненном Наровлянском районе Гомельской области — Киров, расположенный практически в лесу. Как показали наши исследования, в формировании дозы внутреннего облучения большое значение имеет «лесной» фактор, обусловленный потреблением ягод, грибов и дичи [1, 4].

Были использованы данные о дозах внутреннего облучения, оцененных по результатам СИЧ-измерений содержания радионуклидов цезия в организме жителей НП Киров за период 1990–1999 гг., содержащиеся в Государственном дозиметрическом регистре.

Применены методы прикладной статистики: дисперсионный и многофакторный статистический анализ. Статистическую обработку проводили с помощью пакета статистических программ «Statistica» 6.0.

Результаты и обсуждение

Проанализированы представительные выборки данных, оцененных по результатам СИЧ-измерений доз внутреннего облучения за 10 лет по НП Киров. Выявлены жители, имеющие одинаковые во времени относительные дозы. Доза каждого из них соответствует определенному значению квантиля распределения дозы за каждый год. Характеристики некоторых из них представлены в таблице 1.

Следует отметить, что у лиц, распределенных таким образом по квантилям распределения дозы, различаются не только дозы, но и индивидуальные личностные и социально-экономические характеристики.

Методом однофакторного дисперсионного анализа были выделены 2 сезона: весна-лето (март, апрель, май, июнь, июль); осень-зима (август, сентябрь, октябрь, ноябрь, декабрь, январь, февраль), для которых средние дозы внутреннего облучения значимо различаются по среднему значению [3]. Результаты представлены в таблице 2 и на рисунке 1.

Таблица 1 — Относительная доза внутреннего облучения жителей НП Киров

Индивид	Пол	Год рожд.	Профессия	Значение квантиля распределения дозы внутреннего облучения									
				1990 г.	1991 г.	1992 г.	1993 г.	1994 г.	1995 г.	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.
Ю.Т.	Ж	1976	учащаяся	—	16%	—	5%	—	30%	—	—	22%	—
Д.Л.	Ж	1957	медсестра	—	—	—	40%	25%	25%	19%	—	21%	38%
Р.Л.	М	1939	рабочий	90%	92%	98%	89%	—	93%	82%	96%	—	78%
П.И.	М	1909	пенсионер	93%	—	—	98%	—	—	—	99%	—	—

Таблица 2 — Сравнение параметров распределения дозы внутреннего облучения населения НП Киров по сезонам года

Год	Сезон	N	16% -ный квантиль	25% -ный квантиль	Медиана	Среднее	Стандарт. ошибка	75%-ный квантиль	84%-ный квантиль	СГО
1992	Весна-лето	47	0,06	0,10	0,19	0,36	0,09	0,39	0,52	2,75
	Осень-зима	138	0,46	0,35	0,88	1,66	0,19	1,90	2,43	2,75
1993	Весна-лето	234	0,44	0,62	1,10	1,78	0,14	1,97	3,38	3,08
	Осень-зима	121	0,40	0,63	1,84	3,05	0,35	3,30	6,24	3,38
1994	Весна-лето	92	0,04	0,18	0,40	0,84	0,12	0,87	1,51	3,73
	Осень-зима	78	0,21	0,29	0,51	1,19	0,28	1,27	1,64	3,24
1995	Весна-лето	243	0,12	0,19	0,37	0,72	0,05	0,90	1,37	3,72
	Осень-зима	75	0,15	0,22	0,48	1,03	0,20	1,10	1,75	3,60
1996	Весна-лето	176	0,17	0,26	0,50	0,88	0,09	1,16	1,39	2,76
	Осень-зима	316	0,28	0,43	0,86	1,53	0,11	1,82	2,66	3,07
1997	Весна-лето	162	0,11	0,15	0,32	0,65	0,08	0,67	0,97	3,06
	Осень-зима	172	0,38	0,55	1,49	2,16	0,16	3,19	4,14	2,77
1998	Весна-лето	211	0,12	0,17	0,56	1,12	0,11	1,46	1,97	3,49
	Осень-зима	265	0,20	0,36	0,91	1,66	0,14	2,10	2,94	3,23
1999	Весна-лето	212	0,21	0,27	0,53	0,85	0,07	1,00	1,37	2,90
	Осень-зима	90	0,23	0,31	0,58	1,05	0,14	1,17	1,68	2,57

* СГО — стандартное геометрическое отклонение распределения: отношение 84%-ного квантиля к 50%-ному квантилю или к медиане.

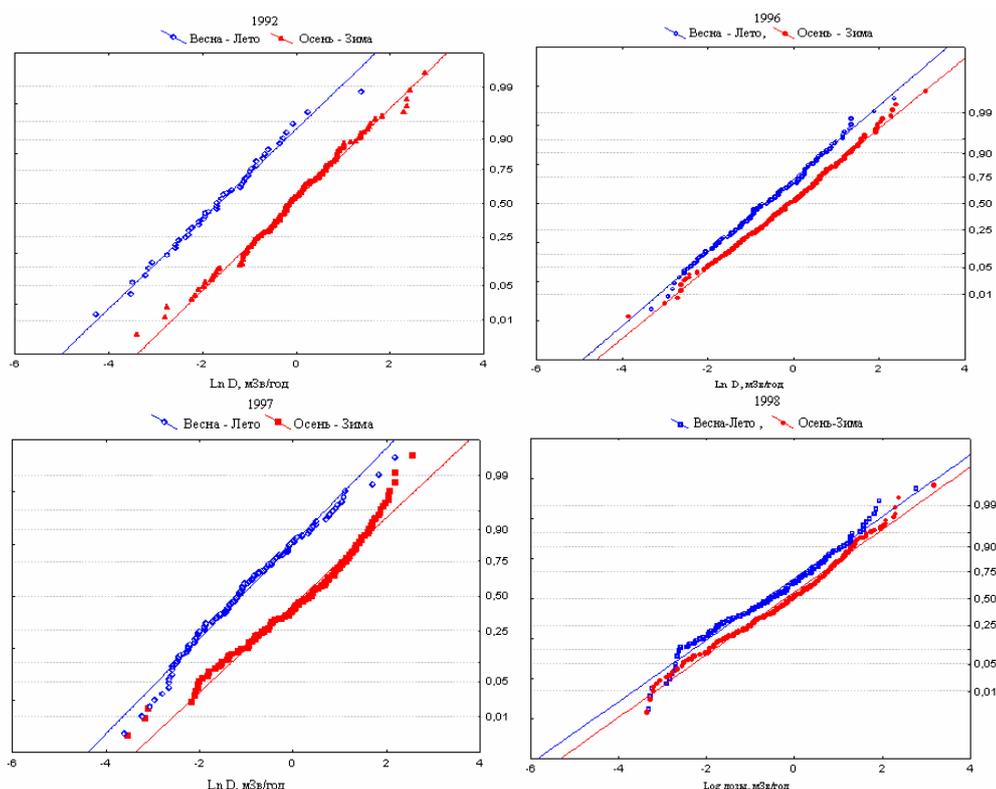


Рисунок 1 — Интегральное распределение дозы внутреннего облучения жителей НП Киров

С учетом распределений дозы внутреннего облучения по двум выборкам жителей НП Киров, соответствующим двум сезонам, по каждому году для лиц, имеющих соответствующие квантили

распределения дозы в НП за год в целом (таблица 1), были определены значения квантилей соответствующих сезонов каждого из годов. Характеристики представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Относительная доза внутреннего облучения (соответствующие квантили распределения дозы внутреннего облучения) жителей НП Киров для двух сезонов года: осень-зима и весна-лето

Инди-вид	Пол	Год рожд.	Профессия	Значение квантиля распределения дозы внутреннего облучения									
				1990 г.	1991 г.	1992 г.	1993 г.	1994 г.	1995 г.	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.
Ю.Т.	Ж	1976	учащаяся	—	16%	—	21%	—	31%	—	—	46%	—
Д.Л.	Ж	1957	медсестра	—	—	—	39%	21%	27%	14%	—	41%	48%
Р. Л.	М	1939	рабочий	90%	92%	83%	93%	—	93%	77%	96%	—	80%
П. И.	М	1909	пенсионер	93%	—	—	87%	—	—	—	99%	—	—

Был проведен семейный анализ доз внутреннего облучения: классификация семей НП Киров. Методика семейного анализа формирования дозы внутреннего облучения аналогична соответствующей методике индивидуального анализа [1,2]: многофакторный статистический анализ, т.е. классификация объектов наблюдения по совокупности информативных фактор-признаков.

В результате многомерной классификации семей в Кирове было получено 10 непересекающихся классов, дающих достаточно полное представление о разнообразии типов семей. В таблице 5 представлены фактор-признаки и статистические параметры распределений среднесемейных и псевдоколлективных доз для всей выборки и по полученным классам [2].

Таблица 5 — Характеристики и статистические параметры распределений коллективных и среднесемейных доз внутреннего облучения всей выборки семей и по классам семей в НП Киров

Класс	Число семей	Семейный показатель							Глава семьи				Среднесемейная доза			Коллективная доза			
		Число членов	Ср. возраст	Образован.	ПВГ*	Число детей	Контакт с лесом	Доля семей, влад. коровами	Возраст	Образование	Профессия	% мужчин	Среднее	Медиана	СГО	Среднее	Медиана	СГО	Отн. размах, %
НП	176	2,38	49,5	5,0	1,47	0,48	1,20	0,36	54,2	5,0	2,3	63	2,11	1,45	2,52	5,30	2,87	2,89	21
1	21	1,00	67,1	5,4	1,19	—	0,19	0,14	67,1	5,4	2,0	24	0,62	0,66	1,34	0,62	0,66	1,34	—
2	20	4,00	30,4	4,1	1,33	1,65	0,45	0,40	44,6	4,1	1,7	45	0,58	0,55	1,45	2,34	2,08	1,55	18
3	31	2,00	53,9	4,8	1,42	0,07	0,55	0,39	55,7	4,8	2,1	74	0,70	0,75	1,28	1,41	1,52	1,29	22
4	18	3,56	30,4	4,4	1,60	1,11	1,56	0,39	43,9	4,6	2,6	89	1,53	1,61	1,17	5,41	5,21	1,25	30
5	18	1,00	62,2	5,7	1,17	—	1,28	0,28	62,2	5,7	2,1	17	1,90	1,88	1,35	1,90	1,88	1,35	—
6	31	2,00	57,2	5,3	1,55	0,03	1,61	0,39	59,9	5,3	2,4	74	2,54	2,42	1,47	5,08	4,84	1,53	26
7	16	4,06	34,0	4,5	1,80	1,19	1,56	0,63	39,4	4,5	2,8	87	2,80	2,68	1,36	11,2	9,42	1,56	19
8	5	1,00	50,8	5,2	1,80	—	2,40	0,60	50,8	5,2	2,6	80	3,86	3,94	1,05	3,86	3,94	1,05	—
9	10	1,90	62,2	5,8	1,60	—	2,80	0,20	59,9	5,7	2,2	90	6,73	6,71	1,15	12,8	13,0	1,15	18
10	6	3,83	27,7	4,2	1,92	1,50	2,50	0,33	44,0	4,5	3,0	83	8,96	9,24	1,25	35,5	30,6	1,72	22

* Методом однофакторного дисперсионного анализа были выделены две профессионально-возрастные группы (ПВГ), для которых средние дозы внутреннего облучения значительно различаются. В состав ПВГ1 вошли служащие, домохозяйки, пенсионеры-женщины, инвалиды и дети; в ПВГ2 — механизаторы, водители, рабочие, лесники и пенсионеры-мужчины [1]. Относительный показатель ПВГ семьи — среднее соответствующих значений фактора.

Средние и медианы распределений дозы как среднесемейных, так и коллективных в классах существенно различаются, значения же СГО распределений дозы в каждом классе достаточно низ-

кие по сравнению со всей выборкой, что видно из данных таблицы 5 и рисунка 2. Это свидетельствует об однородности классов по дозе, а значит, об адекватности выполненной классификации.

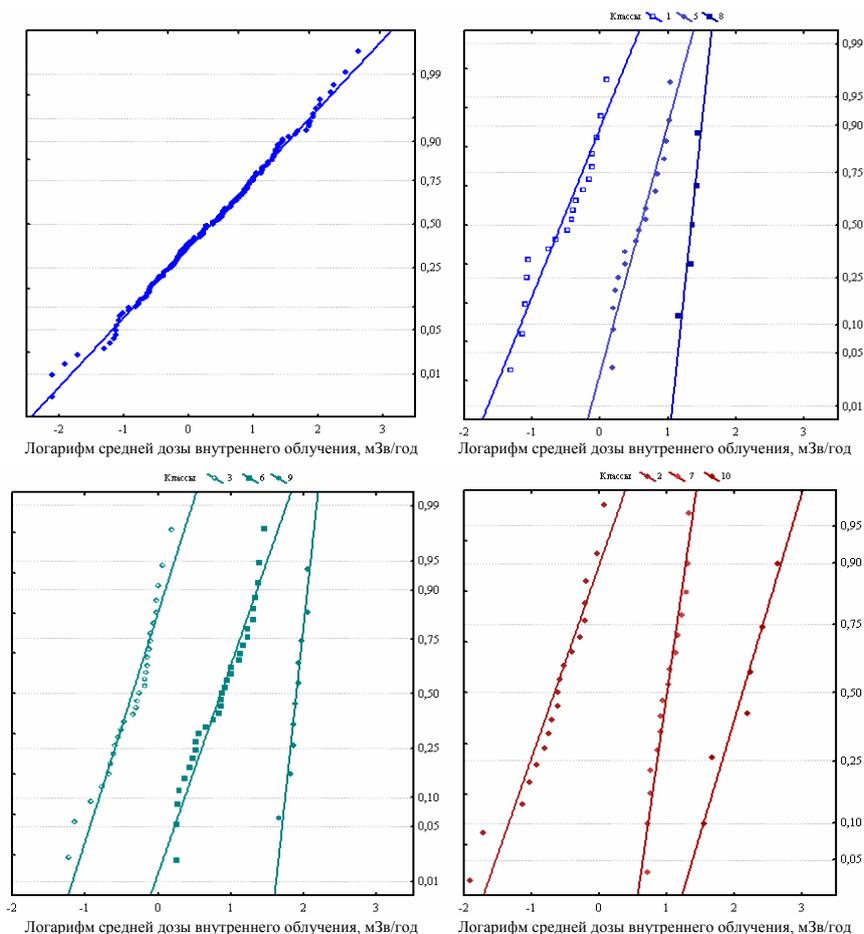


Рисунок 2 — Интегральное распределение среднесемейной дозы облучения жителей НП Киров в целом и по классам семей

Средний относительный размах доз в классах семей НП Киров составляет 22%, причем как в классах малой, так и большой численности семей. Это свидетельствует об однородности пищевого поведения не только в рамках семьи, но и класса семей, что еще раз подтверждает тезис об определяющей роли семьи как социальной системы в дозоформировании [2].

Семейный анализ дает более четкое представление о механизме формирования дозы внутреннего облучения у жителей сельского социума, в то же время он дополняет индивидуальный. По результатам семейного анализа можно адекватно оценить или спрогнозировать не только распределение дозы в отдельных группах, но и в населенном пункте в целом. Семейный анализ вместе с индивидуальным может служить надежной основой для выявления наиболее облучаемых, так называемых «критических» групп сельского социума.

Одной из концептуальных основ радиационной безопасности населения является воздействие на источник облучения. Практические ограничения источника облучения, т. е. граничная оптимизация защиты населения, основываются на средней дозе в критической

группе (КГ). МКРЗ рекомендует в отношении КГ следующее: «...объединять людей, формируя группу, однородную по облучению от одного источника. Такая группа известна как КГ» [5]. Следуя определению МКРЗ, критерий ее — однородность по дозе облучения.

Замечено, что распределение дозы облучения в населенном пункте представляет собой смесь логнормальных распределений, каждое из которых соответствует группе лиц, ведущих однотипный образ жизни. Если КГ однородна по дозе, то разброс доз в ней — достаточно мал, т. е. СГО распределения дозы в ней низко.

Анализ распределений дозы в населенных пунктах показал, что в большинстве из них выделялась «отстоящая» от основного эмпирического распределения однородная группа в «хвосте» распределения, что видно на рисунке 3. Это — критическая группа. Распределение по группам — на критическую и основную — производили по соответствующему значению квантиля (90%-ный на рисунке 3). Как видно из графических представлений распределений дозы, СГО в КГ относительно основной группы — мало, что свидетельствует о высокой степени однородности.

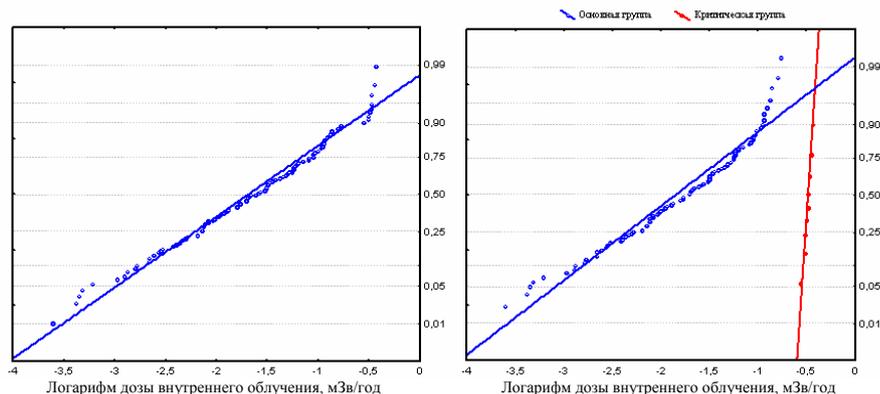


Рисунок 3 — Распределение дозы внутреннего облучения жителей НП Неглубок Ветковского района: слева — вся выборка НП, справа — основная группа и критическая группа (10%).

Таким образом, критическая группа — это группа семей с однотипными «пищевыми» привычками, обуславливающими получение наибольших доз облучения.

В НП Киров были выявлены семьи, члены которых имеют одинаковые во времени относительные дозы, т. е. доза каждого из них соответствует определенному значению квантиля распределения дозы за каждый год. Характеристики некоторых из них представлены в таблице 6.

С учетом распределений дозы внутреннего облучения по двум выборкам жителей НП Киров, соответствующим двум сезонам по каждому году, для семей (и членов семей), имеющих соответствующие квантили распределения дозы по НП за год в целом (таблица 6), были определены значения квантилей распределения дозы соответствующих сезонов каждого из годов. Характеристики представлены в таблице 7.

Таблица 6 — Относительные дозы внутреннего облучения (соответствующие квантили распределения дозы внутреннего облучения) в семьях НП Киров

Семья	Пол	Год рожд.	Профессия	Значение квантиля распределения дозы внутреннего облучения									
				1990 г.	1991 г.	1992 г.	1993 г.	1994 г.	1995 г.	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.
Б-вы	М	1949	водитель	—	—	—	92%	92%	—	71%	68%	—	90%
	Ж	1955	учитель	—	—	—	97%	92%	70%	—	—	92%	98%
	Ж	1977	служащ.	—	—	—	—	84%	—	—	—	—	90%
	М	1981	уч-ся	—	—	—	98%	—	55%	—	96%	91%	99%
	М	1983	уч-ся	—	—	87%	99%	—	66%	—	99%	—	—
Ал-ко	Ж	1973	домохоз.	—	—	—	—	—	75%	74%	88%	—	—
	М	1962	водитель	—	—	71%	69%	—	95%	87%	99%	90%	—
	М	1969	рабочий	—	—	72%	—	—	—	78%	—	—	—
	Ж	1992	ребенок	—	—	—	—	—	79%	43%	33%	—	—
	М	1991	ребенок	—	—	—	—	—	73%	60%	54%	—	—
Ан-ко	М	1943	водитель	83%	—	94%	—	—	89%	—	94%	—	—
	М	1936	водитель	89%	—	—	91%	—	90%	—	—	87%	—
	М	1969	водитель	—	—	96%	92%	—	—	—	98%	—	—
Ка-н	М	1930	лесник	99%	—	—	—	—	—	—	99%	—	—
	Ж	1938	пенсион.	85%	—	89%	93%	—	—	—	—	90%	—
Ко-н	Ж	1985	уч-ся	28%	—	—	23%	—	21%	—	—	—	—
	М	1986	уч-ся	15%	—	—	28%	—	18%	—	—	—	—
Ат-ко	М	1949	водитель	—	—	—	43%	—	56%	9%	46%	—	—
	Ж	1965	рабочий	—	—	—	43%	—	26%	23%	—	20%	—
	М	1981	уч-ся	—	—	—	21%	6%	—	9%	27%	9%	—
	Ж	1983	уч-ся	—	—	—	25%	5%	2%	1%	—	—	—

Таблица 7 — Относительные дозы внутреннего облучения (соответствующие квантили распределения дозы внутреннего облучения) в семьях НП Киров для двух сезонов года: осень-зима и весна-лето

Семья	Пол	Год рожд.	Профес- сия	Значение квантиля распределения дозы внутреннего облучения									
				1990 г.	1991 г.	1992 г.	1993 г.	1994 г.	1995 г.	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.
Б-вы	М	1949	водитель	—	—	—	84%	94%	—	64%	89%	68%	92%
	Ж	1955	учитель	—	—	—	97%	91%	72%	—	—	94%	98%
	Ж	1977	служащая	—	—	—	—	78%	—	—	—	—	92%
	М	1981	учащийся	—	—	—	95%	—	56%	—	96%	90%	99%
	М	1983	учащийся	—	—	79%	100%	—	68%	—	99%	—	—
		1973	домохоз.	—	—	—	—	—	77%	68%	68%	78%	—
		1962	водитель	—	—	52%	64%	—	96%	87%	99%	88%	—
		1969	рабочий	—	—	53%	—	—	—	85%	73%	—	—
		1992	ребенок	—	—	—	—	—	76%	43%	33%	—	—
	М	1991	ребенок	—	—	—	—	—	75%	61%	56%	—	—
Ан-ко	М	1943	водитель	83%	—	91%	—	—	91%	—	95%	—	—
	М	1936	водитель	89%	—	—	95%	—	93%	—	—	84%	—
	М	1969	водитель	—	—	86%	72%	—	—	—	98%	—	—
Ка-н	М	1930	лесник	99%	—	—	—	—	—	—	93%	—	—
	Ж	1938	пенсионер	85%	—	74%	88%	—	—	—	—	92%	—
Ко-н	Ж	1985	учащаяся	28%	—	—	20%	—	20%	—	—	—	—
	М	1986	учащийся	15%	—	—	25%	—	21%	—	—	—	—
Ат-ко	М	1949	водитель	—	—	—	48%	—	58%	7%	26%	—	—
	Ж	1965	рабочий	—	—	—	48%	—	—	19%	—	28%	—
	М	1981	учащийся	—	—	—	20%	9%	27%	13%	6%	43%	10%
	Ж	1983	учащаяся	—	—	—	26%	5%	2%	1%	—	—	—

Результаты настоящего исследования позволяют с достаточно высокой степенью точности прогнозировать дозы облучения у отдельных лиц за любой календарный год (временной период) по их относительным дозам за один или несколько любых лет или по известным относительным дозам у членов их семей.

Заключение

Подтверждена гипотеза об устойчивости относительной дозы внутреннего облучения индивидов и членов семей сельского социума.

Семейный анализ вместе с индивидуальным может служить надежной основой для выявления наиболее облучаемых, так называемых «критических» групп сельского социума.

Зная социально-демографическую структуру семей сельского социума, можно прогнозировать относительное распределение дозы внутреннего облучения жителей сельского социума, что имеет практическое значение в плане стратегии радиационной защиты в случае радиационного инцидента.

В то же время такой подход может служить методологической основой для реконструкции индивидуальных доз облучения конкретных лиц практически любого временного

периода аварии, в том числе начального, что востребовано в настоящее время, в частности, для наполнения индивидуализированными дозами Белорусского государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС, и ретроспективной оценки индивидуальных доз при проведении радиационно-эпидемиологических исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Власова, Н. Г. Статистический анализ факторов, влияющих на формирование дозы облучения сельского населения, проживающего на территориях, загрязненных в результате аварии на ЧАЭС: автореф. дис. канд. биол. наук / Н. Г. Власова. — Обнинск, 1998. — 22 с.
2. Власова, Н. Г. О роли семьи в формировании дозы внутреннего облучения жителей сельского социума / Н. Г. Власова, В. В. Ставров // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — М., 2005. — Т. 50, № 5. — С. 22–28.
3. Власова, Н. Г. Методологический подход к реконструкции индивидуальной дозы облучения населения, проживающего на загрязненной радионуклидами территории / Н. Г. Власова / Научно-практический и информационно-аналитический журнал «Экологический вестник». — 2007. — № 2. — С. 13–22.
4. Skryabin, A. M. Pathway analysis and dose distributions JSP5 / A. M. Skryabin, N. G. Vlasova / Report EUR 16541EN, S. European Commission. — Brussels: December 1995. — 130 p.
5. Радиационная защита. Рекомендации МКРЗ. Публикация 60 и 61: Пер. с англ. — М.: Атомиздат, 1994.

УДК 614.876.06:621.039.58

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ДОЗЫ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ
ОТ КОЭФФИЦИЕНТА ПЕРЕХОДА ^{137}Cs В ЦЕПИ «ПОЧВА – МОЛОКО»****Ю. В. Висенберг****Республиканский научно-практический центр радиационной
медицины и экологии человека, Гомель**

Целью работы является выявление статистической зависимости формирования дозы внутреннего облучения жителей сельских населенных пунктов от коэффициента перехода радионуклида цезия-137 в цепи «почва-молоко».

Ключевые слова: населенный пункт, доза внутреннего облучения, дозоформирование, коэффициент перехода радионуклида ^{137}Cs в цепи «почва-молоко».

**DEPENDENCE OF TRANSFER INTERNAL EXPOSURE DOSE
ON ^{137}Cs TRANSITION COEFFICIENT IN A CHAIN «GROUND – MILK»****Yu. V. Visenberg****Republican Scientific-Practical Centre of Radiation Medicine
and Human Ecology, Gomel**

The aim of the study: to revile statistic dependence of the internal exposure dose on ^{137}Cs transition coefficient in a chain «ground – milk».

Key words: settlement, internal exposure dose, dose formation, ^{137}Cs transition coefficient in a chain «ground – milk».

Введение

При принятии решений по планированию радиационной защиты населения и реализации защитных мероприятий, а также оценки эффективности их проведения имеет важное значение оценка доз облучения. Для ее проведения необходимо изучение закономерностей дозоформирования. Корректная оценка дозы облучения — сложная научная задача.

Поступление радионуклида ^{137}Cs в организм сельских жителей обусловлено потреблением загрязненных пищевых продуктов, в частности, молока и молочных продуктов, произведенных в личных подсобных хозяйствах. Связь радиационного качества молока с плотностью загрязнения сельхозугодий населенного пункта определяется коэффициентом перехода. Коэффициент перехода это — отношение удельной активности молока к средней плотности загрязнения сельхозугодий в населенном пункте (НП) [1].

Материалы и методы

Материалами исследования зависимости коэффициента перехода радионуклидов явились базы данных по результатам спектрометрических измерений удельной активности проб молока, собранных в исследуемых населенных пунктах районов Гомельской области, расположенных на территориях как с низкими, так и с высокими значениями плотности загрязнения. Работа выполнялась в рамках НИР по созданию

каталогов средних годовых эффективных доз облучения жителей населенных пунктов Республики Беларусь в 1991, 1993, 1998 и 1999 гг. сотрудниками Гомельского филиала НИКИ радиационной медицины и эндокринологии, Республиканского научно-исследовательского унитарного предприятия «Институт радиологии» и Гомельского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья.

Были применены методы прикладной статистики: корреляционный и регрессионный анализ для выявления корреляционной связи между дозой внутреннего облучения населения и коэффициентом перехода радионуклида цезия-137 в цепи «почва – молоко».

Результаты и обсуждение

Из ранее проведенных исследований известно, что значения коэффициента перехода существенно варьируют не только на сельхозугодьях с одним уровнем загрязнения, но и в пределах одного сельсовета. Очевидно, существуют природные или экологические факторы, связанные с особенностью поступления радионуклидов по цепи «почва – растительность – молоко» [2–4].

Содержание радионуклидов в сельскохозяйственной продукции зависит не только от плотности загрязнения, но и от типа почв, их гранулометрического состава и агрохимических свойств, режима увлажнения, биологиче-

ских особенностей возделываемых культур. Следует отметить, что среди загрязненных радионуклидами земель Беларуси большую часть составляют почвы легкого гранулометрического состава, характеризующиеся низкой емкостью поглощения, малым содержанием гумуса и вторичных глинистых минералов, повышенной гидроморфностью и высокими коэффициентами перехода радиоактивных веществ в сельскохозяйственные культуры [5]. Установлено, что гранулометрический состав почвы влияет на прочность закрепления микроколичества радионуклидов. Поглощенные радионуклиды, особенно ^{137}Cs , сильнее закрепляются тяжелыми почвами, чем легкими. С уменьшением размера фракций почвы прочность закрепления ими ^{137}Cs повышается. Наиболее прочно закрепляются радионуклиды илистой фракцией. Почвы тяжелого гранулометрического состава обладают большим количеством мелкодисперсных фракций, нежели легкие, поэтому и величины накопления радионуклидов растениями напрямую зависят от гранулометрического состава почв.

Поступление радионуклидов в растения, произрастающие на дерново-подзолистых суглинистых почвах, в 1,5–2 и более раз ниже по сравнению с дерново-подзолистыми песчаными почвами. Высокая сорбционная способность мелкодисперсных фракций объясняется не только большой удельной поверхностью илистых и глинистых частиц, но и особенностями их минералогического состава. Минеральная часть почвы составляет от 55 до 97% массы почвы. В почве содержатся первичные минералы, представленные, главным образом, скелетными и крупнопесчаными частицами, и вторичные минералы, которые преобладают в глинистых и коллоидных фракциях почвы. Наибольшей поглотительной способностью по отношению к микроколичеству радионуклидов обладают минералы монтмориллонитовой группы и группы гидрослюды [5]. Минералы каолиновой группы и группы слюды характеризуются меньшей сорбционной способностью по отношению к макро- и микроколичеству катионов, находящихся в почве. Поглощенный ^{137}Cs прочнее сорбируется минералами. Особенно прочно ^{137}Cs закрепляется минералами монтмориллонитовой группы [5]. Различия в полноте сорбции и в степени их закрепления разными минералами обусловлены, прежде всего, неодинаковой структурой кристаллической решетки минералов. Минералы монтмориллонитовой группы, а также слюды и гидрослюды обладают способностью к интермицеллярному поглощению — это вхождение катионов внутрь кристаллической решетки минералов. Основными составляющими минеральной части дерново-подзоли-

стых почв являются первичные минералы, главным образом, кварц и полевые шпаты, отличающиеся низкой поглотительной способностью.

Таким образом, гранулометрический состав почв в значительной степени определяет их поглотительную способность. Сорбционная способность почв зависит от степени дисперсности почвенных частиц. Почвы тяжелого гранулометрического состава обладают большим количеством мелкодисперсных фракций, нежели легкие. Коэффициенты перехода радионуклидов в растения, произрастающие на дерново-подзолистых суглинистых почвах, в 1,5–2 раза ниже по сравнению с дерново-подзолистыми песчаными почвами. Илистые и глинистые фракции почв обладают высоким содержанием гумуса и обменных катионов, большой емкостью катионного обмена. Коэффициент перехода в торфяно-болотных типах почв по молоку равен $0,6 \times 10^{-3} \text{ м}^2 / \text{кг(л)}$, в почвах других типов — меньше. Например, в песчаных и супесчаных (дерново-подзолистых, дерново-глеевых, дерновых, светло-серых и серых лесных) коэффициент перехода равен $0,2 \times 10^{-3} \text{ м}^2 / \text{кг(л)}$, в легко- и среднесуглинистых (дерново-подзолистых, дерновых, серых и темно-серых лесных, выщелоченных и оподзоленных черноземах) почвах коэффициент перехода равен $0,07 \times 10^{-3} \text{ м}^2 / \text{кг(л)}$, в тяжелосуглинистых и глинистых (темно-серых лесных; черноземах; выщелоченных, оподзоленных, типичных, обыкновенных, южных; каштановых) почвах коэффициент перехода равен $0,03 \times 10^{-3} \text{ м}^2 / \text{кг(л)}$ [5].

Поведение в почвенном покрове поступивших из атмосферы радиоактивных продуктов в значительной степени зависит от форм их нахождения в радиоактивных выпадениях и почвах. Формы нахождения радионуклидов на разных типах почв различны. Нахождение и подвижность радионуклидов в почвах зависят от физико-химических свойств последних, строения почвы и других факторов. Существенное значение имеют количество и характер органического вещества почвы и растворимость образующихся органических соединений с этими элементами. Согласно имеющимся данным, поведение радионуклидов в почвах, их подвижность и доступность растениям зависит от совокупного действия различных факторов, к которым относятся условия внешней среды, тип почв и физико-химические свойства самих элементов. Кроме того, территории с высокой плотностью загрязнения отличаются крупнодисперсностью выпадений, т. е. «крупные» — активные частицы рассеяны на относительно большой площади. Отсюда, поступление в растения этих рассеянных активных частиц не только крайне неравномерно, но и маловероятно.

Известно, что водный режим почв в значительной мере влияет на процессы жизнедеятельности растений и темпы вовлечения химических элементов в биологический круговорот. Однако роль почвенной влаги в процессах миграции и накопления радиоактивных изотопов в почвенно-растительном покрове изучена еще недостаточно, а имеющиеся по этому вопросу немногочисленные данные довольно противоречивы.

Независимо от условий увлажненности, миграционная способность радионуклидов возрастает в ряду почв: дерново-луговая, торфяно-глеевая, дерново-подзолистая (песчаная).

На территории Беларуси выделяют следующие типы почв: дерново-карбонатные, дерново-подзолистые, дерново-подзолистые заболоченные, дерново-болотные, торфяно-болотные, пойменные (аллювиальные) дерново- и торфяно-болотные. Гомельская область на 83,9% относится к Юго-восточному округу Беларуси. Почвообразующие породы представлены песками и супесями древнеаллювиального и водно-ледникового происхождения, лессовидными суглинками, донно-моренными песчаненными суглинками и торфяными отложениями, в основном, низинного типа. Разнообразие природных условий, в том числе и почв, в различных частях округа дает основания выделить

в составе его два почвенных района и два подрайона [6]. Район дерново-подзолистых заболоченных песчаных, супесчаных и торфяно-болотных почв низинного типа подразделяется на подрайон дерново-подзолистых заболоченных песчаных, супесчаных и торфяно-болотных почв низинного типа и подрайон дерново-подзолистых заболоченных почв, развивающихся на водно-ледниковых супесях и древнеаллювиальных песках. Второй район по типу почв относится к дерново-подзолистым почвам, развивающимся на лессовидных суглинках (местами на лессах) [6].

Исследуемые районы классифицируются по типам почв следующим образом: Лельчицкий и Наровлянский районы (торфяно-болотные почвы); Житковичский и Хойникский районы (дерново-подзолистые супесчаные и песчаные почвы); Ветковский и Чечерский районы (дерново-подзолистые суглинистые почвы).

Был проведен корреляционный и регрессионный анализ зависимости дозы внутреннего облучения жителей выбранных населенных пунктов Чечерского, Хойникского, Наровлянского, Ветковского, Житковичского, Лельчицкого районов от коэффициента перехода радионуклида ^{137}Cs в цепи «почва-молоко». Результаты анализа представлены на рисунках 1–6.

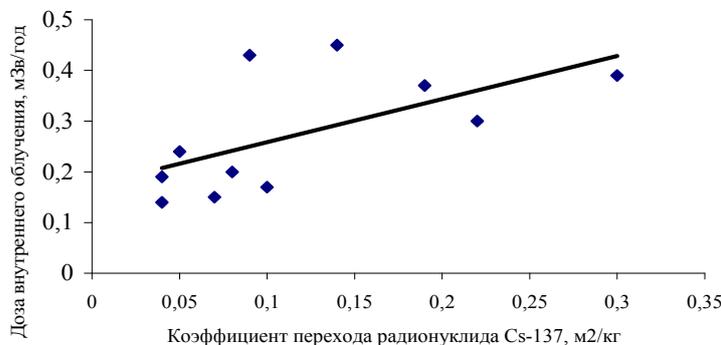


Рисунок 1 — Зависимость дозы внутреннего облучения от коэффициента перехода радионуклида ^{137}Cs в молоко в населенных пунктах Ветковского района

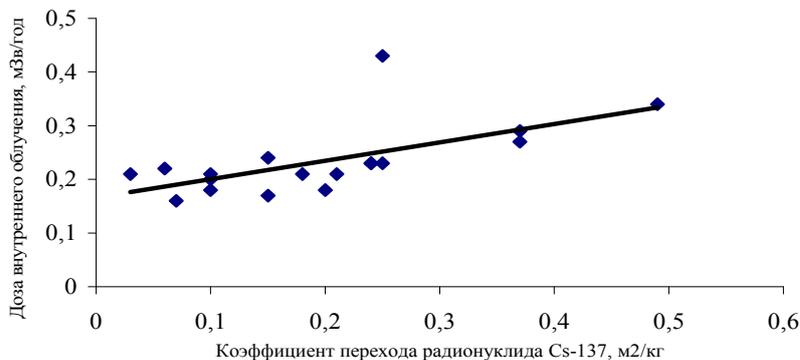


Рисунок 2 — Зависимость дозы внутреннего облучения от коэффициента перехода радионуклида ^{137}Cs в молоко в населенных пунктах Хойникского района

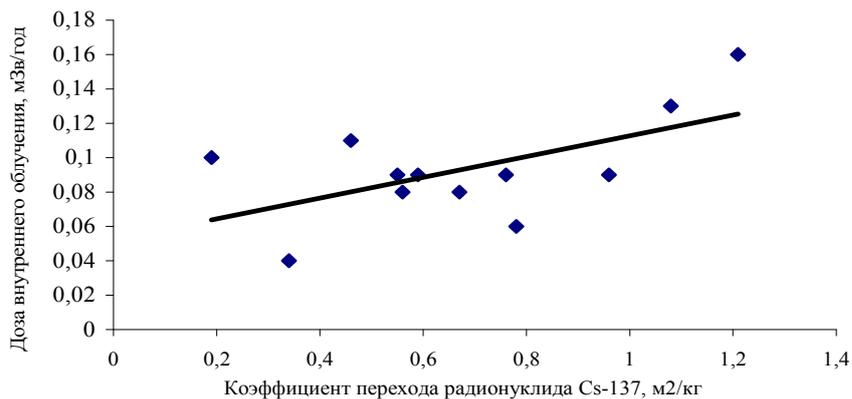


Рисунок 3 — Зависимость дозы внутреннего облучения от коэффициента перехода радионуклида ^{137}Cs в молоко в населенных пунктах Наровлянского района

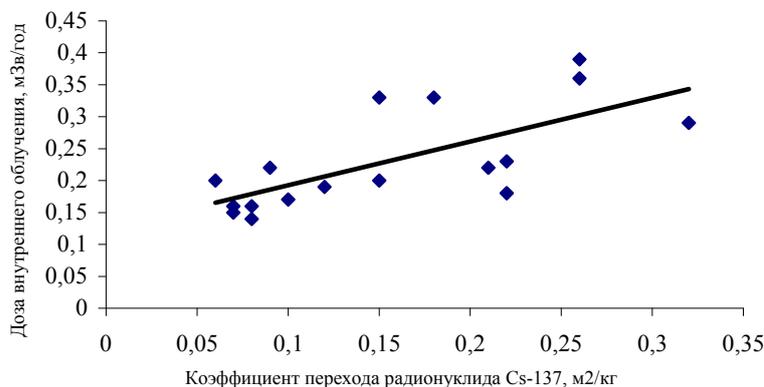


Рисунок 4 — Зависимость дозы внутреннего облучения от коэффициента перехода радионуклида ^{137}Cs в молоко в населенных пунктах Чечерского района

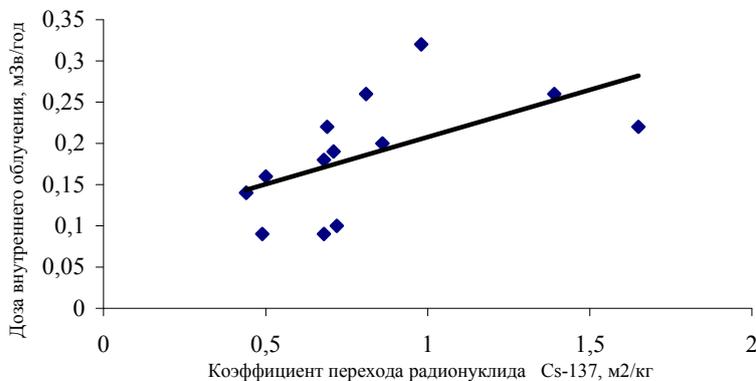


Рисунок 5 — Зависимость дозы внутреннего облучения от коэффициента перехода радионуклида ^{137}Cs в молоко в населенных пунктах Житковичского района

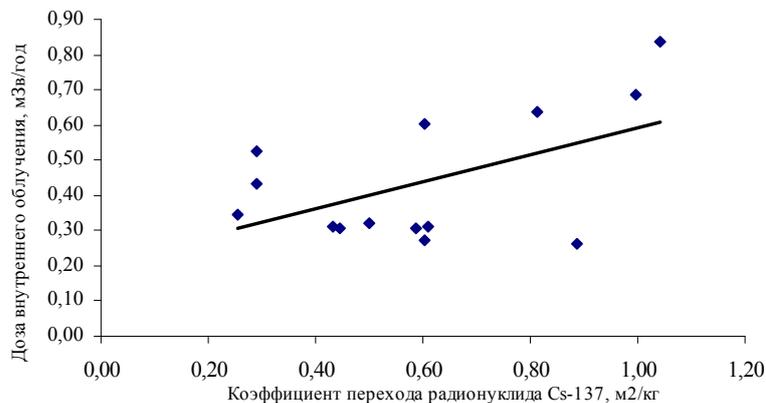


Рисунок 6 — Зависимость дозы внутреннего облучения от коэффициента перехода радионуклида ^{137}Cs в молоко в населенных пунктах Лельчицкого района

Как видно из рисунков 1–6, зависимость средней дозы внутреннего облучения жителей населенных пунктов от коэффициента перехода радионуклида ^{137}Cs представляет собой простую линейную регрессионную модель вида $y = ax + b$. Чем больше коэффициент перехода

радионуклидов ^{137}Cs , тем выше средняя доза внутреннего облучения жителей населенных пунктов.

В таблице 1 представлены параметры уравнения линейной регрессии и коэффициенты корреляции.

Таблица 1 — Параметры уравнения линейной регрессии средней дозы внутреннего облучения на коэффициент перехода радионуклидов ^{137}Cs и коэффициент корреляции

Район Гомельской области	Коэффициент корреляции	Параметры уравнения	
		<i>a</i>	<i>b</i>
Хойникский	0,62	0,34	0,17
Ветковский	0,61	0,84	0,17
Наровлянский	0,58	0,06	0,05
Чечерский	0,70	0,68	0,12
Житковичский	0,58	0,11	0,09
Лельчицкий	0,53	0,38	0,21

Как видно из данных таблицы 1, коэффициенты корреляции линейной регрессии средней дозы внутреннего облучения на коэффициент перехода радионуклидов ^{137}Cs достаточно высоки.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод: коэффициент перехода радионуклида ^{137}Cs в цепи «почва – молоко» вносит существенный вклад в формирование дозы внутреннего облучения жителей населенных пунктов районов Гомельской области.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Висенберг, Ю. В.* К вопросу о зависимости коэффициента перехода радионуклидов из почвы в растительность и молоко от плотности загрязнения территории / Ю. В. Висенберг, Н. Г. Власова // Актуальные проблемы дозиметрии: матер. IV международного симпозиума. — Мн., 2003. — С. 35–37.

2. *Висенберг, Ю. В.* Коэффициент перехода «почва – молоко» как один из факторов формирования дозы внутреннего облучения у сельских жителей / Ю. В. Висенберг, Н. Г. Власова // Сборник тезисов докладов белорусско-польского научно-практического семинара, Ольштын. — Польша, 2004. — С. 58–60.

3. *Висенберг, Ю. В.* Исследование особенностей формирования дозы внутреннего облучения у сельских жителей / Ю. В. Висенберг, Н. Г. Власова // Экологическая антропология. Ежегодник. — Мн.: Белорусский комитет «Дзеці Чарнобыля», 2005. — С. 393–397.

4. *Висенберг, Ю. В.* Исследование зависимости коэффициента перехода радионуклидов по пищевой цепочке «почва – молоко» от уровня загрязнения территории / Ю. В. Висенберг, Н. Г. Власова // Проблемы здоровья и экологии. Ежеквартальный научно-практический журнал. — 2005. — №1 (3). — С. 15–23.

5. *Агеец, В. Ю.* Система радиоэкологических контрмер в агрофере Беларуси / В. Ю. Агеец // Республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие «Институт радиологии». — Мн., 2001. — С. 79.

6. Почвы Белорусской ССР / Под ред. член-корреспондента АН БССР Т. Н. Кулаковской, академика АН БССР П. П. Рогового и канд. сельхоз. наук Н. И. Смеяна. — Мн.: Изд «УРАДЖАЙ», 1974. — С. 86;136.

Поступила 30.06.2008

УДК 616-036.22+312.922]: 911.373

СЕЛЬСКИЕ НАСЕЛЕННЫЕ ПУНКТЫ: СОЦИАЛЬНЫЕ, ПРИРОДНЫЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ДОЗОФОРМИРОВАНИЕ

Ю. В. Висенберг

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

Исследования, проведенные за период 1990–2000 гг. в районах Гомельской области с разной степенью загрязнения территории, показали, что дозы внутреннего облучения населения, проживающего в населенных пунктах на территориях с близкими значениями плотности загрязнения, существенно различаются. Определены причины различия средних доз внутреннего облучения жителей сельских населенных пунктов. Показано на конкретных примерах, что на формирование дозы внутреннего облучения оказывает влияние не только непосредственно радиационное загрязнение территории, но и ряд нерадиационных факторов.

Ключевые слова: населенный пункт, доза внутреннего облучения, дозоформирование, косвенные факторы, коэффициент перехода радионуклида ^{137}Cs в цепи «почва – молоко», численность населения.

RURAL SETTLEMENTS: SOCIAL AND ECOLOGICAL FACTORS OF DOSE FORMATION

Yu. V. Visenberg

Republican Scientific-Practical Centre of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The aim of the study is to reveal that average internal dose in a settlement is the function of its environmental factors and social constitution.

The method of investigation — statistic analysis of the internal dose in rural residents depending on number of factors: radioecological, marked in conversion factor of radionuclides from soil into milk; environmental — close location of a settlement to forest; social — number of population and demographic structure.

Comparison of mean dose of internal irradiation was conducted in 10-years dynamics in rural residents of Vetka and Hoiniki districts situated in territory with approximately equal contamination density who had been earlier grouped by this feature.

The internal dose depends not only on the degree of radio contamination of the territory but on the number of other factors such as: environmental — close to forest which in its turn determines access to forests «products», and social — number of population, social — age structure. None of these factors determine dose formation. Their influence on the process of dose formation in settlements must be regarded in the aggregate.

Key words: settlement, internal dose, dose formation, indirect factors, ^{137}Cs transfer factor in a chain «ground — milk», number of population.

Введение

Обеспечение социальной защиты граждан, связанное с зонированием территорий радиоактивного загрязнения, а также принятие решений по планированию радиационной защиты, т. е. введению противорадиационных мероприятий, обеспечивающих снижение облучения населения, основано на плотности загрязнения территории.

В основе лежит посылка: чем выше плотность загрязнения территории, тем выше доза. Это справедливо только в отношении дозы внешнего облучения. Что касается внутреннего облучения, то в многочисленных исследованиях было показано, что это не всегда верно. Исследования, проведенные за период с 1990 по 2000 годы, показали, что средняя доза внутреннего облучения у жителей сельских населенных пунктов, расположенных на территориях с одинаковым уровнем загрязнения почвы, существенно отличается.

Цель исследования: определить причины различий средних доз внутреннего облучения у сельских жителей, показать на четких примерах, что на формирование дозы внутреннего облучения влияет не только уровень радиационного загрязнения территории, но и ряд косвенных факторов.

Материалы и методы исследования

Материалами исследований явились данные базы СИЧ-измерений, сформированные в Гомельском филиале НИКИ радиационной медицины и эндокринологии; данные по содержанию радионуклида цезия-137 в молоке и мо-

лочных продуктах. Исследования и сбор данных были выполнены сотрудниками Гомельского филиала НИКИ радиационной медицины и эндокринологии и автором этой работы в периоды 1990–2000 гг. и период 2005–2007 гг.

Для изучения закономерностей дозоформирования было проанализировано 115 тысяч прямых СИЧ-измерений по 133 сельским населенным пунктам загрязненных районов Гомельской области, различающихся по радиоэкологическим, социально-демографическим и географическим условиям. Также использован метод экспериментальных исследований — данные спектрометрии содержания радионуклидов у сельских жителей. Были применены методы прикладной статистики: корреляционный и регрессионный анализ. Статистический анализ результатов проводился при помощи пакета программ статистического анализа «Statistica» 6.0.

Результаты исследования

В ходе исследований были оценены дозы внутреннего облучения, выбранные по результатам СИЧ-измерений в 1990–2000 гг. сельских жителей, проживающих на наиболее загрязненных территориях Гомельской области.

Как показано на графиках, средние дозы внутреннего облучения в разных населенных пунктах, расположенных на территориях с практически одинаковой плотностью загрязнения, существенно отличаются. Эта тенденция наблюдается как на высоких, так и на низких плотностях, причем прослеживается в течение десяти лет, т. е. она устойчива во времени.

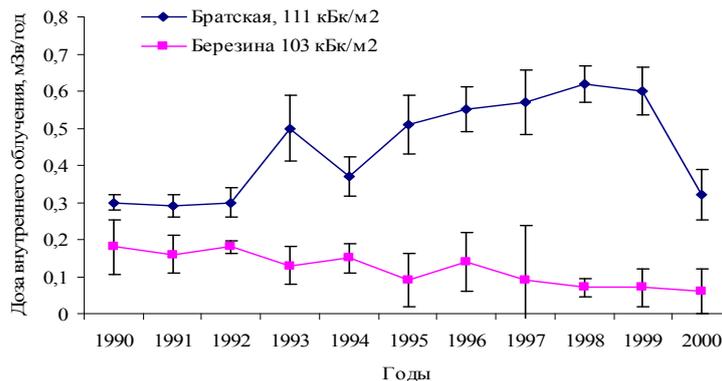


Рисунок 1 — Динамика средних значений доз внутреннего облучения жителей населенных пунктов Братская Наровлянского района и Березина Житковичского района

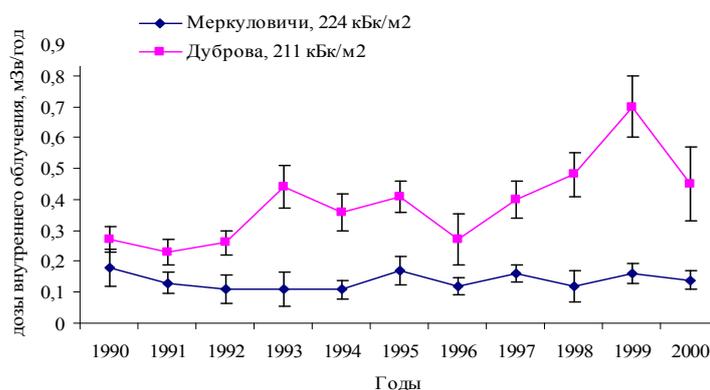


Рисунок 2 — Динамика средних значений доз внутреннего облучения жителей населенных пунктов Меркуловичи Чечерского района и Дуброва Хойникского района

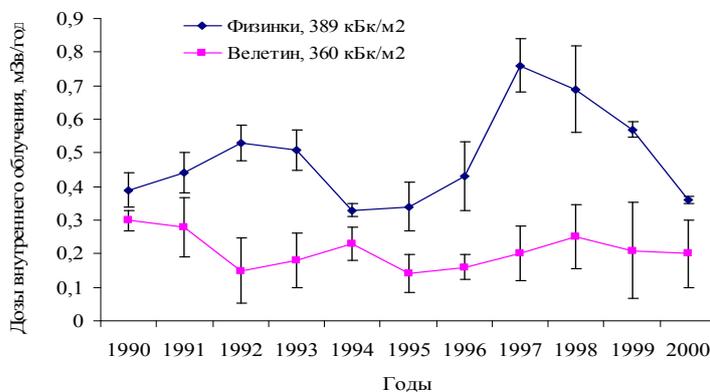


Рисунок 3 — Динамика средних значений доз внутреннего облучения жителей населенных пунктов Физинки Наровлянского района и Велетин Хойникского района

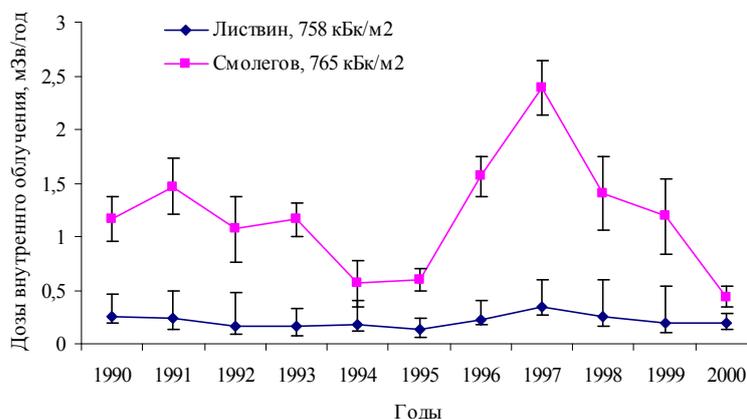


Рисунок 4 — Динамика средних значений доз внутреннего облучения жителей населенных пунктов Листвин Хойникского района и Смолегов Ветковского района

Как очевидно из рисунков 1–4, на территории с плотностью загрязнения от 103 кБк/м² (3 Ки/км²) до 765 кБк/м² (20 Ки/км²) средние значения дозы внутреннего облучения жителей пар населенных пунктов значимо различимы.

Таким образом, можно сделать вывод, что, во-первых, процесс формирования дозы внутреннего облучения зависит не только от плотности загрязнения территории; во-вторых — тенденция различия доз внутреннего облучения характерна как на высоких плотностях загрязнения, так и на низких. Очевидно, формирование дозы внутреннего облучения жителей различных НП происходит по-разному. На процесс формирования дозы внутреннего облучения влияют другие факторы, характерные для каждого определенного населенного пункта.

Мы попытались выявить причины этого явления. Известно, что дозы внутреннего облучения формируются при попадании радионуклидов в организм с пищей. В числе главных поставщиков радионуклидов у сельских жителей — молоко и молочные продукты из личных подсобных хозяйств. Связь радиационного качества молока с плотностью загрязнения сельскохозяйственных угодий вблизи населенного пункта определяется коэффициентом перехода (КП): отношением удельной активности молока к средней плотности загрязнения (σ) сельхозугодий в населенном пункте (НП) [3].

Был проведен корреляционный и регрессионный анализ зависимости дозы внутреннего облучения жителей выбранных населенных пунктов районов Гомельской области от коэффициента перехода радионуклида ¹³⁷Cs в цепи «почва – молоко». Результаты анализа представлены на рисунках 5, 6.

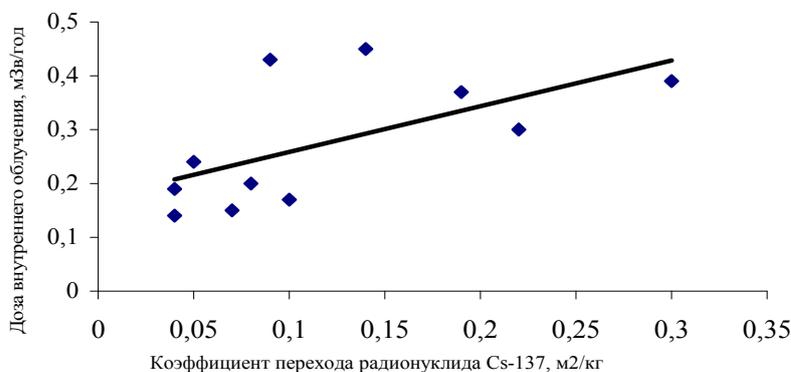


Рисунок 5 — Зависимость дозы внутреннего облучения от коэффициента перехода радионуклида ¹³⁷Cs в молоко в населенных пунктах Ветковского района

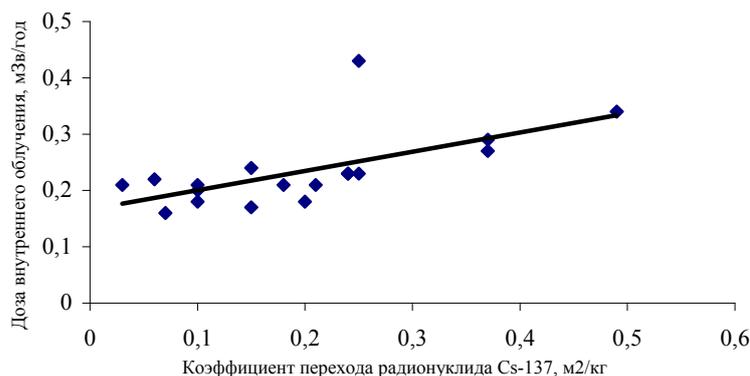


Рисунок 6 — Зависимость дозы внутреннего облучения от коэффициента перехода радионуклида ¹³⁷Cs в молоко в населенных пунктах Хойникского района

Можно сделать вывод: коэффициент перехода радионуклида ¹³⁷Cs из почвы в молоко вносит существенный вклад в формирование дозы внутреннего облучения жителей населенных пунктов районов Гомельской области.

Пищевое потребление и, следовательно, доза внутреннего облучения формируется в зависимости от множества факторов, включая

социальный и природный. В результате проведенных исследований мы выявили зависимость усредненной дозы внутреннего облучения у сельских жителей в населенном пункте от количества жителей (рисунки 7, 8).

Это обусловлено тем, что численность населения — это интегральный показатель социально-экономического уровня жизни, который

выражает степень натурализации ведения хозяйства, т. е. чем меньше населенный пункт (чем он дальше от центра и дорог), тем больше вероятность потребления продуктов питания

из личных подсобных хозяйств, тем выше доза внутреннего облучения [4]. Таким образом, социальный фактор играет существенную роль в дозоформировании.

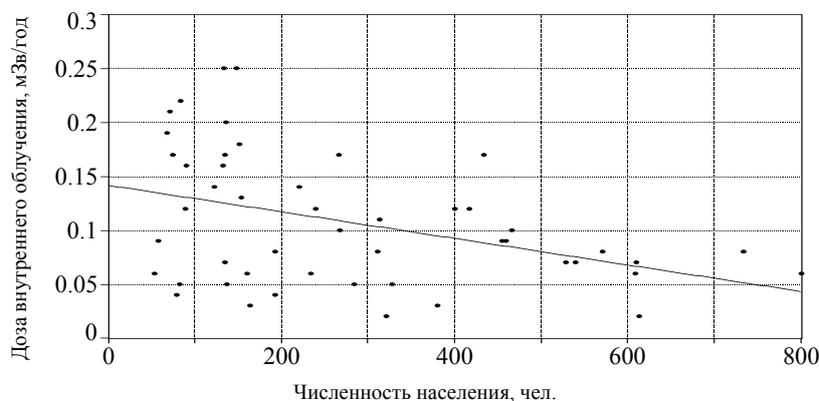


Рисунок 7 — Зависимость дозы внутреннего облучения жителей Хойникского района от численности населенного пункта

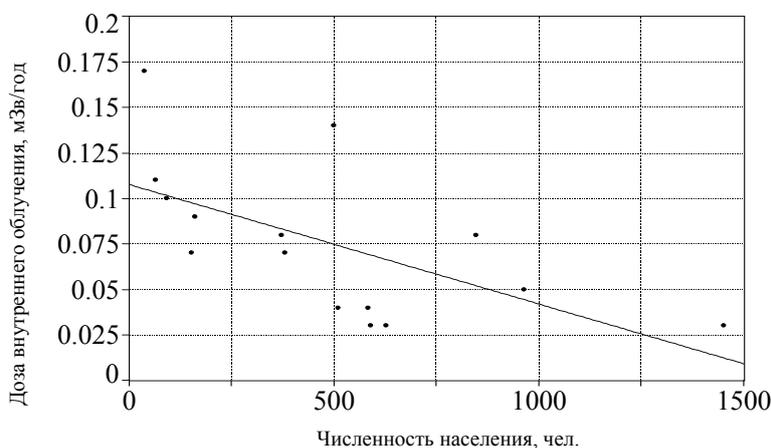


Рисунок 8 — Зависимость дозы внутреннего облучения жителей Ветковского района от численности населенного пункта

Сельские жители в силу обстоятельств, связанных с удаленностью населенных пунктов, в которых они проживают, от больших городов, главных магистралей, отсутствием материальных средств, а также в силу семейных традиций вынуждены в основном питаться теми продуктами, которые вырастят самостоятельно в личных подсобных хозяйствах либо соберут в расположенных в непосредственной близости от места их проживания лесных массивах. В основном, это — грибы, ягоды, реже — дичь, т. е. «лесные» продукты. Как было установлено ранее [5, 6], за их счет и формируется доза внутреннего облучения. Грибы в рационе сельского жителя составляют от 30 до 70% в зависимости от доступности (расстояния) до леса [7].

Был проведен корреляционный и регрессионный анализ усредненной за период 1990–2000 гг. дозы внутреннего облучения жителей выбранных населенных пунктов районов Го-

мельской области от расстояния до леса. Результаты анализа представлены на рисунках 9, 10.

Очевидно, что доступность леса — это один из важных факторов, оказывающий влияние на формирование дозы внутреннего облучения.

Косвенные факторы вносят значимый вклад в формирование дозы внутреннего облучения. Чем меньше населенный пункт, тем менее развита инфраструктура (транспортные сети, связь, снабжение, доставка продуктов питания). Близость леса и слабо развитая инфраструктура в малых и средних населенных пунктах создают определенный уклад хозяйствования, близкий к натуральному.

Итак, мы сравнили все населенные пункты по следующим параметрам: число жителей — социальный фактор, наличие и расстояние до леса — природный фактор, коэффициент перехода радионуклидов из почвы в молоко — радиоэкологический фактор (таблица 1).

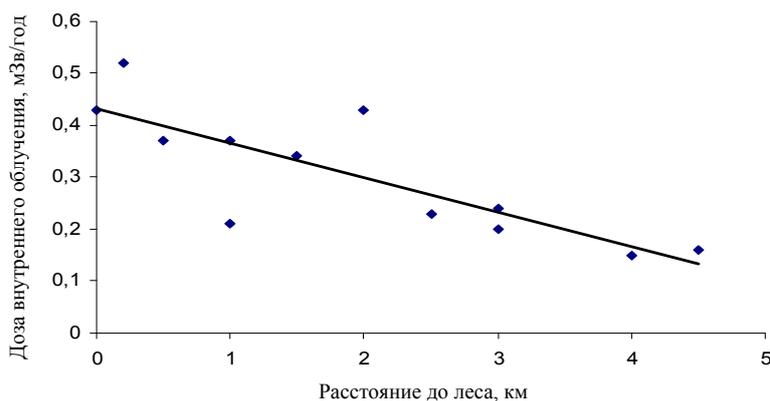


Рисунок 9 — Зависимость средней дозы внутреннего облучения жителей населенных пунктов Хойникского района от расстояния до леса

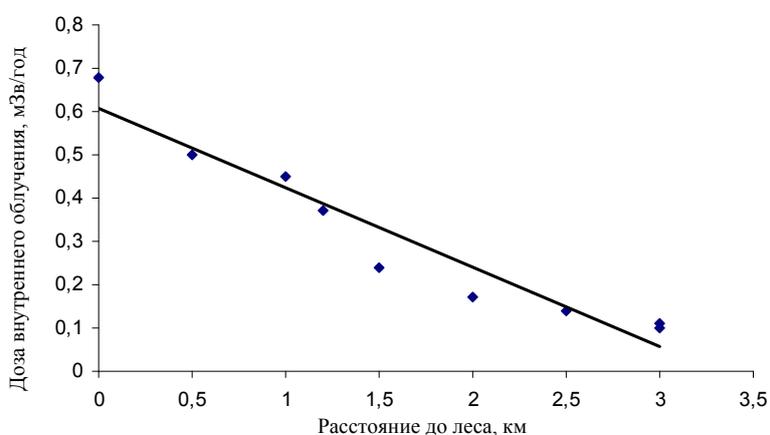


Рисунок 10 — Зависимость средней дозы внутреннего облучения жителей населенных пунктов Ветковского района от расстояния до леса

Таблица 1 — Исследование влияния радиоэкологического, социального и природного факторов на величину дозы внутреннего облучения жителей населенных пунктов районов Гомельской области

Населенные пункты	Плотность загрязнения, кБк/м ²	Среднее значение ДВО, мЗв/год	Численность населения	ТФ, *10 ⁻³ м ² /л	Расстояние до леса, км
Братская	111	0,41	74	5,21	0,5
Березина	103	0,13	218	3,06	0,5
Дуброва	211	0,34	90	2,92	1,5
Меркуловичи	224	0,14	620	0,80	7
Физинки	389	0,56	114	2,69	1
Велетин	360	0,21	461	2,37	1,5
Смолегов	765	1,21	167	3,95	1
Листвин	758	0,21	154	1,28	3

Примечание: данные усреднены за период 1990–2000 гг.

Анализируя данные таблицы 1, можно видеть, что средняя доза внутреннего облучения в деревнях Братская Наровлянского и Березина Житковичского района, которые расположены практически на одинаковой по степени загрязнения территории, отличаются в три раза. Очевидно, что причина такой значительной разницы связана с численностью жителей в этих деревнях и различными значениями коэффици-

ента перехода радионуклида цезия-137. Различия в дозах внутреннего облучения в населенных пунктах Дуброва Хойникского и Меркуловичи Чечерского района объясняются влиянием всех трех факторов в совокупности. В деревнях Физинки Наровлянского и Велетин Хойникского района различия в дозах внутреннего облучения обусловлены разницей в численности — в 4 раза, другие показатели

одинаковы. В населенных пунктах Смоленгов Наровлянского и Листвин Хойникского района очевидно влияние фактора коэффициента перехода радионуклида ^{137}Cs .

Заключение

Процесс формирования дозы внутреннего облучения сложен и является многофакторным. Все проанализированные нами факторы: коэффициент перехода радионуклида ^{137}Cs из почвы в молоко, расстояние до леса и численность населения — вносят свой вклад в формирование дозы внутреннего облучения населения, проживающего на территории с одинаковой плотностью загрязнения. Нельзя выделить какой-то один определяющий фактор, они все в разной мере в разных условиях оказывают влияние. Как показал проведенный анализ, наибольшее влияние на дозоформирование факторы оказывают в совокупности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Висенберг, Ю. В.* Сельские населенные пункты: анализ дозоформирования / Ю. В. Висенберг, Н. Г. Власова // Экология,

безопасность и устойчивое развитие — XXI век: сб. матер. междунар. науч.-практ. конф. — Брянск, 2002. — С. 62–64.

2. *Висенберг, Ю. В.* О некоторых закономерностях дозоформирования в сельских населенных пунктах / Ю. В. Висенберг, Н. Г. Власова // Лес в жизни восточных славян от киевской Руси до наших дней: сб. матер. междунар. науч.-практ. конф. — Гомель, 2003. — С. 170–173.

3. *Висенберг, Ю. В.* К вопросу о зависимости коэффициента перехода радионуклидов из почвы в растительность и молоко от плотности загрязнения территории / Ю. В. Висенберг, Н. Г. Власова // Актуальные проблемы дозиметрии: матер. IV междунар. о симпозиума. — Мн., 2003. — С. 35–37.

4. *Висенберг, Ю. В.* Социальные и экологические условия дозоформирования в сельском населенном пункте / Ю. В. Висенберг, Н. Г. Власова // III Международная конференция молодых ученых России с международным участием: сб. тезисов. — М., 2004. — 87 с.

5. *Скрябин, А. М.* Роль леса в формировании дозы внутреннего облучения / А. М. Скрябин, В. Б. Масыкин // Тезисы докладов 4-й Республиканской конференции «Научно-практические аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС». — Могилёв, 1994. — С. 171–172.

6. Оценка потребления радиационнозначимых продуктов питания жителями сельских населенных пунктов зоны загрязнения / А. М. Скрябин [и др.] // Сб. матер. IV Междунар. конф. «Чернобыльская катастрофа: прогноз, профилактика, лечение и медико-психологическая реабилитация пострадавших». — Мн., 1995. — С. 15–19.

Поступила 30.06.2008

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК: 616-071

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (сообщение 2)

А. А. Литвин¹, А. Л. Калинин², Н. М. Тризна²

¹Гомельская областная клиническая больница

²Гомельский государственный медицинский университет

Цель статьи — анализ современной ситуации с позиции идеологии доказательной медицины в хирургии, определение степени достоверности информации, оценка основных итогов, проблем, связанных с ее внедрением в клиническую практику.

В работе приводятся основные результаты, полученные в хирургии с помощью методологии доказательной медицины. Выполнен анализ влияния полученных результатов на повседневную практику и клинические исходы в широкой популяции больных. Обсуждаются особенности доказательной медицины в разрезе хирургической специальности, а также причины медленного внедрения ее методологии в практическую хирургию.

Ключевые слова: доказательная медицина, хирургия.

USE OF DATA OF EVIDENCE BASED MEDICINE IN CLINICAL PRACTICE

A. A. Litvin¹, A. L. Kalinin², N. M. Trizna²

¹Gomel Regional Clinical Hospital

²Gomel State Medical University

The purpose of article is the review of principles of evidence based medicine in surgery. A prominent aspect of evidence based medicine in surgery is definition of degree of reliability of the information.

Key words: evidence based medicine, surgery.

Одна из проблем медицинского образования, науки и практики — это большие объемы медицинской информации. Огромные количества журналов и книг, издающихся непрерывно, невозможно прочесть и усвоить, не говоря уже о том, что это очень дорого. Информационные технологии конца XX – начала XXI века и концепция доказательной медицины (ДМ) помогают решить эту проблему. Электронные средства и интернет дали врачам возможность быстрого доступа к свежим выпускам журналов. Более того, электронные средства предоставили возможность быстро искать необходимую информацию в базах данных. Например, благодаря финансированию правительства США всему миру доступна база данных MEDLINE. В ней записаны названия и рефераты статей из лучших медицинских журналов мира. Каждая запись снабжена набором ключевых слов. Поэтому если врачу нужно найти публикации, например, по способам эндоскопической пластики при паховой грыже, то он по этим ключевым словам легко найдет все опубликованное в мире, точнее, в лучших журналах [1].

ДМ дала дополнительные средства: можно из всех публикаций по вопросу отобрать только те, которые непосредственно относятся к клинической практике и являются доказательными. Например, отобрать только те статьи, в которых в ходе клинического испытания сравнивались исходы у больных, оперированных обычным способом и эндоскопически. Поскольку в ДМ существуют четкие представления, какие исследования являются наиболее доказательными, то можно отобрать только результаты рандомизированных испытаний и принять решение на основе наиболее доказательных научных данных [2, 3]. Хотя основные принципы в методологии проведения исследований справедливы и для хирургии, существуют субъективные и объективные ограничения [4].

Цель настоящей публикации — анализ современной ситуации с позиции идеологии ДМ в хирургии, оценка основных итогов, проблем, связанных с ее внедрением в клиническую практику.

Основное содержание ДМ как методологического подхода заключается в систематическом анализе, оценке материалов клинических исследований в помощь практическим медицинским работникам для того, чтобы сделать клиническое лечение и уход оптимальным [5]. Необходимость внедрения принципов ДМ в хирургию с целью оптимизации лечебной помощи наряду с социально-экономическими аргументами была продиктована и рядом дополнительных обстоятельств. Во-первых, принятием решения при возникновении экстренной ситуации (кровотечение, асфиксия и т. д.) в ус-

ловиях дефицита времени и потенциального риска быстрого развития неблагоприятного исхода. Во-вторых, существующей в большинстве хирургических стационаров системой «дежурства» врачей-хирургов, при которой могут возникать проблемы, связанные с преемственностью лечения. В-третьих, в период пребывания в хирургическом стационаре в ведении пациентов принимает участие несколько специалистов, зачастую имеющих различные представления по отдельным моментам комплексного лечения и дающих порой противоречивые рекомендации лечащему врачу. Для хирургии присуща также проблема, являющаяся общей для многих медицинских специальностей: существование разногласий на уровне отдельных школ, кафедр, регионов в отношении хирургической тактики по отдельным заболеваниям или синдромам [1].

В настоящее время проспективные рандомизированные контролируемые исследования (ПРКИ) являются обязательным стандартом в клинических испытаниях новых фармакологических препаратов и методов терапии. Действительностью нашей жизни стала международная кооперация специалистов, работающих по единым протоколам терапии и критериям включения больных в исследование, позволяющая значительно ускорить процесс производства заключений по оценке эффективности отдельных препаратов и методик лечения. Трудно не согласиться с тем, что история медицины прежде не знала такого «взрыва» хорошо организованных клинических исследований, как это случилось в последние 20 лет [6–10, 12–18].

С исторической точки зрения, хирургия не нуждалась в проведении рандомизированных исследований. После введения анестезии, асептики и антисептики хирургия получила мощный толчок для развития. Многие применяющиеся сегодня операции (в отличие от современных лекарственных препаратов) были введены в практику еще задолго до начала эры рандомизированных исследований. Когда лечение становится стандартом помощи, его крайне сложно сравнить с плацебо [11]. В редких случаях преимущества варианта лечения столь очевидны, что проведение исследования становится неэтичным, но чаще именно предпочтения пациентов и врачей делают исследование невозможным. В тех областях хирургии, которые развивались после 50-х годов прошлого столетия, таких как сердечно-сосудистая хирургия, трансплантология, нейрохирургия, ортопедия, качество научных работ гораздо выше. Однако и в «запретной зоне» стандартов при тщательном анализе можно обнаружить участки, которые требуют проверки в ходе рандомизированных исследований [11].

Примером сложного пути, преодолеваемого хирургией с целью выявления лучших методов лечения, является лечение сепсиса. Распространенность данного патологического процесса, вы-

сокая летальность и достижения экспериментальной медицины послужили основанием для реализации целой серии проспективных рандомизированных клинических испытаний (таблица 1).

Таблица 1 — Результаты исследований у пациентов с сепсисом, продемонстрировавшие повышение выживаемости

Популяция больных	Препарат, метод терапии, стратегия	Результат	Авторы
Пациенты с тяжелым сепсисом и септическим шоком	Внутривенные иммуноглобулины (IgG + IgM) 3–5 мл/кг/сутки три дня	Снижение риска смерти на 52%	M. Alejandria [et al.] [6]
Пациенты с септическим шоком в сочетании с относительной надпочечниковой недостаточностью	Гидрокортизон 300 мг/сутки, внутривенно, в течение 7 дней, в сочетании с флюдрокортизоном — 50 мкг/сутки per os	Снижение риска смерти на 33%	D. Annane [et al.] [7]
Тяжелый сепсис и септический шок	Целевые параметры в первые 6 часов терапии: ЦВД 8–12 мм рт.ст.; САД — не менее 65 мм рт.ст.; диурез — более 0,5 мл/кг/час; ScvO ₂ > 70%	Повышение выживаемости на 16% (30,5% vs 46,5%)	E. Rivers [et al.] [8]
Тяжелый сепсис и септический шок	Рекомбинантный активированный протеин С (24 мкг/кг/час) в течение 4 суток	Снижение абсолютного риска смерти на 6,1%; относительного риска — на 19,4%	G. R. Bernhard [et al.] [9]
Сепсис с бактериемией	Поддержание уровня глюкозы в плазме крови в пределах 4,4–6,1 ммоль/л с помощью инфузии инсулина	Повышение выживаемости на 17,0% (12,5% vs 29,5%)	E. Rivers [et al.] [8]
Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок	Гепарин стандартный или низкомолекулярный в профилактических дозах (профилактика тромбозных осложнений)	Снижение летальности на 11% (28,0% vs 39,0%)	B. Davidson [et al.] [10]

Несомненно, практически важными следует признать и результаты ПРКИ, в которых продемонстрировано отсутствие клинически значимого эффекта. Применительно к сепсису таковыми являются: антицитокиновая терапия, введение антитромбина-III, пролонгированная гемофильтрация при сепсисе без ОПН, использование преднизолона в высоких дозах (30 мг/кг и выше), ибупрофена, пентоксифиллина [12–18]. Они послужили основой для изменения представлений о формировании и течении системной воспалительной реакции, позволили глубже понять суть происходящих изменений и получить новые полезные идеи.

Приведенный пример рандомизированных исследований сепсиса в основном касается лекарственной терапии, тогда как наиболее сложным аспектом проведения ПРКИ в хирургии является анализ результатов хирургического лечения. Именно в хирургии особое значение приобретает так называемый фактор обучения. Некоторые авторы предлагают начинать рандомизированное исследование с первого больного [11]. Сложно с этим согласиться, так как операции представляют собой сложные манипуляции, качество проведения которых требу-

ет неоднократных повторений. В период обучения больше вероятность ошибок и осложнений, что сильно отличает хирургию от терапии [1]. Следует учитывать эту особенность, например, начинать рандомизацию только по прошествии определенного периода обучения хирургов методике. Следующая особенность представлена различиями техники одной и той же операции, что может быть устранено четкостью описания метода, документацией всех возможных вариантов, контролем с использованием фото- и видеоаппаратуры [1].

Чрезвычайно сложно выполнить в хирургии исследование с так называемым слепым дизайном. Отсутствие подобного варианта проведения работы мало влияет на такой результат лечения, как смертность, но для оценки субъективных результатов со стороны пациента (например, оценка боли, слабости, удовлетворения лечением, восстановления работоспособности) и со стороны хирурга (например, продолжительность пребывания больного в стационаре, оценка успешности операции) может иметь очень существенное значение [1].

Плацебо является основой рандомизированных исследований в терапии, но примене-

ние его в хирургии в настоящее время невозможно, хотя так называемый «эффект плацебо» и в этой ситуации исключить нельзя. Хорошо известный пример данного эффекта был опубликован в 1959 г. Для того, чтобы доказать эффективность перевязки внутренней грудной артерии при лечении стенокардии, в ходе рандомизированного исследования выполнялась ложная операция. Хирурга информировали непосредственно перед операцией, должен он проводить перевязку или нет. В завершении исследования все пациенты (с перевязкой или без перевязки) сообщили о значительном улучшении самочувствия [11].

Существует вероятность того, что врачи-хирурги могут игнорировать доказательства, если это угрожает их личным интересам. Это хорошо показало внедрение лапароскопической холецистэктомии. На конференции, проведенной в 1994 г., было представлено много сообщений об увеличении частоты повреждения желчных протоков в ходе лапароскопических операций [11]. Выявленные преимущества были значительно меньше недостатков, однако от проведения рандомизированных клинических исследований вынуждены были отказаться, так как методика уже широко вошла в практику. Также в хирургии исследователи в ряде случаев заранее настроены на получение определенных выводов. Мотивы могут быть разными: защита собственной разработки, отстаивание интересов отдельной научной школы, слепая вера в преимущества конкретного метода и др. [4].

С примерами использования ненадежной, ненаучной медицинской информации и пациенты, и врачи сталкиваются ежедневно. Научно обоснованная медицинская практика учит врача искусству критического анализа информации, умению соотнести результаты исследования с конкретной клинической ситуацией [19]. Для современного врача навыки критической оценки столь же важны и необходимы, как, например, умение собрать анамнез заболевания. Внедрение научно обоснованной медицинской практики имеет еще и экономический аспект. Даже в высокоразвитых странах ресурсы, выделяемые обществом на здравоохранение, ограничены. Важно направлять эти ресурсы на развитие методов профилактики, диагностики и лечения, практическая польза которых подтверждена исследованиями, удовлетворяющими критериям научно обоснованной медицинской практики. Положительное восприятие изложенных принципов доказательной медицины даст возможность увеличить число исследований. Кооперирование разных учреждений будет способствовать расширению круга исследователей,

более быстрому набору результатов, преодолению трудностей и, наконец, повышению качества лечения хирургических больных [19].

Новое явление 90-х годов прошлого столетия — не только широкая кооперация научных исследований, но и появившиеся примеры консенсусных рекомендаций по ведению больных с наиболее значимыми патологическими состояниями как в рамках отдельных специальностей, так и на междисциплинарном уровне. Однако в хирургии такие Согласительные конференции еще не распространены. Первые Согласительные конференции были проведены по сепсису, острому респираторному дистресс-синдрому, селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта у критических больных в 1991–1992 гг. Все они имели междисциплинарный характер, важный вклад в наполнение их содержания и результативность внесли авторитетные международные общества. В ходе обмена мнениями и согласования позиций рабочими группами были подготовлены рекомендации по диагностике и лечению ряда хирургических заболеваний. Таковые имеются по сепсису, тяжелой черепно-мозговой травме, панкреонекрозу и др. [20–24]. В их основу положена стратификация степени обоснованности той или иной конкретной рекомендации с позиций методологии ДМ и результатов ПРКИ. Одному из авторов этой статьи удалось принять участие в Согласительной конференции по острому панкреатиту Европейского Панкреатологического Клуба и Международной Ассоциации Панкреатологов (июнь 2008 г., Лодзь, Польша).

Ежедневная работа, участие в консультациях и консилиумах, общение с коллегами в нашей стране и за рубежом позволяют видеть отношение практических врачей к рекомендациям, сделанным с позиций ДМ. Появились хирургические отделения и ОРИТ, где ведение больных соответствует современным Протоколам, существующим для отдельных заболеваний. Прежде всего это касается сепсиса и септического шока, ЧМТ, профилактики и лечения ТЭЛА, панкреонекроза. Растет количество отделений, использующих отдельные элементы или положения данных документов. В то же время внедрение современных Рекомендаций, обоснованных с позиций ДМ, как правило, связано с отдельными энтузиастами, специалистами, находящимися в постоянном поиске, занимающимися аналитикой и налажившими доступ к международным базам данных, имеющими возможность общения с широким кругом отечественных и зарубежных врачей [25].

Ситуация далека от идеальной и отличается в разных странах в плане приверженности

рекомендательным протоколам [26]. Тем не менее, если объединить данные из публикаций в авторитетных журналах и собственные впечатления от увиденного, то можно с уверенностью заключить, что в Западной Европе, США большее количество врачей придерживается рекомендаций Международных Ассоциаций специалистов, если они существуют. Вместе с тем было бы опрометчиво утверждать, что достигнутые результаты связаны исключительно с внедрением протоколов, а не с изменениями в организации помощи на всех этапах ее оказания или повышением квалификации персонала [27].

Причины медленного внедрения современных клинических Рекомендаций в повседневную практику в хирургии: «здоровый консерватизм», присущий людям, занимающимся медицинской практикой; необходимость определённого количества времени (различного в разных странах) для изменения подходов, лежащих в основе обучения, оснащения и переоснащения хирургических отделений, операционных, ОРИТ и методологии принятия клинических решений; скепсис «маленьких» отделений; методология ДМ недостаточно отражена в программах первичной профессиональной подготовки студентов и последипломного усовершенствования врачей; малодоступность международных клинических рекомендаций для широкого круга врачей и практическое отсутствие национальных документов, исходящих из международной практики или являющихся консенсусом нескольких Ассоциаций; невозможность участия в интернациональных форумах широкого круга врачей; высокая стоимость отдельных хирургических методов лечения или аппаратно-инструментального обеспечения операций [28–30].

Заключение

В хирургии принципы ДМ имеют свои особенности. Во-первых, ряд технологий вошедших в нашу жизнь, не требует проведения контролируемых исследований; во-вторых, в хирургических специальностях существуют особенности, не позволяющие в некоторых ситуациях полностью следовать принципам ДМ. Кроме того, хирургические больные более гетерогенны по характеру и выраженности гемостатических расстройств даже при одной нозологии, а влияние на исход заболевания в большей мере, чем в других отделениях, зависит от уровня подготовки персонала, качества его работы и ее организации в целом. Стоимость проведения ПРКИ среди хирургических пациентов выше, и их набор сопряжен с гораздо большими трудностями, увеличивая их длительность.

Прогресс в хирургии может быть достигнут путем гармонизации результатов, полученных с помощью методологии ДМ и мнения экспертов — ведущих специалистов по той или иной проблеме, имеющих не только клинический опыт, но и проводящих собственные исследования, участвующих в международных программах, знающих современную мировую базу данных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Systematic reviews and meta-analysis for the surgeon scientist / S. S. Mahid [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2006. — Vol. 93. — P. 1315–1324.
2. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх; пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 240 с.
3. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 352 с.
4. Базылев, В. В. Статистическая обработка данных в систематических обзорах по хирургии / В. В. Базылев, Ю. В. Белов // *Хирургия.* — 2008. — № 4. — С. 48–54.
5. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. — М.: Медиа Сфера, 2001. — 392 с.
6. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock / M. Alejandria [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* (2): CD001090.
7. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock / D. Annane [et al.] // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288. — P. 862–871.
8. Early goal-directed therapy in the treatment severe sepsis and septic shock / E. Rivers [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 1368–1377.
9. The recombinant human activated protein C worldwide evaluation in severe sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis / G. Bernhard [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 699–709.
10. Davidson, B. Low-dose heparin for severe sepsis / B. Davidson, W. Geerts, A. Lensing // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1036–1037.
11. Методология клинических исследований в хирургии / О. Г. Скипенко [и др.] // *Хирургия.* — 2008. — № 1. — С. 36–42.
12. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation / F. Fourrier [et al.] // *Chest.* — 1993. — Vol. 104. — P. 882–888.
13. High -dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial / B. Warren [et al.] // *JAMA.* — 2001. — Vol. 286. — P. 1869–1878.
14. Antithrombin III in patients with severe sepsis / B. Eisel [et al.] // *Intensive Care Med.* — 1998. — Vol. 24. — P. 663–672.
15. Infusion of methylene blue in human septic shock: randomized, controlled study / M. Kirov [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 29. — P. 1860–1867.
16. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature / L. Cronin [et al.] // *Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 23. — P. 1430–1439.
17. Molnar, Z. N-acetylcysteine treatment to prevent the progression of MOF: prospective, randomized, placebo-controlled study / Z. Molnar, E. Shearer, D. Lowe // *Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 27. — P. 1100–1104.
18. Nathens, A. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients / A. Nathens, M. Neff, G. Jurcovich // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 236. — P. 814–822.
19. Юрьев, К. Л. Доказательная медицина. Кокрановское сотрудничество / К. Л. Юрьев, К. Н. Логановский // *Укр. мед. часопис.* — 2000. — № 6. — С. 20–25.
20. EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium / A. Maas [et al.] // *Acta Neurochir. Wien.* — 1997. — Vol. 139. — P. 286–294.

21. Perez, J. Other supportive therapies in sepsis / J. Perez, R. P. Dellinger // *Intensive Care Med.* — 2001. — Vol. 27. — P. 116–127.
22. Surviving Sepsis Campaigning guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R. P. Dellinger [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 32. — P. 858–873.
23. Guidelines for the management of acute pancreatitis / J. Toouli [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — Vol. 17 (Suppl.). — P. 15–23.
24. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: cutting-edge information / T. Takada [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* — 2006. — Vol. 13. — P. 2–6.
25. Царенко, С. В. Доказательная медицина и критические состояния / С. В. Царенко, Г. К. Болякина // *Вестн. инт. терапии* — 2003. — № 1. — С. 79–82.
26. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines / S. H. Woolf [et al.] // *BMJ.* — 1999. — Vol. 318. — P. 527–530.
27. Ledingham, I. M. Evidence based medicine: physicians' perceptions / I. M. Ledingham // *Intensive Care Med.* — 2001. — Vol. 27. — P. 467–466.
28. Evidence-based treatment of acute pancreatitis. A look at established paradigms / S. Heinrich [et al.] // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 243. — P. 154–168.
29. UK guidelines for management of acute pancreatitis: is it time to change? / K. S. Gurusamy [et al.] // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 1344–1345.
30. Зильбер, А. П. Научно-доказательная медицина: реальная польза или исследовательская мода? Актуальные проблемы медицины критических состояний. — Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2001. — Вып. 8. — 123 с.

Поступила 11.06.2008

УДК 616.24-002.5:|616.98:578.828HIV(048.8)

ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ (литературный обзор)

В. Н. Бондаренко, Д. Ю. Рузанов

Гомельский государственный медицинский университет

Приведены современные данные по эпидемиологии, патогенезу, клинике и диагностике ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Описаны схемы сочетанной терапии при двойной инфекции ВИЧ/ТБ, схемы химиопрофилактики латентного туберкулеза.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, ВИЧ-оппортунистические инфекции.

HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS (literature review)

V. N. Bondarenko, D. J. Ruzanov

Gomel State Medical University

The review dedicated to a problem of a tuberculosis at the HIV-infected persons. The modern data on epidemiology, pathogenesis, clinic and diagnostics of the HIV-associated tuberculosis are resulted. The article described treatment HIV/TB-infection, chemoprophylaxis the latent tuberculosis.

Key words: HIV-infection, tuberculosis, HIV-opportunistic infections.

Эпидемиология инфекции ВИЧ/ТБ

С конца 80-х годов XX века в связи с распространением ВИЧ-инфекции заболеваемость туберкулезом (ТБ) начала стремительно возрастать, занимая в настоящее время лидирующее положение среди оппортунистических инфекций у людей с ВИЧ/СПИД в странах с ограниченными ресурсами [28].

В конце 2006 года 39,5 млн. человек в мире были ВИЧ-инфицированы, от СПИДА умерло примерно 2,9 млн. человек. Почти треть из 40 млн. человек, инфицированных ВИЧ, инфицированы также *M. tuberculosis* (МБТ). В странах Африки, южнее Сахары, МБТ инфицированы две трети ВИЧ-инфицированных. Максимальные показатели инфицированности отмечены в странах Африки, Юго-Восточной Азии и Восточной Европы.

ВИЧ-инфекция стимулировала распространение множественного лекарственноустойчивого ТБ (multiple drug resistance, MDR-TB) и суперустойчивого ТБ (extensively drug resistance, XDR-TB). XDR-TB определяется как ТБ, резистентный к двум самым сильнодействующим лекарствам основной группы — изониазиду и рифампицину, а также к резервным препаратам — фторхинолонам и, по крайней мере, к одному из трех инъекционных форм: капреомицину, канамицину или амикацину. Эта проблема приняла глобальный характер, значительно снизив контроль над распространением ТБ [29]. Полирезистентный ТБ в Восточной Европе встречается примерно в 10 раз чаще, чем в Африке [6]. В отличие от стран Африки, этот рост был не за счет ВИЧ-инфицированных, а по причинам перестройки системы здравоохранения, плохого

го снабжения противотуберкулезными препаратами, снижения государственных профилактических мер. Эксперты ВОЗ считают, что на страны постсоветского пространства приходится 15% мировых случаев MDR-TB и только 5% от TB в целом. Россия стоит на третьем месте в мире по распространенности MDR-TB. По данным ВОЗ, в России имеют место около 35000 случаев MDR-TB в год, а на Украине — около 8000 случаев. Высокой является и распространенность штаммов TB, резистентных к препаратам первой и второй линии (XDR-TB). В Латвии, по данным национального бюро статистики за 2006 г., XDR-TB составлял 4% среди больных с MDR-TB.

Считалось, что вследствие поражения иммунной системы ВИЧ-инфицированные являются группой риска развития MDR-TB. Центром по контролю над болезнями (Centers for Disease Control, CDC) за последние 10 лет было проведено 9 крупномасштабных исследований, включающих анализ опубликованных научных статей и данных медицинской статистики по оценке взаимодействия эпидемий TB и ВИЧ-инфекции. Не было найдено прямых доказательств того, что ВИЧ-инфекция является фактором риска развития лекарственной резистентности МТБ [12].

По данным Института фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского АМН Украины, TB развивается у 49,5 % больных СПИДом, причем через год наблюдения из них умирает 58%, при наличии множественной лекарственной устойчивости смертность повышается до 85%. На Украине отмечается наиболее высокая распространенность ВИЧ-инфекции среди больных TB — 8,3%, а в Киеве — 10,1%. В России также отмечается рост ВИЧ-инфекции среди TB больных — с 0% в 1997 г. до 3,9% в 2005 г., а среди больных МЛР-TB — с 0% в 1998 г. до 5,6% в 2005 г.

В Республике Беларусь на 1 января 2007 года на диспансерном учете с активным ВИЧ-ассоциированным TB находилось 563 человека, из них в Гомельской области — 117 пациентов, что составило 20,8% от всех больных с TB. Среди впервые выявленных больных в 2006 году 50,6% проживали в Гомельской области. За год умерло 44,4% пациентов с ВИЧ/TB, находящихся на диспансерном наблюдении.

Несмотря на неуклонный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией во всем мире, в странах, где доступна антиретровирусная терапия (ВААРТ), заболеваемость TB снижается. В то же время сочетание ВААРТ с лечением TB у ВИЧ-инфицированных вызвало ряд проблем, связанных с широким спектром лекарственных взаимодействий и побочных эффектов [16].

Патогенез ВИЧ/TB

У ВИЧ-инфицированных взрослых с положительной пробой Манту риск развития активного туберкулеза может достигать 8–12% в год, а у ВИЧ-неинфицированных риск заболеть на протяжении жизни составляет всего 5–10% [30]. Сочетание двух инфекций в организме приводит к их взаимному прогрессированию [4]. В отличие от других оппортунистов, которые проявляют себя на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, TB может развиваться в любое время. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции это локальные формы TB легких, на поздних стадиях преобладает распространенный и внелегочный TB, смертность в этих случаях значительно выше. Более 50% случаев туберкулеза легких возникают у пациентов с числом CD4+ Т-лимфоцитов свыше 200 в мкл.

Установлено, что одним из факторов риска развития туберкулеза служит полиморфизм некоторых генов, в том числе HLA, рецепторов витамина D и белка Nramp (natural resistance-associated macrophage protein), регулирующего бактерицидные свойства макрофагов и завершенность фагоцитоза [25]. При инфицировании МБТ происходит активация макрофагов. Для этого требуется секреция лимфокинов CD4+ Т-лимфоцитами под воздействием антигенов микобактерий, связанных с HLA-комплексом класса II. По мере снижения числа CD4+ в результате ВИЧ-инфекции повышается вероятность развития активных форм туберкулеза. У ВИЧ-инфицированных даже с нормальным содержанием лимфоцитов CD4+ повышается риск развития активного туберкулеза. Лимфоциты ВИЧ-инфицированных при контакте с *M. tuberculosis* продуцируют примерно такие же количества ИЛ-4 и ИЛ-10, что и лимфоциты людей, не инфицированных ВИЧ, однако производят меньше γ -интерферона. На основании этих данных можно предполагать, что ВИЧ-инфекция усиливает предрасположенность к заболеванию туберкулезом ввиду снижения Т-хелперного ответа типа 1. Когда у ВИЧ-инфицированных восстанавливается иммунитет в результате ВААРТ, у них снижается риск развития туберкулеза, а при наличии туберкулезной инфекции повышается выживаемость. Это служит дополнительным свидетельством в пользу того, что нарушения иммунитета, вызванные ВИЧ, снижают способность организма эффективно сдерживать развитие инфекции [24].

Большое значение имеет также воздействие туберкулеза на течение ВИЧ-инфекции. Было показано, что при заболевании туберкулезом активизируется иммунный ответ, усиливается репродукция ВИЧ, уменьшается число CD4+ лимфоцитов, повышается риск развития

оппортунистических инфекций и летального исхода. Несмотря на то, что иммунный ответ на *M. tuberculosis* играет важную роль в сдерживании развития туберкулеза, активация этого ответа одновременно вызывает увеличение вирусной нагрузки и тем самым способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции. В острой фазе нелеченного ТБ уровень РНК ВИЧ в плазме повышается в 5–160 раз [14]. Предполагается, что ТБ оказывает также местное действие на репродукцию ВИЧ, поскольку уровень вирусной РНК в пробах, полученных при бронхоальвеолярном лаваже пораженных сегментов легкого, оказывается выше, чем в пробах, взятых из непораженных сегментов [26]. В рассматриваемой работе уровень вирусной РНК в пробах, полученных с помощью лаважа, был также выше, чем в плазме. Кроме того, были получены данные, свидетельствующие о дивергенции нуклеотидной последовательности ВИЧ. Другие авторы показали, что гетерогенность нуклеотидной последовательности ВИЧ в легких при туберкулезе может усиливать изменчивость ВИЧ, выявляемого в плазме больных, и тем самым повышать риск появления штаммов ВИЧ, устойчивых к лекарственным препаратам [14].

Клиническое течение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза

Клиника ВИЧ-ассоциированного ТБ тесно связана со степенью иммуносупрессии, которая определяется уровнем CD4+Т-лимфоцитов [21]. Порогом для выраженного иммунодефицита является уровень CD4+-клеток 200 в мм³. Выше этого уровня гранулема имеет характерное строение. Рентгенологически в легких обнаруживают ограниченные формы с типичной локализацией в верхних долях и частым распадом. Здесь редки поражения плевры, лимфатических узлов или экстрапульмональная локализация.

При снижении CD4+-клеток ниже 200 в мм³ гранулемы могут не формироваться, возрастает риск гематогенной диссеминации *M. tuberculosis* с поражением периферических лимфатических узлов, центральной нервной системы и мозговых оболочек, внутренних органов. Частота внелегочного ТБ увеличивается до 50% [15].

Изменяется рентгенологическая картина легочного ТБ: отсутствие распада, милиарная диссеминация, плевральные и перикардальные выпоты, изолированное увеличение прикорневых лимфоузлов, поражение нескольких долей легких и диффузная интерстициальная инфильтрация. ТБ приобретает черты первичного с увеличением прикорневых и средостенных лимфоузлов, что может приводить к компрессии бронхов и сегментарным ателектазам. В очаге поражения могут одновременно наблюдаться ателектаз и инфильтра-

ция. В 10% случаев ТБ может протекать без изменений на снимках даже при массивном бактериовыделении [1]. Бронхолегочные симптомы, такие как кашель и кровохарканье, нередко отсутствуют.

Самыми распространенными внелегочными формами ТБ являются поражения серозных оболочек (плеврит, перикардит, ТБ брюшины), периферических лимфатических узлов, костей и мозговых оболочек [22].

Среди периферических лимфатических узлов чаще поражаются затылочные и подчелюстные. ТБ органов брюшной полости может вовлекать печень, илеоцекальный отдел кишечника, мезентериальные лимфоузлы, брюшину. Среди костно-суставного ТБ доминирует поражение позвонков грудного и пояснично-крестцового отделов (болезнь Потта). Наиболее тяжелой формой внелегочного ТБ является туберкулезный менингит, летальность при нем достигает 100% [10].

Краеугольным камнем диагностики ТБ является выделение МБТ из биологических сред и биопсийного материала. Для экспресс-диагностики на современном этапе применяют выявление ДНК микобактерий в биологических образцах с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Этот метод особенно ценен для уточнения вида и определения лекарственной устойчивости выделенных при микроскопии микобактерий. Положительная ПЦР на МБТ подтверждает диагноз ТБ с 95% вероятностью. К сожалению, чувствительность ПЦР на микобактерии ТБ в образцах, где при простой микроскопии МБТ не обнаружены, составляет всего 40–77% [2]. При внелегочном ТБ, при котором микроскопия окрашенных на кислотоустойчивые бактерии часто дает отрицательные результаты, или при необходимости быстрого уточнения диагноза (например, при ТБ менингите), ПЦР на МБТ должна быть одним из первых исследований.

Разработано множество тест-систем для обнаружения *M. tuberculosis* в биологическом материале, основанных на методе амплификации нуклеиновых кислот [18]. Тест-система Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct (MTD) (Gen-Probe, США) выявляет рибосомальную РНК *M. tuberculosis* в мокроте (независимо от результатов микроскопии). Тест-системы AMPLICOR® Mycobacterium tuberculosis (Roche Molecular Systems, США), «Туб-амплитест», «Ампли-Сенс МБТ-390/ВКО 750» (Россия) позволяют обнаружить рибосомальную ДНК *M. tuberculosis* в биологическом материале.

Лечение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза

В 1996 году ВОЗ приняла программу «Глобальная стратегия по предотвращению ТБ», которая включает 5 положений [28]:

1. Правовые государственные обязательства.
2. Качественная доступная микроскопия мокроты на КУБ.
3. Краткосрочная контролируемая химиотерапия ТБ (DOTS-терапия).
4. Непрерывное обеспечение качественными препаратами.
5. Регистрация и систематизация всех впервые заболевших больных.

В начале лечения оптимальным является госпитализация в специализированный стационар для подбора препаратов и наблюдения за больным. При выраженной иммуносупрессии и высокой вирусной нагрузке противотуберкулезное лечение должно начинаться незамедлительно, так как от этого зависит жизнь пациента.

В свою очередь, комбинация противотуберкулезного лечения с ВААРТ значительно улучшает прогноз для больных, так как восстанавливается иммунная система. Но сочетанное лечение увеличивает опасность токсичности препаратов. Кроме того, большинство пациентов одновременно принимают терапию по поводу других оппортунистических инфекций [3].

Если ТБ вызван чувствительными МБТ, международные организации рекомендуют стандартные схемы химиотерапии — на 2 месяца назначают изониазид (INH), рифампицин (RIF), пиазинамид (PZA) и этамбутол (EMB), затем на 4 месяца INH и RIF. При развитии милиарного ТБ и менингита курс лечения продляется до 9 месяцев: 2 месяца INH+ RIF+ PZA+ EMB, после этого 7 месяцев INH и RIF [7].

Некоторые авторы рекомендуют продлять всем ВИЧ-инфицированным вторую фазу лечения до 7 месяцев ввиду высокой частоты обострений ТБ [5]. Если посевы мокроты положительны спустя 2 месяца лечения или лечение начинается не с четырехкомпонентной схемы, включающей RIF и INH, лечение продлевают до 9 месяцев и более.

Дозировки препаратов соответствуют общепринятым. В фазе продолжения лечения лекарства назначаются ежедневно при количестве CD4+-клеток менее 100 в мм³, в других случаях может применяться интермиттирующий прием препаратов через день, но при этом возрастает риск развития лекарственной устойчивости [27]. Если CD4+-лимфоциты не определены, обязателен ежедневный прием препаратов.

В странах с высокой распространенностью MDR-TB обязательным является бактериологическое исследование материала с определением лекарственной чувствительности возбудителя. При получении устойчивости к препаратам первого ряда лечение становится индивидуальным, начальная фаза длится от 2 до 6 месяцев

и включает назначение 4–5 препаратов, к которым сохранена чувствительность. Вторая фаза длится 18–24 месяца, лечение прекращается после получения 5 отрицательных посевов мокроты на МБТ.

Нет четких рекомендаций по поводу начала ВААРТ у больных с ВИЧ-ассоциированным ТБ. В 2006 году Международное общество по СПИД рекомендовало начинать ВААРТ после 1 месяца лечения ТБ у больных с CD4+ менее 100 в мм³ и после первого этапа лечения ТБ у пациентов с CD4+-клетками более 100 в мм³ [16].

Если при лечении ТБ используется RIF, применяют комбинацию двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудин с ламивудином) плюс нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ифавиренц или уступающую по эффективности комбинацию из трех препаратов первой группы. Оптимальный режим ВААРТ включает ингибитор протеазы в комбинации с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы с обязательной отменой RIF. Один из самых эффективных противотуберкулезных препаратов — рифампицин фармакологически несовместим с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и ингибиторами протеазы. При сочетанной терапии в комбинации с ингибиторами протеазы рекомендуют применять рифабутин, который слабо активирован цитохромом P450-3A и может использоваться вместе с ингибиторами протеазы, однако при этом требуется коррекция доз. Сейчас создана новая группа антиретровирусных препаратов — ингибиторы фузии (энфувиртид или тенофовир), которые не взаимодействуют с RIF и могут комбинироваться в лечении.

У 25% больных в первые 4–8 недель от начала противотуберкулезной или ВААРТ терапии развивается синдром иммунного восстановления, который проявляется парадоксальным ухудшением клинической картины, отрицательной рентгенологической картиной, утяжелением симптоматики ТБ или развитием новых оппортунистических инфекций. Наиболее часто синдром развивается у пациентов с числом CD4+ до начала терапии менее 50 в мм³. У больных, получающих ВААРТ, с началом противотуберкулезной терапии парадоксальные реакции развиваются в пять раз чаще, чем у больных, не получающих ВААРТ [23]. Синдром иммунного восстановления связан с восстановлением патогенспецифического клеточного и гуморального иммунного ответа против МБТ. При его развитии важно не прерывать сочетанное лечение, при выраженной реакции организма применяют жаропонижающие препараты или преднизолон в дозе 20–40 мг/сут.

Латентный туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов

Золотого стандарта для диагностики латентного ТБ не существует. Классическим методом диагностики инфицирования МБТ считается проба Манту [11]. По рекомендациям ВОЗ и Международного союза по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями (IUATLD) пробу ставят с двумя туберкулиновыми единицами (0,1 мл) очищенного туберкулина (PPD) RT23/Tween 80. В США и ряде других стран вводят 5 туберкулиновых единиц очищенного туберкулина PPD-S, что считается равным по активности 2 ТЕ PPD-L. Инфицированными МБТ считаются лица с папулой 5 мм и более [13].

Однако проба Манту имеет недостаточные чувствительность и специфичность, особенно при выраженной иммуносупрессии. Так, у ВИЧ-инфицированных с числом CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 в мкл, туберкулиновая проба обычно бывает ложноотрицательной [19]. В этом случае применяют новые тесты крови на ТБ: T-SPOT.TB и QuantiFERON-TB Gold.

T-SPOT.TB — энзимо-опосредованный иммуноспот (англоязычная аббревиатура ELISPOT), направлен на выявление секретирующих γ -интерферон мононуклеаров, специфичных к антигенам микобактерий ТБ, таким как ESAT-6 и CFP-10. Этот метод более чувствителен и специфичен, чем проба Манту. Однако пока не ясно, превосходит ли он туберкулиновую пробу у ВИЧ-инфицированных с низким числом лимфоцитов CD4+ [17].

QuantiFERON-TB Gold — иммуноферментный анализ с применением фиксированных ферментов (ELISA) [8]. Процедура тестирования с помощью QuantiFERON-TB Gold осуществляется путем забора 5 мл цельной гепаринизированной крови, которая затем обрабатывается в течение 12 часов и инкубируется с двумя синтетическими антигенами *M. tuberculosis* плюс неспецифическим митогеном (полиметагглютинином) в течение 18–24 часов. Количество γ -интерферона определяется с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Результат интерпретируется как позитивный, негативный или промежуточный. Новый тест высокоспецифичен, поскольку он определяет иммунный ответ на белки, имитирующие протеины микобактерий туберкулеза и отсутствующие в вакцине БЦЖ. Иммунизация БЦЖ не приводит к позитивному результату, что является очевидным преимуществом теста в сравнении с PPD. Таким образом, положительные результаты теста QuantiFERON-TB Gold являются достаточно достоверным подтверждением инфицированности туберкулезом. Технологи-

гия QuantiFERON-TB Gold применяется более чем в 30 странах мира [18].

Пациентам с латентным ТБ должна проводиться химиопрофилактика. Эффект от химиопрофилактики доказан многими исследованиями [4, 20]. INH, назначаемый на протяжении 9–12 мес. взрослым больным, инфицированным ВИЧ, снижает риск развития активного туберкулеза примерно на 80%. Сходные результаты получены и для детей. Однако показано, что у пациентов, не получавших ВААРТ, с отрицательной пробой Манту ни первичная профилактика ТБ, ни вторичная пользы не приносят. Улучшения общей выживаемости этих пациентов при химиопрофилактике INH не отмечено [20].

Химиопрофилактика состоит из 6–9 месяцев курса INH. Альтернативой является 4-месячный курс приема RIF [11]. Необходимо помнить, что у пациентов с уровнем CD4+ менее 100 в мм³ ТБ может протекать скрыто, в этом случае назначение одного препарата вызовет формирование лекарственноустойчивых штаммов МБТ. Поэтому в этой группе предпочтительно профилактику проводить в течение 2 месяцев с использованием комбинации RIF+PZA [7].

Последний Кокрановский обзор показал, что по сравнению с монотерапией INH многокомпонентные схемы гораздо чаще приходится отменять из-за побочных эффектов со стороны печени [9]. Однако другие авторы показали, что короткий курс RIF+PZA у ВИЧ-инфицированных вредного воздействия на печень не оказывал [26]. В Великобритании приняты две схемы лечения латентной туберкулезной инфекции и для взрослых, и для детей: RIF плюс INH в течение 3 мес. или монотерапия INH в течение 6 мес. Если известно или есть подозрение, что микобактерии устойчивы к INH, рекомендуется назначить RIF на 6 мес.

Таким образом, проблема ВИЧ-ассоциированного ТБ остается дискуссионной. Изучаются механизмы развития двойной инфекции, апробируются новые методы диагностики, определяются стандарты химиопрофилактики и лечения ВИЧ/ТБ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клинико-иммунологические особенности течения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией / Р. Ш. Валиев [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С. 31–34.
2. Раннее выявление и профилактика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / М. П. Ворожцова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С. 45–46.
3. Ерохин, В. В. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / В. В. Ерохин, З. Х. Корнилова, Л. П. Алексеева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С. 20–28.
4. Карачунский, М. А. Туберкулез при ВИЧ-инфекции / М. А. Карачунский // Проблемы туберкулеза. — 2000. — № 1. — С. 47–52.

5. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом / А. Г. Рахманова [и др.] // Клиническая медицина. — 2003. — № 12. — С. 71–73.
6. Щелканова, А. И. Особенности течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / А. И. Щелканова, А. В. Кравченко // Терапевтический архив. — 2004. — № 4. — С. 20–25.
7. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — № 167. — P. 603–662.
8. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis specific interferon-gamma test / I. Brock [et al.] // Respir. Res. — 2006. — № 7. — P. 56.
9. Caminero, J. A. World Health Organization; American Thoracic Society; British Thoracic Society. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies / J. A. Caminero // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. — 2006. — № 10. — P. 829–837.
10. Cecchini, D. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome / D. Cecchini, J. Ambrosioni, C. Brezzo // AIDS. — 2007. — № 21. — P. 373–374.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. // MMWR. — 2000. — № 49 (№RR-6). — P. 1–51.
12. HIV Infection and Multidrug-Resistant Tuberculosis — the Perfect Storm / D. Charles [et al.] // The Journal of Infectious Diseases — 2007. — № 196. — P. 86–107.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection // MMWR. — 2000. — № 49 (No.RR-6). — P. 1–51.
14. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) quasispecies at the sites of Mycobacterium tuberculosis infection contribute to systemic HIV-1 heterogeneity / K. Collins [et al.] // J. Virol. — 2002. — № 76:4. — P. 1697–1706.
15. Daley, C. L. The typically «atypical» radiographic presentation of tuberculosis in advanced HIV disease / C. L. Daley // Tuberc. Lung. Dis. — 1995. — № 76. — P. 475–476.
16. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy / G. L. Dean [et al.] // AIDS. — 2002. — № 16 — P. 75–83.
17. Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count / K. Dheda [et al.] // AIDS. — 2005. — № 19. — P. 2038–2041.
18. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study / G. Ferrara [et al.] // Lancet. — 2006. — № 367. — P. 1328–1334.
19. Tuberculin Skin Testing in Patients with HIV Infection: Limited Benefit of Reduced Cutoff Values / G. Frank [et al.] // Clinical Infectious Diseases Sep. 1. — 2006. — № 43. — P. 634–639.
20. Effectiveness of Isoniazid Treatment for Latent Tuberculosis Infection among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected and HIV-Uninfected Injection Drug Users in Methadone Programs / N. Jerod [et al.] // Clinical Infectious Diseases. — 2003. — № 37. — P. 1686–1692.
21. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infections / B.E. Jones [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. — 1993. — № 148. — P. 1292–1297.
22. Manifestations and outcome of extra-pulmonary tuberculosis: impact of human immunodeficiency virus co-infection / E. Kwarra [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. — 2005. — № 9. — P. 485–493.
23. Lipman, M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV / M. Lipman, R. Breen // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2006. — № 19. — P. 20–25.
24. Increased survival of persons with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection, 1991–2000 / M. K. Leonard [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2002. — № 34:7. — P. 1002–1007.
25. Schluger, N. W. Recent advances in our understanding of human host responses to tuberculosis / N. W. Schluger // Respir. Res. — 2001. — № 2:3. — P.157–163.
26. World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines for National Programmes. — Geneva, 2003. — WHO/CDS/TB/2003. — P. 313.
27. World Health Organization. TB/HIV. A clinical manual. — Geneva, 2004. — WHO/HTM/TB/2004. — P. 329.
28. World Health Organization. The Stop TB strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. — Geneva, 2006. — WHO/HTM/STB/2006. — P. 37.
29. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. — Geneva, 2006. — WHO/HTM/TB/2006. — P. 361.

Поступила 12.03.2008

УДК 616.329-002

ПИЩЕВОД БАРРЕТТА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (обзор литературы)

А. Д. Борсук¹, Э. Н. Платошкин², Е. Г. Малаева²

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

²Гомельский государственный медицинский университет

Пищевод Барретта продолжает быть актуальной темой для клиницистов и исследователей. Актуальность обусловлена тем, что это заболевание рассматривается как предраковое состояние и ассоциируется с повышением риска развития аденокарциномы нижней трети пищевода. В связи с этим своевременная диагностика пищевода Барретта и мониторинг этих пациентов позволят улучшить прогноз заболевания и снизить частоту смертельных исходов.

Ключевые слова: пищевод Барретта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аденокарцинома.

BARRETT'S OESOPHAGUS (literature review)

A. D. Borsuk¹, E. N. Platoshkin², E. G. Malaeva²

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

²Gomel State Medical University

The Barrett esophagus is proceeding to be an urgent theme for the clinicians and researchers. Topicality is stipulated that this sickness rates as precancerous condition and associates with increasing risk of the lower third esoph-

agus adenocarcinoma development. In this connection a present-day diagnostics of the Barrett esophagus and monitoring of the patients allows to improve a sickness prognosis and to low a rate of fatal outcomes.

Key words: Barrett esophagus, gastroesophageal reflux sickness, adenocarcinoma.

Введение

Пищевод Барретта (синдром Барретта — Barrett's syndrome) — состояние пищевода, при котором в эпителиальной выстилке слизистой оболочки обнаруживается нехарактерный для нормы цилиндрический эпителий вместо плоского многослойного. Это состояние названо по имени Нормана Барретта (Norman Barrett, 1903–1979), английского хирурга, который первым описал его в 1957 году [8]. Повышенное внимание к рассматриваемой проблеме в последнее время вызвано несколькими моментами. С одной стороны, возросшим интересом к гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, на фоне которой у 5–10% пациентов диагностируется пищевод Барретта. С другой стороны, повышением заболеваемости аденокарциномой пищевода, которая у ряда больных является исходом (осложнением) пищевода Барретта [4, 7, 20].

Распространенность

В последнее время во многих странах мира зафиксирован рост распространенности пищевода Барретта [4, 10, 15, 20]. Ретроспективный анализ данных литературы свидетельствует о том, что значительная часть больных с пищеводом Барретта не была диагностирована, исключая случаи обнаружения цилиндроклеточной метаплазии на протяжении не менее нескольких сантиметров в дистальной части пищевода. Однако с появлением в 1994 году публикации S. J. Spechler и соавт. о возможности наличия в пищеводе коротких сегментов кишечной метаплазии пищевод Барретта стали разделять на длинный сегмент, когда цилиндрический эпителий распространяется более чем на 3 см выше кардиоэзофагеального перехода, и короткий сегмент — при распространении менее 3 см. Граница в 3 см была выбрана произвольно и разделение на длинный и короткий сегменты условно. Вопрос о возможности выделения в отдельное понятие ультракороткого сегмента пищевода Барретта (длиной

до 1 см) и частоте малигнизации эпителия пищевода у таких больных в настоящее время остается открытым [5, 16, 20].

Метаплазия Барретта в области короткого сегмента встречается чаще, чем в области длинного сегмента. По данным В. Westhoff и соавт. (2005), она составляет 64% [20]. Однако распространенность этого заболевания оценить сложно, так как этот тип метаплазии при эндоскопическом исследовании сложно отличить от метаплазии в кардиальном отделе желудка. При этом злокачественная опухоль при метаплазии в области короткого сегмента пищевода и кардиальной части желудка развивается реже, чем при метаплазии в области длинного сегмента пищевода.

Распространенность метаплазии Барретта в области длинного сегмента пищевода по данным В. Westhoff и соавт. (2005) — 4,8% [20]. Этот процент возрастает с увеличением тяжести гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Чаще этот тип метаплазии встречается в возрасте 55–65 лет, у лиц мужского пола [17, 18, 20].

Распространенность пищевода Барретта различается у пациентов в зависимости от наличия клинических проявлений. Пищевод Барретта обнаруживается примерно у 10% пациентов, обратившихся по поводу изжоги в связи с гастроэзофагеальным рефлюксом, у 15–20% больных с эзофагитом, а в общей популяции — у 1,6% населения [7, 16, 20].

Множество работ, посвященных изучению риска развития аденокарциномы при пищеводе Барретта, свидетельствует о 30–125-кратном увеличении такового по сравнению с общей популяцией. Аденокарцинома развивается у 0,5% больных с пищеводом Барретта в год при низкой степени дисплазии эпителия, у 6% в год — при дисплазии высокой степени [6, 7]. В таблице 1 приводится риск развития рака пищевода у больных пищеводом Барретта по данным разных исследователей [17].

Таблица 1 — Риск развития рака пищевода у больных пищеводом Барретта

Исследователь, год	Количество больных, n	Средний возраст, лет	Женщины, %	Суммарная длительность наблюдения пациентов, лет	Случаи рака, n	Встречаемость рака*
Achkar and Carey, 1988	62	56	26	166	1	0,006
Bartlesman et al, 1992	50	—	—	260	5	0,019
Cameron et al, 1985	104	60	31	882	2	0,002

Окончание таблицы 1

Исследователь, год	Количество больных, n	Средний возраст, лет	Женщины, %	Суммарная длительность наблюдения пациентов, лет	Случаи рака, n	Встречаемость рака*
Drewitz et al, 1997	170	62	2	834	4	0,005
Eckardt et al, 2001	60	61	42	594	2	0,003
Katz et al, 1998	102	63	17	563	3	0,005
Rana and Johnston, 2000	44	58	27	418	2	0,005
Spechler et al, 2001	108	58	2	1037	4	0,004
Weston et al, 1997	55	63	24	94	2	0,021

* — встречаемость рака определена как отношение случаев рака к суммарной длительности наблюдения пациентов.

Патогенез

Пищевод Барретта — это приобретенное заболевание. Его развитию способствует гастроэзофагеальный рефлюкс и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Исследования с использованием рН-мониторирования показали, что у пациентов с метаплазией Барретта значительно увеличена частота рефлюксов и продолжительность пищеводного клиренса. Это может быть связано с выраженным нарушением сократительной функции мышц пищевода, развивающимся вследствие тяжелого эзофагита. В случае длительного существования желудочно-пищеводного рефлюкса эпителий слизистой оболочки пищевода постепенно разрушается вследствие агрессивного воздействия желудочного сока, содержащего соляную кислоту и фермент, расщепляющий белки — пепсин. Действие соляной кислоты в пищеводе увеличивает активность протеинкиназ, иницирующих митогенную активность клеток и их пролиферацию, и одновременно угнетает апоптоз в пораженных участках пищевода. Иногда в пищевод забрасывается и содержимое двенадцатиперстной кишки, в котором присутствуют желчные кислоты и ферменты

поджелудочной железы. Все эти вещества также способны повреждать слизистую оболочку пищевода, не имеющую ту защиту, которая есть у клеток желудка и двенадцатиперстной кишки. В таких условиях на месте разрушенных плоских эпителиальных клеток пищевода развиваются стволовые клетки, источником которых служат железы пищевода. Затем эти стволовые клетки трансформируются в цилиндрический эпителий, который в норме покрывает только слизистую оболочку желудка и более устойчив к действию пищеварительных ферментов желудка, двенадцатиперстной кишки и соляной кислоты. Считается, что для дальнейшей трансформации этих клеток в опухолевые клетки нужны генетические предпосылки в виде мутаций и нарушений функции некоторых генов [4, 6, 17].

Развитие аденокарциномы пищевода является ступенчатым процессом. Воздействие кислоты на пищеводный эпителий приводит к его повреждению, вызывая хронический эзофагит. В поврежденной слизистой иницируются метапластические процессы, что в последующем может приводить к развитию дисплазии и аденокарциномы (рисунок 1) [17].



Рисунок 1 — Стадии развития аденокарциномы пищевода

В последние годы ведется интенсивный поиск факторов риска, способствующих развитию пищевода Барретта, неоплазии эпителия и аденокарциномы пищевода.

По данным литературы, к факторам, ассоциирующимся с развитием пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода, относятся:

- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, особенно длительно протекающая (более 5 лет) — в настоящее время у 5–10% пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью диагностируется пищевод Барретта [4, 17, 18, 20];
- европеоидная раса [15, 17, 18, 20];
- мужской пол — мета-анализ результатов MEDLINE (1966–2004) и EMBASE (1980–2004) показал, что среди лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и аденокарциномой пищевода преобладают мужчины, соотношение мужчин и женщин при пищеводе Барретта составляет 1,96/1 (95% ДИ 1,77; 2,17/1) [4, 17, 18, 20];
- возраст старше 60 лет [17, 18];
- курение — сочетание симптомов рефлюкса и курения повышает риск развития пищевода Барретта до 51,4% (95% ДИ 14,1–188) [4, 16, 17];
- ожирение — отношение шансов возникновения аденокарциномы пищевода при ИМТ 25–30 кг/м² составляет 1,52 (95% ДИ 1,15–2,01), а при ИМТ более 30 кг/м² — 2,78 (95% ДИ 1,85–4,16), что, возможно, связано с большей частотой гастроэзофагеального рефлюкса у тучных лиц [10, 13, 17].

Клиника

Патогномоничные симптомы пищевода Барретта отсутствуют. По данным L.V. Gerson и соавт. (2002), около 40% аденокарцином пищевода диагностируются у больных пищеводом Барретта с отсутствием в анамнезе клинических проявлений рефлюкса [15]. Учитывая предрасполагающие факторы развития пищевода Барретта, его необходимо исключать у больных при длительном течении гастроэзофагеального рефлюкса, с наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, у пациентов пожилого возраста.

Диагностика

В настоящее время для диагностики пищевода Барретта применяются высокочувствительные эндоскопические технологии: эндоскопия с высоким разрешением (до 1 млн. пикселей) в комбинации с хромоэндоскопией, флуоресцентная эндоскопия, узкоспектральная эндоскопия [2, 4, 15, 16, 20, 21].

При проведении эзофагогастроуденоскопии обнаруживаются изменения нижнего отдела пищевода, при которых слизистая оболочка нижнего участка пищевода имеет вид «бархатной» или «вельветовой». Этот участок окрашен в

ярко красный цвет на фоне розовой окраски нормальной слизистой оболочки пищевода.

Внедрение хромоэндоскопии может позволить выявить метапластические и диспластические изменения эпителия пищевода путем нанесения на слизистую оболочку красителей (толуидиновый синий, индигокармин, метиленовый синий), по-разному прокрашивающих здоровые и пораженные ткани.

В настоящее время применяется эндоскопическое ультразвуковое исследование пищевода, выявляющее эндифитно растущие опухоли.

Флуоресцентная эндоскопия может выявить участки диспластических изменений слизистой оболочки пищевода и оценить степень дисплазии. Методом флуоресцентной цитометрии возможно выявлять анеуплоидию клеточных популяций метаплазированного эпителия пищевода, а также соотношение диплоидных и тетраплоидных клеток [21].

Узкоспектральная эндоскопия — новая эндоскопическая визуализирующая технология, позволяющая усилить контрастность поверхности слизистой оболочки без использования красителей.

У большинства пациентов с пищеводом Барретта эндоскопия с высоким разрешением дает возможность обнаружить высокую степень дисплазии или раннюю стадию рака пищевода. Хромоскопия с индигокармином и узкоспектральная эндоскопия сравнимы между собой по эффективности и являются дополнением к эндоскопии с высоким разрешением. Однако дисплазия высокой степени и ранний рак визуально не отличаются и для их дифференцировки необходима биопсия.

Верификация диагноза пищевода Барретта и установление степени дисплазии проводится с помощью гистологического исследования. Необходимо проводить множественную биопсию из близко расположенных участков. Биоптаты берутся из 4 точек на 12, 3, 6, 9 часах по окружности пищевода через каждые 2 см от пищеводно-желудочного перехода до зубчатой линии, а также из всех визуально измененных участков слизистой оболочки в этой зоне. Согласно последнему консенсусу по гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, нахождение цилиндрического эпителия в пищеводе является основанием для постановки диагноза «пищевод Барретта» [14]. При изучении морфологических особенностей пищевода Барретта обращают внимание на особенности рельефа слизистой оболочки, на характер выстилающих клеток, на типы желез, на признаки пролиферации и дисплазии эпителия. Для диагностики дисплазии эпителия используются сле-

дующие признаки: укрупнение ядер, изменение ядерно-цитоплазматического соотношения, нарастание клеточного и ядерного полиморфизма, митотической активности. При этом выделяют несколько степеней выраженности предраковых диспластических изменений: слабую и тяжелую дисплазию. В некоторых случаях используется иммунохимический метод для определения направления дифференцировки эпителия с признаками дисплазии [1].

Для подтверждения диагноза пищевода Барретта может использоваться радиоизотопное исследование, с помощью которого изучается степень накопления слизистой оболочкой пищевода препарата, содержащего радиоактивный элемент — технеций-99.

Диагноз пищевода Барретта не может быть установлен при рентгенологическом исследовании. Этот метод используется только для выявления грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у больных с пищеводом Барретта.

Лечение и диспансерное наблюдение

Целью лечения больных пищеводом Барретта является:

- 1) устранение гастроэзофагеального рефлюкса;
- 2) предупреждение прогрессии дисплазии;
- 3) лечение дисплазии высокой степени и предупреждение развития аденокарциномы.

Изменение стиля жизни является основой эффективного антирефлюксного лечения у большинства пациентов. В первую очередь, необходимо исключить курение и нормализовать массу тела. Кроме того, нужно избегать употребления кислых фруктовых соков, продуктов, усиливающих газообразование, а также жиров, шоколада, кофе, чеснока, лука, перца. Необходимо исключить употребление алкоголя, очень острой, горячей или холодной еды и газированных напитков. Пациенты должны избегать переизбытка и не должны есть за несколько часов до сна. Подъем головного конца кровати с помощью подставок значительно уменьшает интенсивность рефлюкса. Пациенты должны быть предупреждены о нежелательности приема таких препаратов, которые снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера (теофиллин, прогестерон, антидепрессанты, нитраты, антагонисты кальция), а также могут сами явиться причиной воспаления (нестероидные противовоспалительные средства, доксициклин, хинидин) [3].

Современная стратегия терапии включает уточнение диагноза (эндоскопия и многократная повторная биопсия), регулирование кислотности с помощью ингибиторов протонной помпы (омепразол, более современных — рабепразол, пантопразол, лансопразол, эзомепра-

зол и др.), в комбинации с другими мерами, предотвращающими изжогу, и лечение прокинетиками. Пациентам с низкой степенью дисплазии назначается 12-недельный курс ингибиторов протонной помпы в высоких дозах, затем проводится повторное обследование с биопсией. Если обследование подтверждает наличие дисплазии низкой степени выраженности, то в последующем эндоскопия проводится через 6 месяцев, а затем ежегодно, если не отмечено развития дисплазии высокой степени. Если выявляется дисплазия высокой степени, необходимо назначить ингибиторы протонной помпы в высоких дозах с параллельной оценкой результатов гистологического исследования и последующим решением вопроса об эндоскопическом или хирургическом лечении больного [3, 12].

Ингибиторы протонной помпы у больных пищеводом Барретта снижают уровни маркеров пролиферации по сравнению с пациентами, у которых сохранен стойкий патологический кислотный рефлюкс ($pH < 4$). Длительное применение ингибиторов протонной помпы приводит к частичной регрессии ограниченно участка кишечной метаплазии [12]. Однако клинически не доказано, что применение антисекреторных препаратов может предотвратить развитие аденокарциномы пищевода. Эта терапия является поддерживающей, она нивелирует симптомы рефлюкс-эзофагита у больных с пищеводом Барретта.

Повышенная экспрессия циклооксигеназы 2 при интестинальной метаплазии эпителия слизистой оболочки пищевода, неоплазии и аденокарциноме является основанием для назначения ингибиторов этого фермента, к которым относятся нестероидные противовоспалительные препараты, в частности, аспирин. Поэтому нестероидные противовоспалительные препараты могут быть использованы как эффективная хемопрофилактика, уменьшающая риск неопластических изменений у больных пищеводом Барретта. В настоящее время для подавления неоплазии и опухолевой прогрессии у этой категории больных оценена эффективность комбинации аспирина и ингибиторов протонной помпы [4, 11].

Хирургическое антирефлюксное вмешательство (фундопликация) направлено на снижение количества эпизодов рефлюкса, так как прием ингибиторов протонной помпы в больших дозах не способствует уменьшению их частоты. Кроме того, данные некоторых исследований показывают, что после лапароскопической фундопликации риск развития рака пищевода значительно снижается по сравнению с медикаментозной терапией. Однако хи-

рургическая операция сопряжена с повышенным риском смертности и результат операции не гарантирует полностью исчезновение симптомов заболевания, что иногда требует послеоперационного приема препаратов [4].

Для лечения пищевода Барретта применяются следующие эндоскопические методы: эндоскопическая абляция, мультиполярная электрокоагуляция измененной слизистой оболочки, фотодинамическая терапия, лазерная деструкция, коагуляция аргоновой плазмой, эндоскопическая резекция слизистой оболочки пищевода, радиочастотная абляция, криотерапия. Эти методы применяются при небольшой длине замещенного сегмента слизистой оболочки. В последующем требуется постоянное подавление желудочной секреции для исключения повторного воздействия кислоты на дистальный отрезок пищевода. Однако после эндоскопического лечения вероятность злокачественной трансформации сохраняется, так как невозможно гарантировать удаление или деструкцию всех клеток специализированной кишечной метаплазии. Восстановление плоского эпителия может происходить поверх железистого эпителия, который может впоследствии малигнизироваться. В этом случае наблюдение за возможным развитием рака становится практически невозможным [2, 4].

Эндоскопическая абляция может проводиться термическим, химическим или механическим способом. Операция состоит в удалении метаплазированного или дисплазированного эпителия в сочетании с интенсивной антисекреторной терапией, что в последующем обуславливает восстановление нормального эпителия слизистой оболочки пищевода. Фотодинамическая терапия с порифимером натрия по сравнению с омепразолом более эффективная для абляции дисплазии тяжелой степени у пациентов с пищеводом Барретта и для уменьшения частоты возникновения аденокарциномы [4, 10].

Эндоскопическая резекция слизистой оболочки пищевода — это еще один метод хирургического лечения пищевода Барретта. Однако часто уже в течение первого года после операции может развиваться рецидив заболевания [10].

При дисплазии высокой степени риск развития аденокарциномы является высоким и по данным R.F. Heitmiller и соавт. составляет 43% [9]. Дисплазия может быть обнаружена только на одном участке слизистой оболочки пищевода (фокальная), а может развиваться сразу в нескольких местах (мультифокальная), и такая дисплазия сочетается со значительным риском развития аденокарциномы (27% в течении 3 лет).

У пациентов с пищеводом Барретта с высокой степенью дисплазии не всегда целесообразно проведение эндоскопической абляции слизистой оболочки пищевода. Это связано с тем, что при таком подходе достаточно трудно полностью удалить пораженную ткань. Поэтому для проведения эндоскопической операции должны быть строгие показания. Должен быть тщательно оценен риск операции. Эндоскопическая абляция проводится у тех пациентов, которым не рекомендуется проведение эзофагэктомии. В остальных случаях предпочтительным методом хирургического лечения пищевода Барретта с высокой степенью дисплазии остается эзофагэктомия [9, 18, 22].

Необходимость активного диспансерного наблюдения больных пищеводом Барретта обуславливается возможностью предупреждения аденокарциномы пищевода в случаях ранней диагностики дисплазии эпителия.

В настоящее время нет единых рекомендаций по скринингу и мониторингу больных пищеводом Барретта. Согласно Американской коллегии гастроэнтерологов, пациенты с пищеводом Барретта должны наблюдаться 1 раз в 3 года. При выявлении дисплазии легкой степени рекомендована ежегодная эндоскопия с биопсией. При тяжелой степени дисплазии решается вопрос об активной тактике ведения пациентов с проведением эндоскопического исследования 1 раз в 3–6 месяцев [4, 19].

Таким образом, проблема пищевода Барретта имеет важное научное и практическое значение в связи с риском развития аденокарциномы пищевода. Принимая во внимание то, что пищевод Барретта развивается на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, важны поиски маркеров для идентификации пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, склонных к развитию пищевода Барретта. Они позволят сформировать группу больных, которую целесообразно активно наблюдать и проводить интенсивную терапию, направленную на профилактику возникновения интестинальной метаплазии [4].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белоус, Т. А. Пищевод Барретта: морфологические основы развития / Т. А. Белоус // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 5. — С. 62–66.
2. Годжелло, Э. А. Пищевод Барретта: эндоскопическая диагностика, стратегия наблюдения и лечения / Э. А. Годжелло // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 5. — С. 67–71.
3. Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (пособие для врачей) / В. Т. Ивашкин [и др.]. — М., 2001. — 24 с.
4. Пищевод Барретта — современное состояние проблемы / М. Ф. Осипенко [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 4. — С. 11–19.

5. Новый взгляд на проблему пищевода Баррета / С. С. Пирогов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 3. — С. 25–33.
6. Трухманов, А. С. Пищевод Баррета: эпидемиология, патогенез, клиническое течение и профилактика / А. С. Трухманов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 5. — С. 52–62.
7. Arguedas, M. R. Barrett's oesophagus: a review of costs of the illness / M. R. Arguedas, M. A. Eloubeidi // Pharmacoeconomics. — 2001. — Vol. 19, № 10. — P. 1003–1011.
8. Barrett, N. The lower esophagus lined by columnar epithelium / N. Barrett // Surgery. — 1957. — Vol. 41, № 6. — P. 881–894.
9. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. An indication for prophylactic esophagectomy / R. F. Heitmiller [et al.] // Ann Surg. — 1996. — Vol. 224, № 1. — P. 66–71.
10. Bonino, J. A. Barrett's esophagus / J. A. Bonino, P. Sharma // Curr Opin Gastroenterol. — 2006. — Vol. 22, № 4. — P. 406–411.
11. Cost-effectiveness of aspirin chemoprevention for Barrett's esophagus / C. Hur [et al.] // J Natl Cancer Inst. — 2004. — Vol. 96, № 4. — P. 316–325.
12. Effect of proton pump inhibitors on markers of risk for high-grade dysplasia and oesophageal cancer in Barrett's oesophagus / L. C. Hillman [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. — 2008. — Vol. 27, № 4. — P. 321–326.
13. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: how does acid interfere with cell proliferation and differentiation? / R.C. Fitzgerald [et al.] // Gut. — 2005. — Vol. 54, № 1. — P. 21–26.
14. Global Consensus Group The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A global evidence-based consensus / N. Vakil [et al.] // Am. J. Gastroenterology. — 2006. — Vol. 101, № 1. — P. 1900–1920.
15. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals / L. B. Gerson [et al.] // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123, № 2. — P. 461–467.
16. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study / J. Ronkainen [et al.] // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129, № 6. — P. 1825–1831.
17. Shalauta, M. D. Barrett's esophagus / M. D. Shalauta, R. Saad // Am Fam Physician. — 2004. — Vol. 69, № 9. — P. 2113–2118.
18. Schuchert, M. J. Management of Barrett's esophagus / M. J. Schuchert, J. D. Luketich // Oncology (Williston Park). — 2007. — Vol. 21, № 11. — P. 1382–1389.
19. Spechler, S. J. Screening and surveillance of Barrett's esophagus / S. J. Spechler // Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 1, № 2. — P. 91–93.
20. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD / B. Westhoff [et al.] // Gastrointest Endosc. — 2005. — Vol. 61, № 2. — P. 226–231.
21. Time gated fluorescence spectroscopy in Barrett's oesophagus / M. A. Ortner [et al.] // Gut. — 2003. — Vol. 52, № 1. — P. 28–33.
22. Treatment of Barrett's esophagus with early neoplasia: a comparison of endoscopic therapy and esophagectomy / D. B. Schembre [et al.] // Gastrointest Endosc. — 2008. — Vol. 67, № 4. — P. 595–601.

Поступила 30.06.2008

УДК 616.1-008+615.38-08

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕЧЕБНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ ДИСЛИПИДЕМИЯХ

А. В. Коротаев, В. Ю. Погорелов, Т. В. Козловская,
Е. В. Цитко, М. Г. Русаленко

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

Представлен анализ ближайших результатов проведения лечебного плазмафереза как метода экстракорпоральной терапии у пациентов с дислипидемиями, прогностически неблагоприятными по развитию атеросклероза. Показана высокая эффективность, безопасность и удовлетворительная переносимость данного метода терапии.

Ключевые слова: риск атеросклероза, липидный спектр, лечебный плазмаферез.

RESULTS OF MEDICAL PLASMAPHERESIS APPLICATION IN THE TIME OF DISLEPIDEMICS

A. V. Korotaev, V. Yu. Pogorelov, T. V. Kozlovskaya,
E. V. Tsitko, M. G. Rusalenko

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The analysis of the nearest results for carrying out medical plasmapheresis has been presented as a method of extracorporeal therapy with dislepideemics patients unfavourable forecasting on atherosclerosis development. High efficiency, safety and satisfactory portability of the given therapy method has been received.

Key words: risk of atherosclerosis, lipid spectrum, medical plasmapheresis.

Введение

В основе первичной и вторичной профилактики атеросклероза и его серьезных осложнений (ишемической болезни сердца — ИБС,

инфаркта миокарда, мозгового инсульта и т. д.) лежит концепция о факторах риска развития этого заболевания, среди которых ведущую роль отводят атерогенным дислипидемиям [1, 2, 3, 4]. Ис-

следование Framingham Heart Study показало, что уровень холестерина выше 5,1 ммоль/л значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6]. Гипертриглицеридемия также повышает риск возникновения атеросклеротического поражения сосудов, при этом увеличение содержания триглицеридов крови у женщин является более значимым фактором риска ИБС, чем у мужчин [10].

В Европейских рекомендациях III пересмотра (2003 г.) по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний представлены следующие оптимальные значения липидных фракций плазмы крови для популяции в целом: общий холестерин (ОХ) — менее 5,2 ммоль/л; холестерин (ХС) ЛПНП — менее 3,0 ммоль/л; ХС ЛПВП — более 1,0 ммоль/л у мужчин и более 1,2 ммоль/л у женщин; триглицериды (ТГ) — менее 1,77 ммоль/л. Таким образом, для пациентов без ИБС, имеющих не более 1 фактора риска, липидснижающую терапию следует назначать при содержании ХС ЛПНП более 4,0 ммоль/л, а у пациентов, имеющих 2 и более факторов риска, — 3,5 ммоль/л и выше [8].

У больных ИБС и ее эквивалентами (периферический атеросклероз, атеросклероз сонных артерий, аневризма брюшного отдела аорты, сахарный диабет 2 типа) данные показатели отличаются: оптимальный уровень ОХ — менее 4,5 ммоль/л; ХС ЛПНП — менее 2,6 ммоль/л. Уровень ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л служит показанием для начала фармакотерапии [5].

Национальные Российские рекомендации, разработанные экспертами секции атеросклероза Всероссийского научного общества кардиологов, включают в себя многие практически важные положения по немедикаментозному и медикаментозному лечению больных ИБС с гиперлипидемией [9].

Одной из задач лечения атеросклероза является снижение в крови пациентов концентрации атерогенных липопротеидов. С этой целью традиционно используют методы немедикаментозного воздействия (гипохолестериновую диету, снижение массы тела, увеличение физической активности, отказ от курения), проводят лекарственную терапию. В случаях ограничения к применению либо недостаточной эффективности лекарственной терапии встает вопрос об использовании экстракорпоральных методов лечения. В настоящее время опубликованы результаты исследований, которые убедительно доказывают, что аферез ЛПНП является методом лечения, позволяющим не только предотвратить развитие новых поражений коронарных артерий, но и вызвать реверсию уже имеющихся [12, 13, 14]. Отмечены

улучшения реологии крови, функции эндотелия, усиление вазодилатации, удаление окисленных ЛПНП, воздействия на брадикининную систему и др. [15]. Благодаря действию этих механизмов достигается наблюдаемое при аферезе ЛПНП увеличение резерва коронарного кровотока, исходя из чего можно с уверенностью говорить о плейотропном действии афереза ЛПНП, результатом которого является улучшение клинического состояния и прогноза больных ИБС, рефрактерных к другим видам терапии [15].

В разделе Российских рекомендаций, посвященных лечению атерогенных дислипидемий, мало внимания уделено экстракорпоральным методам лечения дислипидемий (ЛПНП-аферез, плазмаферез, каскадная плазмафильтрация, Лп(а)-аферез). Большинство практических врачей практически не знакомы с этими методами лечения дислипидемий. В то же время проведение экстракорпоральных процедур некоторым категориям больных (тяжелая гетерозиготная гиперхолестеринемия, выраженная гиперхолестеринемия, больные с «компромиссной» печенью, синдромом гипервязкости) является методом выбора ввиду быстрой коррекции уровней ОХ и ХС ЛПНП.

Целью исследования явилась оценка липидснижающего эффекта лечебного плазмафереза при дислипидемиях.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе терапевтического отделения (для участников ликвидации и потерпевших от последствий катастрофы на ЧАЭС) ГУ «РНЦ РМиЭЧ». Обследовано 37 больных (29 мужчин, 8 женщин) с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС и артериальная гипертензия) с дислипидемией IIВ типа по Фридриксону. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

У всех обследованных определяли в плазме уровни общего белка (ОБ), ОХ, ТГ, ХС ЛПНП, ЛПВП, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), коэффициент атерогенности (КА). Биохимический анализ крови проводили на аппарате ARCHITEC c8000[®] компании ABBOT Diagnostics (США).

Лечебный плазмаферез в виде однократного сеанса проводился на аппарате AS.TEC 204 фирмы Fresenius (Германия), в объеме 30–50% циркулирующей плазмы однократно (под контролем ОБ). Возмещение проводилось препаратами гидроксиэтилкрахмала (Рефартан, НАЕС), кристаллоидами (раствор Рингера, 5% раствор глюкозы) в объеме 130–150% удаляемой плазмы.

Таблица 1 — Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Всего (n = 37)	Мужчины (n = 29)	Женщины (n = 8)
Возраст, лет	56,1 ± 11,16	54,5 ± 11,67	66,5 ± 14,21
Давность заболевания, лет	11,0 ± 15,7	11,6 ± 17,6	19,0 ± 11,5
Житель, чел.:			
село	7	—	—
город	30	—	—
Артериальная гипертензия, чел.:			
2 степень	11	—	—
3 степень	23	—	—
Функциональный класс стенокардии, чел.:			
2	11	—	—
3	8	—	—
Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, чел.:			
0	8	—	—
1	16	—	—
2	9	—	—
3	4	—	—
Статьи льгот:			
18	9	7	2
19	8	6	0

Статистическую обработку проводили с помощью программного пакета «Statistica» 6.0 (StatSoft, Inc). Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее, SD — стандартное отклонение. Для оценки достоверности различий применяли парный критерий t Стьюдента при нормальном распределении вариационно-

го ряда или его непараметрический аналог — критерий Уилкоксона — при альтернативном. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Данные липидного спектра крови обследованных лиц до лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Исходные показатели липидного обмена и содержания общего белка у обследованных

Показатели	Мужчины (n = 29)	Женщины (n = 8)	Всего (n = 37)
ОБ, г/л	78,05 ± 5,04	75,37 ± 2,50	77,47 ± 4,71
ОХ, ммоль/л	7,23 ± 2,15	7,11 ± 1,38	7,21 ± 1,99
ТГ, ммоль/л	3,76 ± 2,35	2,23 ± 0,88	3,43 ± 2,20
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,83 ± 1,08	4,77 ± 1,23	4,03 ± 1,17
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,24 ± 0,38	1,32 ± 0,13	1,26 ± 0,34
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,54 ± 0,87	1,01 ± 0,40	1,42 ± 0,82
КА, отн. ед.	4,62 ± 1,54	4,39 ± 0,98	4,57 ± 1,43

Данные анамнеза свидетельствовали, что только 8 (21,6%) пациентов ранее знали о наличии у них повышенного уровня ОХ, из них 5 (62,5%) женщин и 3 (37,5%) мужчин. Ни один из пациентов не придерживался ранее гипохолестериновой диеты и не получал препаратов, снижающих уровень липидов.

Динамика липидного спектра крови у пациентов после сеанса лечебного плазмафереза представлена на рисунке 1.

Полученные данные демонстрируют достоверное снижение средних показателей сле-

дующих факторов липидного спектра: ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, КА. При анализе динамики уровней в плазме крови ТГ и ХС ЛПОНП статистически достоверных различий не выявлено.

Также отмечено снижение плазменных концентраций ОБ с $77,47 \pm 4,71$ до $66,21 \pm 5,95$ г/л ($p < 0,001$).

Данные содержания липидных фракций у обследованных в зависимости от гендерного фактора представлены в таблице 3.

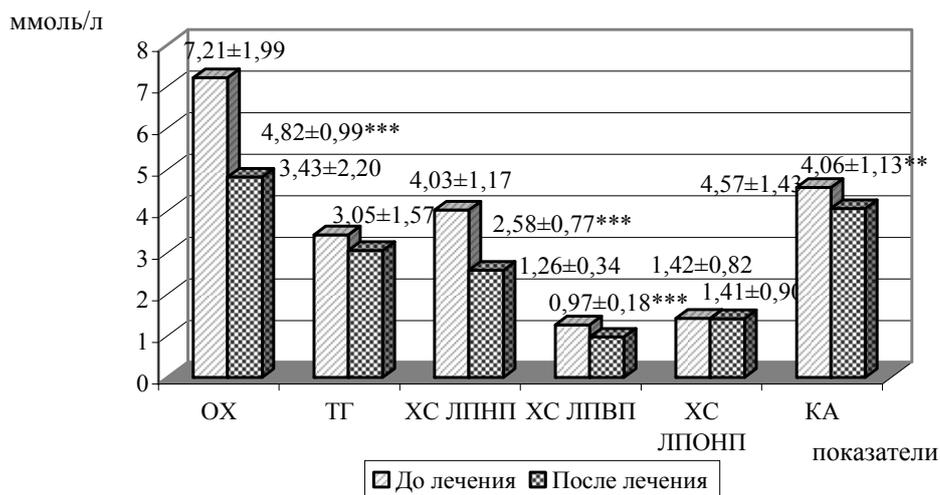


Рисунок 1 — Показатели липидограммы у обследованных до и после плазмафереза

Примечание. Достоверность различий между показателями до и после лечения: ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Таблица 3 — Динамика показателей липидограммы и общего белка при лечении плазмаферезом в зависимости от пола

Показатели	Группы обследованных					
	мужчины (n = 29)			женщины (n = 8)		
	до плазмафереза	после плазмафереза	Р	до плазмафереза	после плазмафереза	Р
OX, ммоль/л	7,23 ± 2,15	4,74 ± 0,97	<0,001	7,11 ± 1,38	5,09 ± 1,08	<0,01
TG, ммоль/л	3,76 ± 2,35	3,11 ± 1,74	0,24	2,23 ± 0,88	2,85 ± 0,66	0,14
XС ЛПНП, ммоль/л	3,83 ± 1,08	2,53 ± 0,71	<0,001	4,77 ± 1,23	2,79 ± 0,99	<0,01
XС ЛПВП, ммоль/л	1,24 ± 0,38	0,96 ± 0,18	<0,001	1,33 ± 0,13	1,01 ± 0,19	<0,01
XС ЛПОНП, ммоль/л	1,54 ± 0,87	1,45 ± 1,01	0,72	1,02 ± 0,40	1,30 ± 0,30	0,13
КА, отн. ед.	4,62 ± 1,54	4,07 ± 1,23	<0,01	4,39 ± 0,98	4,06 ± 0,69	0,45
ОБ, г/л	78,04 ± 5,04	66,64 ± 6,13	<0,001	75,37 ± 2,50	64,68 ± 5,36	<0,001

Данные анализа показателей липидограммы до и после сеанса лечебного плазмафереза свидетельствуют о значимом снижении показателей OX, XС ЛПНП, XС ЛПВП как у мужчин, так и у женщин, а также об отсутствии достоверного снижения КА у женщин, что может быть связано с небольшим объемом выборки (8 пациентов женского пола).

Лечебный плазмаферез хорошо переносился больными и не вызывал клинически значимых нежелательных явлений. Также следует отметить факт высокой заинтересованности пациентов в проведении процедуры, что повышает «терапевтический комплаенс» в лечении дислипидемии у данной категории больных.

Таким образом, приведенные результаты свидетельствуют о высокой эффективности, безопасности и хорошей переносимости лечебного плазмафереза у лиц с атерогенными дислипидемиями. Вместе с тем вызывает интерес проведение дальнейших исследований по данному направлению с целью определения продолжитель-

ности гиполипидемического эффекта плазмафереза, возможности комплексного лечения в сочетании с применением различных гиполипидемических средств, в первую очередь статинов.

Выводы

1. Лечебный плазмаферез оказывает хороший эффект при коррекции проатерогенных нарушений липидного спектра плазмы крови.
2. Выраженный гиполипидемический эффект наступает уже после проведения единственного сеанса и сопровождается достоверным снижением показателей липидограммы.
3. Процедура лечебного плазмафереза удовлетворительно переносится больными. Серьезных нежелательных эффектов не зарегистрировано.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Профилактика кардиология / А. В. Виноградов [и др.]. — М., 1987. — С. 430–447.
2. Simons, L. A. Interrelation of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries / L. A. Simons // Am. J. Cardiol. — 1986. — № 57. — P. 5–10.

3. *Seman, L. J.* Lipoprotein(a), homocysteine, and remnant-like particles: emerging risk factors / L. J. Seman, L. R. McNamara, E. J. Schaefer // *Curr. Opin. Cardiol.* — 1999. — Vol. 14. — P. 186–191.
4. *Havel, R. J.* Remnant lipoproteins as therapeutic targets / R. J. Havel // *Curr Opin Lipidol.* — 2000. — Vol. 11. — P. 615–620.
5. Remnant-likeparticle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study / J. R. McNamara [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2001. — Vol. 154. — P. 229–236.
6. Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease / K. Kugiyama [et al.] // *Circulation.* — 1999. — Vol. 95. — P. 2858–2860.
7. *Gastelli, W. P.* Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. / W. P. Gastelli // *Am. J. Cardiol.* — 1992. — № 70. — P. 3–9.
8. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and invited experts) // *Eur. Heart. J.* — 2003. — № 24. — P. 1601–1610.
9. Российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», Комитет экспертов ВНОК // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2004. — № 2 (приложение). — 35 с.
10. *Томсон, Г. П.* Руководство по гиперлипидемии / Г. П. Томсон // MSO Merck Sharp & Dohme Chibret., 1991. — 255 с.
11. Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomized trial of low density-lipoprotein apheresis / G. R. Thompson [et al.] // *Lancet.* — 1995. — № 345. — P. 811–816.
12. *Thompson, G. R.* Progression and regression of coronary artery disease / G. R. Thompson // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1992. — № 3. — P. 263–267.
13. LDL-apheresis and regression of atherosclerosis / V. V. Tertov [et al.] // *Lancet.* — 1985. — № 1 (8437). — P. 1108–1109.
14. *Tasaki, H.* Low-density lipoprotein apheresis in the prevention of recurrent coronary heart disease / H. Tasaki // *Therap. Apher. and Dial.* — 2003. — № 7 (4). — P. 408–412.
15. *Thompson, G. R.* LDL apheresis / *Atherosclerosis.* — 2003. — № 167. — P. 1–13.

Поступила 17.01.2008

УДК 616.379-008.64+616-003.96

ОЦЕНКА КОМПЕНСАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДЛИТЕЛЬНОГО МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ

Е. С. Махлина

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

За последние годы в диабетологии начали активно внедряться новые современные технологии. Одним из таких направлений является система длительного мониторинга уровня глюкозы (CGMS). Целью настоящей работы является определение с помощью CGMS колебаний гликемии в течение суток, выявление частоты и продолжительности гипогликемических реакций, регистрация постгипогликемических гипергликемий. Проведенный анализ данных показал, что основной период времени наблюдения в течение суток составил период гипергликемии независимо от возраста пациентов. Данный факт обусловлен хронической передозировкой инсулина вследствие скрытых гипогликемий и синдрома нарушенной контррегуляции гликемии.

Ключевые слова: CGMS, сахарный диабет, гипогликемия, постгипогликемическая гипергликемия.

ESTIMATION OF TYPE 1 DIABETES COMPENSATION BY RESULTS OF GLUCOSE LONG MONITORING

E. Makhlina

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Recently in diabetology there were started actively implementing new modern technologies. One of such directions in continuous glucose monitoring system (CGMS). The purpose of the present work is revealing of hypoglycemia fluctuations during the day by CGMS, detection of frequency and duration of hypoglycemic reactions and registration of post hypoglycemic hyperglycemias. The provided data analysis has shown that the period of hyperglycemia made up the basic period of time not depending on patients age. The given fact is caused by chronic insulin overdose due to latent hypoglycemias and a syndrome of the damaged glycaemia counter-regulation.

Key words: CGMS, diabetes, hypoglycemia, post hypoglycemic hyperglycemia.

Введение

В связи с постоянным увеличением заболеваемости сахарным диабетом 1 типа (СД1) во всем мире, изменением возрастного состава в сторону омоложения, высокой распро-

страненностью сосудистых осложнений с большой актуальностью встает вопрос об оптимизации методов лечения [1]. На сегодняшний день единственным способом предотвратить или отсрочить развитие осложнений яв-

ляется строгий самоконтроль с поддержанием показателей крови на уровне, близком к нормогликемии [1, 2]. В настоящее время при лечении сахарного диабета (СД) во многих странах применяется интенсивная инсулинотерапия с целью достижения идеальной компенсации, под которой подразумевается достижение нормогликемии и аглюкозурии и уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 6,5% [2]. При всех преимуществах интенсивной инсулинотерапии одним из наиболее частых ее осложнений является гипогликемия (с клиническими проявлениями и подтвержденная лабораторно) [3, 4]. Данные литературы и наши данные свидетельствуют о том, что гипогликемические эпизоды у большинства больных протекают нетипично, «скрыто». Следствием гипогликемических реакций является феномен постгипогликемической гипергликемии (феномен Сомоджи). Однако чаще всего после такой реакции регистрируется не нормо-, а гипергликемия [5].

В последние годы исследования в области диабета были направлены на поиск достоверных методов контроля уровня гликемии, так как многократное определение гликемии посредством забора капиллярной крови существенно осложняет жизнь пациентов, что ограничивает количество проводимых в течение суток исследований. Разработанная система длительного мониторинга уровня глюкозы интерстициальной жидкости CGMS позволяет определять уровень глюкозы интерстициальной жидкости 288 раз в сутки с длительностью до 72 часов [6], что позволяет улучшить качество мониторинга диабета. Кроме того, система CGMS позволяет: оценить суточный профиль гликемии на фоне проводимой инсулинотерапии; выявить феномен «утренней зари»; подтвердить постгипогликемические гипергликемии [7].

Материалы и методы

Исследование суточной динамики гликемии проводилось с помощью системы CGMS компании Medtronic MINIMED, США.

Стандартный гликемический профиль (4–5 раз в сутки) исследовался параллельно методом измерения уровня гликемии в капиллярной крови с помощью глюкометра «Precision PC χ^{TM} », MediSense, Abbot, США.

Уровень HbA1c определялся с помощью биохимического анализатора «АРХИТЕКТ с8000», Abbot, США (нормальное значение 4–6%). В исследование включен 61 пациент с СД1 в состоянии декомпенсации, находящийся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ГУ «РНПЦРМ и ЭЧ» (таблица 1). Для анализа все исследуемые были разделены с учетом возраста на 3 группы: дети (n = 11), подростки (n = 12) и взрослые (n = 38). Средний возраст детей составил 9,18±3,48 лет, подростков — 15,58 ± 1,56 лет, взрослых — 33,76 ± 11,12 лет. Длительность СД1 у детей — 3,45 ± 3,20 лет, подростков — 5,83 ± 2,65 лет, взрослых — 11,84 ± 6,18 лет. Уровень HbA1c у детей — 9,07 ± 2,79%, подростков — 10,71 ± 2,29%, взрослых — 9,32 ± 1,80%. Суточная доза инсулина в среднем у детей составила 0,89 ± 0,15 МЕ/кг, у подростков — 0,97 ± 0,27 МЕ/кг, у взрослых — 0,67 ± 0,24 МЕ/кг. Кратность введения инсулина у детей 4,00 ± 0,00 инъекций в сутки, у подростков — 4,16 ± 0,38 инъекций в сутки, у взрослых — 3,84 ± 0,78 инъекций в сутки. Индекс массы тела (ИМТ) детей — 17,59 ± 1,87 кг/м², подростков — 20,91 ± 3,19 кг/м², взрослых — 25,31 ± 4,66 кг/м². Средний вес детей — 35,81 ± 11,53 кг, подростков — 54,08 ± 10,38 кг, взрослых — 69,10±12,54 кг. Статистически значимыми были различия между группами по возрасту, весу, ИМТ, длительности СД1 и суточной дозе инсулина (p < 0,05).

Таблица 1 — Краткая клиничко-лабораторная характеристика обследованных пациентов (M ± SD)

Показатель	Дети 4–13,9 лет, n = 11	Подростки 14–17,9 лет, n = 12	Взрослые старше 18 лет, n = 38
Возраст, лет	9,18±3,48**	15,58±1,56*	33,76±11,12***
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	17,59±1,87**	20,91±3,19*	25,31±4,66***
Вес, кг	35,81±11,53**	54,08±10,38*	69,10±12,54***
Длительность СД 1, лет	3,45±3,20**	5,83±2,65*	11,84±6,18***
HbA1c, %	9,07±2,79	10,71±2,29	9,32±1,80
Суточная доза инсулина, МЕ/кг	0,89±0,15**	0,97±0,27*	0,67±0,24***
Кратность введения инсулина, инъекций/сут	4,00±0,00	4,16±0,38	3,84±0,78

* — достоверность различий показателей в сравнении с таковыми у детей, p < 0,05; ** — достоверность различий показателей в сравнении с таковыми у взрослых, p < 0,05; *** — достоверность различий показателей в сравнении с таковыми у подростков, p < 0,05

Статистический анализ проводился с помощью прикладной компьютерной программы «Statistica» 6,0.

По наличию гипогликемических эпизодов были выделены подгруппы со скрытыми и явными гипогликемиями. В память CGMS, кроме калибровочного уровня гликемии, вводились «события», такие как прием пищи, введение инсулина, ощущение гипогликемии, физическая активность. Дифференцировка скрытых и явных гипогликемий велась по результатам компьютерной обработки проведенного мониторинга, где были зарегистрированы события явных гипогликемических эпизодов и периоды скрытой гипогликемии. Оценка гликемии проводилась за 1 час до еды и через 3 часа после еды, а также во временные периоды с 23:00 до 03:00 часов и с 03:00 до 06:00 утра. Постгипогликемическая гипергликемия расценивалась при резком снижении или перепаде гликемии более 7,5–10 ммоль/л с последующей гипергликемией до 20 ммоль/л. В лечении использовались генно-инженерные инсулины человека короткого и продленного действия и аналог инсулина продленного действия в сочетании с генно-инженерным инсулином короткого действия. При мониторинге гликемии с помощью CGMS были определены четкие критерии гликемических параметров: границы эугликемии — от 3 до 10 ммоль/л, гипогликемия расценивалась при снижении уровня глюкозы менее 3,0 ммоль/л и гипергли-

кемия при значении гликемии более 10 ммоль/л. В рамках этих критериев проводилась оценка тенденций в суточных колебаниях гликемии. Продолжительность мониторинга составляла от 48 до 72 часов.

Результаты и обсуждение

По результатам компьютерной обработки результатов CGMS отмечено, что у всех обследованных пациентов основная часть гипогликемических эпизодов: 76% случаев у взрослых, 55,6% у детей и 62,5% у подростков — пришлась на дневное время, а 24% случаев у взрослых, 44,4% у детей и 37,5% у подростков — на ночное время.

Как указывалось ранее, по регистрации гипогликемий пациенты с наличием гипогликемических эпизодов были разделены на 2 подгруппы с явными и скрытыми гипогликемиями. Далее был проведен анализ зависимости частоты явных и скрытых гипогликемических эпизодов от времени суток. Результаты обработки мониторинга глюкозы межклеточной жидкости по абсолютному количеству зарегистрированных гипогликемических эпизодов в течение 72 часов приведены в таблице 2. При распределении гипогликемических эпизодов по возрастному составу с учетом времени суток достоверные отличия были по явным и скрытым дневным гипогликемиям $\chi^2 = 6,67$, $p < 0,05$ между детьми и подростками и $\chi^2 = 6,22$, $p < 0,05$ между подростками и взрослыми.

Таблица 2 — Абсолютное количество зарегистрированных гипогликемических эпизодов

Показатель	Дети, n = 7	Подростки, n = 8	Взрослые, n = 15
Явные дневные гипогликемии	0	4	6
Скрытые дневные гипогликемии	5	1	20
Явные ночные гипогликемии	0	0	4
Скрытые ночные гипогликемии	4	3	4

При оценке частоты регистрации явных и скрытых гипогликемических эпизодов отмечены различия между группами детей и подростков $\chi^2 = 5,88$, $p < 0,05$.

При сравнении скрытых и явных гипогликемических эпизодов в течение суток с учетом возраста отличия были отмечены только между группами подростков и взрослых по скрытым ночным и дневным гипогликемиям $\chi^2 = 6,22$, $p < 0,05$ и между пациентами до 17,9 лет и старшей возрастной группой $\chi^2 = 5,58$, $p < 0,05$.

После анализа длительности всех гипогликемических эпизодов у пациентов старше 18 лет

установлено, что наименее продолжительными (до 1 часа) были дневные гипогликемии, а наиболее продолжительными (более 3 часов) — ночные гипогликемии. В детском и подростковом возрасте продолжительность как скрытых, так и явных гипогликемических эпизодов максимально составляла 2 часа. Различия по продолжительности гипогликемических эпизодов с учетом возраста не были статистически значимы ($p > 0,05$). Закономерность распределения пациентов согласно продолжительности гипогликемических эпизодов в течение суток отражена на рисунках 1 и 2.

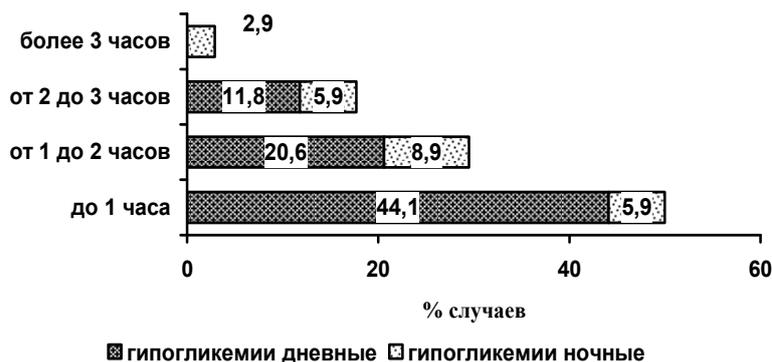


Рисунок 1 — Распределение случаев гипогликемических эпизодов у взрослых пациентов с учетом продолжительности (% по отношению к общему количеству гипогликемических эпизодов)

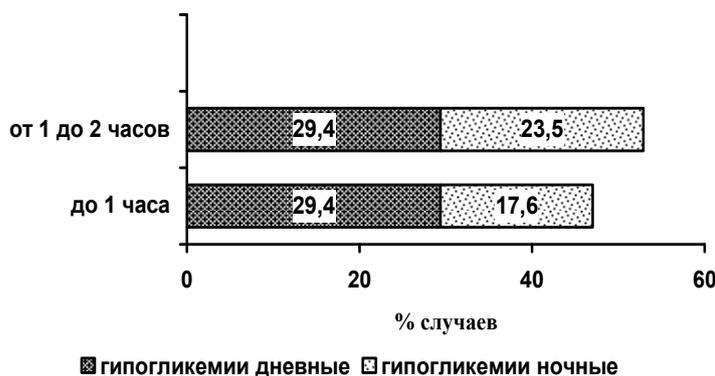


Рисунок 2 — Распределение случаев гипогликемических эпизодов у пациентов до 18 лет с учетом продолжительности (% по отношению к общему количеству гипогликемических эпизодов)

При анализе продолжительности явных и скрытых гипогликемических состояний в возрастной группе старше 18 лет отмечено, что наиболее длительными были явные ночные гипогликемии: более 3 часов ($p < 0,05$), а менее продолжительными — скрытые ночные гипогликемии: менее 1 часа. В возрастной группе до 18 лет были зарегистрированы только явные дневные гипогликемии, среди которых 1 случай длился до 1 часа и два случая — от 1 до 2 часов. Скрытые гипогликемические эпизоды были как дневными, так и ночными. Продолжительностью до 1 часа зарегистрировано 4 дневных эпизода и 3 ночных, от 1 до 2 часов — 2 дневных и 4 ночных эпизодов. Различия между явными и скрытыми гипогликемическими эпизодами с учетом возрастных критериев не были статистически значимы ($p > 0,05$).

При учете критериев гликемических параметров эугликемии, гипергликемии и гипогликемии у пациентов старше и младше 18 лет установлено, что наиболее продолжительным был период гипергликемии в обеих группах. Так, в группе с гипогликемическими эпизодами 49,3 и 52,5% времени ($p < 0,05$) составил период гипергликемии, а 59,3 и 72% ($p < 0,05$) — в группе без гипогликемических эпизодов.

Принимая во внимание тот факт, что наиболее продолжительным был период гипергликемии 60,6% времени у детей, 74,7% — у подростков и 53,0% — времени у взрослых, был проведен анализ показателей гликемии до еды, после еды и в ночное время (таблица 3).

Таблица 3 — Показатели гликемии в течение суток ($M \pm SD$)

Показатели гликемии, (ммоль/л)	Дети, n = 11	Подростки, n = 12	Взрослые, n = 38
За 1 час до завтрака	12,74±5,46	14,25±4,89	13,51±3,99
Через 3 часа после завтрака	15,11±4,66	16,65±2,87*	13,64±3,44
За 1 час до обеда	11,20±4,70	11,54±3,15	11,52±3,76
Через 3 часа после обеда	11,88±4,12	14,23±3,51*	10,97±2,79
За 1 час до ужина	9,83±3,18	12,86±3,20*	9,70±3,25
Через 3 часа после ужина	10,68±4,12	13,49±3,39*	9,71±2,89
С 23:00 до 03:00 часов	11,84±4,38	11,84±4,81	10,13±3,65
С 03:00 до 06:00 часов	11,18±4,33	12,35±3,37	10,23±3,44

* достоверность различий показателей в сравнении с таковыми у взрослых, $p < 0,05$

Самым высоким показателем гликемии в течение суток была гликемия через 3 часа после завтрака не зависимо от возраста, что является статистически значимым ($p < 0,05$). При сравнении показателей гликемии статистически значимыми были уровни гликемии через 3 часа после завтрака, обеда, ужина и за час до ужина между подростками и взрослыми ($p < 0,05$).

Учитывая то, что причинами стойкой гипергликемии являются не только скрытые гипогликемии, но и постгипогликемическая гипергликемия (феномен Сомоджи), был проведен анализ данных случаев. Так, 50% случаев у взрослых и по 25% у детей и подростков пришлось на дневное время. В ночное время 36% случаев постгипогликемической гипергликемии отмечалось у детей, 44% случаев — в подростковом возрасте и 20% случаев — у взрослых.

Как показал проведенный анализ данных, основной период времени составил период гипергликемии независимо от возраста пациентов, что может быть обусловлено хронической передозировкой инсулина, однако при обычном определении глюкозы крови даже до 8 раз в сутки нередко не выявляются скрытые гипогликемические состояния и постгипогликемические гипергликемии. Данный факт приводит к нежелательным последствиям и более быстрому развитию осложнений.

Проведенное исследование с помощью CGMS представляет более полную картину состояния углеводного обмена, по сравнению с определением гликированного гемоглобина и данными самоконтроля при помощи глюкометра; позволяет подробно фиксировать колебания гликемии в течение суток.

Выводы

1. Система длительного мониторинга уровня глюкозы позволяет зарегистрировать короткие

гипогликемические эпизоды продолжительностью менее одного часа, что невозможно при проведении стандартного гликемического профиля в различных возрастных группах.

2. Максимальное количество эпизодов гипогликемией регистрируется в дневное время, при этом основная часть их у детей и взрослых носит скрытый характер. Явные дневные гипогликемии преобладают у подростков, а у детей, включенных в исследование, не зарегистрированы.

3. Длительные гипогликемии (более 3 часов) чаще регистрируются в ночное время у пациентов старше 18 лет, в то время как у детей и подростков продолжительность дневных и ночных гипогликемических эпизодов менее 2 часов.

4. Основной период времени в течение суток независимо от возраста пациентов приходился на период гипергликемии, максимальный уровень гликемии регистрировался через 3 часа после завтрака.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 977–986.
2. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and complications trial cohort // *Diabet. Care.* — 1999. — Vol. 22. — P. 99–111.
3. Williams, R. The Year of the Disadvantaged and Vulnerable / R. Williams, P. Riley // *Diabet. Care.* — 2006. — Vol. 51, № 1. — P. 30–33.
4. Сахарный диабет у детей и подростков / И. И. Дедов [и др.]. — М.: Медицина, 2002. — 49 с.
5. Bode, B. W. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes / B. W. Bode, K. Y. Steed // *Diabet. Care.* — 1996. — Vol. 19. — P. 324–327.
6. Gard, S. K. Improved glucose excursion using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type 1 diabetes / S. K. Gard // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 734–738.
7. Pickup, J. Continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes / J. Pickup, H. Keen // *BMJ.* — 2001. — Vol. 322. — P. 1262–1263.

Поступила 18.02.2008

УДК 616.72-002

МНОГОКОМПОНЕНТНАЯ ОЦЕНКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Л. А. Гавриленко, Е. А. Уланова

Гомельский государственный медицинский университет

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов. Одним из основных проявлений РА является болевой синдром. Нами проведена многокомпонентная оценка болевого синдрома у 25 пациентов с РА по болевому опроснику Мак-Гилла. В результате выявлено преобладание сенсорного компонента боли, а также несоответствие между эмоциональным восприятием и степенью выраженности субъективной характеристики боли.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, болевой опросник Мак-Гилла, числовой индекс боли, ранговый индекс боли, сенсорная шкала, аффективная шкала, эвалюативная шкала.

MULTICOMPONENT ESTIMATION OF PAIN SYNDROM IN CASE OF RHEUMATOID ARTHRITIS

L. A. Gavrilenko¹, E. A. Ulanova

Gomel State Medical University

Rheumatoid arthritis — is an autoimmune disease of unknown aetiology, characterized with an erosive arthritis (synovitis) and systematic inflammatory affection of the internal organs. One of the main manifestations of the RA is the pain syndrom. We carried on the multicomponent estimation of the pain syndrom of 25 patients having RA according the inquirer of Mc-Gill. The result is the revelation of the predominans of the sensory pain component and the disparity between emotional perception and the degree of the expression of the subjective pain characteristic.

Key words: rheumatoid arthritis, pain inquirer of Mc-Gill, pain numeral index, pain rank index, sensory scale, affective scale, evaluative scale.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. Распространенность РА в популяции колеблется от 0,5 до 1,0% [2]. Одним из основных его проявлений является болевой синдром, в значительной степени определяющий тяжесть заболевания, частоту госпитализаций и сроки временной нетрудоспособности [3].

Согласно определению комитета экспертов Международной Ассоциации Исследования Боли (IASP, 1979), боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения.

Говоря о боли, нельзя не сказать о способах ее измерения, необходимых для проведения дифференциальной диагностики болевого синдрома, выбора адекватной терапевтической тактики. Но как можно измерить субъективное понятие, каковым, по сути, является боль? В настоящее время для оценки наличия, степени и локализации боли в клинике используются психологические, психофизиологические и нейрофизиологические методы [4]. Объективных методов оценки боли, независимых от ответа личности, не существует, хотя теоретически возможна оценка величины ноцицептивного стимула [5].

Используемая большинством ревматологов в практической деятельности визуальная аналоговая шкала (ВАШ) [4] позволяет дать только количественную оценку болевого синдрома. Для всесторонней характеристики болевых проявлений с учетом и качественных особенностей в начале 70-х годов XX в. Р. Мелзаком был разработан болевой опросник Мак-Гилла [4], адаптированный для врачебной практики сотрудниками Российского государственного ме-

дицинского университета, МГУ им. М. В. Ломоносова и ЦИТО им. Н. Н. Приорова [6].

Цель работы: многокомпонентная оценка болевого синдрома у пациентов с ревматоидным артритом по болевому опроснику Мак-Гилла.

Материал и методы

Нами обследовано 25 больных с РА. Из них — 45,8% с I степенью активности заболевания, 37,5% — со II и 16,7% — с III степенью активности общего воспалительного процесса в суставах. Диагноз РА выставлялся на основании критериев American College of Rheumatology (ACR), 1986 г. 84% обследованных (21 пациент) являлись серопозитивными, 16% (4 больных) — серонегативными.

В исследование включено 6 мужчин (24%) и 19 женщин (76%), в возрасте от 26 до 65 лет (средний возраст составил $47,68 \pm 8,45$ года). Продолжительность заболевания колебалась от 1 года до 33 лет, в среднем — $9,14 \pm 1,04$ года.

Оценка болевого синдрома проводилась по трем шкалам болевого опросника Мак-Гилла. Все слова опросника (дескрипторы), описывающие качественные особенности боли, разделены на 20 подклассов. Каждый подкласс составили слова, сходные по смысловому значению, но различающиеся по интенсивности передаваемого болевого ощущения. Подклассы образовали три основных класса, представленных сенсорной, аффективной и эвалюативной (оценочной) шкалами.

Дескрипторы сенсорной шкалы (1–13 подклассы) характеризуют боль в терминах механического или термического воздействия, изменения пространственных или временных параметров. Аффективная шкала (14–19 подклассы) отражает эмоциональную сторону боли в терминах напряжения, страха, гнева или вегетативных проявлений. Эвалюативная шкала (20 подкласс) состоит из 5 дескрипторов, выражающих субъективную оценку интенсивности боли пациентом.

Методика оценки шкал болевого опросника Мак-Гилла представлена определением двух показателей: числового индекса боли, представляющего собой сумму выбранных слов, и рангового индекса боли — суммы порядковых номеров дескрипторов в субклассах (исключение составляет эвалюативная шкала, имеющая только ранг).

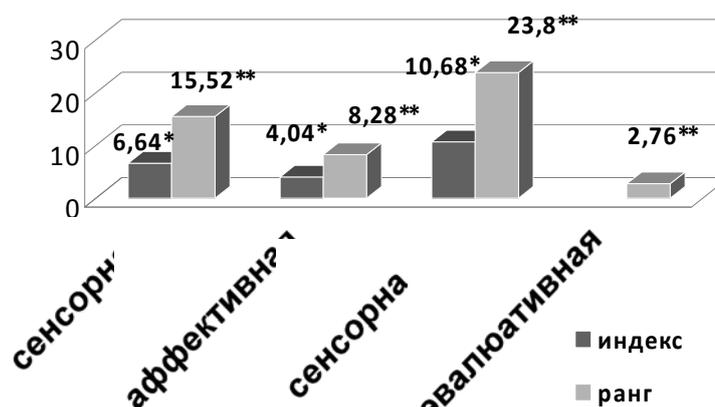
Оценка болевого синдрома проводилась при поступлении в стационар и после проведенного лечения, включающего препараты базисной терапии (метотрексат в дозе от 7,5 до 15 мг/нед.) и симптоматические средства (нимесулид — 200 мг/сут, диклофенак — 75–100 мг/сут.).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы «Statistica» 6,0 с определением средних значений (M), стандартного отклонения (σ). Для сравнения средних значений полученных величин использовались непараметрические критерии: U-критерий Уилкоксона

на (Манна-Уитни), критерий Краскела-Уоллиса (H) и T-критерий Уилкоксона.

Результаты и их обсуждение

Наибольшие значения показателей болевого опросника Мак-Гилла у больных РА зафиксированы по сенсорной шкале, отражающей соматическую перцепцию боли (индекс — $6,64 \pm 4,3$; ранг — $15,52 \pm 12,12$; $U = 165$; при сравнении $p < 0,01$). Величина аффективной шкалы, характеризующей эмоциональную составляющую повреждения, была ниже и составила: индекс — $4 \pm 1,51$; ранг — $8,28 \pm 3,43$ ($U = 91$; $p < 0,001$). Наименьшие значения были получены по эвалюативной шкале, выражающей субъективную оценку интенсивности болевого синдрома (ранг — $2,76 \pm 0,78$; $H = 30,7$; $p < 0,001$). Интегральная величина «сенсорная+аффективная» (индекс — $10,68 \pm 5,53$; ранг — $23,8 \pm 14,36$; $U = 128$; $p < 0,001$) превалирует над ранговым показателем эвалюативной шкалы ($p < 0,001$) (рисунок 1).



* — значения при сравнении индексов боли достоверны ($N = 18,92$; $p = 0,001$)

** — значения при сравнении рангов боли достоверны ($N = 30,7$; $p < 0,001$)

Рисунок 1 — Количественные показатели боли у пациентов с РА (болевого опросник Мак-Гилла)

Вербальная характеристика боли выглядела следующим образом: из предложенных характеристик болевого синдрома по сенсорной шкале более половины пациентов (56%) описывали испытываемую боль как «ноющая». Четверть обследованных (24%) представляли свои страдания в терминах «сводящая», «дергающая», «ломающая». Значительно реже встречались другие определения боли: «пульсирующая» — в 16% и «подобна удару тока» — в 4% случаев.

Аффективная шкала: более половины пациентов (52%) при описании чувства, которое вызывает боль, использовали дескрипторы «изматывает», «обессиливает», «утомляет». 40% обследованных для вербальной характеристики болевого синдрома выбрали определения «боль-помеха», «боль-мучение». И только 8% пациен-

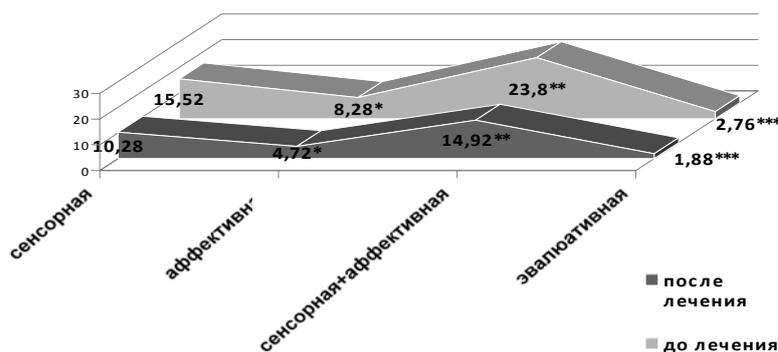
тов отмечали дескрипторы «боль-пытка» и «приводит в отчаяние» (рисунок 2).

Дескрипторы эвалюативной шкалы (термины оценки интенсивности боли пациентом) использовались со следующей частотой: около половины обследованных (48%) характеризовали боль как «сильную», 34% — как «умеренную», 14% — как «сильнейшую» и лишь в 4% случаев — как «слабую».

После проведенного лечения определялась положительная динамика: снижение значений ранговых показателей по аффективной и эвалюативной шкалам ($p < 0,05$). Однако сохранялось преобладание сенсорного компонента (сенсорно-аффективного): для индексных показателей — $N = 13,12$; $p = 0,001$; для ранговых значений боли — $N = 37,85$; $p < 0,001$, (рисунок 3).



Рисунок 2 — Частота встречаемости основных дескрипторов боли сенсорной шкалы у пациентов с РА



* — при сравнении значений аффективной шкалы до и после лечения ($T = 56,5; p < 0,01$);
 ** — при сравнении значений шкалы «сенсорная + аффективная» ($T = 87,0; p < 0,05$);
 *** — при сравнении значений эвалюативной шкалы в процессе лечения ($T = 28,5; p < 0,01$).

Рисунок 3 — Динамика ранговых индексов боли у пациентов с РА

Интересно отметить, что наиболее часто встречающимися характеристиками болевого синдрома у пациентов с РА являются дескрипторы: по сенсорной шкале — «ноющая», по аффективной шкале — «изматывающая», «обесиливающая». Вместе с тем по эвалюативной шкале большинство пациентов оценивают интенсивность боли термином «сильная», т. е. имеется несоответствие между эмоциональным восприятием и степенью выраженности субъективной характеристики боли.

Отмеченный диссонанс можно объяснить длительностью болевого синдрома, который при РА носит хронический характер и, вследствие этого, в меньшей степени связан с повреждающим воздействием и почти полностью зависит от аффективных факторов [7]. На физиологическом уровне хронический болевой синдром при РА является стрессором, вызывающим удлинённый и деструктивный стрессорный ответ с вовлечением нейроэндокринной дисрегуляции, развитием слабости, дисфории, миалгии, нарушающих физическую и умственную активность [8].

Болевой синдром не может существовать изолированно. Хроническая боль обрамляется множеством

сопутствующих расстройств, таких как хроническая усталость, нарушения сна, компрометация иммунной деятельности, ухудшение настроения [9]. У пациентов с хроническим болевым синдромом всегда присутствует чувство страха, тревожность, что снижает эффективность лечебных мероприятий [10].

Клиническая структура хронического болевого синдрома гетерогенна и представляет собой сочетание следующих компонентов: сенсорного — представляющего собой восприятие, соматическую перцепцию; эмоционально-аффективного — отражающего психо-эмоциональную реакцию пациента на повреждение; вегетативного — связанного с рефлекторным изменением тонуса симпатико-адреналовой системы, и двигательного — направленного на устранение действия повреждающих стимулов [10].

Соматическая перцепция является первым компонентом, или первым уровнем болевого восприятия. Сенсорный компонент болевого синдрома возникает как результат активации ноцицепторов и поэтому представляет собой информацию, чрезвычайно значимую с точки зрения адаптации и выживания [11].

Следующий, более высокий уровень, включает в себя аффективный компонент болевого

синдрома, нейрофизиологической основой которого является взаимодействие ноцицептивной и антиноцицептивной систем с другими областями мозга (лимбической системой) [12]. Результатом этих взаимоотношений является субъективная интенсивность боли [11]. Эмоциональная составляющая болевого синдрома определяет биологическую значимость повреждения для пациента [9].

Доказанным является влияние хронического болевого синдрома при РА на вегетативный статус пациентов с формированием вегетативных дисфункций, которые способствуют развитию ряда форм внутрисистемной, межсистемной и межполушарной дезинтеграции [2].

Наконец, переживание боли определенным образом проявляется в поведении человека, которое имеет множество других более сложных детерминант (наследственность, воспитание, «болевого опыт», образование, особенности личности и т. д.). Взаимодействие указанных компонентов в конечном итоге и определяет конкретный уровень толерантности боли [5].

Полиморфизм нейрохимических изменений, происходящих при формировании хронического болевого синдрома у пациентов с РА, не может не отразиться на эмоционально-поведенческом аспекте жизни человека. Отношения между его сенсорной, аффективной составляющими и болевой чувствительностью могут изменяться в ситуации мотивационно обусловленного переключения внимания, когда повреждающее воздействие вызывает болевое ощущение много меньше ожидаемого, равно как и наоборот [12]. Динамичность болевой чувствительности по отношению к степени повреждения тканей является фундаментальной особенностью ноцицептивной системы человека [5]. В повседневной жизни такая динамичность является адаптивной характеристикой, однако когда она выходит за рамки возможного физиологического контроля, начинается этап патофизиологических болевых процессов с соответствующими клиническими признаками [10].

Хроническая боль при РА, как и активность общего воспалительного процесса, — самые частые причины нетрудоспособности пациентов с РА, дезадаптации в профессиональной деятельности и повседневной жизни.

Перцепция боли, ее осознание и субъективное переживание пациентами с РА, как и ее отражение в поведении человека, имеют в своей основе достаточно сложную мозговую организацию, которая испытывает влияние других, в том числе половых, социо-культурных факторов и индивидуальных особенностей личности. Таким образом, особенности хронического болевого синдрома при РА предрасполагают к проведе-

нию более широкого, всестороннего многокомпонентного исследования, включающего в себя оценку всех его составляющих в отдельности и во взаимодействии друг с другом.

Выводы

Структура болевого синдрома у пациентов с ревматоидным артритом, оцениваемая с помощью болевого опросника Мак-Гилла, представлена сенсорным (индекс — $6,64 \pm 4,3$; ранг — $15,52 \pm 12,12$; $U = 165$; $p < 0,01$), аффективным (индекс — $4 \pm 1,51$; ранг — $8,28 \pm 3,43$ ($U = 91$; $p < 0,001$)) и эвалюативным (ранг — $2,76 \pm 0,78$; $N = 30,7$; $p < 0,001$) компонентами.

У больных ревматоидным артритом отмечено преобладание сенсорного компонента опросника Мак-Гилла, отражающего соматическую перцепцию боли ($p \leq 0,001$).

Особенностью болевого синдрома при ревматоидном артрите является диссонанс соответствия оценки наиболее часто используемых дескрипторов сенсорной, аффективной шкал (соответственно, «ноющая»; «изматывает», «обессиливает», «утомляет») и термина «сильная» (эвалюативная шкала), отражающего субъективную значимость интенсивности этой боли для пациента.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема / Е. Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2004. — № 5. — С. 5–7.
2. Уланова, Е. А. Ревматоидный артрит: избранные вопросы клиники, диагностики и лечения / Е. А. Уланова. — Витебск, 2001. — 166 с.
3. Кэмпбелл, С. М. Новое в ревматологии. Боли в пояснице / С. М. Кэмпбелл, Р. Верник // Международный журнал медицинской практики. — 2000. — № 1. — С. 50–51.
4. Кукушкин, М. Л. Общая патология боли / М. Л. Кукушкин, Н. К. Хитров. — М.: Медицина, 2004. — 144 с.
5. Алексеев, В. В. Диагностика и лечение хронических головных болей / В. В. Алексеев // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15, № 24. — С. 1834–1837.
6. Кузьменко, В. В. Психологические методы количественной оценки боли / В. В. Кузьменко, В. А. Фокин, Е. Л. Соков // Советская медицина. — 1986. — № 10. — С. 44–48.
7. Loeser J. D. Chapter 2. Pain as a disease / J. D. Loeser // Handbook of Clinical Neurology. — 2006. — Vol. 81. — P. 11–20.
8. Acceptance and change in the context of chronic pain / L. McCracken [et al.] // Pain. — 2004. — Vol 109, № 1–2. — P. 4–7.
9. Данилов, А. Б. Страдание и хроническая боль / А. Б. Данилов // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16, № спец. — С. 24–28.
10. Кукушкин, М. Л. Дизрегуляторные механизмы патологической боли / М. Л. Кукушкин, В. К. Решетняк // Дизрегуляторная патология; под ред. Г. Н. Крыжановского. — М.: Медицина, 2002. — С. 616–634.
11. Голубев, В. Л. Боль — междисциплинарная проблема / В. Л. Голубев // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16, № спец. — С. 32–35.
12. Решетняк, В. К. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты / В. К. Решетняк, М. Л. Кукушкин // Актуальные проблемы патофизиологии (избранные лекции); под ред. Б. Б. Мороза. — М.: Медицина, 2001. — С. 354–389.

УДК 615.849.19:616.15]:616.831

**ВЛИЯНИЕ НАДВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ
КАК СПОСОБА КОРРЕКЦИИ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ****Н. В. Галиновская¹, В. Я. Латышева¹, Л. А. Лемешков²,
Н. Н. Усова¹, Т. А. Солоха², О. В. Шапорова²**¹Гомельский государственный медицинский университет²Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ

Исследование посвящено изучению влияния надвенозного лазерного облучения крови на состояние нейропсихологического и вегетативного статуса больных с дисциркуляторной энцефалопатией, для чего было обследовано 22 больных в возрасте от 64 до 84 лет. После проведенного курса терапии была выявлена гиперактивация вегетативной обеспеченности и некоторое улучшение выполнения нейродинамических проб при ухудшении показателей внимания и работоспособности.

Ключевые слова: вегетативный статус, нейропсихологическое тестирование, дисциркуляторная энцефалопатия, лазерное облучение крови.

**INFLUENCE EXTRAVENOUS LASER IRRADIATION OF BLOOD
AS WAY OF CORRECTION NEUROPSYCHOLOGICAL INFRINGEMENTS
AT PATIENTS WITH CHRONIC CEREBROVASCULAR INSUFFICIENCY****N. V. Halynouskaja¹, V. Y. Latyschewa¹, L. A. Emeshkov²,
N. N. Usava¹, T. A. Salocha², O. V. Shaparava²**¹Gomel State Medical University²Gomel Regional Clinical Hospital

The aim of the study was the investigation of influence extravenous laser irradiation of blood on a condition neuropsychological and the vegetative status at patients with chronic cerebrovascular insufficiency for what 22 patients in the age from 64 till 84 years have been surveyed. It was shown after the lead rate of therapy hyperactivation of vegetative security and some improvement performance neurodynamic tests at deterioration of parameters of attention and working capacity.

Key words: vegetative status, neuropsychological testing, chronic cerebrovascular insufficiency, extravenous laser irradiation of blood.

Введение

Проблема дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) является на сегодняшний день одной из основных в современной ангионеврологии [1]. Распространенность ее столь высока, что совместно с мозговым инсультом хроническое нарушение мозгового кровообращения занимает более половины в структуре смертности от всей неврологической патологии [1]. Возраст больных с ДЭ колеблется от 45 до 95 лет, что представляет собой проблему не только значительного снижения качества жизни за счет нарушения высших психических функций различной степени выраженности, но и повышения риска возникновения мозгового инсульта и сосудистой деменции, необходимости постоянного применения медикаментозной терапии как с лечебной, так и с профилактической целью [1–4].

Поиску эффективных средств терапии ДЭ посвящено большое количество исследований как в отечественной, так и в зарубежной лите-

ратуре [1]. Большое внимание уделяется медикаментозной терапии ДЭ [1, 3, 4]. Однако проблема на сегодняшний день далека от решения. Наиболее эффективными и безопасными признаны группы препаратов, обладающих сосудорегулирующим [5], ноотропным и вегетотропным [4] действием. Однако при этом для лечения ДЭ требуется либо длительное непрерывное, либо курсовое лечение с часто повторяющимися курсами [1, 4], что снижает мотивацию больных к четкому и постоянному приему препаратов. Нарушение схемы их приема отражается на эффективности лечения, что в итоге приводит к негативному отношению больного к процессу лечения.

Одним из дополнительных направлений лечения ДЭ также являются физиотерапевтические методы воздействия [6]. В настоящее время большое внимание уделяется способу неинвазивного надвенозного лазерного облучения крови (НЛОК) [6, 7, 8]. Основанием для

широкого применения НЛОК послужили данные о его разнообразных благоприятных клинических эффектах, полученных в предыдущих исследованиях:

1. Противовоспалительное действие, в основе которого лежит улучшение кровообращения, активация трофических процессов, уменьшение отека тканей, нейтрофильного и моноцитарного защитных барьеров.

2. Неспецифическая стимуляция регенеративных процессов, особенно в поврежденных тканях, стимуляция эритропоэза и остеосинтеза.

3. Бактериостатический и бактерицидный эффекты.

4. Анальгезирующее действие вследствие блокады проводимости ноцицептивных волокон, снижения возбудимости рецепторов, повышения уровня эндорфинов.

5. Устранение ишемизации тканей и снижения отека периневрия.

6. Стимуляция иммунного ответа за счет активации симпатoadреналовой системы, повышения уровня неспецифических уровней защиты.

7. Оптимизация клеточного метаболизма, проявляющаяся в активации дыхательных ферментов митохондрий и снижении интенсивности свободнорадикальных реакций [6–9].

8. Активация неспецифических механизмов иммунитета, о чем свидетельствует усиление бактерицидной активности сыворотки крови, системы комплимента, снижение уровня С-реактивного белка, изменение в сыворотке крови концентрации Ig A, Ig M, Ig G, а также изменение уровня циркулирующих иммунных комплексов. НЛОК оказывает иммунокорригирующее действие путем нормализации межклеточных взаимодействий субпопуляции Т-лимфоцитов и увеличения количества иммунокомплексных клеток в крови. Это, в свою очередь, повышает функциональную активность В-лимфоцитов, усиливает иммунный ответ [7, 9].

Клинический эффект наступает в течение курса, состоящего из 5–10 сеансов, продолжительностью 20–30 минут, и устойчиво сохраняется в течение нескольких месяцев [6, 9]. При необходимости повторные курсы проводятся через 2–3 месяца [6, 7, 9].

Среди противопоказаний выявлены: критические состояния, острый период заболевания и обострения хронических, острые кровотечения и кровотечения в анамнезе, выраженная артериальная гипертензия, фотодерматозы, эпилепсия, гипогликемия, нарушения свертывающей системы крови, тяжелые септические состояния, порфирия, индивидуальная непереносимость метода [6, 7]. С осторожностью ме-

тод применяется при онкологической патологии и подозрении на нее, кахексии, у ослабленных больных [6, 7].

В проведенных ранее клинических испытаниях обнаружена хорошая переносимость метода, отсутствие аллергических реакций, уменьшение головной боли, головокружения, шума в голове, значительное улучшение сна (быстрое засыпание, отказ от снотворных средств, более глубокий сон) [6, 8].

Таким образом, сосудорегулирующий и метаболический эффект НЛОК, его хорошая переносимость больными, отсутствие выраженных побочных эффектов, доступность применения как в амбулаторной, так и стационарной практике, а также возможность постоянного контроля пациента послужила основанием для изучения его влияния на состояние когнитивных и высших психических функций у больных с ДЭ.

Цель работы: оценка эффективности применения надвенозного лазерного облучения крови у больных с ДЭ при помощи нейропсихологического тестирования, коррекционной пробы (КП) и кардиоинтервалограммы (КИГ).

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе II неврологического отделения УО «Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ». Было обследовано 22 больных с диагнозом «Дисциркуляторная энцефалопатия», II стадия. Для постановки диагноза нами использовались критерии ДЭ согласно «Классификации цереброваскулярных заболеваний» [5].

Средний возраст пациентов составил $77,6 \pm 1,2$ года, среди них женщин было 37,5%, мужчин — 62,5%. Из всех обследованных 93,7% пациентов являлись праворукими, 6,3% — лучше владели левой рукой. Наиболее частой сопутствующей патологией, представленной у больных с ДЭ, являлись: церебральный атеросклероз — 93,8%, ишемическая болезнь сердца — 81,3%, вертеброгенная и суставная патология — 68,8%, артериальная гипертензия — 62,5%, заболевания желудочно-кишечного тракта — 28,1%, хронический обструктивный бронхит — 21,9%.

Основными жалобами до начала лечения были диффузные головные боли (59,4%), боли в половине головы (18,8%), причем у 21 пациента (65,6%) боли носили сжимающий характер, быстрая утомляемость (90,6%), трудность засыпания (56,3%), поверхностный сон (46,9%).

Далее все обследованные больные случайным образом были разделены на две группы. Характеристика исследуемых параметров представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 — Клиническая характеристика исследуемых групп

Параметры	Группы	
	основная, n = 10	контроль, n = 12
Средний возраст (лет)	77,5±6,37	80,5±4,59
Половой состав (м/ж) (%)	70%/30%	41,7%/58,3%
Предпочтительная рука (правая/левая) (%)	90%/10%	100%
Сопутствующая патология (%):		
Церебральный атеросклероз	100%	100%
Ишемическая болезнь сердца	90%	91,6%
Артериальная гипертензия	70%	75,0%
Вертеброгенная и суставная патология	80%	66,7%
Заболевания желудочно-кишечного тракта	30%	41,7%
Хронический обструктивный бронхит	20%	33,4%
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	30%	8,3%

Таблица 2 — Спектр жалоб, предъявляемых пациентами обследуемых групп

Предъявляемые жалобы	Группы	
	основная, n = 10	контроль, n = 12
Диффузная головная боль	30%	25%
Головокружение	30%	25%
Пошатывание при ходьбе	30%	20%
Трудность засыпания	100%	41,6%
Поверхностный сон	100%	25%
Снижение внимания	30%	16,7%
Снижение памяти на текущие события	30%	25%
Быстрая утомляемость	100%	100%

Как следует из данных таблицы, полученные группы были сравнимы по половозрастному составу и имели схожий спектр сопутствующей патологии. Критериями исключения из исследования являлись: острые состояния на момент лечения, выраженная некорригируемая артериальная гипер- и гипотензия, инсульт или черепно-мозговая травма в анамнезе, заболевания крови, онкологическая патология, ДЭ III стадии.

Всем пациентам основной и контрольной группы в клинике проводилось лечение согласно «Протоколам диагностики и лечения», утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Основная терапия предполагала улучшение системного и церебрального кровотока, улучшение реологических свойств крови и включала массаж при сопутствующей вертеброгенной и суставной патологии, лечебную физкультуру. Дополнительно больным основной группы назначался курс НЛЮК продолжительностью 20 минут ежедневно в течение 8 дней [6, 7].

С целью изучения контроля динамики нейропсихологического статуса больных ДЭ использовали методику стандартизированного нейропсихологического тестирования Лурия А. Р. в модификации Вассермана Л. С. [10]. Диагностический набор включал в себя 107 тестов, оцен-

ка которых осуществлялась по трехбалльной шкале: от 0 — при отсутствии патологии до 3 баллов — при невозможности выполнения пробы [10]. По результатам тестирования составлялся индивидуальный нейропсихологический профиль больного [10].

Для оценки характеристик внимания, мышления и работоспособности использовалась корректурная проба [11]. Бланк КП заполнялся больными основной группы дважды: до назначения терапии и после окончания курса НЛЮК. Задание состояло из 800 цифр (от 1 до 9), расположенных в произвольном порядке, с размещенными дополнительно вертикальной и горизонтальной линиями, разделяющими рисунок на четыре равные сектора. В процессе проведения пробы больной должен был вычеркнуть в каждом ряду сверху вниз, слева направо все имеющиеся цифры 3 и 6, а врач, проводивший пробу, фиксировал время выполнения верхней и нижней части пробы [11]. Делением времени заполнения верхней половины теста на время выполнения нижней в секундах получали коэффициент утомляемости (КУ), отражающий динамику работоспособности. Значение КУ менее 1 свидетельствовало о быстрой утомляемости пациента, более 1 — о постепенной вработываемости и более высокой работоспособности. Затем исследующий подсчитывал ко-

личество ошибок в каждом секторе. Отношение полученных сумм левой и правой половин представляло коэффициент асимметрии (КА).

Для объективной оценки вегетативного статуса проводилась кардиоинтервалограмма на аппарате «FUCUDA» с полуавтоматической расшифровкой результатов. КИГ выполнялись в положении лежа и при проведении ортостатической пробы. При этом регистрировались следующие показатели: мода, амплитуда моды, вариационный размах, на основании которых вычисляли индекс напряжения и по его значению оценивался вегетативный тонус. По отношению

индексов напряжения стоя и лежа определяли коэффициент вегетативной реактивности [12].

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью методов описательной и непараметрической статистики на базе программы «Statistica» 6.0. Разницу процентного соотношения оценивали с помощью критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

В результате оценки нейропсихологического статуса в процессе проведенного лечения были получены следующие результаты (таблица 3).

Таблица 3 — Результаты сравнительного анализа показателей нейропсихологического тестирования у пациентов основной группы и группы сравнения до и после курса терапии

Показатель	Основная группа, n = 10		Контроль, n = 12	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Отраженная речь (повторение слогов-триграмм)	1	0	1,5	1
Понимание отношений между предметами, выраженными двумя предлогами	1	1	1	1
Понимание конструкций родительного падежа	2	2	2	2
Понимание проб Хеда	1	1	0	0
Определение количества букв в словах	1,5	1	1	1
Письмо слов под диктовку	1,5	1	1	1
Письмо фраз под диктовку	1	0,5	1	1
Самостоятельное письмо	1	0,5	1	1
Узнавание «зашумленных» букв	1,5	1	1	1
Письменный счет	1	1	1	1
Решение простых задач	2	2	1	1
Срисовывание 3 объемных геометрических фигур	1	1	1,5	1
Рисование 3 фигур с переворачиванием их на 180°	1	1	2	1,5
Динамический праксис по зрительному показу (правая рука)	1	1	1	1
Динамический праксис по зрительному показу (левая рука)	1	0,5	1,5	1
Усвоение последовательности пальцев по проприоцептивному показу (правая рука)	1	1	1	1
Усвоение последовательности движений пальцев по проприоцептивному показу (левая рука)	1	0,5	1	1
Воспроизведение заданного графического стереотипа	0	0	1	1
Воспроизведение предъявляемой на слух ритмической последовательности	1	0	1	1
Узнавание изображений предметов с «недостающими» признаками	1,5	1,5	1	1
Узнавание изображений предметов на зашумленных рисунках	1,5	1	1,5	1
Идентификация фотографий незнакомых лиц по заданному образцу	2	2	1	1
Понимание смысла сюжетных картинок	0	0	0,5	0,5
Понимание смысла последовательных картинок	0	0	1	1

В представленной таблице 3 приведены параметры, по которым отмечалась динамика нейропсихологического статуса в процессе лечения в основной и контрольной группах. Осталь-

ные показатели не претерпели существенных изменений и в таблице нами не приводятся.

По большинству параметров, приведенных нами выше, динамика когнитивных нарушений

отмечалась равномерно как в основной группе, так и контроле. Между тем, обращает на себя внимание блок показателей, характеризующих письменную речь и зрительный гнозис: письмо слов под диктовку (1 и 0,5 баллов), письмо фраз под диктовку (1 и 0,5 баллов), самостоятельное письмо (1 и 0,5 баллов), узнавание «зашумленных» букв (1,5 и 1 балл). В среднем изменения не превышали 0,5 балла и не достигали нормальных значений. Кроме того, в основной группе до лечения наблюдалось некоторое нарушение воспроиз-

ведения предъявляемой на слух ритмической последовательности (1 балл), которое полностью восстановилось после проведенного курса лазеротерапии (0 баллов). Группа с применением НЛОК также давала лучшую динамику в отношении динамического праксиса по устному и по проприоцептивному показу, причем эти изменения отмечались только для левой руки.

Дополнительные данные по исследуемым параметрам были получены из повторного анализа КП (рисунок 1).

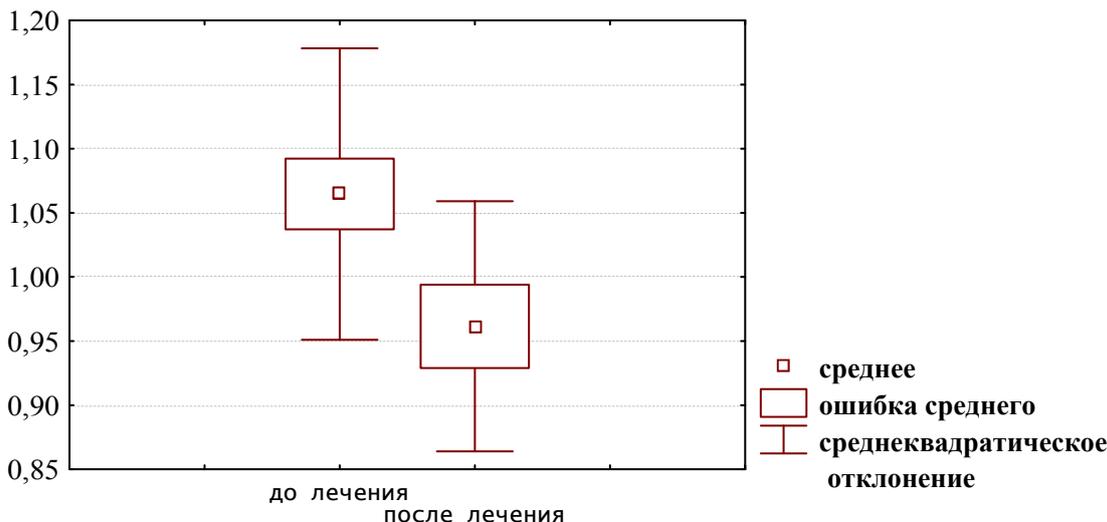


Рисунок 1 — КУ у больных с ДЭ основной группы до и после лечения

По результатам анализа данных КП, было показано, что КУ до курса НЛОК в среднем равнялся $1,06 \pm 0,03$ балла, что указывало на примерно равное время выполнения первой и второй части пробы. Это могло свидетельствовать об отсутствии такого показателя, как вработываемость и расценивалось нами как неблагоприятный признак. После проведенного курса терапии КУ составил $0,96 \pm 0,03$, $p < 0,05$, что могло указывать на достоверное увеличе-

ние утомляемости в процессе выполнения КП и свидетельствовало не в пользу применения НЛОК у больных с ДЭ.

КА до и после лечения существенных отличий не выявил ($1,97 \pm 0,61$ и $1,76 \pm 0,53$ соответственно, $p > 0,05$).

Далее нами также был проведен детальный анализ вегетативного тонуса и вегетативной реактивности, который предложен на рисунках 2 и 3.

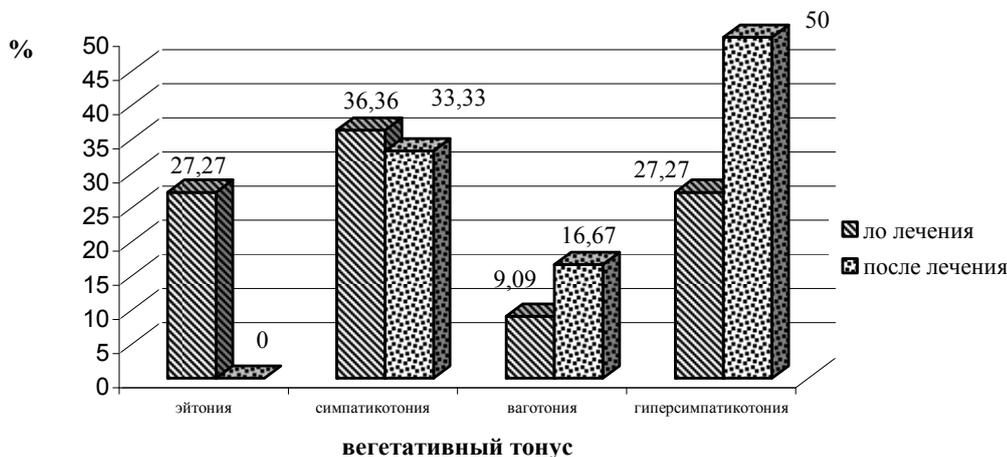
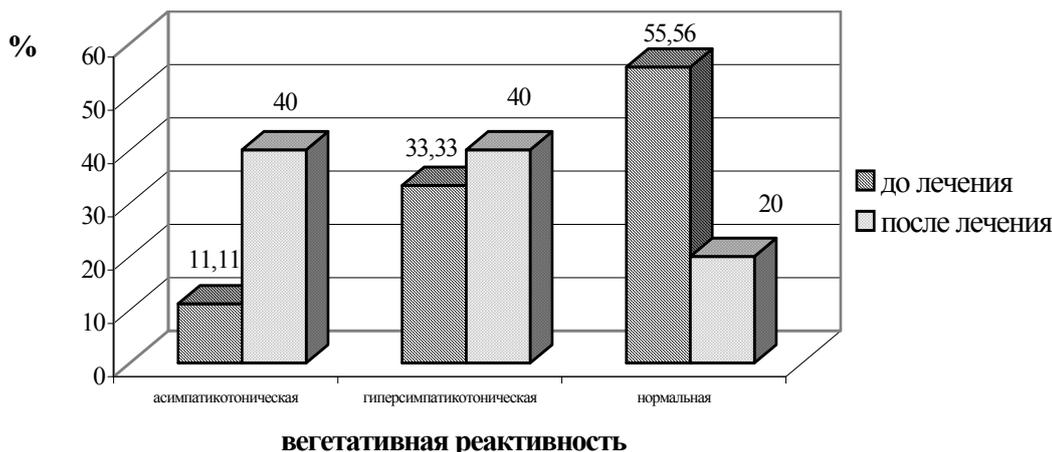


Рисунок 2 — Динамика вегетативного тонуса у больных с ДЭ основной группы



вегетативная реактивность

Рисунок 3 — Распределение вегетативной реактивности у больных с ДЭ основной группы

По результатам КИГ было показано, что до лечения в основной группе преобладающим вегетативным тонусом были — эйтония (27,27%) и симпатикотония (36,36%). После проведенного курса НЛОК характер распределения вегетативного статуса несколько изменился, причем эти изменения имели неблагоприятный характер: процент больных с эйтоническим тонусом снизился до 0% ($p < 0,05$); не достоверно, но значимо увеличился процент больных с гиперсимпатикотоническим типом вегетативного тонуса (27,27% и 50,0% соответственно).

После проведенного курса терапевтического лечения с дополнительным применением НЛОК наблюдалась неблагоприятная тенденция к увеличению процента асимпатикотонического типа вегетативной реактивности (11,11% и 40,0% соответственно, $p < 0,1$) и снижению нормальной (55,56% и 20,0% соответственно, $p < 0,1$).

Таким образом, проведенное нами пилотное исследование показало неоднозначное влияние метода НЛОК на состояние когнитивных функций и вегетативной обеспеченности организма у больных с ДЭ, которое выражалось в параметрах ухудшения вегетативного тонуса и реактивности, что приводило к снижению работоспособности, несмотря на незначительную положительную динамику показателей письменной речи и динамического праксиса.

Выводы

1. Применение НЛОК оказывает стимулирующее влияние на состояние вегетативного тонуса и вегетативной реактивности, что приводит к улучшению письменной речи, зрительного гнозиса и динамического праксиса.

2. Негативные изменения вегетативной обеспеченности в процессе применения НЛОК

у больных с ДЭ сочетаются со снижением показателей внимания и работоспособности.

3. Применение НЛОК у обследованной категории лиц в настоящий момент представляется неоднозначным и требует проведения дальнейших более широких исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бугрова, С. Г. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: нейропсихологическое тестирование / С. Г. Бугрова, Е. Н. Новикова // Клини. геронтол. — Т. 12, № 11. — 2006. — С. 11–15.
2. Вассерман, Л. И. Методы нейропсихологической диагностики (практическое руководство) / Л. И. Вассерман, С. А. Дорофеева, А. Я. Меерсон. — СПб., 1997. — 304 с.
3. Евстигнеев, В. В. Дисциркуляторная энцефалопатия / В. В. Евстигнеев, Е. А. Юршевич, О. А. Бузуева // Медицина. — 2001. — № 1. — С. 26–29.
4. Жемайтите, Д. И. Анализ сердечного ритма / Д. И. Жемайтите, Л. Телькнис. — Вильнюс, 1992. — 130 с.
5. Илларионов, В. И. Практические основы лазерной терапии / В. И. Илларионов // Врач. — 1998. — № 3. — С. 17–22.
6. Клиническое применение ноотропного препарата пикамилон в неврологии, психиатрии, наркологии: метод. рекомендации // Гомельский филиал НИКИ радиационной медицины и эндокринологии / Под. ред. Н. М. Курбат, А. И. Грицука. — Гомель, 1997. — 26 с.
7. Лазерная терапия в комплексном лечении постинсультных больных / А. И. Карнеев [и др.] // ЛФК и массаж. — 2006. — № 12. — С. 12–18.
8. Козель, А. И. Механизм действия лазерного облучения на тканевом и клеточном уровнях / А. И. Козель, Г. К. Попов // Вестник Росс. академии медицинских наук. — 2000. — № 2. — С. 41–43.
9. Мазюк, Т. Н. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в неврологии / Т. Н. Мазюк, В. С. Улащик // Здоровоохранение. — 2005. — № 3. — С. 27–32.
10. Приходько, В. Ю. Хроническая цереброваскулярная патология в общетерапевтической практике / В. Ю. Приходько, М. А. Трещинская // Здоровье Украины. — 2007. — № 10. — С. 24–25.
11. Столяренко, Л. Д. Основы психологии / Л. Д. Столяренко. — Ростов н/Д.: Изд-во «Феникс», 1997. — 736 с.
12. Яхно, Н. Н. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров // Неврол. журн. — 2004. — № 1. — С. 4–8.

УДК 616.9-022-071:615.281.8

**ЛАБОРАТОРНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ПРИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ****Т. М. Мироненко², Е. Л. Красавцев¹, Е. И. Козорез¹, Е. П. Казначеева²**¹Гомельский государственный медицинский университет²Гомельская областная инфекционная клиническая больница

В статье представлены изменения показателей общего и биохимического анализов крови, а также и клинических проявлений у больных на различных схемах антиретровирусной терапии (АРВ-терапии), применяемых для лечения ВИЧ-инфицированных в Гомельской областной инфекционной больнице. Выявлено, что у ВИЧ-инфицированных, получающих различные схемы АРВ-терапии, через 1–6 месяцев лечения наблюдались единичные клинически выраженные побочные эффекты, приводящие к отмене или смене схемы АРВ-терапии. На схеме «комбивир + эфавир» регистрировались в 11,8% случаев гематологические изменения (развитие тяжелой анемии), приводящие к смене схемы АРВ-терапии. У больных, находившихся на схеме «комбивир + нелвир», через 1 месяц от начала лечения достоверно увеличивалось содержание общего билирубина в сыворотке крови. Среди пациентов, получавших эфавир + эпивир + ставир, через 1 месяц от начала лечения достоверно возрастала активность α -амилазы. У большинства больных с выявленными anti-HCVtot с наличием биохимической активности на фоне лечения показатели АЛТ нормализовались.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, АРВ-терапия, побочные эффекты, СПИД.

LABORATORY AND CLINICAL CHANGES OF ANTIRETROVIRAL THERAPY**T. M. Mironenka², E. L. Krasavtsev¹, E. I. Kozorez¹, E. P. Kaznatcheeva²**¹Gomel State Medical University²Gomel Regional Clinical Infectious Hospital

In the article we can determine changes of parameters of the general and biochemical analyses of blood, also we can find clinical displays at patients on the various schemes of antiretroviral therapy applied to treatment of a HIV-infected in the Gomel regional infectious hospital are presented. It is revealed, that at the HIV-infected receiving various schemes of antiretroviral therapy, in 1–6 months of treatment the individual clinically expressed by-effects leading a cancelling or change of the scheme of antiretroviral therapy were observed. On the scheme: combivir + stocrin leading change were registered hematologic changes (heavy anemia) in 11, 8% of cases therefore scheme of therapy was changed. At the patients was on the scheme combivir +virasept, in 1 month from the beginning of treatment the maintenance of the general bilirubin in whey of blood authentically increased. Among the patients received stocrin + epivir + zerit, in 1 month from the beginning of treatment activity α -amylase authentically increased. At the majority of patients with revealed anti-HCVtot with presence of biochemical activity on a background of treatment parameters ALT were normalized.

Key words: HIV-infection, antiretroviral therapy, by-effects, AIDS.

Введение

ВИЧ-инфекция — это заболевание, включающее комплекс клинических синдромов, а также ряд различных ассоциированных заболеваний. Прогрессирующее снижение иммунитета со временем приводит к развитию оппортунистических инфекций и опухолей, в конечном счете, определяющих клинику СПИДа и летальный исход [1].

В 1995–1997 гг. лечение ВИЧ-инфекции изменилось радикальным образом благодаря трем открытиям, сделанным почти одновременно. Во-первых, в 1995 г. ученым удалось показать, что на протяжении почти всей болезни скорость репродукции ВИЧ составляет не менее 1 млрд. вирусных частиц в сутки. Стало ясно, что главной мишенью любого терапевтического воздействия должен быть сам вирус. Во-вторых, в начале 1996 г. был разработан количественный

метод определения РНК ВИЧ в плазме, предназначенный для оценки прогноза и эффективности лечения. И, наконец, третьим открытием стали лекарственные средства: спустя десятилетия после открытия нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы появились два новых класса препаратов: нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторы протеазы ВИЧ. АРВ-терапия позволяет восстановить функцию иммунной системы, уменьшить число осложнений, улучшить качество жизни и продлить жизнь ВИЧ-инфицированным [2].

С появлением новых препаратов у врачей появились и новые проблемы, в частности, побочные эффекты антиретровирусной терапии [2, 5].

Зидовудин имеет такие побочные эффекты, как угнетение костного мозга: у 5–10% пациентов развивается анемия, реже нейтропения; диспепсические расстройства (краткосрочные),

головные боли, изменение цвета ногтей. Ставудин может вызывать периферическую полинейропатию в 20% случаев, панкреатит, лактацидоз с жировой дистрофией печени, тошноту, рвоту, боли в животе. Применение стокрина может проявиться сыпью у 10% пациентов, редко тяжелой (<1%), гепатотоксичностью, у 40% пациентов легкими или умеренными симптомами со стороны ЦНС, обычно исчезающими со временем, у 3–10% пациентов расстройства ЦНС служат показанием к отмене препарата, головокружение, патологические сновидения, сонливость, бессонница. Побочными эффектами нелфинавира являются: диарея, у 10–30% пациентов в начале приема препарата в большинстве случаев диарея проходит без лечения; повышение активности трансаминаз. Ламивудин обладает минимальной токсичностью, редко может вызвать лактацитоз со стеатозом печени [2, 5]. Существует класс-специфическая токсичность: для ННИОТ — гепатотоксичность, сыпь, расстройства ЦНС; ингибиторов протеазы — диспепсические расстройства, липодистрофия, гипергликемия, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия [5].

Повышение уровня ферментов печени — одно из распространенных нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов, но установить его причину в большинстве случаев бывает крайне трудно, так как задействовано множество патологических механизмов. Гепатотоксичность, с одной стороны, может быть связана с прямым цитотоксическим эффектом АРВ-терапии, а с другой — с идиосинкразическим или иммуноаллергическим механизмом. Повышение ферментов печени сопровождается хронические гепатиты В и С. Наконец, воздействие алкоголя, использование лекарственных препаратов для лечения вторичных заболеваний, развитие стеатогепатита, вызванного метаболическими синдромами (гиперлипидемия, диабет, ожирение), могут способствовать нарушениям функции печени [3].

Цель: изучить лабораторные и клинические изменения при различных схемах АРВ-терапии, применяемых для лечения ВИЧ-инфи-

цированных в Гомельской областной инфекционной больнице.

Материалы и методы исследования

Лабораторные и клинические изменения изучались у 70 ВИЧ-инфицированных больных, получающих АРВ-терапию. Среди них было 42 (60%) женщины и 28 (40%) мужчин. Средний возраст составил $33 \pm 0,68$ года. В стадии А2 (по классификации ВИЧ-инфекции, предложенной центром по контролю за заболеваниями (CDC, США) в 1993 для подростков и взрослых) было 3 (4,3%) человека, А3 — 3 (4,3%) человека, В2 — 18 (25,7%), В3 — 30 (43%), С2 — 3 (4,3%), С3 — 11 (15,7%) человек. Не была установлена стадия у 2 (2,7%) человек. Было рассмотрено 5 схем лечения: 1) «комбивир + эфавир», 2) «комбивир + нелвир», 3) «комбивир + нелвир», 4) «зидовудин + дивир + эфавир», 5) «эфавир + эпивир + ставир». Лабораторные показатели: общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты), биохимический анализ крови (общий билирубин, α -амилаза, мочевины, холестерин, АЛАТ) определялись общепринятыми методиками [4].

Результаты и обсуждение

51 больной находился на схеме «комбивир + эфавир». Среди них была 21 (42%) женщина и 30 (58%) мужчин. Средний возраст этих пациентов составил $32,5 \pm 0,69$ лет. Находились в стадии А2 3 (5,8%) человека (1 женщина и 2 мужчин), А3 — 2 (3,9%) человека (2 женщины), В2 — 16 (31,3%) человек (5 женщин и 11 мужчин), В3 — 20 (39,2%) человек (9 женщин и 11 мужчин), С2 — 2 (3,9%) мужчин, С3 — 8 (15,9%) человек (4 женщины и 4 мужчины). Переносимость схемы АРВ-терапии была удовлетворительной. У трети пациентов регистрировали диспепсические проявления легкой степени тяжести, которые купировались в течение 2 месяцев. Также треть пациентов предъявляли жалобы на нарушения сна, утомляемость, усталость, нарушение внимания, которые прошли через 3–4 недели терапии.

Лабораторные изменения у больных на схеме «комбивир + эфавир» представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Лабораторные изменения у больных на схеме «комбивир + эфавир»

Показатели	До лечения, n = 42	Через 1 месяц, n = 49	Через 3 месяца, n = 25	Через 6 месяцев, n = 9
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,14 \pm 0,078	4,15 \pm 0,06	4,24 \pm 0,09	4,28 \pm 0,18
Гемоглобин, г/л	137,15 \pm 2,6	138,06 \pm 2,24	140,52 \pm 3,34	142,44 \pm 6,47
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	234,24 \pm 14,7	252,58 \pm 16,1 n = 40	237,38 \pm 16,2 n = 18	277 \pm 26,5 n = 3
α -амилаза, мг/с.л	11,97 \pm 1,28 n = 42	10,2 \pm 0,71 n = 33	9,93 \pm 1,43 n = 8	—
Мочевина, ммоль/л	4,48 \pm 0,22 n = 45	4,84 \pm 0,24 n = 8	5,67 \pm 0,92 n = 4	—
Холестерин, ммоль/л	4,15 \pm 0,14 n = 25	3,8 \pm 0,24 n = 8	4,12 \pm 0,5 n = 4	—

Достоверных отличий в лабораторных изменениях не было выявлено.

До лечения антитела к вирусу гепатита С (anti-HCVtot) выявлялись у 28 (54,9%) человек (обследовано 47). У 7 человек (25%) АЛАТ была выше нормы: умеренная активность регистрировалась у 3 (42,85%) человек, минимальная активность — у 3 (42,85%), высокая активность — у 1 (14,29%). Уровень общего билирубина составил $11,94 \pm 0,75$ мкмоль/л у 26 обследованных, АЛАТ — $0,2 \pm 0,04$ мкат/л. Через 1 месяц от начала лечения содержание общего билирубина также оставалось в пределах нормы — $16,77 \pm 3,25$ мкмоль/л (обследовано 18 человек); АЛАТ — $0,15 \pm 0,02$ мкат/л — у 18 обследованных. У 6 человек (33,33%) АЛАТ была выше нормы: минимальной активности регистрировалась у 5 (83,33%), умеренная активность — у 1 (16,67%). У 2 больных, у которых до лечения АЛАТ была выше нормы, ее активность нормализовалась; но сохранялась минимальная активность у 3 других пациентов и умеренная активность еще у 1. Через 3 месяца у 4 больных с выявленными anti-HCVtot уровень общего билирубина составил $21,13 \pm 8,02$ мкмоль/л, АЛАТ — $0,32 \pm 0,18$ мкат/л (у 2 пациентов регистрировалась минимальная и умеренная активность).

У 19 человек, получающих данную схему лечения, маркеры вирусных гепатитов не выявлялись. Среди них до лечения лишь у 1 (5,26%) был билирубин выше нормы. Содержание общего билирубина в эти сроки было $11,6 \pm 1,34$ мкмоль/л, АЛАТ — $0,09 \pm 0,01$ мкат/л у 17 обследованных больных в эти сроки; только у 2 (11,76%) пациентов АЛАТ была выше нормы. Через 1 ме-

сяц от начала лечения уровень билирубина был равен $13,41 \pm 0,8$ мкмоль/л, АЛАТ — $0,09 \pm 0,01$ мкат/л (обследовано 14 больных); только у 1 (7,14%) пациента стала расти АЛАТ. Через 3 месяца содержание билирубина у 3 обследованных в эти сроки также оставалась в пределах нормы ($13,77 \pm 1,25$ мкмоль/л), как и АЛАТ ($0,12 \pm 0,06$ мкат/л); лишь у одного больного сохранялась АЛАТ выше нормы.

До лечения у 11 человек была анемия, которая сохранялась на том же уровне через 1 месяц от начала лечения у 5 человек, и еще у 3 наблюдалось снижение гемоглобина и эритроцитов. Необходимо отметить, что у этих же больных продолжало отмечаться дальнейшее снижение этих показателей через 3 месяца от начала терапии. Через 3 месяца от начала лечения и еще у 1 пациента зарегистрировано снижение содержания гемоглобина и эритроцитов в общем анализе крови. Смена терапии в результате появления побочных эффектов произошла у 13 (25,5%) пациентов. У 3 больных была зарегистрирована тяжелая анемия, у 2 — тяжелая анемия и нейтропения, у 1 — тяжелая анемия с депрессией (11,8%). Выраженные психические нарушения наблюдались у 3 пациентов, тяжелая депрессия — у 2. Сыпь с поражением кожи и слизистых была у 2 больных.

Четверо больных находились на схеме «комбивир + нелвир». Среди них были 1 (25%) женщина и 3 (75%) мужчин. Средний возраст был равен $36,75 \pm 3,68$ лет. Находились все в стадии В3. Гематологические изменения у больных на схеме «комбивир + нелвир» представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Гематологические изменения у больных на схеме «комбивир + нелвир»

Показатели	До лечения, n = 3	Через 1 месяц, n = 3	Через 3 месяца, n = 4
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$3,9 \pm 0,09$	$4,22 \pm 0,11^*$	$4,35 \pm 0,14^*$
Гемоглобин, г/л	$128,5 \pm 2,95$	$141 \pm 3,87^*$	$146,75 \pm 3,56^*$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$179,76 \pm 14,8$	$311,16 \pm 87,13$	$282,9$ n = 1
α -амилаза, мг/с.л	$7,53 \pm 1,52$	$8,9 \pm 2,25$ n = 2	7 n = 1
Мочевина, ммоль/л	$4,55 \pm 0,24$ n = 4	$5,02 \pm 0,73$ n = 2	$6,7$ n = 1
Холестерин, ммоль/л	—	$3,75 \pm 1,05$ n = 2	—
Общий билирубин, мкмоль/л	$7,36 \pm 2,03$	$13,62 \pm 1,78^*$	$15,03$ n = 1
АЛАТ, мкат/л	$0,175 \pm 0,06$	$0,175 \pm 0,06$	$0,08$ n = 1

* — $p < 0,05$ в сравнении с показателями больных до лечения.

Anti-HCVtot выявлялись у 1 пациента на этой схеме, у которого до лечения была мини-

мальная активность, через 1 месяц после назначения АРВ терапии АЛАТ стала снижаться,

а через 3 месяца нормализовалась. У остальных больных до лечения АЛАТ была выше нормы у 1 человека, через 1 месяц после лечения наблюдался рост АЛАТ у того же человека и повышение этого показателя еще у 1. До лечения у 2 человек была анемия, у которых на фоне лечения показатели гемоглобина нормализовались.

Пять больных находились на схеме «дивир + эпивир + эфавир». Среди них была 1 (20%) женщина и 4 (80%) мужчин. Средний возраст был $37,6 \pm 4,33$ лет. Находились в стадии В3 — 1 (20%) человек, С3 — 1 (20%), В2 — 2 (40%) и у 1 (20%) не была определена стадия (не обследован иммунологически). Гематологические изменения у больных на данной схеме представлены в таблице 3.

Достоверных отличий в лабораторных изменениях не было выявлено.

У 3 пациентов на данной схеме выявлялись anti-HCVtot: у 1 больного до лечения содержание билирубин и у 2 активность АЛАТ были выше нормы. Через 1 месяц после лечения эти показатели нормализовались. У 2 больных, у которых не выявлялись маркеры вирусных гепатитов, до лечения АЛАТ была выше нормы у 1 человека, через 1 месяц после лечения наблюдается нормализация этого показателя.

5 больных получали препараты по схеме «зидовудин + дивир + эфавир». Среди них были 1 (20%) женщина и 4 (80%) мужчин. Средний возраст этих больных составил $31,6 \pm 1,63$ лет. Находились в стадии В3 — 3 (60%) человека, С2 — 1 (20%) человек и у 1 (20%) не была определена стадия. Гематологические изменения у больных на данной схеме представлены в таблице 4.

Таблица 3 — Гематологические изменения у больных на схеме «дивир + эпивир + эфавир»

Показатели	До лечения, n = 5	Через 1 месяц, n = 5	Через 3 месяца, n = 1
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$4,58 \pm 0,12$	$4,6 \pm 0,1$	5,1
Гемоглобин, г/л	$150,4 \pm 4,72$	$152,4 \pm 3,2$	169
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$269,12 \pm 54,7$	$212,94 \pm 15,15$	260,1
α -амилаза, мг/с.л	$16,94 \pm 5,75$ n = 2	$15,96 \pm 1,78$	—
Мочевина, ммоль/л	$4,24 \pm 0,53$ n = 2	$3,96 \pm 0,82$	—
Холестерин, ммоль/л	$4,25 \pm 0,15$ n = 2	—	—
Общий билирубин, мкмоль/л	$13,15 \pm 2,45$ n = 2	$13,52 \pm 1,61$	—
АЛАТ, мкат/л	$0,2 \pm 0,06$ n = 2	$0,2 \pm 0,1$	—

Таблица 4 — Гематологические изменения у больных на схеме «зидовудин + дивир + эфавир»

Показатели	До лечения, n = 5	Через 1 месяц, n = 5
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$4,22 \pm 0,16$	$4,27 \pm 0,18$
Гемоглобин, г/л	$134,5 \pm 5,25$	$130,5 \pm 5,26$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$249,68 \pm 47,13$	$200,48 \pm 47,36$
α -амилаза, мг/с.л	$17,44 \pm 4,43$ n = 4	$25,15 \pm 9,88$ n = 4
Мочевина, ммоль/л	$4,7 \pm 0,9$ n = 4	$4,75 \pm 0,58$ n = 4
Холестерин, ммоль/л	$3,26 \pm 0,12$ n = 3	$3,2 \pm 0,15$ n = 3
Общий билирубин, мкмоль/л	$15,7 \pm 0,98$ n = 4	$14,09 \pm 1,21$ n = 4
АЛАТ, мкат/л	$0,64 \pm 0,4$ n = 4	$0,15 \pm 0,07$ n = 4

Достоверных отличий в лабораторных изменениях не было выявлено.

Anti-HCVtot выявлялись у 4 человек (80%): до лечения у 2 активность АЛАТ была

выше нормы, а через 1 месяц после лечения этот показатель нормализовался у этих больных и возросла активность АЛАТ у другого больного. У одного больного до лечения ге-

моглобин был ниже нормы, а через 1 месяц еще больше снизился.

5 больных получали схему «эфавир + эпивир + ставир»: 4 (80%) женщин и 1 (20%) мужчина. Средний возраст составил $32 \pm 3,43$

лет. Находились в стадии В3 — 2 (40%) человека, С3 — 2 (40%) человека, А3 — 1 (20%) человек. Гематологические изменения у больных на данной схеме представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Гематологические изменения у больных на схеме «эфавир + эпивир + ставир»

Показатели	До лечения, n = 5	Через 1 месяц, n = 5
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$3,46 \pm 0,13$	$3,95 \pm 0,06^*$
Гемоглобин, г/л	$113,6 \pm 4,7$	$130 \pm 1,41^*$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$187,02 \pm 7,42$	$224,6 \pm 26,49$ n = 3
α -амилаза, мг/с.л	$5,26 \pm 1,38$ n = 3	$12,35 \pm 2,31^*$ n = 4
Мочевина, ммоль/л	$3,55 \pm 0,3$ n = 4	$35,62 \pm 1,46$ n = 4
Холестерин, ммоль/л	$4,46 \pm 0,9$ n = 3	5,1 n = 1
Общий билирубин, мкмоль/л	$18,31 \pm 4,22$ n = 4	$12,68 \pm 0,47$ n = 4
АЛАТ, мкат/л	$0,2 \pm 0,14$ n = 4	$0,22 \pm 0,16$ n = 4

* — $p < 0,05$ в сравнении с показателями больных до лечения.

У 1 больного с выявленными anti-HCVtot показатели биохимического анализа крови были без изменений. Среди остальных пациентов (4 человека) у 1 наблюдалась активность АЛАТ выше нормы и через 1 месяц лечения наблюдается дальнейший рост АЛАТ; общий билирубин был без изменений. У 1 больного через 3 месяца от начала АРВ, находившегося на данной схеме, стали наблюдаться следующие побочные эффекты: слабость в руках и ногах, отложение жира в области бедер, живота, похудение рук и ног. В связи с побочным действием ставудина данная схема была изменена на «эпивир + эфавир + инвираз». У 4 больных до лечения регистрировалась анемия, через 1 месяц показатели гемоглобина и эритроцитов нормализовались.

Выводы

У ВИЧ-инфицированных, получающих различные схемы АРВ-терапии, через 1–6 месяцев лечения наблюдались единичные клинически выраженные побочные эффекты (депрессия, липодистрофия и т. д.), приводящие к отмене или смене схемы АРВ-терапии. На схеме «комбивир + эфавир» регистрировались в 11,8% случаев гематологические изменения (развитие тяжелой анемии), приводящие к смене схемы

АРВ терапии. У больных, находившихся на схеме «комбивир + нелвир», через 1 месяц от начала лечения достоверно увеличивалось содержание общего билирубина в сыворотке крови. Среди пациентов, получавших «эфавир + эпивир + ставир», через 1 месяц от начала лечения достоверно возрастала активность α -амилазы. У большинства больных с выявленными anti-HCVtot с наличием биохимической активности на фоне лечения показатели АЛТ нормализовались.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В. В. Покровский [и др.]. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
2. Клинические стандарты (протоколы проведения) антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Диагностика, лечение и профилактика оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом взрослых и подростков / И. А. Карпов [и др.]. — Мн.: Белсэкс, 2005. — 130 с.
3. Гепатотоксичность у больных ВИЧ-инфекцией, получавших высокоактивную антиретровирусную терапию / В. Г. Канстри [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Научно-практический журнал. — 2006. — № 6. — С. 31–34.
4. Клинический анализ лабораторных данных / А. А. Чиркин. — М.: Мед. литература, 2004. — 380 с.
5. Введение в антиретровирусную терапию // Модуль Гален № 8. — электр. дан. и прогр. (4,68МБ), 2006. — электр. опт. диск. (CD-ROM).

Поступила 14.03.2008

УДК [611.141+611.145/.146]-013

**СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ОБЛАСТИ УСТЬЕВ ПОЛЫХ ВЕН
В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА****Т. В. Сахарчук****Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск**

Развитие области устьев полых вен изучено на 133 сериях эмбрионов человека в возрасте от 4 недель до 2 месяцев внутриутробного развития. Установлено, что правая общая кардинальная вена (ПОКВ), левая общая кардинальная вена (ЛОКВ) и нижняя полая вена (НПВ) изначально открываются в венозный синус (ВС) сердца. Их устья располагаются очень близко друг от друга. По мере роста сердца устья этих вен постепенно удаляются друг от друга, что свидетельствует о постепенном встраивании стенки синуса в стенку правого предсердия, а вышеуказанные вены открываются в полость правого предсердия. ПОКВ и правый рог венозного синуса формируют верхнюю полую вену (ВПВ), а ЛОКВ (ее дистальный отдел) и левый рог — венозный синус сердца. На входе первичного предсердия имеется венозный клапан, представленный правой и левой створками. Он препятствует обратному забросу крови в венозный синус и приносящие сосуды. Левая створка со временем редуцируется, а из правой образуются евстахиев и тебезиев клапаны. Также выявлено, что в эмбриогенезе формируется закладка будущих миокардиальных сфинктеров полых вен.

Ключевые слова: эмбриогенез, верхняя полая вена, нижняя полая вена, сердце, венозный синус.

**STRUCTURE ORGANIZATION OF THE AREA OF ORIFICES
OF CAVA VEINS IN THE HUMAN EMBRYOGENESIS****T. V. Saharchuk****Belarusian State Medical University, Minsk**

The of development of the area of orifices of cava veins have been investigated on serial cuts taken from 133 human embryos at the age of 4–8 weeks of intra-uterine development. It is has been established, that the right common cardinal vein (RCCV), left common cardinal vein (LCCV) and inferior vena cava initially open in a sinus venosus of the heart. Their orifices locate very close from each other. In process of growth of the heart the orifices of these veins gradually remove from each other that testify to gradual embedding the wall of a sinus in the wall of the right auricle and the above mentioned veins are open in the cavity of the right auricle. RCCV and the right horn of a sinus form superior vena cava, and LCCV (it's distal portion) and the left horn - a coronal sine of heart. At the entry of a primary auricle there is the venous valve consisting of the right and left shutters. It prevents from a retrograde blood flow in a sinus venosus and afferent vessels. In due course the left shutter is reduced. The valve of the inferior vena cava (Eustahii) and the valve of the sinus coronarii (Thebesii) are formed from the right one. Also it is revealed, that in embryogenesis the layings of the future myocardial constrictors of cava veins are formed.

Key words: embryogenesis, superior vena cava, inferior vena cava, heart, sinus venosus.

Введение

Важным моментом в работе сердца как насоса является периодическое закрытие и открытие его «входных» и «выходных» отверстий, что обеспечивает движение крови в одном направлении. «Выходные» отверстия — устья крупных артериальных стволов — снабжены полулунными клапанами, которые предотвращают возврат крови в желудочки при их диастоле. Что же касается «входных» отверстий, а именно устьев полых и легочных вен, то немногочисленные и часто противоречивые данные проведенных ранее анатомических исследований предоставляют лишь косвенные доказательства существования в области венозных отверстий сердца структур, которые могут выполнять по отношению к этим отверстиям замыкательную функцию и препятствовать тем самым обратному току крови из серд-

ца в приносящие сосуды в момент систолы предсердий.

В небольшом количестве специальных исследований приведены разрозненные сведения о наличии миокардиальных клеток в стенке ближайших к сердцу отделов полых вен [1, 7]. Пучки миокардиоцитов, расположенные несколькими концентрическими слоями в устьях полых вен, формируют кольцевидные утолщения, которые расцениваются некоторыми авторами как миокардиальные сфинктеры (МС) [3]. В литературе также встречаются немногочисленные и весьма противоречивые данные о структурно-функциональной организации заслонки НПВ в онтогенезе человека [2, 4, 5, 6, 7, 9, 11]. По мнению отдельных исследователей [4, 5, 6], заслонка НПВ в постнатальном периоде жизни выполняет функцию пятого клапана сердца — устьевого клапана.

Вместе с тем МС полых вен, а также заслонка НПВ не рассматривались и не оценивались никем из исследователей как элементы единого замыкательного аппарата устьев полых и легочных вен, способного осуществлять запирательную функцию для предотвращения возврата крови в вены при систоле предсердий.

Следует отметить, что в последние годы резко возрос и клинический интерес к данной области сердца в связи с выдвинутой в 1998 году теорией спонтанной инициации фибрилляции предсердий из устьев полых и легочных вен [8, 10, 12].

Цель исследования: установить особенности развития области устьев полых вен и выделить основные этапы становления их замыкательного аппарата в эмбриональном периоде человека.

Материал и методы исследования

Материалом для данной работы послужили эмбрионы человека из коллекции кафедр

нормальной анатомии Белорусского государственного медицинского университета. Эмбрионы фиксированы в 10%-ном растворе нейтрального формалина, импрегнированы азотнокислым серебром по методу Бильшовского-Буке. Часть эмбрионов окрашена гематоксилином и эозином, а также по Ван Гизон.

Изучены серии сагиттальных, поперечных и фронтальных срезов 133 эмбрионов человека в возрасте от 2 недель до 3 месяцев. Выбор возраста эмбрионов обусловлен тем, что к концу 2 месяца внутриутробного развития исследуемая область приобретает черты строения, близкие к дефинитивным. Размеры эмбрионов даны в мм теменно-копчиковой длины (ТКД). Возраст их по средним показателям А. А. Заварзина, А. П. Амвросьева, П. А. Полякова, G. Oliver, H. Pineau указан в неделях (таблица 1).

Таблица 1 — Распределение изученного эмбриологического материала по возрастным группам

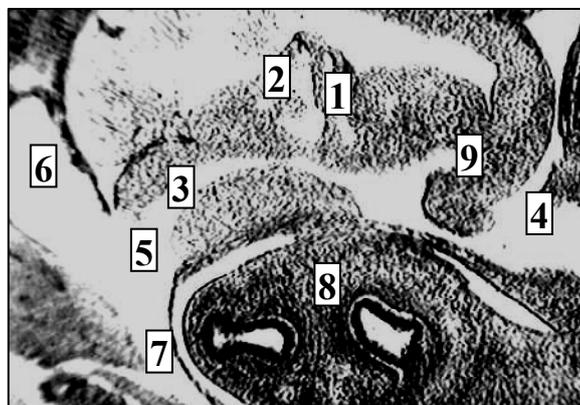
Неделя внутриутробного развития	ТКД (мм)	Количество эмбрионов
3-ая	4–5	3
4-ая	6–8	6
5-ая	9–13	34
6-ая	14–20	50
7-ая	21–22	9
8-ая	23–24	15
9-ая	25–30	16
Итого		133

Препараты изучали в бинокулярном микроскопе МБС-1 при увеличениях 2×12,5, 10×10, 10×20, 10×40, 10×60.

Результаты и обсуждения

В ходе исследования установлено, что на 3 неделе внутриутробного развития (эмбрионы 4–5 мм ТКД) справа от первичной межпредсердной перегородки (МПП) в полость правого

предсердия (ПП) открывается ВС сердца. Отверстие, посредством которого полость ВС сообщается с полостью ПП, в литературе именуется синуснопредсердным отверстием. Это отверстие ограничено правой и левой синуснопредсердными заслонками, которые у эмбрионов 4–9 мм ТКД практически равновелики (рисунок 1).



1 — правая синуснопредсердная заслонка; 2 — левая синуснопредсердная заслонка; 3 — правый рог ВС; 4 — НПВ; 5 — ПОКВ; 6 — правая нижняя кардинальная вена; 7 — правая верхняя кардинальная вена; 8 — легкое; 9 — устье левого рога ВС

Окраска по Бильшовскому-Буке. Микрофото. Ув. ×100

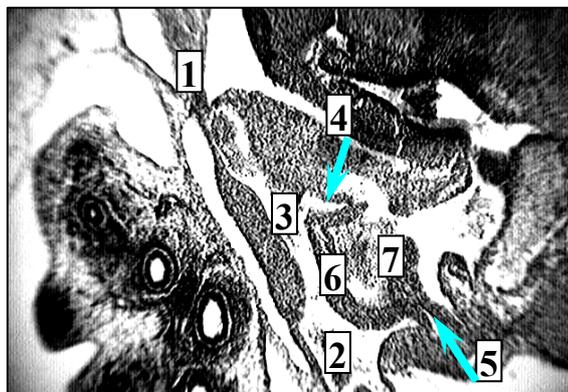
Рисунок 1 — Сагиттальный срез эмбриона 4 мм ТКД

ВС представляет собой камеру, в которую вливаются крупные вены. В правый рог ВС открывается ПОКВ, в левый рог — ЛОКВ, а в поперечную часть — НПВ. Размеры правого и левого рогов ВС, как и размеры обеих общих кардинальных вен, на данном этапе развития практически одинаковые.

На 5 неделе внутриутробного развития (эмбрионы 9–13 мм ТКД) мы отмечаем существенное отставание в росте левой синуснопредсердной заслонки. В этот период правая заслонка расщепляется на евстахиев и тебезиев клапаны (рисунок 2). В дальнейшем наблюдается прогрессивное уменьшение размеров левой синуснопредсердной заслонки и ее постепенное слияние с вторичной МПП. В

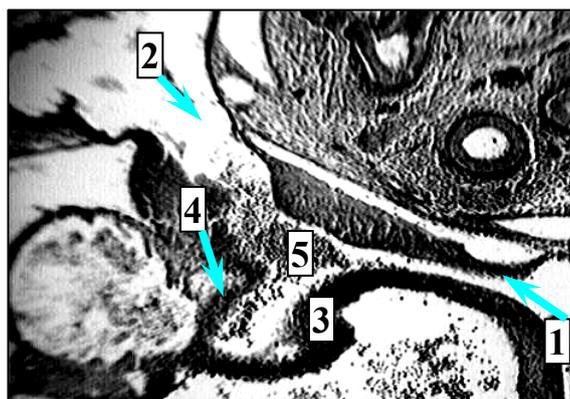
конце эмбрионального периода (9 неделя внутриутробного развития) левая заслонка слабо различима, а правая заслонка, подвергшаяся вторичным преобразованиям, ограничивает устье НПВ в виде заслонки НПВ и устье венозного синуса в виде заслонки венозного синуса.

У эмбрионов 12–13 мм ТКД ПОКВ и ЛОКВ практически равновелики, а у эмбрионов 14–16 мм ТКД происходит заметное отставание в росте ЛОКВ. В результате этого левый рог ВС становится уже и длиннее правого и представляет собой непосредственное продолжение ЛОКВ. С этого момента правый рог ВС и широкая ПОКВ (рисунок 3) расцениваются нами как верхняя полая вена (ВПВ).



1 — ПОКВ; 2 — НПВ; 3 — ВС; 4 — левая синуснопредсердная заслонка; 5 — правая синуснопредсердная заслонка; 6 — евстахиев клапан; 7 — тебезиев клапан
Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. × 100

Рисунок 2 — Сагиттальный срез эмбриона 10 мм ТКД



1 — НПВ; 2 — ВПВ; 3 — правая синуснопредсердная заслонка; 4 — левая синуснопредсердная заслонка; 5 — поперечная часть ВС
Окраска по Бильшовскому-Буке. Микрофото. Ув. × 100

Рисунок 3 — Сагиттальный срез эмбриона 15 мм ТКД

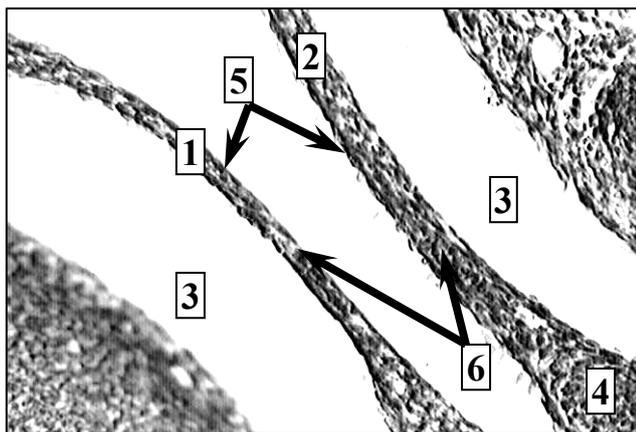
Практически полная облитерация ЛОКВ (за исключением ближайшего к сердцу отдела) происходит на 8 неделе внутриутробного развития. Сам ВС смещается вправо и располагается позади и несколько ниже ПП на уровне венечной борозды. На 9 неделе внутриутробного развития можно

наблюдать, как задняя стенка ВС с устьями впадающих в него вен (НПВ, ВПВ и венозного синуса) быстро подтягивается к ПП и включается в состав предсердной стенки. Поэтому в конце эмбрионального периода мы наблюдали устья НПВ и ВПВ, открывающиеся непосредственно в по-

лость ПП, т.е. условно можно выделить первичные устья НПВ и ВПВ, которые открываются в ВС, и вторичные, которые открываются в ПП. Таким образом, ПП формируется из двух отделов: первичного предсердия и ВС. ВПВ формируется из ПОКВ и правого рога ВС. Венечный синус сердца формируется из проксимального отдела ЛОКВ и левого рога ВС.

Стенка экстра- и интраперикардиальных отделов полых вен имеет различное строение.

В стенке интраперикардиальных отделов снаружки от эндотелиального слоя появляется слой незрелых мышечных клеток (рисунок 4). Эти клетки внешне схожи с клетками стенки ПП. Исходя из этого, мы предполагаем, что данные клетки представляют собой миобласты — предшественники миокардиоцитов. Между тем, стенка экстраперикардиальных отделов полых вен сохраняет свою прежнюю структуру и представлена эндотелием и рыхлой мезенхимой.



1 — передняя и 2 — задняя стенка ВПВ; 3 — полость перикарда; 4 — стенка ПП; 5 — эндотелий, 6 — миобласты

Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. × 400

Рисунок 4 — Интраперикардиальный отдел верхней полой вены у зародыша 20 мм ТКД

Нами показано, что полые вены вблизи их устьев богато иннервированы. Основным источником иннервации являются блуждающие нервы, а также ветви шейного отдела симпатического ствола. Разветвления волокон обоих блуждающих нервов вокруг устьев полых вен отмечаются на 6 неделе внутриутробного развития. Начиная с конца 6 недели, обогащение иннервации области устьев полых вен идет за счет ветвей шейного отдела симпатического ствола.

Заключение

В ходе выполненного исследования установлены следующие особенности эмбрионального развития области устьев полых вен:

1. В морфогенезе области устьев полых вен можно выделить три стадии (рисунок 5):

- I стадия — формирование первичного устья НПВ. НПВ впадает в поперечную часть ВС, в левый рог ВС открывается устье ЛОКВ, в правый рог — устье ПОКВ. ПОКВ, ЛОКВ и НПВ примерно одинаковые в диаметре. Сам ВС открывается в ПП;

- II стадия — формирование первичного устья ВПВ. ЛОКВ и левый рог ВС заметно уменьшаются в размерах, широкая ПОКВ и правый рог ВС превращаются в ВПВ;

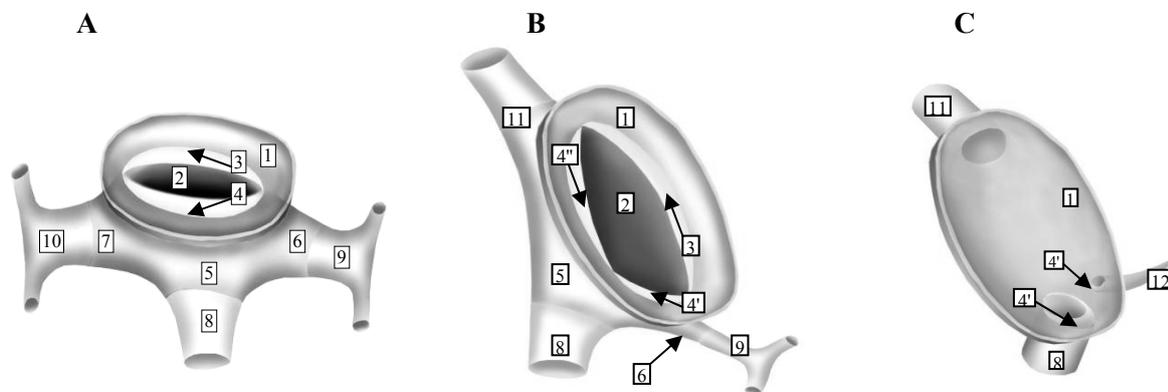
- III стадия — формирование вторичного устья ВПВ и вторичного устья НПВ. Стенка ВС с впадающими в него венами включается в стенку ПП, после чего ВПВ и НПВ открываются в полость ПП.

2. Имеются различия в строение стенки экстра- и интраперикардиальных отделов полых вен. В интраперикардиальных отделах на собственные оболочки стенки полых вен (производные мезенхимы) в конце 6 недели внутриутробного развития «нарастает» слой миобластов ПП, имеющих мезодермальное происхождение. Именно на этом этапе происходит закладка миокардиальных сфинктеров (МС) полых вен, которые выполняют замыкательную функцию по отношению к устьям вышеуказанных вен.

3. В эмбриональном периоде внутриутробной жизни в области устья НПВ формируется заслонка НПВ, представляющая собой элемент замыкательного аппарата ее устья. На ранних стадиях эмбриогенеза на границе ВС и первичного предсердия имеющиеся правую и левую синуснопредсердные заслонки следует считать клапаным аппаратом, который препятствует обратному току крови из предсердия в ВС и приносящие сосуды. После появления МПП ВС и синуснопредсердные заслонки

смещаются вправо, т. к. основная часть крови поступает в ПП по системным венам, а в левое предсердие приток крови по легочным венам от нефункционирующих легких весьма незначительный. В процессе внутриутробного развития левая заслонка редуцируется, а правая формирует заслонку НПВ.

4. Отмечается богатая иннервация области устьев полых вен ветвями блуждающих нервов и шейного отдела симпатического ствола: вначале к венозным устьям прорастают нервные волокна из ветвей блуждающих нервов (эмбрионы 10 мм ТКД), а несколько позже — волокна из шейного отдела симпатического ствола (эмбрионы 21 мм ТКД).



А — I стадия (эмбрионы 4–13 мм ТКД); В — II стадия (эмбрионы 14–26 мм ТКД);
С — III стадия (эмбрионы 26–30 мм ТКД)
1 — стенка предсердия; 2 — синусопредсердная заслонка; 3 — левая синусопредсердная заслонка;
4 — правая синусопредсердная заслонка; 4' — заслонка венечного синуса; 4'' — заслонка НПВ;
5 — поперечная часть ВС; 6 — левый рог ВС; 7 — правый рог ВС; 8 — НПВ; 9 — ЛОКВ;
10 — ПОКВ; 11 — ВПВ; 12 — венечный синус

Рисунок 5 — Основные стадии морфогенеза области устьев полых вен

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гудкова, Н. А. Некоторые особенности строения стенок полых вен человека / Н. А. Гудкова // Вопросы хирургии органов средостения и магистральных кровеносных сосудов: труды 2-го Московского мед. ин-та / Второй Московский мед. ин-т, под ред. А. Н. Бакулева, Г. Е. Островерхова. — М., 1962. — С. 323–333.
2. Колобаев, А. В. Морфологические данные о роли устьевого клапана нижней полой вены в гемодинамике сердца / А. В. Колобаев // Сб. науч. тр. Рязанского мед. ин-та / Мин-во здравоохранения РСФСР, Рязанский мед. ин-т, под ред. Н. Л. Поковой, В. Я. Гармаша. — Рязань, 1980. — Т. 70: Коронарная и сердечно-сосудистая недостаточность. — С. 129–130.
3. Петросян, М. А. К вопросу об определении понятия «сфинктер» полых и легочных вен человека / М. А. Петросян // 9-ый Всесоюзный съезд анатомов, гистологов и эмбриологов: тезисы докладов, Минск, 23–26 июня 1981 г. / Всесоюзное общество анатомов, гистологов и эмбриологов, редкол.: В. В. Куприянов [и др.]. — Мн.: Наука и техника, 1981. — С. 300–301.
4. Тен, С. А. К морфологии клапана нижней полой вены человека / С. А. Тен // 9-ый Всесоюзный съезд анатомов, гистологов и эмбриологов: тезисы докладов, Минск, 23–26 июня 1981 г. / Всесоюзное общество анатомов, гистологов и эмбриологов, редкол.: В. В. Куприянов [и др.]. — Мн.: Наука и техника, 1981. — С. 381.
5. Ухов, Ю. И. Устьевого клапана нижней полой вены — пятый клапан сердца / Ю. И. Ухов, А. В. Колобаев // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1982. — Т. 82, № 3. — С. 95–100.
6. Ухов, Ю. И. Устьевого клапана нижней полой вены: морфостатистическое обоснование функциональной роли / Ю. И. Ухов, А. В. Колобаев // 9-ый Всесоюзный съезд анатомов, гистологов и эмбриологов: тезисы докладов, Минск, 23–26 июня 1981 г. / Всесоюзное общество анатомов, гистологов и эмбриологов, редкол.: В. В. Куприянов [и др.]. — Мн.: Наука и техника, 1981. — С. 399.
7. Яровая, И. М. Органные особенности гистологического строения стенки венозных сосудов и возрастные их изменения / И. М. Яровая // Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки / Академия медицинских наук СССР, редкол.: П. Ф. Калитиевский [и др.]. — М.: Медицина, 1971. — С. 45–107.
8. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation / P. Jais [et al.] // Circulation. — 1997. — Vol. 95, № 3. — P. 572–576.
9. Candell, R. J. The eustachian valve, the thebesian valve and the Chiari network / R. J. Candell // Rev. Esp. Cardiol. — 1989. — Vol. 42, № 1. — P. 72–73.
10. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation / S.A. Chen [et al.] // Circulation. — 1999. — Vol. 100, № 18. — P. 1879–1886.
11. Jaykka, S. The functional structure of the Eustachian valve / S. Jaykka [et al.] // Bio. Neonat. — 1959. — Vol. 1. — P. 155–168.
12. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins / M. Haissaguerre [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339, № 10. — P. 659–667.

Поступила 04.04.2008

УДК 611.32/.33-013.9.08

ОСОБЕННОСТИ МОРФОГЕНЕЗА ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА ЧЕЛОВЕКА ВО ВНУТРИУТРОБНОМ ПЕРИОДЕ РАЗВИТИЯ

Е. Н. Шестакович

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Установлены особенности динамики морфогенеза пищеводно-желудочного перехода человека во внутриутробном периоде развития:

1) в ходе морфогенеза пищеводно-желудочный переход проходит ряд последовательных стадий: стадию закладки; стадию начала гистогенеза; стадию физиологической атрезии; стадию реканализации и стадию завершения гистогенеза;

2) к концу 10 недели эмбриогенеза эпителиальная выстилка дистального отдела пищевода представлена мерцательным эпителием.

Ключевые слова: эмбриогенез, пищеводно-желудочный переход.

FEATURES OF MORPHOGENESIS OF THE ESOPHAGO-GASTRIC JUNCTION OF HUMAN IN THE INTRA-UTERINE PERIOD OF DEVELOPMENT

K. N. Shestakovich

Belarusian State Medical University, Minsk

Features of dynamics of morphogenesis of the esophago-gastric junction of human in the intra-uterine period of development are established:

1) During of morphogenesis of the esophago-gastric junction passes a number of consecutive stages: a stage of a formation; the stage has begun histogenesis; a stage of physiological atresia; a stage of canalization and a stage of end histogenesis;

2) By the end of 10 weeks embryogenesis the epithelium layers of a distal department of esophagus it is a ciliary epithelium.

Key words: embryogenesis, the esophago-gastric junction.

Введение

Современные данные литературы свидетельствует о том, что заболевания желудочно-кишечного тракта в Республике Беларусь занимают 5 ранговое место среди болезней человека [1]. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) широко распространена среди взрослых и детей [3, 4], отдельные симптомы ее наблюдаются у половины взрослого населения, а у 25% проводится медикаментозное антирефлюксное лечение [2, 8, 9].

Полагают, что главным патогенетическим фактором, который приводит к развитию ГЭРБ, является нарушение функции брюшного отдела пищевода и рядом расположенных органов (желудок, диафрагма) — так называемого «антирефлюксного барьера», важнейшим компонентом которого является нижний пищеводный сфинктер [5, 9, 7].

Детальные исследования смежных областей пищевода и желудка, что объединяется в понятие пищеводно-желудочный переход (ПЖП), в Республике Беларусь не проводились. Поэтому исследование морфологической структуры ПЖП, как антирефлюксного аппарата — актуальная проблема современной медицины.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей морфогенеза пищеводно-желудочного перехода во внутриутробном периоде развития человека для выявления закономерностей формирования структур, составляющих замыкательный аппарат этой области.

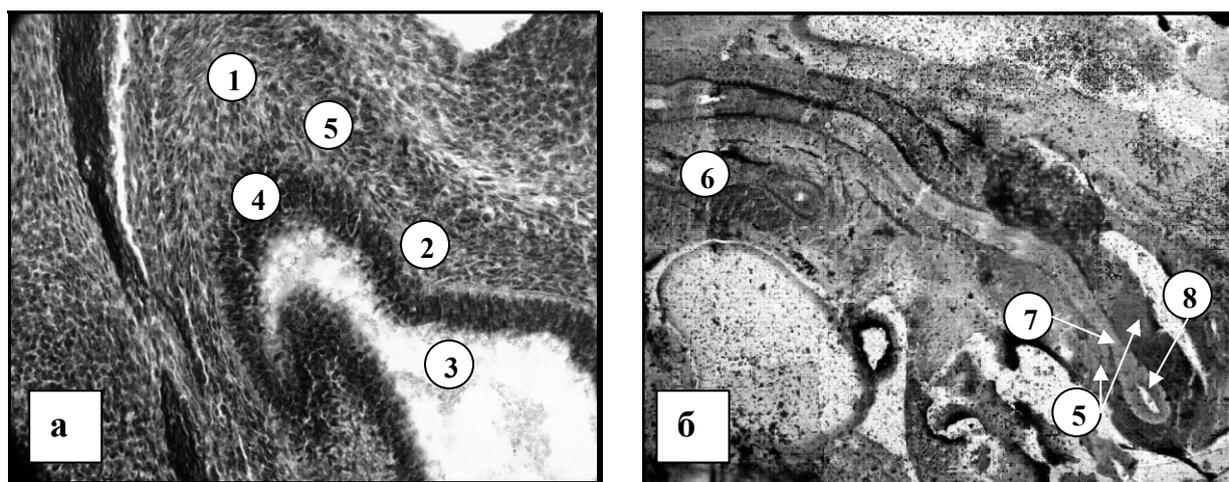
Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили серии поперечных, сагиттальных и фронталь-

ных срезов 47 зародышей человека от 8 до 55 мм теменно-копчиковой длины (ТКД), что соответствует 4–10 неделе внутриутробного развития, из эмбриологической коллекции кафедры нормальной анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет». Зародыши предварительно фиксированы в 10% растворе нейтрального формалина с последующей окраской азотнокислым серебром по методике Бильшовский-Буке, часть эмбрионов окрашена гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизон. Микроскопическое исследование проводилось с использованием микроскопа FMD-B10 (ZEISS), аппаратно — программного комплекса «Bioscan-AT». Определение возраста зародышей в неделях осуществлялось по таблице А. П. Амвросьева, 1970.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование показало, что на 4–5 неделе внутриутробного развития у зародышей человека (7–10 мм ТКД) в головном отделе передней кишки можно выделить короткий участок до желудочного расширения — пищевод. Установлено, что у эмбрионов этого возраста в составе ПЖП можно выделить дистальную часть пищевода, кардиальную (соединяющуюся с пищеводом) часть желудка и зону перехода их стенок друг в друга, расположенную вблизи будущего кардиального отверстия. В этот период эмбриогенеза строение стенок всех структур ПЖП одинаково и представлено одним слоем энтодермальных клеток, окруженных малодифференцированными мезенхимными клетками (рисунок 1). Этот период морфогенеза можно отнести к стадии закладки ПЖП.



а — эмбрион человека 9 мм ТКД (Ув.: $\times 400$); б — эмбрион человека 11 мм ТКД (Ув.: $\times 100$)
 1 — дистальный отдел пищевода; 2 — зона перехода стенки пищевода в желудок;
 3 — кардиальный отдел желудка; 4 — энтодермальные клетки; 5 — мезенхима; 6 — трахея;
 7 — эпителий зоны перехода стенки пищевода в желудок; 8 — желудок
 Окр. Бильшовский-Буке. Микрофото

Рисунок 1 — Пищеводно-желудочный переход (сагиттальный срез)

В течение первого месяца внутриутробного развития человека структуры, формирующие ПЖП, располагаются в грудной полости, только со второго месяца эмбриогенеза начинается опускание желудка в брюшную полость. При этом вместе с ним перемещается и дистальная часть пищевода.

На 5 неделе внутриутробного развития зародыша человека можно говорить о стадии начала гистогенеза ПЖП, которая начинается параллельно со стадией физиологической атрезии, когда у эмбрионов 11–14 мм ТКД отмечается активная пролиферация эпителиального слоя с образованием эпителиальной «пробки» в дистальной части пищевода, в результате чего просвет ПЖП не определяется.

Клетки эпителия дистального отдела пищевода лежат на базальной мембране в один ряд, имеют более светлую окраску у основания, ядра клеток расположены на разных уровнях. Снаружи от эпителиального слоя четко определяется мезенхима, клетки которой расположены компактно по отношению друг к другу и имеют циркулярную ориентацию.

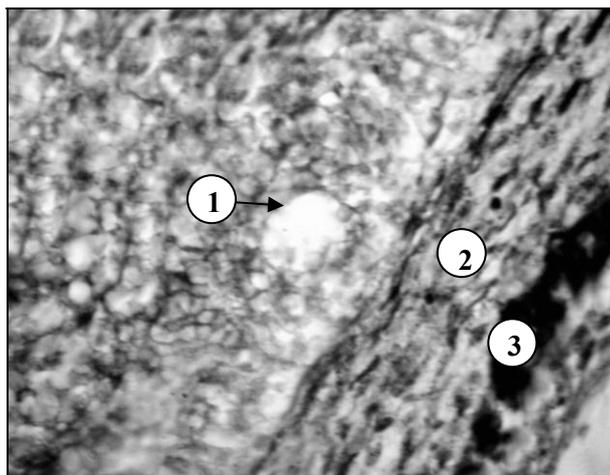
В стенке кардиального отдела желудка отмечается утолщение эпителиальной выстилки, однако облитерации просвета не наблюдается ни в одном из случаев. Клетки мезенхимы располагаются плотным слоем вокруг эпителиальной выстилки, циркулярно ориентированы. Четкой дифференцировки между отделами ПЖП не обнаруживается.

В конце 6 – начале 7 недели эмбриогенеза у зародышей (14–21 мм ТКД) в толще эпителиальной «пробки» дистального отдела пищевода начинают обнаруживаться единичные тонкостен-

ные полости. Этот процесс соответствует началу стадии реканализации просвета ПЖП. Кнаружи от эпителиального слоя отмечается широкая, светлая прослойка мезенхимных клеток — закладка собственной пластинки слизистой и подслизистой основы. В эти же сроки в мезенхиме дистального отдела пищевода определяется тонкий слой циркулярно расположенных, темноокрашенных клеток — по-видимому, миоцитов циркулярного слоя мышечной оболочки (рисунок 2).

Клетки эпителия кардиального отдела желудка представлены одним слоем высоких призматических клеток интенсивной окраски, лежащих на базальной мембране; тонкостенные полости в эпителиальном слое не обнаружены. Среди клеток мезенхимы, окружающих компактным слоем эпителиальную выстилку, определяются темноокрашенные, циркулярно ориентированные и направленные под углом клетки — миоциты циркулярного и косоугольного слоев мышечной оболочки.

В конце 7 – начале 8 недели внутриутробного развития у зародышей человека (21–32 мм ТКД) в зоне дистального отдела пищевода эпителиальный слой утолщен, в нем обнаруживается большое количество полостей разнообразной формы и размеров, которые на некоторых препаратах полностью перекрывают просвет пищевода. В слизистой оболочке появляются единичные, циркулярно ориентированные мышечные клетки — развивающаяся собственная мышечная пластинка слизистой. В мышечной оболочке, кнаружи от циркулярного слоя миоцитов, определяются продольные мышечные клетки, формирующие закладку продольного слоя этой оболочки (рисунок 3а).



1 — полость в эпителиальной «пробке»; 2 — мезенхима;
3 — миоциты циркулярного слоя мышечной оболочки
Окр. Бильшовский-Буке. Микрофото (Ув.: × 400)

Рисунок 2 – Дистальный отдел пищевода зародыша человека 14 мм ТКД (сагиттальный срез)

В этом периоде внутриутробного развития кардиальная часть желудка претерпевает следующие изменения:

- среди клеток высокого призматического эпителия выявляются мелкие группы клеток — закладка будущих желез желудка;

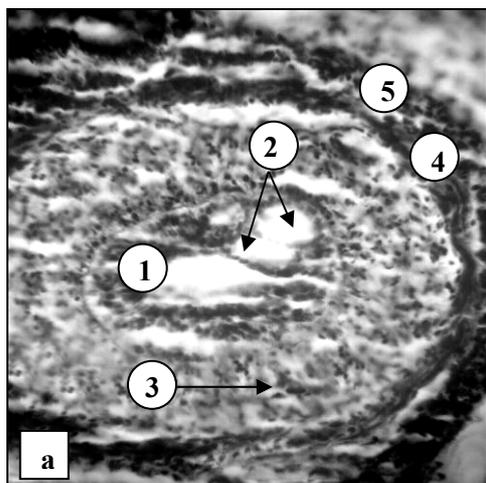
- в собственной слизистой оболочке четко определяется слой циркулярно расположенных миоцитов — собственная мышечная пластинка слизистой;

- среди компактных клеток мезенхимы обнаруживается закладка слоев мышечной оболочки желудка (косого, циркулярного и продольного).

У 9 недельных зародышей (32–41 мм ТКД) в просвете ПЖП эпителиальная «пробка» отсут-

ствует — можно говорить о завершении стадии реканализации ПЖП. Стенка дистального отдела пищевода выстлана 2–3 слоями эпителиальных клеток. Слизистая оболочка этого отдела ПЖП образует единичные продольные складки. Мышечная оболочка четко дифференцирована на циркулярный и продольные слои (рисунок 3б).

Для кардиального отдела желудка в эти сроки внутриутробного развития характерно увеличение количества желудочных желез среди клеток высокого призматического эпителия, а также наличие в слизистом слое хорошо выраженной собственной мышечной пластинки. Слизистая оболочка складок не образует. Мышечная оболочка четко дифференцирована на косой, циркулярный и продольные слои.



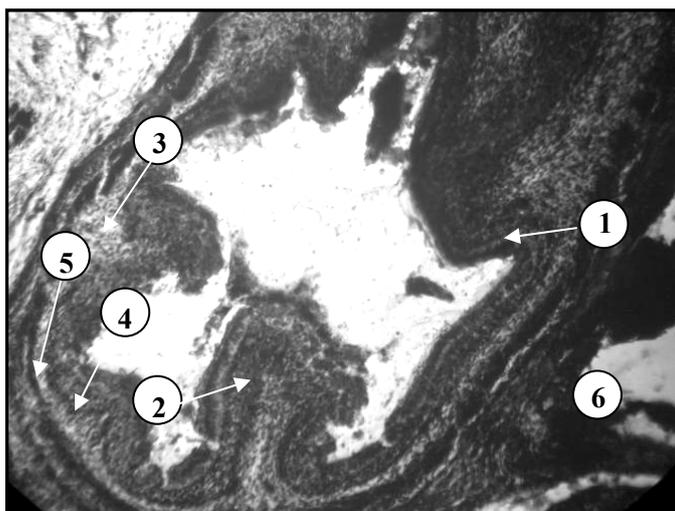
а — зародыш человека 24 мм ТКД (поперечный срез); б — зародыш человека 34 мм ТКД (сагиттальный срез)
1 — эпителий; 2 — полости в эпителиальной пробке; 3 — мышечная пластинка слизистой; 4 — циркулярный слой мышечной оболочки; 5 — продольный слой клеток мышечной оболочки; 6 — слизистый слой; 7 — подслизистая основа; 8 — мышечная оболочка. Окр. Бильшовский-Буке. Микрофото (Ув.: ×280)

Рисунок 3 — Дистальный отдел пищевода человека

У зародышей человека 10 недели эмбриогенеза (42–55 мм ТКД) установлено, что в дистальном отделе пищевода на поверхности эпителиальных клеток появляются реснички; эпителиальная выстилка представлена 3–4 слоями эпителиальных клеток; мышечная оболочка отчетливо дифференцирована на циркулярный и продольный слои, которые отделены от эпителиальной выстилки хорошо развитым подслизистым слоем и собственной пластинкой слизистой оболочки (рисунок 4).

В кардиальном отделе желудка эпителиальный слой представлен высокими призматическими клетками, в апикальных отделах которых появляются участки темного цвета — по-видимому, места накопления мукоидного секрета; слизистый слой и подслизистая основа четко выражены; мышечная оболочка дифференцирована на косой, циркулярный и продольные слои.

Этот период эмбриогенеза ПЖП можно отнести к стадии завершения гистогенеза.



1 — эпителий; 2 — слизистый слой; 3 — подслизистая основа; 4 — циркулярный мышечный слой; 5 — продольный мышечный слой; 6 — диафрагма
Окр. Бильшовский-Буке. Микрофото (Ув.: $\times 280$)

Рисунок 4 — Пищеводно-желудочный переход зародыша человека 10 недель (55 мм ТКД) (поперечный срез)

Выводы

Таким образом, при исследовании динамики морфогенеза пищеводно-желудочного перехода человека во внутриутробном периоде развития выявлены следующие особенности:

I. В ходе морфогенеза пищеводно-желудочный переход проходит ряд последовательных стадий развития:

1) стадия закладки ПЖП (4–5 неделя эмбриогенеза, 7–10 мм ТКД) — из переднего отдела первичной кишки происходит развитие всех отделов ПЖП: дистального отдела пищевода, кардиальной части желудка и зоны перехода их стенок друг в друга, расположенной вблизи будущего кардиального отверстия; стенка всех отделов ПЖП представлена слоем энтодермальных клеток, окруженных малодифференцированными мезенхимными клетками;

2) стадия начала гистогенеза ПЖП (5 неделя внутриутробного развития, 11–12 мм ТКД) — характеризуется началом процесса дифференцировки слоев стенки ПЖП;

3) стадия физиологической атрезии ПЖП (с 5 по 6 неделю эмбриогенеза, 11–14 мм ТКД) — просвет дистального отдела пищевода закрыт эпителиальной «пробкой» за счет интенсивного процесса пролиферации эпителиальной выстилки;

4) стадия начала реканализации ПЖП (6–7 неделя эмбриогенеза, 14–21 мм ТКД) — в толще эпителиальной «пробки» дистального отдела пищевода обнаруживаются единичные тонкостенные полости;

5) стадия завершения реканализации ПЖП (9 неделя эмбриогенеза, 32–41 мм ТКД) — эпителиальная «пробка» в просвете ПЖП отсутствует;

6) стадия завершения гистогенеза ПЖП (9–10 неделя внутриутробного развития, 32–55 мм ТКД) — стенка ПЖП отчетливо дифференцирована на слои, подобные постнатальному периоду развития.

II. Эпителиальная выстилка дистального отдела пищевода к 10 неделе внутриутробного периода развития представлена мерцательным эпителием и продолжает дальнейшую дифференцировку.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дронова, О. Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (Дискуссионные вопросы эндоскопической анатомии пищевода-желудочного перехода и необходимости антигеликобактерной терапии) / О. Б. Дронова // Вестник ОГУ. — 2006. — № 12. — С. 182–185.
2. Кубышкин, В. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / В. А. Кубышкин, Б. С. Корняк. — М., 1999. — 189 с.
3. Маев, И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / И. В. Маев // Российский медицинский журнал. — СПб., 2002. — № 3. — С. 43–47.
4. Рычагов, Г. П. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: этиопатогенез, диагностика и лечение / Г. П. Рычагов, Н. Я. Бовток // Медицинский журнал. — 2005. — № 3. — С. 9–12.
5. Товкач, Ю. В. Топографо-анатомические особенности пищевода-желудочного перехода у плодов человека / Ю. В. Товкач //

Клиническая анатомия и оперативная хирургия. — Киев, 2007. — Т. 6, № 1. — С. 65–67.

6. Фалин, Л. И. Эмбриология человека / Л. И. Фалин. — М.: Медицина, 1976. — С. 178–184; 253–271.

7. Galmiche, J. P. The pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. An overview Scand / J. P. Galmiche, J. Jonssens // J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 211, № 1. — P. 7–18.

8. Place for the Surgical Treatment of Gastroesophageal reflux disease / L. Krechenbul [et al.] // Chirurgische Gastroenterologie. — 1997. — Vol. 13, № 2. — P. 143–146.

9. Structures of the normal esophagus and Barrett's esophagus / K. Takubo [et al.] // Esophagus. — 2003. — № 1. — P. 37–47/

10. Testoni, P. A. Gastroesophageal Reflux Disease. Etiopathogenesis and Clinical Manifestations / P. A. Testoni // Gastroenterology International. — 1999. — Vol. 10, № 2. — P. 14–17.

Поступила 04.04.2008

УДК 611.441 – 013:591.4

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СТРОЕНИЯ, ТОПОГРАФИИ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СОСУДОВ ПЕРЕДНЕГО ОТДЕЛА ВИЛЛИЗИЕВА КРУГА ЧЕЛОВЕКА

П. Г. Пивченко, Н. А. Трушель

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Установлены варианты строения и топографии передней мозговой и передней соединительной артерий, их морфометрические характеристики у взрослого человека в зависимости от типа черепа и пола. При всех конституциональных типах черепа классический вариант строения сосудов переднего отдела виллизиева круга встречается в 75–87% случаев, а в 13–25% случаев обнаруживаются различные вариации строения, характеризующиеся большим разнообразием анатомии и морфометрических показателей. У брахицефалов по сравнению с мезоцефалами и долихоцефалами различные варианты строения переднего отдела виллизиева круга наблюдаются чаще. Морфометрические параметры диаметра сосудов артериального круга у брахицефалов, как правило, больше, чем у мезоцефалов и долихоцефалов.

Ключевые слова: человек, головной мозг, артерии.

VARIABILITY OF A STRUCTURE, TOPOGRAPHY AND MORPHOMETRICAL PARAMETERS PECULIARITIES OF THE VESSELS OF THE ANTERIOR PARTS OF IRLCLE OF WILLIS IN HUMAN

P. G. Pivchenko, N. A. Trushel

Belorussian State Medical University, Minsk

As a result of research variations of a structure, topography and morphometrical parameters of the vessels of anterior parts of circle of Willis of brain are revealed depending on the constitution of skull and sex. By all types of constitution of skull the classical variant of structure of the anterior parts of circle of Willis of brain discovered in 75–87% events; in 13–25% events — its variants, which characterize in large various of anatomy and morphometrical parameters. In women the diameter of the anterior artery of the brain is larger then in men on 22,6% events. Different variants of structure of the anterior artery of brain are discovered in brachiocephals most often. Morphometrical parameters of the anterior artery of brain in brachiocephals are larger then mesocephals and dolichocephals.

Key words: human, brain, artery.

Введение

Сосудистые поражения головного мозга в настоящее время представляют одну из актуальных медицинских проблем, так как эта патология может привести к тяжелой степени инвалидности либо летальному исходу [2, 6, 7, 10, 11–14]. Различные аспекты сосудистого русла головного мозга фрагментарно изучены

в значительном количестве работ [1, 3, 5]. По данным многих авторов, варианты анатомического строения и аномалий развития сосудов отрицательно сказываются на кровоснабжении головного мозга, являясь причиной различной патологии (инфаркт мозга, атеросклероз, аневризмы сосудов мозга и др.) [2, 7, 9, 11]. Знание индивидуальных особенностей строения арте-

рий большого мозга имеет важное значение для нейрохирургической практики, ангиографической диагностики, для прогнозирования возможностей коллатерального кровотока в бассейне артерий мозга. До настоящего времени недостаточно или фрагментарно изучены вариантная анатомия, особенности характеристики артерий головного мозга в зависимости от конституции черепа и пола. Это в значительной мере касается передних мозговых артерий и передней соединительной артерии, которые составляют передний отдел виллизиева круга. По данным большинства исследователей, для этого отдела артериального круга большого мозга характерна невысокая степень варибельности строения составляющих сосудов. В связи с этим в настоящем исследовании поставлена *цель* — изучить вариантную анатомию, топографические и морфометрические характеристики передней мозговой и передней соединительной артерий в зависимости от пола и типа конституции черепа взрослого человека.

Материал и методы

Макромикроскопически и морфометрически изучены анатомия и параметры (диаметр) передней мозговой и передней соединительной артерий на 117 препаратах головного мозга людей обоего пола с различной конституцией черепа (классификация по С. С. Михайлову [10]), умерших в возрасте от 40 до 75 лет от заболеваний, не связанных с поражением головного мозга или его сосудов. Полученные данные обработаны с применением пакета прикладных программ «Statistica» 6.0.

Материал получен в соответствии с Законом Республики Беларусь № 51-3 от 12.11.2001 г. «О погребении и похоронном деле» из служб судебных экспертиз г. Минска, Минской области и Минского городского патологоанатомического бюро.

Результаты исследования

Передняя мозговая артерия отходит от мозгового отрезка внутренней сонной артерии, проходит под передним продырявленным веществом, затем проникает в продольную борозду мозга и, огибая мозолистое тело до задней его трети, идет вверх и заканчивается в задних отделах теменно-затылочной борозды. На протяжении всего хода передней мозговой

артерии можно выделить два отдела: начальный (проксимальный), входящий в состав артериального круга большого мозга, и периферический, который начинается дистальнее передней соединительной артерии. От проксимального отрезка передней мозговой артерии отходят следующие ветви: передние наружные и внутренние продырявливающие артерии диаметром от 0,4 до 1,8 мм. Эти ветви кровоснабжают вентро-каудальную часть прозрачной перегородки, преоптическую область, медиальные отделы обонятельного треугольника и супраоптического ядра, головку хвостатого ядра, передние отделы скорлупы и бледного шара, а также переднее бедро внутренней капсулы. От дистального отрезка передней мозговой артерии отходят поверхностные ветви диаметром от 0,8 до 3,2 мм (задняя и передняя глазничная, лобно-полосная, средняя и лобная парацентральная, предклинная и мозолистая). Эти ветви направляются к медиальной поверхности лобной и теменной долей, к парацентральной дольке, части орбитальной поверхности лобной доли, к наружной поверхности верхней лобной извилины, верхней части центральной и верхней теменной извилин и к большей поверхности мозолистого тела (за исключением его самых задних отделов). От поверхностных ветвей вглубь мозга проникают глубокие веточки диаметром от 0,4 до 2,2 мм, питающие переднее бедро внутренней капсулы, передние отделы головки хвостатого ядра, скорлупы бледного шара, отчасти гипоталамическую область и эпендиму переднего рога бокового желудочка.

Морфометрические параметры проксимального отдела передней мозговой артерии у людей с различной конституцией черепа имеют следующие показатели. Диаметры передней мозговой и соединительной артерии статистически значимо не отличались при различных типах строения черепа. В то же время у мезоцефалов слева диаметр передней мозговой артерии значимо меньше при сравнении с долихоцефалами и брахицефалами ($p < 0,05$). Морфометрические показатели представлены в таблице 1. Калибр передней соединительной артерии более выражен у мезоцефалов (диаметр $1,7 \pm 0,27$ мм), чем у долихоцефалов ($1,6 \pm 0,19$ мм) и брахицефалов ($1,5 \pm 0,11$ мм).

Таблица 1 — Диаметр передних мозговых и передней соединительной артерий при различной конституции черепа

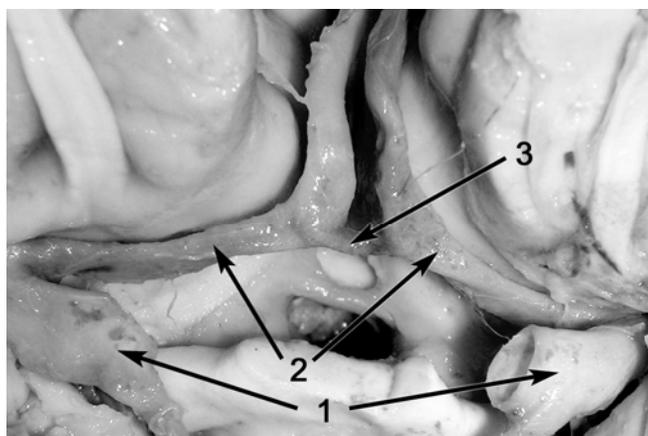
Артерия / тип черепа	Мезоморфный, (мм)	Долихоморфный, (мм)	Брахиморфный, (мм)
A. cerebri anterior dextra	$2,4 \pm 0,09$	$2,4 \pm 0,13$	$2,5 \pm 0,08$
A. cerebri anterior sinistra	$2,3 \pm 0,11$	$2,6 \pm 0,1^*$	$2,7 \pm 0,08^*$
A. communicans anterior	$1,7 \pm 0,27$	$1,6 \pm 0,19$	$1,5 \pm 0,11$

* — разница статистически значима при сравнении с мезоморфным типом ($p < 0,05$)

При изучении морфометрических и топографических особенностей передней части виллизиева круга были выделены два основных ее варианта строения: типичный и атипичный. При типичном (классическом) строении имеются две передние мозговые артерии, соединенные одной передней соединительной артерией. При этом варианте морфометрические показатели передней мозговой артерии (длина, диаметр, количество ветвей) с обеих сторон примерно одинаковы. Классическое строение встречается у мезоцефалов в 87,50% случаев, у брахицефалов — в 85,56 % случаев и у долихоцефалов — в 76,93% случаев (рисунок 1). При нетипичном (асимметричном) варианте наблюдаются различные отклонения от симметричного типа или аномалии развития передних мозговых и перед-

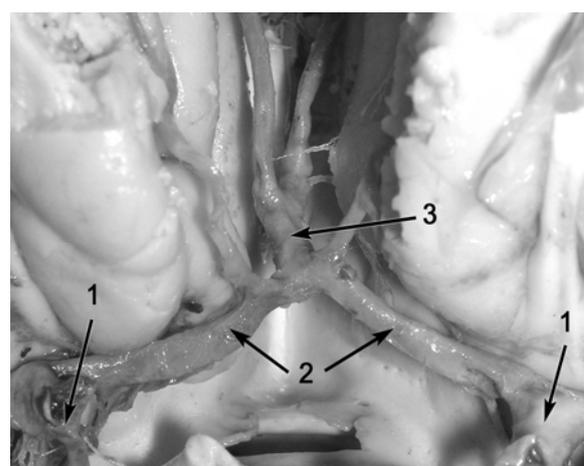
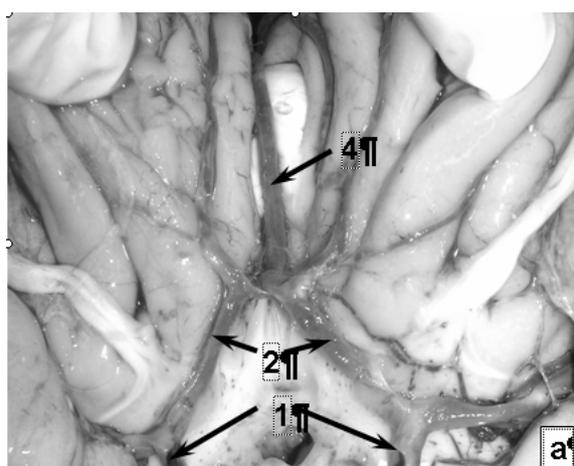
ней соединительных артерий. Так, в 1,22% случаев у брахицефалов наблюдался одноствольный тип строения передней мозговой артерии, при котором в периферическом отделе обе передние мозговые артерии сливаются в один ствол, с его начала наблюдается отхождение крупных лобно-полусных ветвей к обоим полушариям головного мозга (рисунок 2а). Этот ствол следует по дорзальной поверхности мозолистого тела, отдавая ветви к медиальной поверхности обоих полушарий головного мозга.

В 1,56% случаев у мезоцефалов наблюдается отсутствие передней соединительной артерии и слияние проксимальных отрезков передних мозговых артерий в общий ствол, который на уровне колена мозолистого тела вновь делится на 2–3 сосуда (рисунок 2б).



1 — внутренняя сонная артерия; 2 — передняя мозговая артерия; 3 — передняя соединительная артерия

Рисунок 1 — Классическое строение передних мозговых артерий



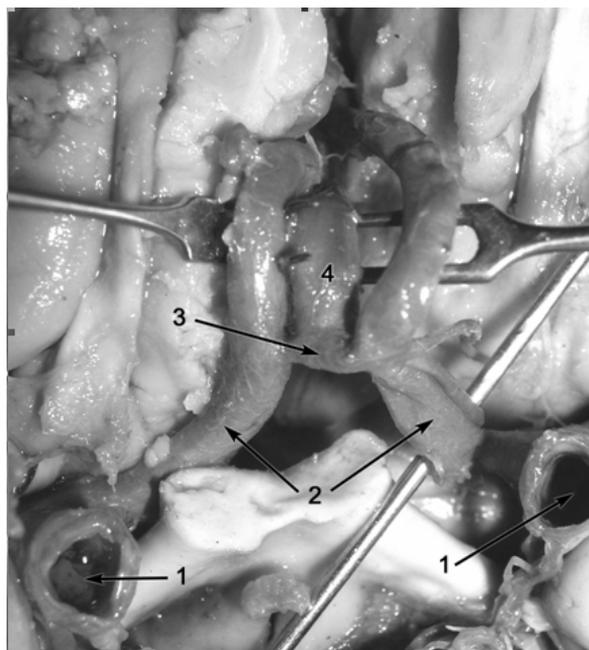
а) одноствольный тип; б) отсутствие передней соединительной артерии;

1 — внутренняя сонная артерия; 2 — передняя мозговая артерия; 3 — слияние передних мозговых артерий; 4 — непарная передняя мозговая артерия (дистальный отрезок)

Рисунок 2 — Типы строения передней мозговой артерии

В 2,44% случаев у брахицефалов встречается срединная (добавочная) артерия мозоли-

стого тела, которая отходит от передней соединительной артерии (рисунок 3).

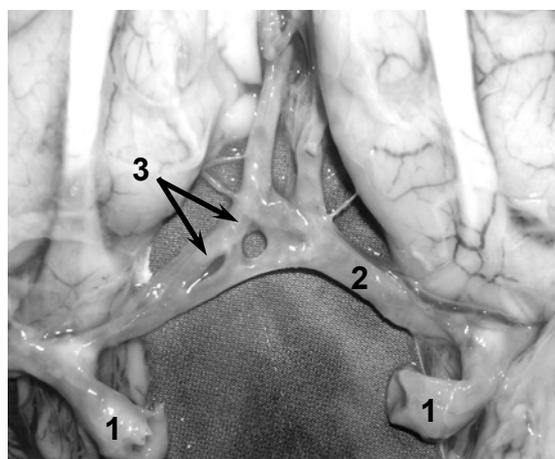


1 — внутренняя сонная артерия; 2 — передняя мозговая артерия; 3 — передняя соединительная артерия; 4 — добавочная артерия мозолистого тела

Рисунок 3 — Срединная (добавочная) артерия мозолистого тела

В 2,56% случаев у долихоцефалов выявлено островковое разделение передней мозговой артерии (сплетениевидный тип), при котором происходит разделение проксимального отрез-

ка передней мозговой артерии на ограниченном участке на две ветви, которые сразу же вновь сливаются. Возможно также повторное разделение артерии (рисунок 4).



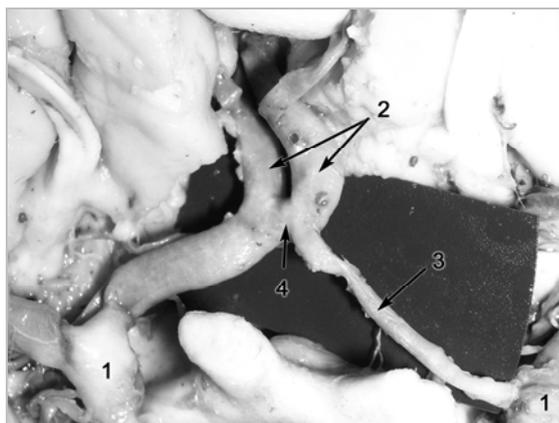
1 — внутренняя сонная артерия; 2 — левая передняя мозговая артерия; 3 — островковое разделение правой передней мозговой артерии

Рисунок 4 — Сплетениевидный тип строения передней мозговой артерии

В 7,69% случаев у долихоцефалов и в 2,24% случаев у брахицефалов выявлена передняя трифуркация левой внутренней сонной артерии, в 6,25% случаев у мезоцефалов и в 4,88% случаев у брахицефалов наблюдается передняя трифуркация правой внутренней сонной артерии; при этом две передние мозговые артерии отходят от одной внутренней сонной артерии (рисунок 5). При данной вариации

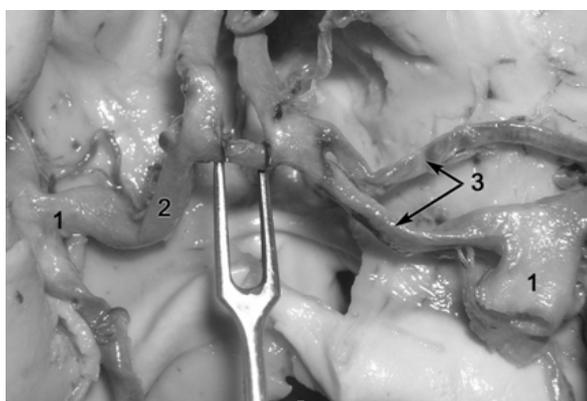
отмечается уменьшение (гипоплазия) до 40–50% проксимального отрезка передней мозговой артерии, отходящей от противоположной внутренней сонной артерии.

В 1,22% случаев у брахицефалов наблюдается удвоение проксимального отрезка передней мозговой артерии (на протяжении от внутренней сонной артерии до передней соединительной артерии) (рисунок 6).



1 — внутренняя сонная артерия; 2 — передние мозговые артерии, отходящие от правой внутренней сонной артерии; 3 — гипоплазированная левая передняя мозговая артерия; 4 — передняя соединительная артерия

Рисунок 5 — Передняя трифуркация внутренней сонной артерии

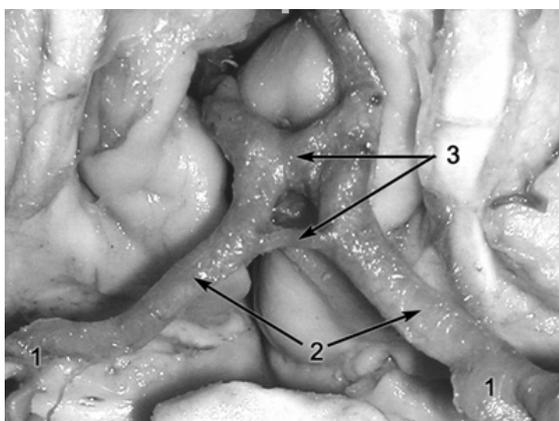


1 — внутренняя сонная артерия; 2 — правая передняя мозговая артерия; 3 — удвоение левой передней мозговой артерии

Рисунок 6 — Удвоение левой передней мозговой артерии

Для передней соединительной артерии также характерна переменность строения. Так, в 4,69% случаев у мезоцефалов и в 7,69% случаев у долихоцефалов наблюдается удвое-

ние передней соединительной артерии, при котором диаметр одного сосуда, как правило, в 2–3 раза превышает диаметр второго сосуда (рисунок 7).

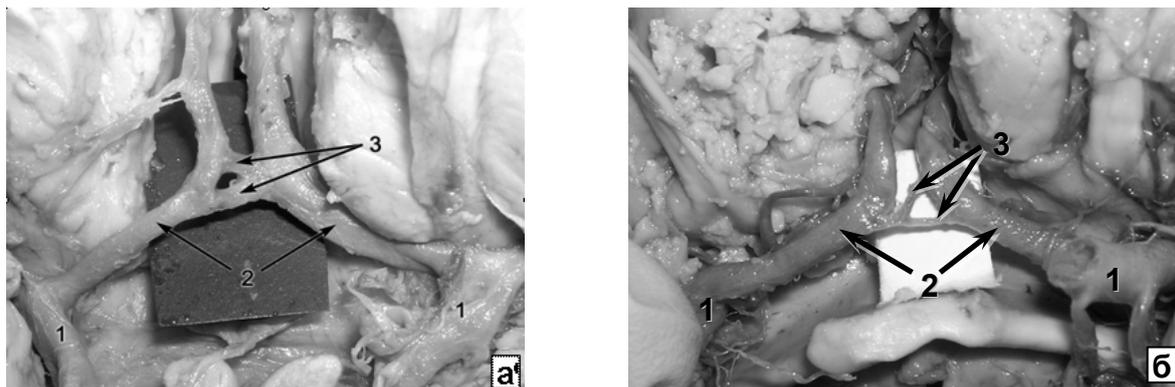


1 — внутренняя сонная артерия; 2 — передняя мозговая артерия; 3 — удвоение передней соединительной артерии

Рисунок 7 — Удвоение передней соединительной артерии

В 5,13% случаев у долихоцефалов и в 2,44% случаев у брахицефалов наблюдается расщепление

передней соединительной артерии, при котором длина и диаметр ее ветвей переменны (рисунок 8 а, б).



1 — внутренняя сонная артерия; 2 — передняя мозговая артерия;
3 — расщепление передней соединительной артерии
Рисунок 8 — Расщепление передней соединительной артерии (а, б)

Заключение

На основании анализа полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Классический вариант анатомии передней части виллизиева круга (передних мозговых и передней соединительной артерий) наблюдается в 87% случаев у мезоцефалов, в 76,93% — у долихоцефалов и в 85,56% случаев — у брахицефалов.

2. При всех типах конституции черепа одинаково часто (1,22–7,69% случаев) встречаются варианты строения артерий передней части виллизиева круга в виде уменьшения или увеличения ее диаметра (передняя трифуркация, гипоплазия) и anomalies развития сосудов (отсутствие, островковое разделение, слияние или удвоение передних мозговых артерий).

3. Морфометрические показатели диаметра передней мозговой артерии у брахицефалов и долихоцефалов больше по сравнению с мезоцефалами ($p < 0,05$).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бельская, Р. М. Варианты ветвления артерий основания мозга и их значение в патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения / Р. М. Бельская // Матер. к симпозиуму, посвященному патогенезу переходящих ишемий и инфарктов мозга. — М., 1968. — С. 20–24.
2. Бельская, Р. М. Инсульт и варианты артерий мозга / Р. М. Бельская. — М., 1979. — 173 с.

3. Вартамян, Л. В. Вариабельность артериального кольца основания мозга / Л. В. Вартамян // Вопросы морфологии нервной системы. — М.: «Медицина», 1973. — С. 172–177.

4. Верещагин, Н. В. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Н. В. Верещагин, М. А. Пирадов, З. А. Суслина. — М., 2002. — 287 с.

5. Ганнушкина, И. В. Физиология и патофизиология мозгового кровообращения / И. В. Ганнушкина // В кн.: Сосудистые заболевания нервной системы. Под ред. Е. В. Шмидта. Раздел IV. — М.: «Медицина», 1975. — С. 65–105.

6. Ганнушкина, И. В. Коллатеральное кровообращение в мозге / И. В. Ганнушкина. — М.: «Медицина», 1973. — 253 с.

7. Гиндзе, Б. К. Артериальная система головного мозга человека и животных / Б. К. Гиндзе. Ч. I. — М.: «Медицина», 1947. — 71 с.

8. Готов, В. А. Структурный анализ микрососудистых бифуркаций / В. А. Готов. — Смоленск: Амипресс, 1995. — 251 с.

9. Гончар, А. А. Локализация разорвавшихся аневризм по данным церебральной ангиографии / А. А. Гончар, И. А. Гончар // Медицинский журнал. — 2007. — № 3. — С. 41–43.

10. Михайлов, С. С. Анатомия человека / С. С. Михайлова. — 2-е изд. — М.: «Медицина», 1984. — 704 с.

11. Савич, В. И. Патологические изменения экстра- и интракраниальных артерий и инфаркт мозга / В. И. Савич. — Мн., 1987. — 144 с.

12. Скороход, А. А. Клинико-инструментальная характеристика форм кровоизлияний и особенности течения геморрагического периода разрыва артериальных аневризм головного мозга / А. А. Скороход // Медицинский журнал. — Мн., 2007. — № 2. — С. 78–81.

13. Шмидт, Е. В. Стеноз и тромбоз сонных артерий и нарушения мозгового кровообращения / Е. В. Шмидт. — М.: Медгиз, 1963. — 319 с.

14. Шмидт, Е. В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга / Е. В. Шмидт, Д. К. Лунев, Н. В. Верещагин. — М., 1976. — 282 с.

Поступила 04.04.2008

УДК 616.441–006.6-076

РОЛЬ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И. А. Васюхина, Н. Ф. Чернова, Т. И. Москвичева,
К. К. Зекенова, И. Г. Савастеева

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

Проанализированы результаты тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) узлов щитовидной железы. Проведена оценка эффективности ТАБ в диагностике рака. Данные ТАБ сопоставили с результатами гистологического исследования у прооперированных больных (305 человек). В результате чувствительность ТАБ составила — 96,3%, прогностическое значение в отношении наличия рака — 90,2%.

Ключевые слова: тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), рак щитовидной железы.

THE ROLE OF THIN-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY IN DIAGNOSTIC OF THYROID CANCER

I. A. Vasiukhina, N. F. Chernova, T. I. Moskvichova,
K. K. Zekenava, I. G. Savasteeva

Republican scientific-practical centre of radiating medicine
Rand ecology of the percon, Gomel

The paper analyzes the results of thin-needle biopsy (TNAB). The purpose of the paper was to evaluate the efficiency of TNAB in the differential diagnosis of thyroid carcinoma. The data of TNAB were compared with the histological findings in 305 patients undergoing surgery. The sensitivity were — 96,3%, the prognostic values as for the presence of cancer were — 90,2%.

Key words: thin-needle aspiration biopsy (TNAB), thyroid carcinoma.

Введение

Рост заболеваемости раком щитовидной железы (ЩЖ) у жителей Беларуси является одной из наиболее актуальных проблем, возникшей после катастрофы на Чернобыльской АЭС. Основными известными факторами риска развития рака ЩЖ являются: радиационное воздействие (особенно в молодом возрасте), семейный анамнез раков ЩЖ, длительное проживание в условиях йодного дефицита. По прогнозам специалистов, проблема высокой заболеваемости карциномой ЩЖ останется актуальной на протяжении еще многих лет [1]. Происходит постепенное снижение уровня заболеваемости в молодом возрасте и увеличение среди лиц среднего возраста. Рак ЩЖ, вызванный радиацией, имеет весьма агрессивную природу. По данным Республиканского научно-практического центра онкопатологии щитовидной железы, даже небольшие карциномы (от 3 до 9 мм) могут давать многочисленные метастазы в лимфоузлы и легкие, большая вероятность прорастания опухолей в близлежащие ткани [1].

Высокоинформативным и достоверным методом диагностики рака ЩЖ является УЗИ с последующей ТАБ под контролем ультразвукового луча и цитологическое исследование полученного пунктата. ТАБ по праву считается простым, безопасным, не требующим дорогостоящего оборудования методом дифференциальной диагностики. Однако следует заметить, что эпителиальные клетки ЩЖ интимно спаяны между собой, клеточные связи рвутся с трудом, поэтому получение информативного материала при проведении ТАБ представляет непростую задачу. Интерпретация полученного скудного материала затруднена. По данным разных авторов, чувствительность ТАБ составляет 78–100% [2]. Выявление узловых образований размером от 0,5 см практически возможно УЗИ-методом, причем скрининг необходимо проводить в первую очередь у лиц, возраст кото-

рых на момент аварии составлял 0–19 лет [3]. Ранними УЗИ-признаками рака щитовидной железы (таблица 1) считается появление в ее паренхиме очагового образования.

Основной задачей раннего выявления рака ЩЖ следует понимать точную диагностику и проведение хирургического лечения больных, по возможности, в стадии pT1, pT1a и pT1b, N0, M0. К основным методам диагностики рака относят ультразвуковое исследование (УЗИ), скинтиграфию и тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) щитовидной железы [4].

Материалы и методы

ТАБ проводилась в условиях ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (РНПЦРМ и ЭЧ) с 2003 по 2007 гг. под контролем УЗИ на аппарате «Aloka SSD-500» электронным датчиком 7,5 МГц в режиме реального времени методом «свободной руки». Препараты для гистологического исследования готовили по методике с окраской по Романовскому-Гимзе. Данные ТАБ сопоставляли с результатами гистологического исследования у прооперированных больных. Оценили чувствительность ТАБ, прогностическое значение в отношении наличия рака по формулам [5]: чувствительность = ИП/(ИП+ЛО); прогностическое значение в отношении наличия рака = ИП / (ИП + ЛП), где ИП — истинно положительный результат (цитологический диагноз злокачественных изменений подтвержден при гистологическом исследовании), ЛО — ложноотрицательный результат (цитологический диагноз доброкачественного процесса оказался при гистологическом исследовании злокачественным), ЛП — ложноположительный результат (цитологический диагноз злокачественного процесса при гистологическом исследовании оказался доброкачественным).

Результаты и обсуждения

Были проанализированы и сопоставлены данные гистологического исследования с ре-

зультатами ТАБ у 305 человек. Злокачественная опухоль была обнаружена у 266 человек. Папиллярный рак обнаружен у 257 больных, медуллярная карцинома и фолликулярный рак — у 4 и 5 обследованных соответственно. У 29 больных диагноз злокачественной опухоли ЩЖ при гистологическом исследовании не подтвержден, у 10 из них выявлен узловой зоб, у 19 — фолликулярная аденома. Злокачественные опухоли при гистологическом исследовании доброкачественных по данным ТАБ узлов ЩЖ обнаружены у 10 человек.

Таким образом, число ложноположительных результатов при диагностике рака ЩЖ состави-

ло 29 случаев, число ложноотрицательных результатов — 10 случаев. Чувствительность ТАБ в диагностике рака составила 96,3%, прогностическое значение в отношении наличия рака — 90,2%. По данным отечественной и зарубежной литературы, чувствительность аспирационной цитологии составляет 57–98%. Е. А. Валдина на основании 10-летнего опыта использования пункционной биопсии при злокачественных опухолях щитовидной железы отмечает совпадение цитологических и морфологических заключений в 78,2% случаев [5].

Наибольшее количество случаев рака мы выявили в возрасте от 41 до 53 лет (рисунок 1).

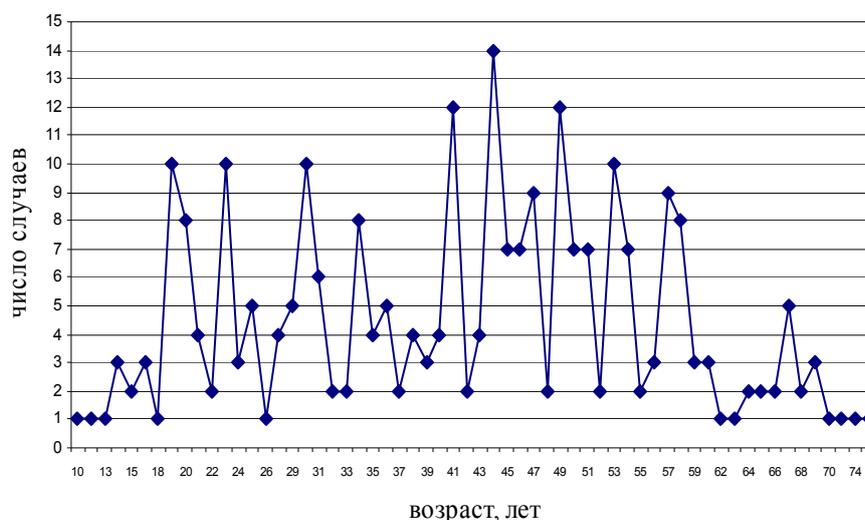


Рисунок 1 — Число случаев рака щитовидной железы у людей различных возрастов

Средний возраст обследованных больных раком щитовидной железы составил $42,4 \pm 2,39$. Случаи рака ЩЖ диагностировались в возрастном диапазоне от 10 до 76 лет.

По данным наших клинических наблюдений, очаг чаще всего имел сниженную эхоген-

ность (56,8%), неоднородную структуру (63,1%), кальцинаты лоцировались в 21,8% случаев, гипоэхогенный ободок отсутствовал у 76,3 % лиц. Ультразвуковые характеристики узловых образований в щитовидной железе представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Ультразвуковые характеристики узлов щитовидной железы у обследованных 266 пациентах, прооперированных по поводу злокачественных опухолей

Ультразвуковые признаки	Частота встречаемости ультразвукового признака
Эхогенность: • гипоэхогенный • смешанной эхогенности • изоэхогенный	151 чел. (56,8%) 64 чел. (24,0%) 51 чел. (19,2%)
Контур: • четкие • нечеткие	154 чел. (57,9%) 112 чел. (42,1%)
Структура: • однородная • неоднородная: а) за счет кальцинатов б) за счет кистозной дегенерации в) за счет неравномерного распределения эхосигнала	96 чел. (36,1%) 170 чел. (63,1%) 37 чел. (21,8%) 47 чел. (27,6%) 86 чел. (50,6%)
Гипоэхогенный ободок • отсутствовал • присутствовал	203 чел. (76,3%) 63 чел. (23,7%)

В большинстве случаев локализация пунктируемых нами образований у лиц женского пола — в правой доле (49%), мужского — в левой (45,3%) (рисунок 2).

У женщин в большинстве случаев — 35,9% размеры пунктируемых образований составили более 15 мм, у мужчин в 41% случаев размеры составили от 5 до 10 мм (рисунок 3).

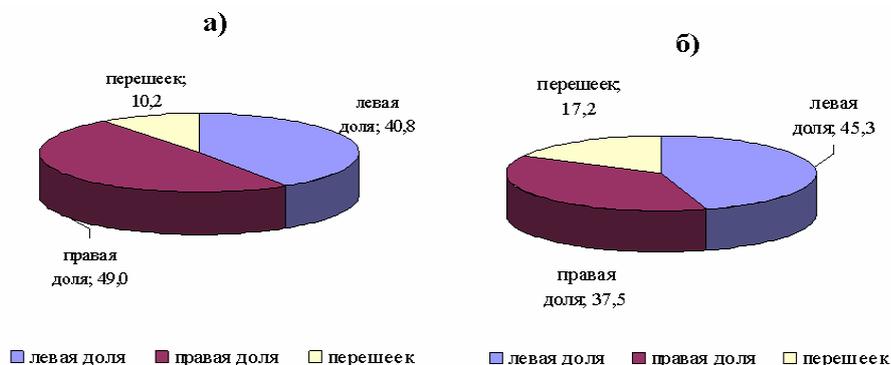


Рисунок 2 — Локализация пунктируемых нами образований среди лиц а) женского, б) мужского пола, %

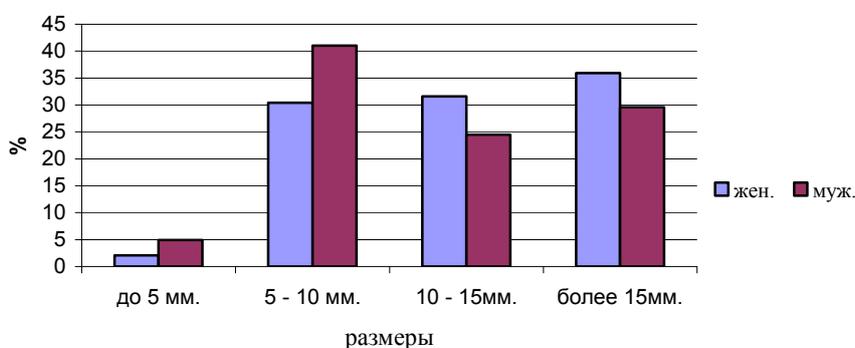


Рисунок 3 — Размеры пунктируемых образований среди лиц мужского и женского пола, %

Выводы

1. ТАБ является надежным методом диагностики узловых образований щитовидной железы (чувствительность ТАБ в диагностике рака составила 96,3%, прогностическое значение в отношении наличия рака — 90,2%).

2. При выявлении очаговых изменений в паренхиме ЩЖ необходимо проводить ТАБ под контролем ультразвука с последующим цитологическим исследованием пунктата.

3. Наибольшее количество рака продолжает диагностироваться в молодом и среднем возрасте.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Radiaton and Thyroid Cancer / E. Demidchik [et al.]. — Singapore – New Jersey – London – Hong Kong, 1998.
2. Passler, C. [et al.] // Wien Klin Wschr. — 1999 — Bd 111, № 6. — P. 240–245.
3. Медицинская реабилитация детей с карциномой щитовидной железы: метод. рекомендации / В. М. Дрозд [и др.]. — Мн., 1998. — 23 с.
4. Бронштейн, М. Э. Рак щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. — 1997. — № 6. — С. 33–37.
5. Гринева, Е. Н. Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике узловых образований щитовидной железы / Е. Н. Гринева, Т. В. Малахова, Е. В. Горюшкина // Проблемы эндокринологии. — 2005. — N 1. — С. 10–15.

Поступила 21.05.2008

УДК 616.441 – 006.55 – 089.8

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

В. В. Аничкин¹, Т. В. Гугешавили¹, А. М. Шестерня², Е. М. Самбук²

¹Гомельский государственный медицинский университет

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

Объектом исследования являлись 8 пациентов с первичным гиперпаратиреозом (1 мужчина, 7 женщин), проживающих на загрязненных радионуклидами территориях Гомельской и Могилевской областей за период с 2003 по 2008 годы.

У всех обнаружена непроходящая значительная гиперкальциемия, опухолевое образование (светлоклеточная аденома) одной паращитовидной железы, клинические проявления первичного гиперпаратиреоза. Больным выполнена паратиреоидэктомия, удаление аденомы паращитовидной железы. Отмечена нормализация лабораторных показателей и обратное развитие клинических проявлений в течение 3 и 30 суток соответственно.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, диагностика, хирургическое лечение.

SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

V. V. Anichkin¹, T. V. Gugeshashvili¹, A. M. Shesternya², E. M. Cambuk²

¹Gomel State Medical University

²Republic's Scientifically-practical Centre of Radiation medicine and Ecology of human being, Gomel

As the object of an investigation there were 8 patients (1 man, 8 women) with primary hyperparathyroidism which were the residents of Gomel's and Mogilev's regions contaminated by radioactive nuclides for the period from 2003 to 2008.

The all patients had the considerable hypercalcemia obstruction, tumor mass (lightcell adenoma) of one parathyroid gland, clinical presentations of primary hyperparathyroidism. For the patients made the parathyroidectomy, surgical removal of parathyroid gland adenoma. It was marked off the normalization of laboratory indices and the opposite development of clinical presentations during 3 and 30 days accordingly.

Key words: primary hyperparathyroidism, diagnostics, surgical treatment.

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — заболевание, обусловленное развитием аденомы, первичной гиперплазии, реже — рака одной или нескольких паращитовидных желез (ПЩЖ), функция которых характеризуется повышенной продукцией и секрецией паратиреоидного гормона ПТГ, а также уменьшением зависимости от регулирующего влияния внеклеточного кальция, что сопровождается клиническим синдромом с характерными симптомами и признаками, обусловленными повышением продукции паратиреоидного гормона паращитовидными железами, ПТГ-индуцированной костной резорбцией и гиперкальциемией [1, 10].

Заболеваемость ПГПТ, оцененная по результатам скрининговых исследований больших групп стационарных больных и населения, колеблется, по разным данным, от 25 до 89,6 новых случаев на 100 тыс. населения в год. Распространенность ПГПТ составляет 1/1000; женщины болеют в 2–3 раза чаще мужчин [2, 3]. Заболеваемость увеличивается с возрастом, женщины в постменопаузальном периоде страдают ПГПТ в 5 раз чаще, чем в общей популяции [7]. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ПГПТ, некогда считавшийся исключительно редким заболеванием, является достаточной распространенной патологией [2]. Анализ наших клинических наблюдений и данных других исследователей показал, что причина ПГПТ не известна. Однако последние исследования [12] отмечают роль генетических мутаций, ведущих к инактивации генов — опухолевых супрессоров

или повреждению генов, кодирующих рецепторы, чувствительные к кальцию, что в обоих случаях может приводить как к аденоме, так и к гиперплазии околощитовидных желез [4]. У большинства пациентов с гиперпаратиреозом (85%) встречается одиночная аденома, у 5% — множественные аденомы, у 10% — гиперплазия четырех околощитовидных желез и менее чем у 1% — карцинома околощитовидной железы. В норме масса одной околощитовидной железы составляет менее 50 мг. Средний вес аденом околощитовидной железы — 0,5–5 г; однако может составлять и более 25 г. Самая большая известная опухоль весила 120 г [5, 6].

Существуют три типа ПГПТ: первичный, вторичный и третичный. Первичный ПГПТ — идиопатическое состояние, являющееся результатом избыточной секреции ПТГ у пациентов с одиночной аденомой (85%), множественными аденомами (5%), гиперплазией околощитовидных желез (10%) и карциномой околощитовидных желез (1%), уровень кальция высокий, а ПТГ неадекватно нормальный или высокий.

Вторичный ПГПТ обусловлен высокой секрецией ПТГ и является ответом на низкий уровень кальция, гиперфосфатемии, которые имеют место при почечной недостаточности, — наиболее частой причиной вторичного ПГПТ. Другие причины гипокальциемии — высокая экскреция кальция почками, малабсорбция пищевого кальция, дефицит витамина D, — вызывают гиперплазию околощитовидных желез. Длительная гипокальциемия может обусловить развитие автономной продукции ПТГ и гиперкальциемии, спонтанный переход от низкого или

нормального уровня кальция к высокому указывает на переход вторичного в третичный ГПТ, при котором уровень ПТГ обычно превышает нормальный в 10–20 раз. Изредка у пациентов с вторичным ГПТ встречается гиперкальциемия, возникающая при трансплантации почки пациентам, ранее имевшим гипокальциемию. Со временем происходит инволюция околощитовидных желез, и уровень кальция возвращается к норме у пациентов с вторичным ГПТ после трансплантации почки. Если повышенные кальций и ПТГ не нормализуются спонтанно или на фоне терапии кальцитриолом, значит у пациента имеет место третичный ГПТ, для лечения которого требуется резекция не менее 3,5 околощитовидных желез [1, 12].

Наиболее важными признаками и симптомами тяжелой и средней тяжести ПГПТ являются неврологические (сонливость, ступор, кома, психические расстройства, психозы), гастроинтестинальные (анорексия, тошнота, запоры, кислотно-пептические), почечные (полиурия, нефролитиаз), скелетно-мышечные (артралгии, миалгии, слабость) и сосудистые (гипертензия) заболевания [4, 6, 8]. Классическая фраза, описывающая характерные черты заболевания: «камни, кости, абдоминальные шумы, психические жалобы» [7]. Однако наиболее часто гиперкальциемия выявляется врачами случайно по биохимическим анализам при рутинном скрининге или заболеваниях, не связанных с ПГПТ. Гиперкальциемия обычно умеренная (12 ммоль/л), и более 80% пациентов не имеют специфических признаков и симптомов. Тщательный опрос может выявить небольшую слабость, утомляемость, периодически возникающие головные боли, иногда стертую симптоматику депрессии, анорексии, тошноты, рвоты, запоров, полиурии, полидипсии и болей в костях и суставах. Лечение пациентов с относительно асимптоматичным ПГПТ представляет сложную проблему, поскольку бедность симптоматики при возможности развития серьезных осложнений делает подходы к терапии одним из наиболее противоречивых вопросов в медицине [8, 9, 10].

Неинвазивными методами для определения локализации являются высокочастотный (7,5–10 МГц) ультразвук, сканирование с $^{99\text{Tc}}$ -технецием пертехнатом или $^{123\text{I}}$ -йодом ($^{123\text{I}}$) с таллием ($^{201\text{Tl}}$), сканирование с $^{99\text{Tc}}$ -технецием-сестамибом, компьютерная и магнитно-резонансная томография шеи, дигитальная субфракционная ангиография. В целом, чувствительность этих методов составляет в среднем 75% с частотой ложно положительных результатов 10–30%. Однако сканирование с $^{99\text{Tc}}$ -технецием-сес-

тамибом обеспечивает точность, чувствительность и специфичность более 90%, в связи с чем является методом выбора для предоперационного определения пораженной железы. Ультразвуковое сканирование, как правило, имеет дополнительное значение с целью выявления локализации ПТГ-секретирующей ткани. Инвазивные методы, включающие артериографию и селективный венозный забор, имеют показатель чувствительности выше 90% и низкую частоту ложно положительных результатов [1].

В связи с тем, что у большинства пациентов диагноз ставится рано, обычно рентгенологические признаки, характерные для ПГПТ, не выявляются, если анамнез заболевания длительный, развиваются классические рентгенологические признаки: субпериостальная костная резорбция по лучевой стороне средних и дистальных фаланг, дистальных краев ключиц; остеопороз костей черепа пестрая картина — «перец с солью» [9, 11].

Патогенетически обоснованным методом лечения, в наибольшей степени позволяющим: добиться стойкой нормокальциемии; ликвидировать основные системные поражения, вызванные гиперпаратиреозом; предупредить развитие опасных для жизни осложнений (патологические переломы костей); гиперкальциемический криз, почечную недостаточность; исключить возможность рецидива заболевания — является хирургическое удаление патологически измененных паращитовидных желез, источника повышенной секреции паратгормона [4, 11, 12].

Материалы и методы

В ходе выполнения работы использовали лучевую (рентгенографическую, ультразвуковую, компьютерную и магнитно-резонансную томографию) диагностику, радиоизотопные и лабораторные (анализы на кальций, хлориды, неорганические фосфаты, щелочную фосфатазу, иммунорадиометрически определяли уровень паратгормона) методы исследования, остеоденситометрию. У всех диагностирован первичный гиперпаратиреоз вследствие одиночной аденомы, по поводу которого им выполнена операция паратиреоидэктомия, удаление пораженной околощитовидной железы. В послеоперационном периоде отслеживали динамику изменений уровня паратгормона и кальция в крови.

Результаты и обсуждение

Обследованы 8 пациентов (7 женщин и 1 мужчина), проживающих на загрязненных радионуклидами территориях Гомельской и Могилевской областей, средний возраст составил 48,9 лет. При ультразвуковом исследовании у всех выявлено значительное одиночное увеличение паращитовидных желез (справа —

5, слева — 3), у пяти пациентов в среднем до 1,5 см в диаметре, у двух достигали больших размеров — 4,4 и 5 см соответственно. Рентгенологическое исследование у больных (2 человека) с длительным анамнезом заболевания обнаружило субкостальную костную резорбцию средних и дистальных фаланг пальцев кисти, дистальных отделов ключиц.

Компьютерная и ядерно-магнитно-резонансная томография позволили подтвердить наличие опухолевидного образования паращитовидной железы, уточнить локализацию и топографо-анатомические особенности расположения по отношению к щитовидной железе, трахее, пищеводу и сосудисто-нервному пучку, что явилось существенным критерием для коррекции плана хирургического вмешательства у 4 больных.

Радиоизотопное сканирование с ⁹⁹-технецием-сестамбием для предоперационного определения локализации опухоли и паратгормон-секретирующей ткани произведено у 4 больных. Во всех клинических случаях (8 пациентов) при лабораторных исследованиях наблюдали гиперкальциемию, повышение хлоридов, снижение неорганического фосфата, с индексом $Cl/PO_4 > 33$; повышение pH мочи ($< 6,0$) и активности щелочной фосфатазы.

Анализ наших клинических наблюдений и данных других исследователей показал, что при длительном анамнезе заболевания в диагностике ведущая роль принадлежит клинической картине, которую, по мнению И. И. Котовой, А. Н. Калинина (2006), можно классифицировать (таблица 1) следующим образом.

Таблица 1 — Симптомы, признаки и возможные причины гиперпаратиреоза (по И. И. Котовой, А. Н. Калинину (2006))

Симптомы и признаки	Возможная причина
Почечные: гиперкалиурия, нефролитиаз, нефрокальциноз, полиурия, полидипсия и почечная недостаточность	ПТГ стимулирует костную резорбцию, гиперкальциемию бикарбонатурию и фосфатурию, приводя к снижению канальцевой чувствительности к антидиуретическому гормону, полиурии, кристаллизации оксалатных и фосфатных солей, нефрокальцинозу и почечной недостаточности
Нервномышечные: слабость, миалгии	Длительная избыточная концентрация ПТГ достоверно вызывает прямую нейропатию с патологической скоростью проведения нервных импульсов, характерными нарушениями на электромиограмме и чертами миопатии при биопсии мышечной ткани
Неврологические и психиатрические: снижение памяти, депрессия, психозы, неврозы, спутанность сознания, сонливость, усталость и парестезии	ПТГ и кальций вызывают периферическую нейропатию с патологической скоростью проведения нервных импульсов, нарушения в центральной нервной системе с патологическими электроэнцефалографическими признаками
Скелетные: боли в костях, фиброзный остит, остеопороз и субпериостальная костная резорбция	ПТГ увеличивает костную резорбцию и ацидоз с последующим разрушением костей и потерей костной ткани кальция и фосфора
Желудочно-кишечные: боли в животе, тошнота, пептические язвы, запоры, панкреатит	Гиперкальциемия стимулирует секрецию гастрина, увеличивает выделения кальциево-фосфорных солей и их отложение в поджелудочной железе, вызывает обструкцию протока поджелудочной железы
Гипертензия	Гиперкальциемия вызывает вазоконстрикцию, а паратиреоидный гипертензивный фактор повышает артериальное давление
Артралгия, синовиты, артриты	При ГПТ увеличивается отложение кристаллов кальция (параартикулярная кальцификация), фосфата кальция (ложная подагра) и мочевой кислоты/уратов (подагра)
Лентовидная кератопатия	Отложения кальция фосфата по медиальному и лимбическому краям роговицы
Анемия	Причина неясна

По нашему мнению, ведущим диагностическим алгоритмом первичного гиперпаратиреоза является:

- проведение трех экспресс-анализов на кальций при лабораторном исследовании;
- нормальные показатели функции почек;

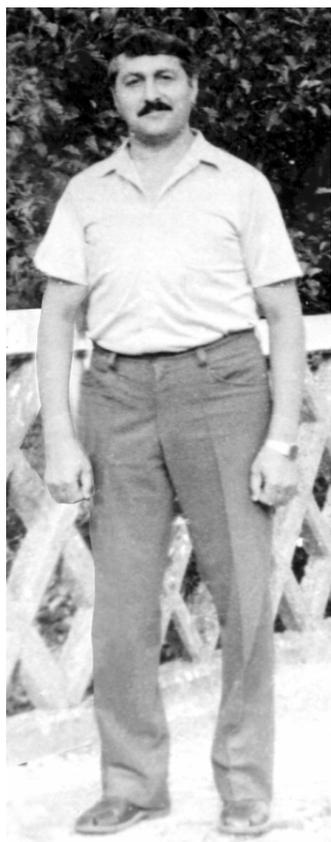
- повышение уровня показателей хлоридов;
- снижение неорганического фосфата (индекс $Cl/PO_4 > 33$);
- повышение активности щелочной фосфатазы и pH мочи ($< 6,0$)
- вышеописанные клинические проявления.

При лучевой диагностике:

- радиоизотопное сканирование с 99-технецием-сестамбием;
- рентгеновское, ультразвуковое исследование шеи, щитовидной железы;
- компьютерная и ядерно-магнитно-резонансная томография шеи, позволяющая определить точную топическую локализацию аденомы паращитовидных желез.

Истинность такой позиции подтверждают следующие клинические примеры.

Больной Ц., 49 лет, поступил в отделение эндокринной и реконструктивной хирургии ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» с жалобами на деформацию грудного отдела позвоночника, снижение роста. В течение последних 8 лет прогрессивно увеличивался грудной кифоз, достигнув 4 степени, что привело к глубокому нарушению функции внешнего дыхания, отмечает многократные патологические переломы костей голени и надколенника, уменьшение роста на 20 см, выраженные признаки системной остеодистрофии, уrolитиаз (рисунок 1.)



а)



б)



в)

а) до болезни; б); в) спустя 8 лет после заболевания первичным гиперпаратиреозом

Рисунок 1 — Внешний вид больного Ц., 49 лет

Послеоперационный период протекал гладко. Уровень кальция крови пациента быстро снижался и нормализовался в течение 3 суток. Клинические проявления регрессировали в течение двух месяцев. Больной выписан в удовлетворительном состоянии.

Выполнена левосторонняя паратиреоидэктомия, удаленная опухоль овоидной формы имела желто-коричневый цвет, мягко-эластическую консистенцию, соответствовала размерам, определенным лучевыми методами диагностики, гистологическая картина соответствовала светлоклеточной трабекулярной аденоме паращитовидной железы (рисунок 2).

В ткани опухоли определялись клетки со слабым гиперхроматозом ядер, светлой цитоплазмой, трабекулярным расположением главных клеток, отдельные фолликулоподобные структуры.

Пациентка К., 46 лет, поступила с жалобами на выраженную слабость, боли в конечностях, потливость, головокружение, анорексию, тошноту, рвоту в течение 4 месяцев. Обследована общеклинически, лабораторно, эхо- и рентгенологически. Выявлено превышение: содержания общего и ионизированного кальция крови — в 1,5 раза, активности ЩФ — в 1,7 раза. Эхографически у нижнего полюса правой доли щитовидной железы неоднород-

ное изоэхогенное образование размером 1,8 × 2,1 × 4,2 см, с перетяжками и участками повышенной эхогенности. Выполнена тонкоигольная пункционно-аспирационная биопсия образования, при цитологическом исследовании опухоли найдены группы паратиреоцитов, рентгенологически определен остеопороз костей скелета, остеоденситометрия показала вымывание костьсодержащего кальция в кровь пациентов.

Диагностирован первичный гиперпаратиреоз, метаболическая форма. Аденома паращитовидной железы справа. Больная оперирована, произведена паратиреоидэктомия справа. Ново-

образование достигало в максимальном размере 5 см, имело типичный внешний вид светлоклеточной солидной аденомы, что подтверждалось гистологическим исследованием (рисунок 3).

В ткани опухоли определялись лежащие пластами клетки со слабым гиперхроматозом ядер, светлой пенистой цитоплазмой, многочисленными кровеносными сосудами.

В послеоперационном периоде уровень кальция крови прогрессивно уменьшался и на 3 сутки нормализовался. Клинические проявления болезни постепенно в течение месяца подверглись обратному развитию, больная выписана в удовлетворительном состоянии.

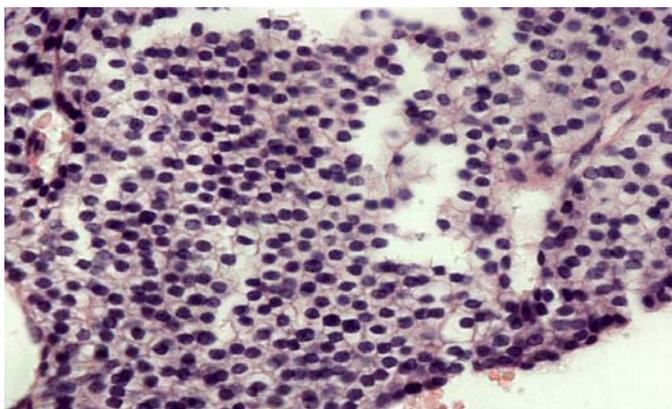


Рисунок 2 — Светлоклеточная трабекулярная аденома паращитовидной железы
Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: 200[×]

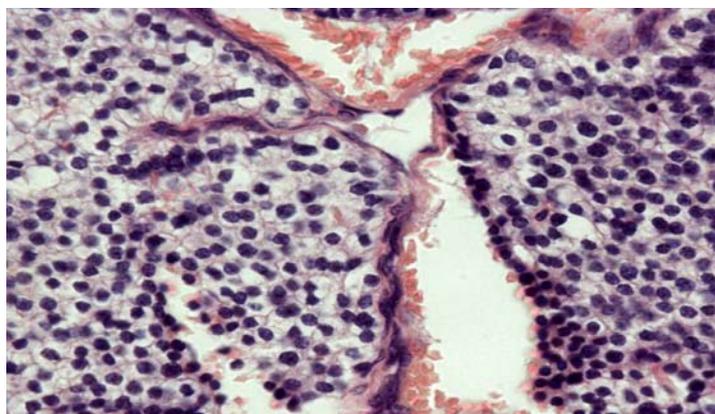


Рисунок 3 — Светлоклеточная солидная аденома паращитовидной железы
Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: 200[×]

Хирургическая операция при первичном гиперпаратиреозе включает: разрез по Кохеру, обнажение щитовидной железы для тщательной ревизии последней и всех паращитовидных желез справа и слева.

Собственно первичная паратиреоидэктомия не сопровождается техническими трудностями и интраоперационными осложнениями, но повторное оперативное вмешательство на паращитовидных железах требует четкого предоперационного установления локализации патологического образования. В 95% случаях (по

нашему исследованию у 6 пациентов) оперирующие хирурги могут удалить аденому паращитовидной железы без радиоизотопной локализации образования. Однако по данным литературы, в 5–10% аденом паращитовидных желез (по нашим данным у 2 пациентов) имелась атипичная локализация опухоли, которая требует дополнительной предоперационной топической диагностики (ультразвуковой локации, компьютерной и ядерно-магнитно-резонансной томографии). Удаление аденомы паращитовидной железы при первичном гиперпаратиреозе при-

водит к нормализации минерального обмена, abortивному течению клинических проявлений (при недлительных сроках заболевания, по нашим данным до 3 суток — у 6 пациентов) и развитию клиники до одного месяца (2 пациента) с длительными до 8 лет сроками заболевания.

Постоянная гиперкальцеимия в сочетании с повышенным уровнем паратгормона и данными лучевых методов диагностики позволяет поставить диагноз первичного гиперпаратиреоза. Для раннего установления диагноза, по нашему мнению, необходимо дополнить перечень обследования больных, находящихся на диспансерном учете, проживающих на загрязненных территориях республики, скрининговыми лабораторными исследованиями уровня кальция в крови.

Вышеописанные клинические случаи, где показаны, к каким серьезным осложнениям может привести гиперпаратиреоз, подтверждает необходимость своевременного выявления этой патологии и хирургического лечения.

Заключение

Первичный гиперпаратиреоз — тяжелое эндокринное заболевание, обусловленное в наших случаях аденомой паращитовидных желез, требующее хирургического лечения: выполнение паратиреоидэктомии у всех 8 пациентов привело к восстановлению здоровья и нормализации показателей. Диагноз первичного гиперпаратиреоза устанавливается при наличии клинических проявлений, лабораторных признаков (гиперкальцеимии) и лучевых методов диагностики. Радикальное оперативное лечение обеспечивает нормализацию лабораторных показателей, обратное развитие клинических проявлений в течение 3 и 30 суток соответственно. Для выявления первичного гиперпаратиреоза следует дополнить перечень об-

следования лиц, находящихся на диспансерном учете, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях республики, скрининговыми лабораторными исследованиями уровня кальция в крови.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Котова, И. И. «Гиперпаратиреоз» Национальный Интернет-портал Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Нац. Центр правовой информ. Респ. Беларусь / И. И. Котова, А. Н. Калинин. — Мн., 2005. — Режим доступа: <http://www.pravo.by>. — Дата доступа: 25.01.2006
2. Melton LJ 3rd — The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America // *J Bone Miner Res.* — 2002. — № 17. — P. 12–17
3. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century / J. P. Bilezikian [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 5353–5361.
4. Clinical management of primary hyperparathyroidism and thresholds for surgical referral: a national study examining concordance between practice patterns and consensus panel recommendations / P. J. Mahadevia [et al.] // *Endocr Pract.* — 2003. — № 9. — P. 494–503.
5. Profile of a clinical practice: Thresholds for surgery and surgical outcomes for patients with primary hyperparathyroidism: a national survey of endocrine surgeons / J. A. Sosa [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 2658–2665.
6. Unique clinical characteristics of primary hyperparathyroidism in India / S. K. Mishra [et al.] // *Br J Surg.* — 2001. — Vol. 88. — P. 708–714.
7. McDermott, M. T. Effects of mild asymptomatic primary hyperparathyroidism on bone mass in women with and without estrogen replacement therapy / M. T. McDermott, J. J. Perloff, G. S. Kidd // *J Bone Miner Res.* — 1994. — № 9. — P. 509–514.
8. Jorde, R. Bone mineral density and blood pressure in patients with asymptomatic hyperparathyroidism. The Tromso Study / R. Jorde, J. Sundsfjord // *J Intern Med.* — 2000. — Vol. 247. — P. 325–330.
9. Accelerated bone loss in post-menopausal women with mild primary hyperparathyroidism / A. B. Grey [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* — 1996. — Vol. 44. — P. 697–702.
10. P. Steiniche T, Brixen K, Hessov I, Melsen F, Heickendorff L, Mosekilde L — Primary hyperparathyroidism: short-term changes in bone remodeling and bone mineral density following parathyroidectomy / P. Christiansen [et al.] // *Bone.* — 1999. — Vol. 25. — P. 237–244.
11. Longitudinal changes in bone density in hyperparathyroidism / G. E. Fuliehan [et al.] // *J Clin Densitom.* — 1999. — № 2. — P. 153–162.
12. Positive effect of parathyroidectomy on bone mineral density in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism / E. Hagstrom [et al.] // *J Intern Med.* — 2006. — Vol. 259. — P. 191–198.

Поступила 30.06.2008

УДК 616-007.431-089.8-071

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛОГЕРНИОПЛАСТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ С ПРИМЕНЕНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

А. К. Мелоян¹, В. Б. Богданович²

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

²Гомельский государственный медицинский университет

Работа основана на изучении и анализе непосредственных результатов хирургического лечения 117 больных с послеоперационными вентральными грыжами, которым проведена аллогерниопластика методом on lay. Изучена структура ранних специфических послеоперационных осложнений и проведен сравнительный их анализ от способа диссекции тканей. Результаты исследования показали, что при использовании ультразвукового метода диссекции количество осложнений в 3,4 раза меньше по сравнению с классическим методом с использованием ВЧ-коагулятора. При этом такие осложнения, как гематомы, ишемический некроз кожи и

подкожной клетчатки, а также инфильтраты (у больных с первичными вентральными грыжами) не встречались, что свидетельствует о надежном гемостатическом эффекте ультразвукового генератора, «атравматической» диссекции тканей и положительном латеральном его воздействии на окружающие ткани.

Ключевые слова: послеоперационная вентральная грыжа, аллогерниопластика, ультразвуковой скальпель, ВЧ-коагулятор, специфические осложнения.

DIRECT RESULTS OF ALLOHERNIOPLASTY POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS WITH USING OF CURRENT TECHNOLOGY

A. K. Meloyan¹, V. B. Bogdanovich²

¹Republic's Scientifically-practical Centre of Radiation medicine and Ecology of human being, Gomel

²Gomel State Medical University

The work is based on study and analysis the direct results of surgical treatment 117 patients with postoperative ventral hernias to whom have been made allohernioplasty by the on lay method. The structure of early specific postoperative complications have been studied and their comparative analysis of tissue dissection method have been led. The investigation results showed that by using a method of ultrasonic dissection the amount of the complications was in 3,4 times less in comparison with the classic method of using a high-frequency coagulator. Moreover such complications as haematoma, ischemic necrosis of skin and subcutaneous cellular tissue but also infiltrations (in patients with primary ventral hernias) there were not met that was evidence of reliable hemostatic effect of the ultrasonic generator, «atraumatic» tissue dissection and positive literal it's influence upon the surrounding tissues.

Key words: postoperative ventral hernia, allohernioplasty, ultrasonic scalpel, high-frequency coagulator, specific complications.

Введение

Нельзя не вспомнить замечательные слова С. П. Федорова, сказанные на XVIII съезде российских хирургов в 1926 году, но не потерявшие актуальности и до сегодняшнего дня: «У нас считается, что грыжесечение есть операция легкая... На самом деле эта операция вовсе не простая с точки зрения правильного и хорошего исполнения».

Актуальность проблемы лечения послеоперационных вентральных грыж (ПВГ) обусловлена большим количеством рецидивов, которые встречаются в 10–60% [6, 9, 14, 15], а по данным некоторых авторов — в 85% наблюдений [3].

К настоящему времени предложено около 200 вариантов операции устранения вентральных грыж. Казалось бы, отработана в деталях техника герниопластики, однако число рецидивов заболевания остается высоким. Так, по данным большинства авторов, возврат заболевания наблюдается у 10% оперированных больных при использовании так называемых натяжных способов пластики брюшной стенки местными тканями [7, 8].

Эндопротезирование брюшной стенки у больных с вентральными грыжами позволяет улучшить результаты лечения, восстановить качество жизни больных [11].

Одним из вариантов аллогерниопластики является расположение протеза в подкожной клетчатке — метод on lay [16]. При этом варианте производится пластика грыжевых ворот и поверх линии швов укладывается сетка. Для

этого подкожная клетчатка дополнительно отсекается на 5–6 см в каждую сторону, а протез подшивается к апоневрозу [17]. По данным Краснова О. А., применение технологии on lay позволило снизить вероятность развития рецидивных грыж с 28,6 до 6,5%. Особенностью аллогерниопластики с наапоневротическим размещением протеза является необходимость широкой отслойки подкожной жировой клетчатки с кожей от апоневроза. Это приводит к пересечению кровеносных и лимфатических сосудов, а следовательно, к длительной экссудации из раны, формированию сером, инфильтратов, гематом и краевых некрозов кожи и подкожной клетчатки. Общее количество специфических осложнений после on lay пластики в раннем послеоперационном периоде составляет от 12,5 до 41%. Непосредственные результаты лечения больных по on lay технологии показали, что серомы имеют место в 3,2–37%, инфильтраты в 1–6,9%, гематомы в 2–7,2%, некрозы кожи и подкожной клетчатки в 1,1–4% [1, 2, 4, 5, 10, 12, 13].

Цель исследования: улучшение непосредственных результатов хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж за счет снижения количества ранних специфических послеоперационных осложнений.

Материалы и методы

Работа основана на изучении и анализе непосредственных результатов хирургического

лечения 117 больных послеоперационными вентральными грыжами. Клиническая работа выполнена в условиях отделения эндокринной и реконструктивной хирургии Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека с 2004 по 2008 год.

Из 117 оперированных больных мужчин было 22 (18,8%), женщин 95 (81,2%). Возрастной диапазон всех пациентов колебался от 26 до 75 лет, средний возраст составил $55,2 \pm 10,7$ лет.

У больных с послеоперационными грыжами довольно часто встречались сопутствующие заболевания — у 106 (90,6%), которые создавали неблагоприятные условия для проведения операции. Выявление и коррекция сопутствующей патологии является важнейшей задачей дооперационного периода, особенно у больных с большими и гигантскими грыжами. У 86 (73,5%) пациентов наблюдали сочетание нескольких сопутствующих заболеваний. Наиболее частыми среди них были: сердечно-сосудистая патология, нарушения обмена веществ и эндокринная патология. По сопутст-

вующим заболеваниям все пациенты были распределены следующим образом: 88 (75,2%) пациентов страдали сердечно-сосудистой патологией (ИБС, артериальная гипертензия с недостаточностью кровообращения 0–1), 90 (76,9%) пациентов — ожирением 1–3 степени и 18 (15,4%) пациентов — сахарным диабетом 1–2 типа.

Для выделения подкожной клетчатки от апоневроза (с целью создания площадки для полипропиленовой сетки) было использовано два метода диссекции: с использованием ультразвукового (УЗ) гармонического скальпеля Harmonic (Ultracision, Ethicon, США) и классический метод — с использованием высокочастотного (ВЧ) коагулятора Force EZ (Valleylab, Auto Suture, США) и Maxium (Martin, Gimmi, Германия). По способу диссекции подкожной жировой клетчатки от апоневроза все больные были разделены на две группы: основная (с использованием УЗ-скальпеля) и контрольная (с использованием ВЧ-коагулятора).

В таблице 1 представлено распределение больных согласно классификации Chevrel J. P. и Rath A. M. (SWR classification) [18].

Таблица 1 — Распределение больных по локализации грыжевых дефектов, их ширине и частоте рецидивов

Исследуемый признак	Основная группа	Контрольная группа	P
L/M	7/60	9/41	0,97
W ₁ /W ₂ /W ₃ /W ₄	9/30/22/6	7/20/18/5	0,77
R ₀ /R _n	46/21	34/16	0,95

Примечание. L — боковые ПБГ; M — срединные ПБГ; R₀ — первичная ПБГ; R_n — рецидивная ПБГ; W₁ — ширина дефекта до 5 см; W₂ — ширина дефекта от 5 до 10 см; W₃ — ширина дефекта от 10 до 15 см; W₄ — ширина дефекта более 15 см.

Основную группу составили 67 пациентов, которым диссекция подкожной клетчатки проведена ультразвуковым методом в режиме одновременного резания и коагуляции. Мужчин было 12 (17,9%), женщин — 55 (82,1%). До 40 лет было 9 (14,7%) пациентов, от 41 до 50 лет — 12 (14,7%), от 51 до 60 — 25 (43,9%), старше 60 лет — 21 (26,8%). Средний возраст составил $54,8 \pm 10,8$ года. По размерам грыж больные были представлены следующим образом: грыжи малых размеров были у 9 (13,4%) пациентов, средних — у 30 (44,8%), больших — у 22 (32,9%), гигантские — у 6 (8,9%).

Контрольную группу составили 50 пациентов, диссекция подкожной жировой клетчатки которым проведена классическим методом с использованием ВЧ-коагулятора (для диссекции и коагуляции) фирмы Valleylab или Martin. Мужчин было 10 (20,0%), женщин — 40 (80,0%). До 40 лет было 4 (8,0%) пациента,

от 41 до 50 лет — 13 (26,0%), от 51 до 60 — 14 (28,0%), старше 60 лет — 19 (38,0%). Средний возраст составил $55,6 \pm 10,6$ года. По размерам грыж больные были распределены следующим образом: грыжи малых размеров были у 7 (14%), средних — у 20 (40%), больших — у 18 (36%), гигантские — у 5 (10%).

В основной группе по индексу массы тела (ИМТ) больные распределились следующим образом: 16 (23,9%) пациентов имели ИМТ менее $29,9 \text{ м}^2/\text{кг}$, у 41 (76,1%) — ИМТ превышал $30,0 \text{ м}^2/\text{кг}$. В контрольной группе у 11 (22,0%) ИМТ составил менее $29,9 \text{ м}^2/\text{кг}$, у 39 (88,0%) — превышал $30,0 \text{ м}^2/\text{кг}$.

Основная и контрольная группа были сопоставимы по полу, возрасту, размеру грыжи, количеству рецидивов, наличию сопутствующих заболеваний.

В качестве аллотрансплантата при герниопластике в основной и контрольной группах

применялась полипропиленовая сетка Surgipro mesh фирмы Auto Suture (США).

При грыжах малых, средних и больших размеров всем больным проводили комбинированную пластику: грыжевое отверстие ушивалось край в край непрерывным нерасасывающимся швом и сверху укреплялось полипропиленовой сеткой. При гигантских грыжах выполняли ненатяжную герниопластику (без ушивания грыжевого отверстия) или в сочетании с методом разобщения анатомических структур по Ramirez. Послеоперационную рану дренировали с помощью устройства для активного дренирования раны (по Редону). Перед удалением дренажных трубок и в день выписки больным проводилось УЗИ послеоперационной раны на аппарате эксперт класса Voluson 730. В раннем послеоперационном периоде и в течение 1 месяца с момента операции все больные носили эластические бандажи.

Для оценки клинической эффективности использовали показатель NNT (number needed

to treat, англ.; число больных которых надо пролечить, рус.).

Результаты исследований обработаны с применением пакета прикладных программ «Statistica» 6.0 (StatSoft, USA), с использованием данных параметрической и непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение

Из оперированных нами больных у 6 пациентов (5,1%) основной группы и у 20 пациентов (17,1%) группы контроля в ближайшем послеоперационном периоде возникли ранние специфические послеоперационные осложнения, такие как серома, инфильтрат, гематома, ишемический некроз подкожной жировой клетчатки.

При анализе возникших осложнений было установлено, что по общему количеству и виду осложнений группы статистически значимо различаются ($p = 0,004$ и $0,003$ соответственно). Структура встретившихся в нашем исследовании осложнений представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение пациентов по общему количеству и виду осложнений

Характер осложнений	Основная группа (n = 67)		Контрольная группа (n = 50)		Всего, абс. (%)
	ПВГ*	ПРВГ**	ПВГ	ПРВГ	
Серома	3 (2,56%)	1 (0,85%)	8 (6,84%)	4 (3,42%)	16 (13,67%)
Инфильтрат	—	2 (1,71%)	4 (3,42%)	—	6 (5,13%)
Некроз подкожной клетчатки	—	—	—	1 (0,85%)	1 (0,85%)
Гематома	—	—	2 (1,71%)	1 (0,85%)	3 (2,56%)
Всего:	3 (2,56%)	3 (2,56%)	14 (11,96%)	6 (5,13%)	26 (22,22%)

* — послеоперационная вентральная грыжа; ** — послеоперационная рецидивная вентральная грыжа

В основной группе у больных с первичными послеоперационными грыжами в структуре осложнений встречались лишь 3 (2,56%) серомы, а у больных с рецидивными грыжами наблюдались 1 (0,85%) серома и 2 (1,71%) инфильтрата. Такие осложнения, как гематома и некроз не встречались.

В контрольной группе у больных с первичными грыжами наблюдались 8 (6,84%) сером, 4 (3,42%) инфильтрата и 2 (1,71%) гематомы. В группе больных с рецидивными грыжами наблюдались 4 (3,42%) серомы, 1 (0,85%) ишемический некроз подкожной клетчатки и 1 (0,85%) гематома.

У 3 (2,56%) пациентов основной группы с рецидивными послеоперационными вентральными грыжами, как было сказано выше, в раннем послеоперационном периоде развились осложнения ($p = 0,015$): у 2 пациентов инфильтраты и у 1 — серома ($p = 0,016$). Послеоперационный инфильтрат диагностирован у пациентки с рецидивной грыжей и ИМТ — $47,2 \text{ м}^2/\text{кг}$, оперированной в третий раз. Остальные 2 боль-

ных с ИМТ — $41,7 \text{ м}^2/\text{кг}$ и $35,1 \text{ м}^2/\text{кг}$ — оперировались во второй раз и у них развились серома и инфильтрат соответственно. В обоих случаях с инфильтратами больные пролечены консервативно и выписаны в удовлетворительном состоянии. Серома была выявлена на основании жалоб и местного статуса: появление незначительных болей в средней трети послеоперационной области на 9 сутки, при пальпации определяется инфильтрат диаметром около 5 см, по центру флюктуация. В условиях чистой перевязочной произведена пункция и эвакуирована серозно-геморрагическая жидкость объемом около 40 мл. Осмотрена через месяц после выписки: послеоперационный период протекал без особенностей, выделений с раны не было, на УЗИ свободной и осумкованной жидкости нет.

Одним из наиболее частых осложнений аллогерниопластики является серома, хотя это осложнение специфично для герниорафий вообще. С целью профилактики и успешной борьбы с серомами мы в обязательном порядке производили дренирование пространства меж-

ду подкожной жировой клетчаткой и имплантированным эндопротезом (остаточной полости) устройством для активного дренирования раны — система Редона. Длительность дренирования в основной группе составила $5,5 \pm 0,3$ дней, в контрольной группе — $4,8 \pm 0,5$ дней. Осложнений, связанных с дренированием, мы не наблюдали. Наоборот, дренирование области операции обеспечивало эвакуацию скопившейся жидкости и тем самым создавало благоприятные условия для интеграции эндопротеза в брюшную стенку и слипания большей части мобилизованных поверхностей раны. Дренажи удаляли при объеме отделяемого менее 30 мл. Перед выпиской всем больным делали УЗИ послеоперационной области. При наличии свободной жидкости больше 10 мл ее пункционно аспирировали. При наличии свободной жидкости менее 10 мл выписывали на амбулаторное лечение с рекомендацией о по-

вторном осмотре через 1 месяц. Таких больных было всего 8. При повторном осмотре через 1 месяц у 7 пациентов на УЗИ свободной жидкости не выявлено и ранний послеоперационный период протекал без осложнений. У 1 пациентки, которая была оперирована 7 раз по поводу послеоперационной рецидивной вентральной грыжи, на УЗИ выявлено около 60 мл жидкости, которая была пункционно аспирирована. При повторном осмотре через 2 недели свободной жидкости не выявлено.

При анализе причин возникновения сером мы не установили связи с размерами грыжевых ворот и площадью имплантированного сетчатого эндопротеза. Оказалось, что возникновения сером связано со способом диссекции подкожной жировой клетчатки от апоневроза. Результаты, полученные при распределении больных по наличию (N+) или отсутствию (N-) сером в зависимости от способа диссекции, представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Распределение больных по наличию (N+) или отсутствию (N-) сером в зависимости от способа диссекции

Группа	N-	N+	Всего	χ^2 (таблицы 2×2)
Основная (УЗ-скальпель)	63 (94,0%)	4 (6,0%)	67 (100%)	$\chi^2 = 7,88$ (p = 0,005)
Контрольная (ВЧ-коагулятор)	38 (76,0%)	12 (24,0%)	50 (100%)	

В основной группе пациентов отсутствие свободной жидкости — серомы (N-) наблюдалась в 63 случаях (94,0%), наличие серомы (N+) — в 4 случаях (6,0%). В контрольной группе пациентов серомы после аллогерниопластики отсутствовали (N-) в 38 случаях (76,0%), встречались (N+) — в 12 случаях (24,0%).

При составлении таблиц частот 2×2 в статистике χ^2 получены статистически значимые различия сравниваемых групп по наличию или отсутствию сером (p = 0,005).

Инфильтрат развился в 2 (1,71%) случаях в основной группе, при этом осложнение было в группе у больных с рецидивными грыжами; в контрольной группе инфильтрат выявлен в 4 (3,42%) случаях, все осложнения были в группе с первичными послеоперационными грыжами. У всех больных с инфильтратами патологический процесс был разрешен в ранней стадии. Результаты, полученные при распределении больных по наличию (N+) или отсутствию (N-) инфильтрата в зависимости от способа диссекции, представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Распределение больных по наличию (N+) или отсутствию (N-) инфильтрата в зависимости от способа диссекции

Группы	N-	N+	Всего	χ^2 (таблицы 2×2)
Основная (УЗ-скальпель)	65 (97,0%)	2 (3,0%)	67 (100%)	$\chi^2 = 1,48$ (p = 0,22)
Контрольная (ВЧ-коагулятор)	46 (92,0%)	4 (8,0%)	50 (100%)	

В основной группе пациентов инфильтраты отсутствовали (N-) в 65 случаях (97,0%), выявлен инфильтрат (N+) в 2 случаях (3,0%). В контрольной группе пациентов инфильтраты после аллогерниопластики (N+) встречались в 4 случаях (8,0%), отсутствовали (N-) — в 46 случаях (92,0%).

При составлении таблиц частот 2×2 в статистике χ^2 не получены статистически значимые различия сравниваемых групп по наличию или отсутствию инфильтратов (p = 0,22).

В одном случае (0,85%) в контрольной группе у пациентки с рецидивной (R₁) после-

операционной грыжей средних размеров возник ишемический некроз подкожной жировой клетчатки. При этом у пациентки пришлось снять швы и распустить рану в нижней трети. Полость раны промывали антисептиками и тампонировали мазью на полиэтиленгликолевой основе (левомеколь). Выполняли этапные некрэктомии, что ускорило очищение раны. В результате проведенного лечения удалось сохранить имплантированный сетчатый эндопротез. Рана зажила вторичным натяжением.

Гематома в области послеоперационной раны наблюдалась у 3 (2,56%) пациентов контрольной группы. В первом случае гематома диагностирована на основании геморрагического отделяемого на 1 сутки объемом около 550 мл. При этом больной был взят в операцию, произведена санация раны, выявлен кровоточащий сосуд, который располагался под сеткой. Сосуд был прошит. Послеоперационный период протекал без особенностей, дренажи удалены на 6 сутки. Рана зажила первичным натяжением. На контрольной УЗИ послеоперационной области патологии не выявлено. Во втором случае гематома также диагностирована на основании геморрагического отделяемого по дренажным трубкам. Учитывая небольшой объем отделяемого в течение 4 суток, принята выжидательная тактика. С 5 суток количество отделяемого резко увеличилось до 200 мл с последующей тенденцией к уменьшению. Дренирование раны продолжали до 27 су-

ток. На контрольной УЗИ перед выпиской в подкожной клетчатке на 6 см правее от пупка и на 3 см от кожи определяется пониженной эхогенности образование без четкой капсулы с гиперэхогенными включениями (заключение: эхопризнаки гематомы). Больная была выписана, но повторно была госпитализирована через 2 недели с серой большими размерами. Последняя была вскрыта, рану вели открыто. У третьего пациента гематома тоже диагностирована на основании геморрагического отделяемого по дренажным трубкам. Объем отделяемого со 2 суток был в объеме до 10 мл, а характер отделяемого — геморрагический. На 4 сутки рана была распущена, удалены сгустки, полость раны промыта антисептиком. Рану вели открыто. Заживление вторичным натяжением через 2 недели после выписки.

Все три случая имеют разную тактику ведения пациентов с гематомами и различные исходы. Мы пришли к выводу, что при наличии геморрагического отделяемого по дренажным трубкам в раннем послеоперационном периоде, независимо от его количества, должна применяться активная тактика как в первом случае. Это уменьшает сроки пребывания больных в стационаре и нормализует течение раннего послеоперационного периода (как и у больных с неосложненным течением). Результаты, полученные при распределении больных по наличию (N+) или отсутствию (N-) гематомы в зависимости от способа диссекции, представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Распределение больных по наличию (N+) или отсутствию (N-) гематомы в зависимости от способа диссекции

Группы	N-	N+	Всего	χ^2 (таблицы 2×2)
Основная (УЗ-скальпель)	66 (100%)	0	67 (100%)	$\chi^2 = 4,13$ (p = 0,042)
Контрольная (ВЧ-коагулятор)	47 (94,0%)	3 (6,0%)	50 (100%)	

В контрольной группе пациентов гематомы после аллогерниопластики (N-) отсутствовали в 47 случаях (94,0%), встречались гематомы (N+) в 3 случаях (6,0%). При составлении таблиц частот 2×2 в статистике χ^2 получены статистически достоверные различия сравниваемых групп по наличию или отсутствию гематом (p = 0,042).

В контрольной группе наблюдалась прямая пропорциональная зависимость частоты осложнений и ИМТ: чем больше ИМТ, тем больше количество осложнений. В основной группе больных количество осложнений не зависело от ИМТ. Распределение больных по количеству осложнений (%)

при различных ИМТ и способах диссекции подкожной клетчатки представлено на рисунке 1.

На данной диаграмме видна прямая корреляционная связь, отображающая увеличение количества послеоперационных осложнений с увеличением ИМТ при использовании ВЧ-коагулятора для диссекции и гемостаза. В основной группе такой корреляционной связи не наблюдается, что указывает на высокую эффективность ультразвукового гармонического скальпеля в диссекции подкожной жировой клетчатки от апоневроза и положительный эффект латерального воздействия ультразвука на окружающие ткани.

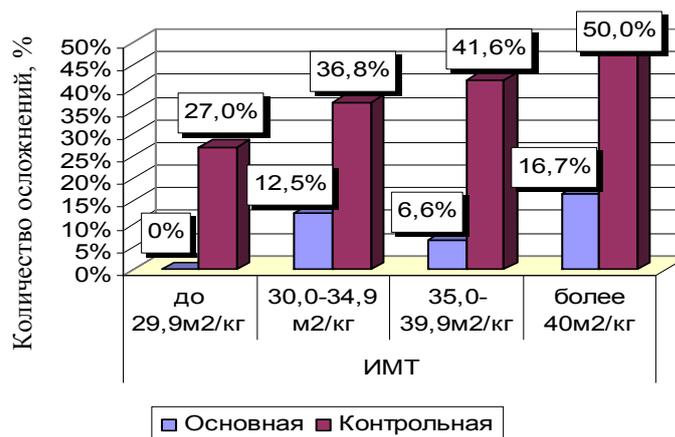


Рисунок 1 — Распределение больных по количеству осложнений при различных ИМТ и способах диссекции подкожной клетчатки

Для оценки клинической эффективности использования метода ультразвуковой диссекции определяли показатель NNT, который равнялся 3,3, что соответствует очень высокой эффективности применяемой методики.

$$\frac{1}{(61 / 67) - (30 / 50)} = 3,3.$$

Выводы

1. Применение УЗ-скальпеля для диссекции и гемостаза тканей при послеоперационных вентральных грыжах приводит к уменьшению количества ранних послеоперационных осложнений в 3,4 раза по сравнению с традиционной диссекцией ВЧ-коагулятором. При этом не наблюдаются такие осложнения, как гематомы, ишемический некроз кожи и подкожной клетчатки, а также инфильтраты (у больных с первичными вентральными грыжами), что свидетельствует о надежности ультразвукового скальпеля в гемостазе, «атравматической» диссекции тканей и положительном латеральном его воздействии на окружающие ткани.

2. При использовании ВЧ-коагулятора увеличивается количество послеоперационных осложнений с увеличением ИМТ, что не наблюдается при использовании УЗ-скальпеля. Следовательно, методу ультразвуковой диссекции необходимо отдать предпочтение у больных с ожирением.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Осложнения различных способов эксплантации при лечении послеоперационных вентральных грыж / А. К. Алексеев [и др.] // Материалы юбилейной конференции «Актуальные вопросы герниологии», посвященной пятой годовщине со дня образования «Общества герниологов» // Герниология. — 2006. — № 3. — С. 8.
- Белоконов, В. И. Пластика брюшной стенки при вентральных грыжах комбинированным способом / В. И. Белоконов, С. Ю. Пушкин, З. В. Ковалева // Хирургия. — 2000. — № 8. — С. 24–26.
- Белослудцев, Д. Н. Применение углеродного имплантата в лечении послеоперационных и рецидивных грыж / Д. Н. Белослудцев, Н. В. Потапов, О. Ю. Климова // Материалы IV Международной конференции «Современные подходы к разработке и клиническому при-

менению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов» // Герниология. — М., 2001. — С. 299–300.

4. Егиев, В. Н. Взаимодействие полипропиленовых эндопротезов с тканями передней брюшной стенки / В. Н. Егиев, Д. В. Чижов, Н. В. Филаткина // Герниология. — 2005. — № 2. — С. 41–49.

5. Жебровский, В. В. Опыт реконструктивных операций при послеоперационных вентральных грыжах с применением аутопластических и протезирующих методов / В. В. Жебровский, Ф. Н. Ильченко, М. С. Салах Ахмед // Герниология. — 2004. — № 4. — С. 32–35.

6. Заривчатский, М. Ф. Большие и гигантские послеоперационные вентральные грыжи / М. Ф. Заривчатский, В. Ф. Яговкин. — Пермь: «Звезда», 1996. — 142 с.

7. Частные аспекты хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж / Т. Н. Лукомский [и др.] // Хирургия. — 1995. — № 1. — С. 51–53.

8. Мариев, А. И. Наружные грыжи живота / А. И. Мариев, Н. Д. Ушаков. — Петрозаводск, 1998. — 196 с.

9. Рехачев, В. П. Послеоперационные вентральные грыжи. Диагностические аспекты / В. П. Рехачев. — Архангельск: Изд. АГМА, 1999. — 195 с.

10. Речковский, Л. Р. Выбор способа пластики полипропиленовой сеткой послеоперационных вентральных грыж / Л. Р. Речковский, А. Н. Чугунов, Л. Е. Славин // Герниология. — 2005. — Т. 8, № 4. — С. 39–42.

11. Качество жизни больных после хирургического лечения наиболее часто встречающихся грыж передней брюшной стенки / Б. С. Суковатых [и др.] // Герниология. — 2006. — Т. 11, № 3. — С. 40–41.

12. Аллопластические и аутопластические методы лечения послеоперационных грыж больших размеров / А. Д. Тимошин [и др.] // Герниология. — 2005. — № 1. — С. 39–42.

13. Тутов, А. С. Особенности раннего и отдаленного послеоперационного периода при хирургическом лечении послеоперационных вентральных грыж / А. С. Тутов, С. С. Кузнецов, А. Е. Букреева // Герниология. — 2007. — Т. 14, № 2. — С. 30–33.

14. Чугунов, А. Н. Аллопластика полипропиленовым протезом послеоперационных вентральных грыж / А. Н. Чугунов, Л. Е. Славин, Л. Р. Речковский // Герниология. — 2004. — № 1. — С. 18–20.

15. Янов, В. Н. Аутодермальная пластика и транспозиция прямых мышц живота при гигантских послеоперационных грыжах / В. Н. Янов // Хирургия. — 2000. — № 6. — С. 23–26.

16. Chevrel, J. P. Traitement des grandes eventrations medians par plastic en paletot et prothese / J. P. Chevrel // Nouv Presse Med. — 1979. — Vol. 8, № 2. — P. 695–696.

17. DeBord, J. R. Expanded polytetrafluoroethylene prosthesis patches in repair of large ventral hernia / J. R. DeBord. — Philadelphia: JB Lippincott Co, 1995. — P. 328–336.

18. Rath, A. M. Classification of incisional hernias of the abdominal / A. M. Rath, J. Chevrel // Hernia. — 2000. — Vol. 4, №1. — P. 1–7.

УДК 616-005.4+616-003.84:616.12-009.7:616.891-08-071

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛПРАЗОЛАМА ПРИ КАРДИАЛГИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, ОБУСЛОВЛЕННОМ ШЕЙНО-ГРУДНЫМ ОСТЕОХОНДРОЗОМ И ИБС**Н. А. Манак¹, А. В. Коротаев¹, В. Я. Латышева²****¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель****²Гомельский государственный медицинский университет**

Цель работы — анализ эффективности применения алпразолама в лечении психо-эмоциональных нарушений при кардиалгическом синдроме, обусловленном шейно-грудным остеохондрозом и ИБС. Использование невысокой дозы алпразолама (0,75 мг в сутки в 3 приема) снижает повышенный уровень тревожности у пациентов с кардиалгическим синдромом.

Ключевые слова: алпразолам, кардиалгический синдром, вертеброгенная кардиалгия, шейно-грудной остеохондроз, ишемическая болезнь сердца.

EFFICIENCY OF ALPRAZOLAM AT CARDIALGIA SYNDROME CAUSED BY THE CERVICOTHORACIC OSTEOCHONDROSIS AND CORONARY HEART DISEASE**N. A. Manak¹, A. V. Korotaev¹, V. Ja. Latysheva²****¹Republic's Scientifically-practical Centre of Radiation medicine and Ecology of human being, Gomel****²Gomel State Medical University**

The purpose of work was the analysis of efficiency of application alprazolam in treatment of psychoautonomic infringements at cardialgia syndrome caused by a cervicothoracic osteochondrosis and coronary heart disease. Use of a low dose of alprazolam (0,75 mg day in 3 receptions) reduces the raised level of anxiety at patients with cardialgia syndrome.

Key words: alprazolam, cardialgia syndrome, vertebrogenus cardialgia, a cervicothoracic osteochondrosis, coronary heart disease.

Введение

Многоликие проявления кардиалгического синдрома привлекают внимание не только кардиологов, но и специалистов других направлений медицины, и в первую очередь, неврологов. Боль — один из основных симптомов кардиалгического синдрома, который может быть следствием изменений как сердечной мышцы и коронарных сосудов, так и межпозвонковых дисков при шейно-грудном остеохондрозе.

Формирование хронической кардиалгии при шейном остеохондрозе зависит не только от степени выраженности дегенеративно-дистрофического процесса межпозвонковых дисков, интенсивности периферического ноцицептивного воздействия, но и от психо-эмоциональных нарушений, личностной и ситуационной тревожности.

Частыми проявлениями при кардиалгическом синдроме вертеброгенного генеза являются психо-эмоциональные изменения, которые возникают вторично, оказывая влияние на течение основного заболевания. Выделяют перманентные и пароксизмальные вегетативные расстройства [1]. Лидирующую роль в патогенезе как перманентных, так и пароксизмальных нарушений играют тревожные и тревожно-депрессивные аффективные расстройства.

Одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии считаются эмоционально-стрессовые воздействия, превышающие возможности адаптационных механизмов и провоцирующие глубокие, напряженные и продолжительные переживания психотравмирующих ситуаций [4, 5, 6]. Эмоциональная реакция в виде тоски, тревоги, страха является связующим звеном между психологической и соматической сферами [3, 6].

Хроническая боль и состояние тревожности (депрессии) имеют общий патогенетический механизм на глубинном, биохимическом уровне. Нехватка серотонина лежит в основе формирования депрессии. Она приводит к снижению активности серотониновой антиноцицептивной системы, которая, наряду с опиатной, обеспечивает противоболевые реакции организма.

Для обоих патологических состояний характерны повышенная активность глутамата — головного медиатора, обеспечивающего передачу ноцицептивных сигналов и изменение взаимовлияния глутаматергических и моноаминергических систем, нарушение метаболизма Р-субстанции, также способствующей передаче боли.

Таким образом, редукция тревожного состояния является важным фактором в лечении

кардиалгии, что предопределяет целесообразность включения в комплексную терапию кардиалгического синдрома при шейно-грудном остеохондрозе и ИБС препаратов типа алпразолама. Алпразолам, как и все бензодиазепины, обладает анксиолитической активностью, воздействуя на GABA-рецепторы лимбической системы. Алпразолам уменьшает токсическое влияние глутамата на нейроны, снижает уровень болепроводящей Р-субстанции в центральной нервной системе. При этом по сравнению с другими бензодиазепинами он проявляет более высокое сродство к ним, чем объясняется достижение анксиолитического эффекта при применении его в низких дозах — 0,75–1,5 мг в сутки.

Цель исследования — оценка эффективности применения алпразолама в лечении психоэмоциональных нарушений при кардиалгическом синдроме, обусловленном шейно-грудным остеохондрозом и ИБС.

Материал и методы

Проведено обследование 120 больных, которые были распределены на 2 группы. В 1 группу вошли 75 человек (чел.) с вертеброгенной кардиалгией (ВК) при шейно-грудном остеохондрозе, во 2 — 45 чел. со стенокардией (СН). В 1 группе мужчин было 36 (48%) чел., женщин — 39 (52%), во 2 — 35 (77,8%) и 10 (22,2%) соответственно. Среди обследованных с ВК выделена подгруппа 1А (37 чел.), лечившихся медикаментозными средствами по традиционным методам, и подгруппа 1В (38 чел.), у которых в схему лечения был включен прием алпразолама. В группе обследованных со стенокардией выделена подгруппа 2А (20 чел.), получавших стандартное медикаментозное лечение, и 2В (25 чел.), в комплексном лечении которых применялся алпразолам.

Интенсивность болевого синдрома оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), длина которой составляла 10 см. Начало шкалы указывало на отсутствие боли, конечная точка — на непереносимую боль. Промежуточное значение баллов от 1 до 4 принималась за легкую, 5–6 баллов — умеренную, 7–8 — выраженную, а 9 баллов — резко выраженную боль.

Для интерпретации эмоционально-личностных особенностей у больных использовали психометрический метод оценки психоэмоциональной напряженности и осознаваемой тревоги по тесту Ч. Д. Спилбергера в адаптации Ю. Л. Ханина [2]. Психологическое исследование по этому тесту позволяет оценить эмоциональные переживания реактивной и личностной тревожности. Реактивная тревожность (РТ) характеризует ситуационно обусловленную реакцию личности, личностная тревожность (ЛТ) —

устойчивые особенности эмоционального реагирования. Осознаваемая тревога является следствием оценочных суждений и отражает степень угрозы внешних и внутренних факторов на состояние здоровья пациента.

Для лечения больных с кардиалгическим синдромом при шейно-грудном остеохондрозе применялись нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак, ибупрофен, индометацин), диуретики, сосудорегулирующие препараты (пентоксифиллин, никотиновая кислота) и невысокие дозы транквилизатора алпразолама (ксанакса) — 0,25 мг 3 раза в сутки. Лечение больных со стенокардией заключалось в ежедневном назначении моно- или динитратов 20–40 мг перед предстоящей нагрузкой; метопролола или атенолола 50–100 мг; эналаприла 5–20 мг; аспирина 125 мг и алпразолама в дозе 0,75 мг в сутки. Прием алпразолама, начатый в стационаре, при выписке рекомендовали продолжить на амбулаторном этапе общей продолжительностью четыре недели.

Статистическая обработка проводилась на ПЭВМ с использованием пакета программ «Excel 2000» и «Statistica» 6.0. Определяли значения среднего (М), ошибки среднего значения (SE) и доверительный 95% интервал. Для проверки нормальности распределения клинических показателей использовали критерий Колмогорова-Смирнова и в зависимости от распределения применяли параметрические или непараметрические методы статистического анализа. Достоверность различий между двумя независимыми группами оценивали с помощью критерия Стьюдента (при нормальном распределении) или Манна-Уитни (при альтернативном распределении). Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$, где минимальная достоверность различий составила 95%.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены сравнительные данные частоты встречаемости невротических проявлений у обследованных больных.

Из таблицы следует, что нарушения психоэмоциональной сферы выявлялись у всех больных. Ведущее место занимали астенические и ипохондрические проявления, причем среди больных с ВК преобладали элементы ипохондрического и астеноневротического круга, СН — астенического и ипохондрического.

Возникшие нарушения психоэмоционального статуса носили полиморфный характер, который определялся как индивидуальными особенностями реагирования на стресс, в роли которого выступал хронический болевой синдром, так и силой последнего, его продолжительностью и периодичностью.

Таблица 1 — Частота неврогических проявлений у обследованных больных

Характер проявлений	Показатели, n/%			
	ВК		СН	
Астенические	18	24,0	15	33,3
Астеноневротические	28	37,4	9	20,0
Ипохондрические	25	33,3	13	28,9
Депрессивные	4	5,3	8	17,8

Важные данные получены при оценке личностной и реактивной тревожности (ЛТ и РТ). Проведенные исследования выявили значительную вариабельность этих показателей во всех группах.

Среднее значение ЛТ составило $46,2 \pm 0,9$ и $46,7 \pm 1,4$ баллов, РТ — $34,3 \pm 1,0$ и $32,1 \pm 1,5$ бал-

лов соответственно для групп вертеброгенной кардиалгии и стенокардии, выявлены достоверные различия значений РТ между группами ($p < 0,05$).

Показатели РТ, отражающие реагирование пациентов на болезнь, отличались от ЛТ, о чем свидетельствуют данные таблицы 2.

Таблица 2 — Уровни реактивной тревожности в группах вертеброгенной кардиалгии и стенокардии

Больные	Реактивная тревожность, n/%					
	низкая		умеренная		высокая	
ВК	21	28,0	50	66,7	4	5,3
СН	22	48,9*	19	42,2*	4	8,9

Примечание. Достоверность различий процентных показателей: * — $p < 0,05$.

После курса проведенного лечения у больных обеих подгрупп, принимавших алпразолам, наблюдалось значимое улучшение состояния, выразившееся в улучшении настроения, нормализации сна, уменьшении раздражительности, слезливости.

Больные более адекватно оценивали свое состояние, уменьшалась ипохондрическая фиксация и апатические явления, слабость, утомляемость, подавленность и беспокойство.

Произошло значимое снижение показателей РТ, составивших $28,8 \pm 1,4$ баллов среди

обследованных с вертеброгенной кардиалгией и $29,9 \pm 1,4$ — со стенокардией.

Следует отметить, что непосредственные проявления кардиалгического синдрома как при шейно-грудном остеохондрозе, так и при стенокардии у больных, принимавших алпразолам, снизились более значимо в сравнении с пациентами, не получавшими этот препарат.

Анализ динамики частоты приступов боли в области сердца под влиянием различных методов лечения в группе больных с вертеброгенной кардиалгией представлен в таблице 3.

Таблица 3 — Сравнительная оценка эффективности воздействия различных видов терапии на частоту боли у больных с вертеброгенной кардиалгией

Частота приступов боли	Показатели, n/%							
	IA				IB			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
1 раз в неделю	3	8,1	12	32,5	5	13,1	24	63,2***
1 раз в день	11	29,7	7	18,9	10	26,3	3	7,9*
Несколько раз в день	20	54,1	9	24,3	17	44,8	4	10,5***

Примечание. Достоверность различий между показателями подгрупп А и В: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Наибольшие изменения произошли в группах больных с частотой боли несколько раз в день, о чем свидетельствуют представленные в таблице данные, отражающие эффективность стандартной и комплексной схем лечения. Применение алпразолама позволило в большей сте-

пени уменьшить процент больных, у которых приступы боли в области сердца возникали несколько раз в день и один раз в день.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при применении в комплексе лечения алпразолама длительность боли от 30 мин и

более не встречалась у больных вертеброгенной кардиалгией как в результате полного устранения, так и вследствие уменьшения ее продолжительности до 10 мин и менее.

Изменение интенсивности болевого синдрома в области сердца при применении традиционного и комплексного лечения с применением алпрозолама представлено в таблице 4.

Как следует из полученных данных, резко выраженные и выраженные прекардиальные боли купировались. Достоверно уменьшился и болевой синдром умеренной интенсивности, что свидетельствует о положительном влиянии этого препарата.

Динамика частоты ангинозных приступов под влиянием лечения у больных ИБС представлена на рисунке 1.

Таблица 4 — Сравнительная оценка влияния различных видов терапии на интенсивность болевого синдрома у больных с вертеброгенной кардиалгией

Интенсивность боли	Показатели, n/%							
	1А				1В			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
Резко выраженная	1	2,7	0	0	2	5,3	0	0
Выраженная	6	16,2	0	0	13	34,2	0	0
Умеренная	36	81,1	5	13,5***	23	60,5	6	15,8***
Легкая	0	0	7	18,9	0	0	5	13,2*

Примечание. Достоверность различий между показателями подгрупп А и В: *** — $p < 0,001$.

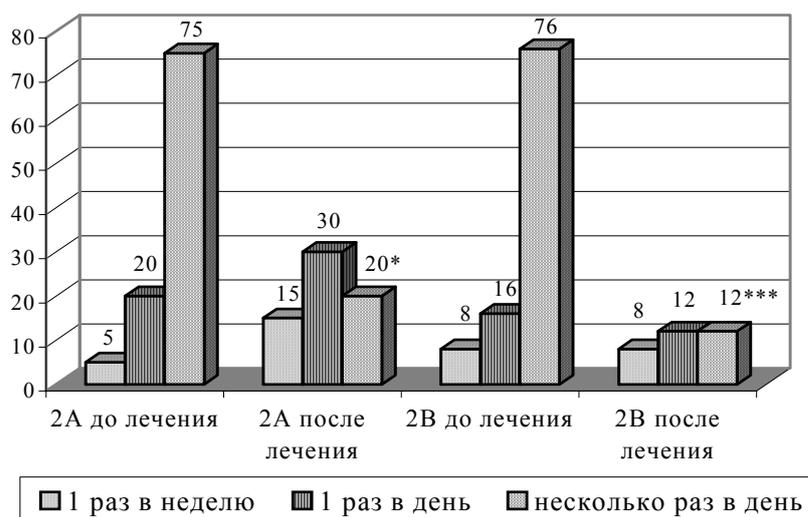


Рисунок 1 — Частота приступов стенокардии до и после лечения у больных ИБС

Примечание. Достоверность различий между показателями подгрупп А и В: * — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$.

Частота приступов несколько раз в день уменьшилась при применении традиционных лекарственных препаратов и комплексном лечении с включением алпрозолама (в обоих случаях $p < 0,001$). У части этих больных количество ангинозных приступов уменьшилось до 1 раза в неделю и 1 раза в день.

Однако в подгруппе 2В количество больных, у которых приступы болей в области сердца возникали несколько раз в день, сократилось в большей степени, при этом у части обследованных болевой синдром полностью купировался.

В процессе лечения менялись не только количественные характеристики боли, но и ка-

чественные — боль теряла свою выраженную окраску, становилась более терпимой, легче переносимой.

До лечения суточная потребность в приеме нитроглицерина у больных со стенокардией была $5,74 \pm 0,52$ таблеток в группе 2А и $5,42 \pm 0,46$ — 2В. После лечения она составила $1,32 \pm 0,26$ и $1,14 \pm 0,19$ таблеток соответственно ($p < 0,001$). При этом в подгруппе 2В, где в комплексном лечении применялся алпрозолам в дозе 0,75 мг в сутки, количество таблеток нитроглицерина для купирования приступов стенокардии сократилось в большей степени по сравнению с группой, леченной традиционными методами ($p < 0,05$).

При оценке динамики клинических симптомов по данным ортопедо-неврологического осмотра у больных группы ВК отмечен регресс симптомов натяжения, при пальпации отмечалось снижение локальной болезненности шейных остистых отростков, паравертебральных точек, мышц шеи и грудной клетки, более выраженное в подгруппе 1В.

Побочные эффекты при приеме алпразолама в суточной дозе 0,75 мг практически не встречались за исключением незначительной вялости у 10 (8,0%) пациентов и сонливости — у 14 (11,7%) обследованных.

Выводы

1. Кардиалгический синдром при шейно-грудном остеохондрозе и ИБС вызывает изменения психо-эмоционального статуса у пациентов, и в частности, повышение личностной и реактивной тревожности.

2. Алпразолам оказывает положительный эффект при лечении психо-эмоциональных нарушений у больных с кардиалгическим синдромом вертеброгенного генеза и при ИБС.

3. Положительное терапевтическое действие алпразолама в дозе 0,75 мг в сутки в три приема при тревожных состояниях свидетельствует о целесообразности использования этого препарата в комплексной схеме лечения больных с сочетанием кардиалгического синдрома и психо-эмоциональных нарушений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Соловьева, А. Д. Лечение вегетативных расстройств препаратом ксанаксом (алпразолам) / А. Д. Соловьева, Е. Г. Филатова, Н. А. Аверкина // Журнал неврол. и психиатр. — 2000. — № 1. — С. 28–32.
2. Ханин Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. — Л.: ЛНИИТСК, 1976. — 411 с.
3. Яхин, К. К. Клинический опросник для выявления и оценки невротических состояний: практ. руководство / К. К. Яхин, Д. М. Менделевич. — Клиническая и медицинская психология. — М.: МЕДПРЕСС, 1998. — С. 545–552.
4. Booth-Kewley, S. Psychological predictors of heart disease: a quantitative review / S. Booth-Kewley, H. S. Fridman // Psychol. Bull. — 1987. — № 101. — P. 343–362.
5. Jiang, W. Depression and heart disease: evidence of a link, and its therapeutic implications / W. Jiang, R. R. Krishnan, C. M. O'Connor // CNS Drugs. — 2002. — № 16. — P. 111–127.
6. Psychosocial characteristics and recurrent events after percutaneous transluminal coronary angioplasty / C. F. Mendes de Leon [et al.] // Am. J. Cardiol. — 1996. — № 77. — P. 252–255.

Поступила 21.07.2008

УДК 616.37–002:616.381

АБДОМИНАЛЬНЫЙ КОМПАРТМЕНТ-СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

А. А. Литвин¹, А. О. Аль-Даосари², Л. А. Мауда Шади²,
Г. А. Сенчук², А. М. Али Абдулазиз¹

¹Гомельская областная клиническая больница

²Гомельский государственный медицинский университет

Летальность у больных тяжелым острым панкреатитом остается высокой. У большинства больных острым деструктивным панкреатитом повышается внутрибрюшное давление, которое может вести к развитию органной дисфункции. В обзоре представлены данные о диагностике, патогенезе, современных концепциях лечения абдоминального компартмент-синдрома у больных острым панкреатитом.

Ключевые слова: абдоминальный компартмент-синдром, острый панкреатит.

ABDOMINAL COMPARTMENT SYNDROME IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

A. A. Litvin¹, A. O. Al-Daosari², L. A. Mauda Shadi²,
G. A. Senchuk², A. M. Ali Abdulaziz¹

¹Gomel Regional Clinical Hospital

²Gomel State Medical University

Hospital mortality in patients with severe acute pancreatitis remains high. Some of these patients develop increased intra-abdominal pressure which may contribute to organ dysfunction. The review explores the challenges in diagnosis, pathophysiology, and recent concepts in the treatment of abdominal compartment syndrome in patients with acute pancreatitis.

Key words: abdominal compartment syndrome, acute pancreatitis.

Острый деструктивный панкреатит является одним из тяжелых заболеваний брюшной

полости и занимает по частоте третье место после острого аппендицита и острого холеци-

стита [1]. Почти в 80% наблюдений острый панкреатит характеризуется относительно благоприятным течением, у остальных пациентов развивается панкреонекроз с некрозом парапанкреатической клетчатки. Лечение таких пациентов остается наиболее сложной и трудоемкой задачей для врачей в отделениях интенсивной терапии и хирургов, занимающихся вопросами неотложной хирургии [2, 3].

Патогенетически обоснованная интенсивная терапия постоянно совершенствуется, однако общая летальность при остром деструктивном панкреатите на протяжении последних 30 лет сохраняется приблизительно на одном уровне, составляя, по данным разных авторов, от 5 до 35%, достигая при инфицированном панкреонекрозе 85%, при «фульминантном» течении заболевания — 100%. В показателях летальности отмечается определенная закономерность: смерть наступает либо рано, в течение первых дней от начала заболевания на фоне прогрессирующего циркуляторно-токсического шока и развития полиорганной недостаточности, либо довольно поздно, после 3–4 недель заболевания на фоне развития гнойно-септических осложнений [3].

В настоящее время одним из механизмов развития синдрома полиорганной недостаточности у больных острым панкреатитом считают внутрибрюшную гипертензию (ВБГ). В специальной медицинской литературе все чаще можно встретить определение «Abdominal Compartment Syndrome». При этом внутрибрюшную гипертензию (intra-abdominal hypertension) рассматривают отдельно от Abdominal Compartment Syndrome, потому что она не всегда приводит к его развитию. В литературе можно встретить самые различные варианты названия заболевания: синдром интраабдоминальной компрессии, абдоминально-экстензионный синдром, синдром внутрибрюшного сдавления, синдром брюшной полости, синдром внутрибрюшной гипертензии, синдром переполненной брюшной полости, синдром внутрибрюшного напряжения, синдром замкнутого абдоминального пространства, абдоминальный краш-синдром, синдром повышенного внутрибрюшного давления, синдром закрытого острого живота, синдром абдоминальной компрессии, синдром высокого внутрибрюшного давления и др. Все они отражают суть одного патологического состояния, определяющего развитие полиорганной недостаточности вследствие повышенного внутрибрюшного давления (ВБД) [4, 5, 6, 7, 8]. Для определения понятия «Abdominal Compartment Syndrome» больше подходит буквальный перевод термина «аб-

доминальный компартмент-синдром» (АКС), поскольку он в большей степени отражает смысл и содержание данной патологии [1]. Compartment (англ.) — отделение, отсек, ячейка, ограниченное или изолированное образование.

К одной из ведущих причин АКС относят острый деструктивный панкреатит. До настоящего времени в отечественной медицинской литературе публикации по тематике АКС единичны [4], а по оценке его роли при остром панкреатите отсутствуют. Поскольку практические хирурги пока недостаточно осведомлены об АКС и роли внутрибрюшного давления у пациентов с острым деструктивным панкреатитом, а также при других критических состояниях ВБД измеряется крайне редко и, следовательно, не предпринимается каких-либо значимых попыток его коррекции.

По результатам опроса, проведенного Европейским советом по интенсивной терапии (ESICM) и Советом по терапии критических состояний (SCCM) (www.wsacs.org/survey.htm), в котором участвовали более 1300 респондентов, 13,6% до сих пор незнакомы с термином ВБГ и представления не имеют о негативном влиянии повышенного ВБД. Около 69,2% респондентов верят в то, что для диагностики ВБГ достаточно лишь клинического осмотра пациента с мониторингом ВБД, а 24,1% используют лишь последнее. Другими методами диагностики, по результатам опроса, оказались: компьютерная томография (КТ) брюшной полости (13,1%); измерение периметра передней брюшной стенки (10,1%) и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (7,8%). Об абдоминально-перфузионном давлении (АПД) знают около 81,5% респондентов, о фильтрационном градиенте — 19,7%. Что касается нормальных величин, то 14,8% опрошенных верят в то, что уровень ВБД в норме составляет примерно 10 мм рт. ст., 77,1% определяют ВБГ на уровне 15 мм рт. ст., а 58% — АКС на уровне 25 мм рт. ст. [9].

Учитывая такие большие разночтения в определении АКС и его ведении, в 2004 г. организована первая, а в 2007 г. — третья согласительная конференция, посвященная проблемам АКС. На основании результатов международных многоцентровых исследований на этих конференциях были сформулированы, уточнены определения синдрома и патологических состояний, связанных с ним, а также алгоритм инструментального обследования пациента, разработаны рекомендации по профилактике, лечению [9, 10] (таблица 1).

Таблица 1 — Определение внутрибрюшной гипертензии, абдоминального компартмент-синдрома

1. ВБД — это установившееся давление, заключенное в брюшной полости
2. АД = АД _{ср.} – ВБД
3. ФГ = ГФД – ПДПК = АД _{ср.} – 2хВБД
4. ВБД должно выражаться в мм рт. ст. и измеряться в положении пациента на спине, в горизонтальном положении, в конце выдоха, при отсутствии мышечного напряжения передней брюшной стенки. Нулевое значение шкал устанавливать на уровне среднеподмышечной линии
5. При измерении ВБД через мочевого пузыря рекомендуется вводить не более 25 мл теплого стерильного физиологического раствора
6. В норме уровень ВБД у взрослых пациентов составляет 5–7 мм рт. ст.
7. ВБГ — это постоянно или периодически (но не кратковременно) регистрируемое патологическое повышение ВБД ≥ 12 мм рт. ст.
8. Классификация ВБГ: I степень: ВБД 12–15 мм рт. ст. II степень: ВБД 16–20 мм рт. ст. III степень: ВБД 21–25 мм рт. ст. IV степень: ВБД > 25 мм рт. ст.
9. АКС — это стойкое повышение ВБД более 20 мм рт. ст., которое связано с вновь возникшей органной недостаточностью/дисфункцией (с или без АДП менее 60 мм рт. ст.)
10. Первичный АКС — это состояние, связанное с повреждением либо заболеванием органов брюшной полости, которое зачастую требует экстренного/срочного хирургического или рентгенохирургического вмешательства
11 Вторичный АКС относится к патологическим состояниям, которые берут начало вне брюшной полости
12 Возвратный АКС относится к тем состояниям, которые возникают после проведенного хирургического либо консервативного лечения первичного или вторичного АКС

Примечание. АДП — абдоминально-перфузионное давление, ФГ — фильтрационный градиент, ГФД — гломерулярно-фильтрационное давление, ПДПК — проксимальное давление в почечных канальцах.

Патофизиология АКС при остром панкреатите и других заболеваниях, сопровождающихся повышением внутрибрюшного давления, сходна. Повышение давления в замкнутой брюшной полости зависит от эластических свойств ее стенок и объема ее содержимого. [4]. При этом трудно установить линейную зависимость внутрибрюшного давления от объема брюшной полости. Способность к растяжению брюшной стенки уменьшается по мере увеличения содержимого живота. При этом внутрибрюшное давление возрастает непропорционально резко в ответ на одинаковый прирост объема живота [11]. На растяжимость брюшной стенки влияют также степень развития мышц живота, подкожного жирового слоя, ригидность брюшины и внутрибрюшной фасции. Повышение внутрибрюшного давления не всегда сопровождается возникновением АКС, именно поэтому в литературе нет точных его цифр, при котором развивается этот патологический синдром. Однако существует закономерность: чем выше внутрибрюшное давление и чем больше факторов, приводящих к повышению внутрибрюшного давления, тем более вероятным является развитие АКС. При этом чем быстрее нарастает внутрибрюшное давление, тем выше вероятность возникновения АКС [11].

В литературе обозначено четко, что повышение внутрибрюшного давления отрицательно отражается не только на органах живота, оно воздействует на весь организм больного [12]. Повышение давления в брюшной полости существенно замедляет кровоток по нижней полой вене и значительно уменьшает возврат венозной крови [13]. Резко снижается объемный кровоток по верхней брыжеечной артерии [14] и нарушается кровоснабжение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [15] с возможным развитием некроза всех слоев кишечной стенки и перитонита [12].

Повышенное ВБД смещает диафрагму высоко вверх, увеличивает давление в плевральных областях [16] и тем самым значительно увеличивает среднее внутригрудное давление, которое отражается на тонусе крупных сосудов и работе сердца [17]. Увеличенное давление в грудной полости снижает вентиляцию легких, существенно уменьшает выраженность заполнения желудочков сердца, изменяет градиент давлений на миокард, повышает давление в легочных капиллярах, уменьшает ударный объем сердца, снижает венозный возврат [17]. С. Toens et al. [18] доказали, что повышение внутрибрюшного давления до 40 мм рт. ст. вызывает появление ателектазов в нижних долях обоих легких. Усиливающаяся тахикардия существенным образом

снижает сердечный выброс [18]. Общее периферическое сопротивление сосудов возрастет по мере повышения внутрибрюшной гипертензии. Реальные показатели давления в крупных сосудах грудной полости при развитии АКС не могут отражать ни истинного значения объема циркулирующей крови, ни объективного состояния сердечной деятельности. Нарушения лимфооттока по грудному протоку развиваются пропорционально изменению внутрибрюшного давления, а полностью лимфодренаж по нему прекращается при повышении давления в брюшной полости до 30 см вод. ст. [5].

С дислокацией диафрагмы в грудную полость и повышением внутригрудного давления при АКС связаны все изменения, происходящие в системе дыхания. Именно они в клиническом плане являются самыми ранними изменениями, происходящими при развитии и прогрессировании АКС. При этом происходит существенное уменьшение функциональной остаточной емкости легких, коллапс альвеол и ателектазирование ткани легких [19]. Нарастающее ухудшение вентиляционно-перфузионных соотношений, прогрессирование легочного шунтирования приводят к выраженному снижению эффективности дыхания и нарастанию тяжелых метаболических сдвигов. Прогрессирующие гипоксемия и респираторный ацидоз, быстро происходящая декомпенсация дыхательной функции очень часто заставляют лечащих врачей переводить больного на искусственную вентиляцию легких [7].

Повышение внутрибрюшного давления выше уровня 15 мм рт. ст. приводит к ухудшению кровообращения во всех органах брюшной полости [20]. Снижение перфузионного давления брюшной полости (разница между системным артериальным давлением и внутрибрюшным) усугубляет ишемию внутренних органов живота. Первым подвергается изменениям пищеварительный тракт, при этом отек слизистой кишечника, его парез и ацидоз развиваются раньше клинически выявляемых признаков АКС [21]. Заметно снижается лимфатическое всасывание перитонеальной жидкости.

Сердечная недостаточность и снижение функции почек, а также интенсивная инфузионная терапия усугубляют секвестрацию жидкости в так называемое «третье пространство», отек кишечника и его парез, что в еще большей степени повышает внутрибрюшную гипертензию и замыкает «порочный круг». Потеря барьерной функции ишемизированной слизистой кишки усугубляет явление транслокации бактерий, приводя к их прорыву в системный кровоток и брюшную полость, и инициирует раз-

витие и прогрессирование абдоминального септического процесса [1, 22, 23]. Этот процесс особенно важен у больных острым деструктивным панкреатитом и приводит к переходу стерильного панкреонекроза в инфицированный. Установлено, что существование внутрибрюшной гипертензии свыше 25 мм рт. ст. более одного часа приводит к изменению гомеостаза и нарушает барьерную функцию слизистой оболочки пищеварительного тракта. Происходит бактериальная транслокация в лимфатические узлы [20], селезенку и портальную вену [14]. При ВБГ 10 мм рт. ст. артериальный печеночный кровоток уменьшается, а портальный начинает страдать при уровне 20 мм рт. ст. с образованием некроза 12% гепатоцитов [24]. Нарастает печеночная недостаточность. Внутрибрюшная гипертензия ухудшает кровообращение брюшной стенки, негативно влияет на заживление лапаротомных ран [25] и может вызвать ишемию и некроз передней брюшной стенки [12].

Причинами почечной недостаточности при АКС в ответ на повышение ВБД служат: повышение почечного сосудистого сопротивления, сдавление почечных вен и почечной паренхимы [26], усиление продукции антидиуретического гормона, альдостерона и ренина, уменьшение скорости клубочковой фильтрации [27]. Снижение диуреза в 2 раза отмечается уже при уровне ВБГ более 10–15 мм рт. ст. в течение 24 часов, полная анурия развивается при уровне внутрибрюшного давления, превышающего 30 мм рт. ст. [8, 24]. Указывается, что после декомпрессии брюшной полости функция почек, как правило, восстанавливается через определенный промежуток времени [7].

Клинические проявления АКС при остром панкреатите обычно входят в симптомокомплекс заболевания, носят неспецифический характер, их проявления могут встречаться при самой разнообразной другой хирургической и терапевтической патологиях [28].

Наряду с клиническими признаками, самым достоверным способом диагностики АКС является измерение внутрибрюшного давления. S. E. Bradley и G. P. Bradley в 1947 году было предложено рассматривать живот как резервуар с жидкостью, в котором все подчинено закону Паскаля, который утверждал, что давление передается жидкостью по всем направлениям одинаково [29]. Исходя из этого предположения, давление в брюшной полости можно измерять в любом ее отделе (в прямой кишке или желудке, в мочевом пузыре или в нижней полой вене) [25]. Важность такого измерения для оценки выраженности АКС признается большинством исследователей [7, 8]. Среди

прямых методов измерения давления наиболее распространены инвазивные способы оценки (пункционный, лапаротомный и др.). Среди непрямых методов нашли применение такие способы, как измерение давления в нижней полой вене [30], в полости желудка или тонкой кишки (при помощи назогастроинтестинальных зондов) [31]. Вместе с тем самым популярным и наиболее простым в исполнении остаётся способ оценки давления в брюшной полости по уровню давления в мочевом пузыре [7, 32]. N. Sanches et al. [33] установили, что давление в мочевом пузыре у людей колебалось от 0,2 до 16,2 мм рт. ст. и составляло в среднем 6,5 мм рт. ст., незначительно превышая внутрибрюшное давление. При этом отмечена значимая положительная корреляция между внутрибрюшным давлением и индексом массы тела [34]. По утверждению N. Sanches et al. [33], измерение давления в мочевом пузыре — это точный и безопасный метод.

Способ измерения давления в мочевом пузыре не требует специальной, сложной аппаратуры, позволяет осуществлять мониторинг за данным показателем на протяжении длительного срока лечения больного. Для измерения давления в мочевом пузыре необходимо наличие катетера Фолея, тройника, прозрачной трубочки, линейки или специального гидроманометра. При выполнении измерения пациент находится на спине. В асептических условиях в мочевой пузырь вводится катетер Фолея, раздувается его баллончик. В мочевой пузырь (после его полного опорожнения) вводится 80–100 мл физиологического раствора. Катетер пережимается дистальнее места измерения, и к нему с помощью тройника (иглы) подключается прозрачная трубочка от системы. Уровень давления в брюшной полости оценивается по отношению к нулевой отметке — верхнему краю лонного сочленения и уровнем жидкости в трубке с открытым верхним концом, присоединенной к катетеру Фолея. Измерение давления в мочевом пузыре многие авторы считают «золотым стандартом» для мониторинга внутрибрюшного давления, исключая пациентов с переломом костей таза, паравезикальными гематомами и травмой мочевого пузыря [35].

По мнению большинства авторов [7, 36], тяжесть АКС зависит не только от величины внутрибрюшного давления, но и от скорости его увеличения и характера происходящих сдвигов со стороны дыхательной функции, гемодинамики и функционирования других жизненно важных систем. Время его развития определяется несколькими часами. При анализе этого показателя у 167 пациентов с АКС [4]

было установлено, что при первой степени гипертензии признаки полиорганной недостаточности развивались не ранее 12–16 часов, а при гипертензии четвертой степени эти изменения отмечались уже через 3–6 часов.

В. Ф. Зубрицким с соавт. (2007) установлено, что при панкреонекрозе происходит повышение ВБД в 78% наблюдений, при этом АКС развивается у 9,3% больных. Выявлена достоверная зависимость между величиной ВБД и распространенностью панкреатогенного воспалительного процесса брюшной полости и забрюшинного пространства, а также между уровнем ВБД и степенью тяжести состояния по шкале APACHE II [37].

Наряду с цифровыми значениями ВБД существует показатель абдоминального перфузионного давления, которое определяют как разницу между средним артериальным давлением и внутрибрюшным давлением. M. L. Cheatham [38] показал, что этот показатель является лучшим прогностическим показателем выживаемости.

Степень внутрибрюшной гипертензии при остром панкреатите прямо коррелирует с выраженностью нарушений в органах брюшной полости и величиной летальности [39, 40]. Установлено, что повышение ВБД выше 10 мм рт. ст. в течение 1–2 суток приводит к летальности в 3–7% наблюдений, а при увеличении этой величины более 35 мм рт. ст. в течение 6–7 часов приводит к неблагоприятным последствиям в 100% случаев [40]. Мониторинг ВБД может использоваться для определения степени тяжести острого панкреатита, прогнозирования течения заболевания [41].

Степень внутрибрюшной гипертензии может использоваться для прогнозирования развития гнойно-септических осложнений при остром деструктивном панкреатите. Причем, чем больше продолжительность ВБГ, тем больше вероятность развития инфицированного панкреонекроза [42].

В настоящее время существует дифференцированный подход к профилактике и лечению АКС при большинстве заболеваний. Первая степень внутрибрюшной гипертензии отмечается достаточно часто, как правило, носит непродолжительный характер и в большинстве случаев не приводит к возникновению АКС. При второй степени внутрибрюшной гипертензии показаны тщательный мониторинг давления в брюшной полости, а также функции различных систем и проведение интенсивных терапевтических мероприятий. При третьей и четвертой степенях в большинстве случаев требуется хирургическая декомпрессия живота. При повышении давления более 35 мм рт. ст.

срочное вмешательство носит реанимационный характер, поскольку такая гипертензия в течение нескольких часов может привести к остановке сердечной деятельности [8].

При наличии интраабдоминальной инфекции и прогрессировании энтеральной недостаточности самыми действенными методами хирургического вмешательства являются: зондовая декомпрессия кишечника, разрешение его пареза, открытое ведение брюшной полости (лапаротомия) с постепенной ликвидацией дефекта брюшной стенки по мере разрешения АКС [43]. Самым эффективным способом снижения ВБД в условиях экстренной хирургии, в первую очередь при остром панкреатите, является зондовая декомпрессия кишечника, его электростимуляция для разрешения пареза, особенно в сочетании с продленной послеоперационной перидуральной анестезией и инфузионной терапией [22].

Важным направлением комплексного лечения АКС при остром панкреатите является совокупность консервативных и оперативных мероприятий. В них особое место принадлежит респираторной поддержке путем продленной искусственной вентиляции легких [44].

Особое значение при АКС придается адекватной инфузионной терапии, которая необходима для коррекции объема циркулирующей крови [45]. При этом перед лапаротомией целесообразна инфузия кристаллоидных растворов. Следует отметить, что инфузионная терапия для коррекции гиповолемии имеет патогенетическую направленность только перед подготовкой больного к операции. В случаях, когда декомпрессия не выполняется, массивные инфузии усиливают отек и парез ишемизированного кишечника и еще больше увеличивают патологические проявления энтеральной недостаточности и АКС [22].

Улучшить состояние пациентов с АКС позволяет и ультрафильтрация, при проведении которой удаляется «лишняя жидкость» и уменьшается интерстициальный отек тканей. Такого же эффекта можно достигнуть переливанием коллоидных растворов (в первую очередь, плазмы и альбумина) с последующим введением осмодиуретиков или салуретиков [4, 5, 44].

Самым эффективным мероприятием по лечению АКС является экстренная хирургическая декомпрессия живота [46]. Следует отметить, что декомпрессивная лапаротомия может осложниться острой сердечной недостаточностью и асистолией в связи с резким снижением внутрибрюшного давления и общего периферического сопротивления с гиповолемией [47].

Авторы отмечают, что без специфического лечения АКС в большинстве наблюдений приводит к летальному исходу [28, 41], причем при сохраняющемся высоком давлении после декомпрессивной лапаротомии летальность составляет 100% [48]. Минимальная летальность при АКС остается достаточно высокой и составляет в среднем 38%. Вместе с тем хирургическая декомпрессия при остром панкреатите не должна выполняться рутинно, так как возрастает число послеоперационных осложнений (кишечные свищи, кровотечение и др.) [49]

Таким образом, анализ мировой литературы показывает, что патологический симптомокомплекс, названный «абдоминальным компартмент-синдромом», реально существует и является очень тяжелым осложнением острого деструктивного панкреатита. АКС при остром панкреатите приводит к нарушению практически всех жизненно важных функций организма, является основной причиной высокой летальности в ранние сроки заболевания и требует своевременной диагностики и немедленного лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / под ред. В. С. Савельева. — М.: «Триада-X», 2004. — 640 с.
2. Мартов, Ю. Б. Острый деструктивный панкреатит / Ю. Б. Мартов, В. В. Кирковский, В. Ю. Мартов; под ред. Ю. Б. Мартова. — М.: Мед. лит., 2001. — 79 с.
3. Толстой, А. Д. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение. — СПб.: «Ясный Свет», 2003. — 216 с.
4. Гаин, Ю. М. Синдром абдоминальной компрессии в хирургии / Ю. М. Гаин, С. А. Алексеев, Б. Г. Богдан // Белорусский мед. журнал. — 2004. — № 3. — С. 20–31.
5. Синдром абдоминальной компрессии: клинико-диагностические аспекты / Г. Г. Рошин [и др.] // Украинский журнал экспериментальной медицины. — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 67–73.
6. Forsythe, R. M. Abdominal compartment syndrome in the ICU patient / R. M. Forsythe, E. A. Deitch / Sepsis and multiple organ dysfunction / Ad. By E. A. Deitch, J-L. Vinsent, W. B. Sounders. — London, 2002. — P. 469–477.
7. Malbrain, M. L. Abdominal pressure in the critically ill / M. L. Malbrain // Curr. Opin. Crit. Care. — 2000. — Vol. 6. — P. 17–29.
8. Sugrue, M. Intra-abdominal hypertension and intensive care. In Yearbook of intensive care and emergency medicine / M. Sugrue, K. M. Hilman; Edited by J. L. Vincent. — Berlin: Springer-Verlag, 1998. — P. 667–676.
9. Cheatham, M. L. Options and challenges for the future. In: Abdominal Compartment Syndrome / R. Ivatury, M. Cheatham, M. Malbrain. — Landes Bioscience. — Georgetown, 2006. — P. 295–300.
10. Malbrain, M. L. Consensus conference definitions and recommendations on intra-abdominal hypertension (IAH) and the abdominal compartment syndrome (ACS) — the long road to the final publications, how did we get there? / M. L. Malbrain, I. De laet, M. Cheatham // Acta Clin. Belg. Suppl. — 2007. — Vol. 1. — P. 44–59.
11. The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure / M. Schein [et al.] // J. Am. Col. Surg. — 1995. — Vol. 180. — P. 745–753.
12. Sugerman, H. J. Multisystem organ failure secondary to increased intra-abdominal pressure / H. J. Sugerman, G. L. Bloomfield, B. W. Saggi // Infection. — 1999. — Vol. 27. — P. 61–66.
13. Ho, K.W. A comparison of central venous pressure and venous pressure in critically ill mechanically ventilated patients / K.W. Ho, G. M. Joynt, P. A. Tan // Crit. Care. Med. — 1998. — Vol. 26. — P. 461–464.

14. The effects of hemodynamic shock and increased intra-abdominal pressure on bacterial translocation / J. M. Doty [et al.] // *J. Trauma*. — 2002. — Vol. 52, № 1. — P. 13–17.
15. Near-infrared spectroscopy reflects changes in mesenteric and systemic perfusion during abdominal compartment syndrome / J. A. Varela [et al.] // *Surgery*. — 2001. — Vol. 129, № 3. — P. 363–370.
16. Bloomfield, G. L. A proposed relationship between increased intra-abdominal, intrathoracic and intracranial pressure / G. L. Bloomfield, P. C. Ridings, C. R. Blocher // *Crit. Care Med*. — 1997. — Vol. 25, № 3. — P. 496–503.
17. Influence of increased abdominal pressure on steady-state cardiac performance / Y. Kitano [et al.] // *J. Appl. Physiol*. — 1999. — Vol. 86. — P. 1651–1656.
18. A porcine model of the abdominal compartment syndrome / C. Toens [et al.] // *Shock*. — 2002. — Vol. 18, № 4. — P. 316–321.
19. Obeid, F. Increases in intra-abdominal pressure affect pulmonary compliance / F. Obeid, A. Saba, J. Fath // *Arch. Surg*. — 1995. — Vol. 130. — P. 544–548.
20. Diebel, L. N. Splachnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome / L. N. Diebel, S. A. Dulchavsky, W. J. Brown // *J. Trauma*. — 1997. — Vol. 43, № 5. — P. 852–855.
21. Bongard, F. Adverse Consequences of increased intra-abdominal pressure on bowel tissue oxygen / F. Bongard, N. Pianim, S. R. Klein // *J. Trauma*. — 1995. — Vol. 3. — P. 519–525.
22. Гаин, Ю. М. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоритические и практические аспекты, диагностика и лечение / Ю. М. Гаин, С. И. Леонович, С. А. Алексеев. — Мн.: «Победа», 2001. — 265 с.
23. Hemorrhage exacerbates bacterial translocation at low levels of intra-abdominal pressure / N. J. Gargiulo [et al.] // *Arch. Surg*. — 1998. — Vol. 133. — P. 1351–1355.
24. Intra-abdominal pressure: a reliable criterion for laparostomy closure? / A. Schachtrupp [et al.] // *Hernia*. — 2002. — Vol. 6, № 3. — P. 102–107.
25. Sugrue, M. Intra-abdominal pressure / M. Sugrue // *Clin. Int. Care*. — 1995. — Vol. 6. — P. 76–79.
26. Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function / J. M. Doty [et al.] // *J. Trauma*. — 2000. — Vol. 48, № 5. — P. 874–877.
27. Doty, J. M. Effect of increased renal venous pressure on renal function / J. M. Doty, B. H. Saggi, H. J. Sugerman // *J. Trauma*. — 1999. — Vol. 47, № 6. — P. 1000–1003.
28. Acute compartment syndrome / A. Tiwari [et al.] // *Br. J. Surg*. — 2002. — Vol. 89, № 4. — P. 397–412.
29. Bradley, S. E. The effect of intra-abdominal pressure on renal function in man / S. E. Bradley, G. P. Bradley // *J. Clin. Invest*. — 1947. — Vol. 26. — P. 1010–1022.
30. Richardson, J. D. Hemodynamic and respiratory alteration with increased intraabdominal pressure / J. D. Richardson, J. K. Trinkle // *J. Surg. Res*. — 1976. — Vol. 20. — P. 401–404.
31. Intra-abdominal measurement using a modified nasogastric tube: description and validation of a new technique / M. Sugrue [et al.] // *Intens. Care. Med*. — 1994. — Vol. 20. — P. 588–590.
32. Kron, I. L. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration / I. L. Kron, P. K. Harman, S. P. Nolan // *Ann. Surg*. — 1984. — Vol. 199. — P. 28–30.
33. What is normal intraabdominal pressure? / N. C. Sanchez [et al.] // *Am. Surg*. — 2001. — Vol. 67, № 3. — P. 243–248.
34. Авакумов, М. М. Значение синдрома высокого внутрибрюшного давления в хирургической практике (обзор литературы) / М. М. Авакумов, А. Н. Смоляр // *Хирургия*. — 2003. — № 12. — С. 66–72.
35. Gallagher, J. J. Description of the procedure for monitoring intra-abdominal pressure via an indwelling urinary catheter / J. J. Gallagher // *Crit. Care. Nurs*. — 2000. — Vol. 20, № 1. — P. 87–91.
36. Is urinary bladder pressure a sensitive indicator of intra-abdominal pressure? / S. Yol [et al.] // *Endoscopy*. — 1998. — Vol. 30. — P. 778–780.
37. Синдром внутрибрюшной гипертензии у больных с деструктивными формами панкреатита / В. Ф. Зубрицкий [и др.] // *Хирургия*. — 2007. — № 1. — С. 29–32.
38. Cheatham, M. L. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome / M. L. Cheatham // *New Horiz*. — 1999. — Vol. 7. — P. 96–115.
39. Clinical relevance of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis / A. Z. Al-Bahrani [et al.] // *Pancreas*. — 2008. — Vol. 36, N. 1. — P. 39–43.
40. Intra-abdominal pressure in severe acute pancreatitis / P. Keskinen [et al.] // *World J. Emergency Surgery*. — 2007. — Vol. 2, N. 2. — P. 2–16.
41. Intra-abdominal pressure monitoring in predicting outcome of patients with severe acute pancreatitis / W. F. Zhang [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int*. — 2007. — Vol. 6, N. 4. — P. 420–423.
42. Возможности прогнозирования инфицированного панкреонекроза / А. А. Литвин [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2007. — №2(12). — С. 7–14.
43. Ciresi, D. L. Abdominal closure using nonabsorbable mesh after massive resuscitation prevents abdominal compartment syndrome and gastrointestinal fistula / D. L. Ciresi, R. F. Cali, A. J. Senagore // *Am. Surg*. — 1999. — Vol. 65. — P. 720–725.
44. Sun, Z. X. Indwelling catheter and conservative measures in the treatment of abdominal compartment syndrome in fulminant acute pancreatitis / Z. X. Sun, H. R. Huang, H. Zhou // *World J. Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 12, N. 31. — P. 5068–5070.
45. Loi, P. Abdominal compartment syndrome / P. Loi, D. De Backer, J. A. Vincent // *Acta Chir. Belg*. — 2001. — Vol. 101, № 2. — P. 59–64.
46. Secondary abdominal compartment syndrome: an underappreciated manifestation of severe hemorrhagic shock / R.A. Maxwell [et al.] // *J. Trauma*. — 1999. — Vol. 47, № 6. — P. 995–962.
47. Pottecher, T. Abdominal compartment syndrome / T. Pottecher, P. Segura, A. Launoy // *Ann. Chir*. — 2001. — Vol. 126, № 3. — P. 192–200.
48. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burn patients / M. E. Ivy [et al.] // *J. Trauma*. — 2000. — Vol. 49. — P. 387–391.
49. Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis / J. J. De Waele [et al.] // *Crit. Care*. — 2005. — Vol. 9, N. 4. — P. 452–457.

Поступила 30.06.2008

УДК 618.19-006-071

ХАРАКТЕР ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ ОСНОВНЫМИ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПРИ ПРОГРЕССИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Э. А. Надыров

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

Изучены взаимосвязи между основными клинико-диагностическими показателями при раке молочной железы. Показано, прогрессирование заболевания характеризуется значительным уменьшением количества корреляционных связей между клинико-диагностическими и иммуногистохимическими характеристиками опухолевой ткани.

Ключевые слова: рак молочной железы, прогрессия заболевания, клинические и диагностические маркеры.

NATURE CORRELATIONS AMONG MAJOR CLINICAL DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS DEVELOPMENT TO BREAST CANCER

E. A. Nadyrov

Republican Research Centre of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

We study the relationship between major clinical-diagnostic indicators with breast cancer. We show the progression of the disease is characterized by a significant decrease in the number of correlations between the clinical diagnostic and immunohistochemical characteristics of tumor tissue.

Key words: breast cancer, disease progression, clinical and diagnostic markers.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения во всех экономически развитых странах. Несмотря на достаточно высокий уровень ранней диагностики, ежегодно в мире регистрируется почти 700 тысяч новых случаев РМЖ, а в странах СНГ — более 50 тысяч. Заболеваемость РМЖ среди женского населения Беларуси сохраняется на средних уровнях по сравнению с соответствующими показателями в других республиках СНГ [1, 2].

Заболевание возникает в любом возрасте, но чаще в возрасте от 45 до 65 лет, у женщин моложе 40 лет встречается редко. Особенно нагляден рост заболеваемости РМЖ в промышленно развитых странах, в регионах с неблагоприятной экологической обстановкой, в том числе и в Беларуси.

Тенденция к увеличению заболеваемости наблюдается как среди городского, так и среди сельского населения, причем как в Гомельской области, так и по всей республике в целом. При этом заболеваемость городского населения остается стабильно выше, чем сельского. По данным Белорусского канцер-регистра, заболеваемость РМЖ в целом по Беларуси за последнее десятилетие возросла в 1,5 раза. Так, если в 1994 году она составляла 43,8 на 100 тыс. женского населения, то в 1998 г. — 55,0, а в 2005 г. — 64,0 [3].

РМЖ является заболеванием, которое возникает в результате сочетанного действия многих факторов: наследственных, генетических (мутации в генах BRCA-1, BRCA-2), национальной принадлежности, конституциональных, связанных с особенностями питания, социально-экономических и др. [4, 5, 6].

Наряду с общепризнанными причинами, способствующими возникновению рака, значительную роль играет неблагоприятная экологическая обстановка, обусловленная длительным радиационным воздействием, близостью крупных металлургических и химических предприятий, продолжительной работой жен-

щин на предприятиях с вредным производством. До настоящего времени остается не до конца изученной роль этих факторов в морфогенезе злокачественных новообразований молочной железы. Изучение особенностей развития и прогрессирования РМЖ у лиц, проживающих в зонах экологического неблагополучия, имеет большую социальную значимость.

Учитывая увеличивающийся процент заболеваемости РМЖ женщин репродуктивного возраста, решение вопросов пато- и морфогенеза злокачественных новообразований молочной железы позволит сформировать новые и эффективные подходы к лечению данной патологии, что является важной демографической и социально-экономической задачей.

Цель исследования: изучение характера взаимосвязей между основными клинико-диагностическими показателями при неосложненном течении и прогрессии рака молочной железы у женщин, проживающих на территории Гомельской области в условиях экологического неблагополучия.

Материал и методы исследования

Для исследований была определена выборка в 178 пациенток в возрасте от 27 до 68 лет, проживающих на территории Гомельской области с плотностью загрязнения по ^{137}Cs более 37 кБк/м². Все больные были разделены на 2 группы: без прогрессирования заболевания к окончанию срока наблюдения и с развившимся ранним (в течение трех лет) прогрессированием РМЖ. Первую группу составили 133 пациентки, вторую — 35. Все больные подвергались комплексному клинико-лабораторному обследованию. Придавалось значение данным анамнеза, где обращалось внимание на давность обнаружения опухоли, менструальный статус пациентки, сопутствующие гинекологические заболевания, наследственный фактор (наличие в роду опухолей молочной железы и/или женской половой сферы), возраст прекращения менструаций (для постменопаузальных больных). Физикальное обследование включало в себя осмотр и пальпацию молочных желез и регионарных лимфатических узлов по обще-

принятой методике. При наличии опухолевого узла выполнялась пункционная биопсия опухоли с цитологическим исследованием.

Для гистологического исследования материал фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина, обезвоживался, проводился через промежуточные среды с последующей заливкой в парафин. Срезы с парафиновых блоков толщиной 5–6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Определение гормоночувствительности опухоли проводилось иммуногистохимически с целью выявления рецепторов эстрогена (РЭ) и прогестерона (РП) в ткани опухоли, определялся индекс реакции Score (IRS). Опухоли считались рецептор-положительными при значениях IRS 2 и более.

Статистический анализ проводился с использованием стандартного пакета программ «Statistica» 6.0. Цифровые данные проверялись на нормальность распределения (параметричность), с учетом оценки был использован непараметрический критерий корреляционного анализа Спирмена [7]. Для изучения характера взаимосвязей характеристик опухоли рассматривались 14 параметров (факторы-признаки). Клинические — возраст и менструальный ста-

тус пациентки, объем проведенной операции, локализация опухоли в молочной железе, количество опухолевых узлов, стадия по классификации TNM, диагностические (морфологические) — гистологический тип опухоли (протоковый или дольковый), количество опухолевых эмболов в сосудах (отсутствие, малое, умеренное, большое количество), выраженность лимфоплазмодитарной инфильтрации на периферии опухоли (слабая, умеренная, выраженная) количество лимфатических узлов, пораженных метастазами, степень злокачественности (G 1,2,3), иммуногистохимические — экспрессия РЭ и РП (наличие либо отсутствие, а также степень экспрессии, оцененная по IRS, причем опухоли считались рецептор-положительными при значениях IRS 2 и более). Для математической обработки данных каждому признаку присваивалось числовое значение, при этом количественные признаки сохраняли свои исходные значения, а качественные признаки получали значения 0, 1, 2, 3, 4 и т. д.

Результаты исследования

Результаты корреляционного анализа у пациенток с отсутствием раннего прогрессирования РМЖ представлен в таблице 1.

Таблица 1 — Характер корреляционных связей в группе пациенток без прогрессирования РМЖ

Показатель	Гистологический тип	Количество эмболов	Инфильтрация	Возраст	Локализация	Рост	Т	N	Количество метастатических лимфоузлов	G	РЭ IRS	РП IRS	Мensis
Гистологический тип													
Количество эмболов													
Инфильтрация	+	-											
Возраст													
Локализация													
Рост	-												
T	+			+									
N	+				+								
Количество метастатических лимфоузлов	+				+								
G	+	+	+										
РЭ IRS	-												
РП IRS													
Mensis			+	-									

Примечание. Знаком «+» отмечены достоверные положительные связи, знаком «-» — отрицательные.

При проведении корреляционного анализа в группе больных с отсутствием раннего прогрессирования заболевания на момент завершения наблюдения определялись положительные корреляционные связи между гистологическим

типом и выраженностью лимфоплазмодитарной инфильтрации по периферии опухоли (p = 0,029), гистологическим типом и размером опухоли (p = 0,035), гистологическим типом и наличием регионарных метастазов (p = 0,039), гисто-

логическим типом и количеством метастатических лимфоузлов ($p = 0,034$), гистологическим типом и G ($p = 0,001$), количеством эмболов в сосудах и G ($p = 0,011$), выраженностью лимфоплазмочитарной инфильтрации по периферии опухоли и G ($p = 0,001$), выраженностью лимфоплазмочитарной инфильтрации по периферии опухоли и менструальным статусом ($p = 0,048$), возрастом и размером опухоли ($p = 0,016$), локализацией опухоли и наличием регионарных метастазов ($p = 0,004$), локализацией опухоли и количеством метастатических лимфоузлов ($p = 0,004$), размером опухоли и наличием регионарных метастазов ($p = 0,004$), размером опухоли и количеством пораженных лимфоузлов ($p = 0,006$), размером опухоли и G ($p = 0,010$), наличием регионарных метастазов и количеством метастатических лимфоузлов ($p = 0,001$), IRS для РЭ и РП ($p = 0,001$). Отрицательные корреляционные связи отмечались между гистологическим типом и ростом опухоли ($p = 0,043$), гистологическим типом и IRS для РЭ ($p = 0,012$), количеством эмболов в сосудах и выраженностью лимфоплазмочитарной инфильтрации по периферии опухоли ($p =$

$0,025$), выраженностью лимфоплазмочитарной инфильтрации по периферии опухоли и возрастом ($p = 0,001$), выраженностью лимфоплазмочитарной инфильтрации по периферии опухоли и IRS для РЭ ($p = 0,001$), выраженностью лимфоплазмочитарной инфильтрации по периферии опухоли и IRS для РП ($p = 0,001$), возрастом и менструальным статусом ($p = 0,001$), ростом и размером опухоли ($p = 0,030$), размером опухоли и менструальным статусом ($p = 0,038$), наличием регионарных метастазов и менструальным статусом ($p = 0,026$), G и IRS для РЭ ($p = 0,001$), G и IRS для РП ($p = 0,002$).

Приведенный характер корреляционных связей в группе пациенток с неосложненным течением отражал наличие закономерностей в стадийности течения опухолевого процесса. Исходя из полученных данных, можно предположить, что в рассмотренных случаях течение заболевания подчиняется определенным законам опухолевой прогрессии [8, 9, 10, 11, 12].

При проведении анализа в группе пациенток, имеющих раннее прогрессирование, выявленные корреляционные связи носили принципиально отличный характер (таблица 2).

Таблица 2 — Характер корреляционных связей в группе пациенток с развившимся ранним прогрессированием

Показатель	Гистологический тип	Количество эмболов	Инфильтрация	Возраст	Локализация	Рост	Т	N	Количество метастатических лимфоузлов	G	РЭ IRS	РП IRS	Mensis
Гистологический тип													
Гистологический тип													
Количество эмболов													
Инфильтрация													
Возраст													
Локализация													
Рост													
T		+											
N								+					
Количество метастатических лимфоузлов									+				
G	+									+			
РЭ IRS											-		
РП IRS												+	
Mensis													

Примечание. Знаком «+» отмечены достоверные положительные связи, знаком «-» — отрицательные.

В отличие от группы больных без прогрессирования, где наблюдалось 16 положительных и 12 отрицательных корреляционных связей, в группе больных с развившимся ранним прогрессированием было выявлено всего 9 кор-

реляционных связей: 6 положительных — между гистологическим типом и G ($p = 0,012$), количеством эмболов в сосудах и размером опухоли ($p = 0,043$), локализацией опухоли и наличием регионарных метастазов ($p = 0,039$),

размером опухоли и G ($p = 0,010$), наличием регионарных метастазов и количеством пораженных лимфатических узлов ($p = 0,001$), а также между IRS для РЭ и РП ($p = 0,001$) и 3 отрицательные связи — между возрастом и менструальным статусом ($p = 0,001$), G и IRS для РЭ ($p = 0,005$), G и IRS для РП ($p = 0,010$).

Анализируя характер корреляционных связей в группе пациенток с развившимся ранним прогрессирующим, можно отметить значительное уменьшение количества как прямых, так и обратных корреляционных связей. Такой характер зависимости (исчезновение корреляционных связей) характеризует нарушение закономерностей течения опухолевого процесса, отражает прогрессию заболевания и с высокой долей вероятности свидетельствует о возникновении прогрессирующего.

Заключение

Таким образом, по данным проведенного исследования определялась принципиальная разница в характере корреляционных связей между группами больных без прогрессирующего и с развившимся ранним прогрессирующим РМЖ. Характер корреляционных связей между клинико-морфологическими и иммуногистохимическими показателями имеет определенные закономерности, которые отражают особенности течения процесса канцерогенеза и потенциальную способность опухолевой ткани к прогрессирующему заболеванию. Прогрессирующее заболевание характеризуется значительным уменьшением количества корреляционных связей

между клинико-морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками опухолевой ткани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Поляков, С. М. Злокачественные новообразования в Беларуси 1995–2005 гг. / С. М. Поляков, Л. Ф. Левин, Н. Г. Шебеко; под ред. А. А. Граковича, И. В. Залуцкого. — Мн.: БЕЛЦМТ, 2006. — 194 с.
2. Трапезников, Н. Н. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ / Н. Н. Трапезников, Е. М. Аксель. — М., 2001. — 72 с.
3. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И. В. Залуцкий [и др.]. — Мн.: Зорны верасень, 2005. — 207 с.
4. Райхман, Я. Г. Комплексная оценка репродуктивного поведения и профилактики рака молочной железы / Я. Г. Райхман // Международный медицинский журнал [Электронный ресурс]. — 1999. — №№ 3–4. — Режим доступа: <http://medi.ru/doc/7790310.htm>. — Дата доступа: 15.03.2006.
5. Excess breast cancer risk and the role of parity, age at first childbirth and exposure to radiation in infancy / E. Holmberg [et al.] // Br. J. Cancer. — 2001. — № 85 (3). — P. 362–366.
6. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA 1 and BRCA 2 genes in breast cancer families / D. Ford [et al.] // Am. J. Hum. Genet. — 1998. — № 62. — P. 676–689.
7. Боровиков, В. СТАТИСТИКА. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. — 2-е изд. — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.
8. Волченко, Н. Н. Морфологические факторы прогноза при раке молочной железы: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.14 / Н. Н. Волченко. — М., 1998. — 39 с.
9. Ориновский, М. В. Молекулярно-биологические методы в оценке метастазирования и прогноза рака молочной железы: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.14 / М. В. Ориновский. — М., 2003. — 54 с.
11. Погодина, Е. М. Лечение и факторы прогноза при раке молочной железы II Б стадии: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.14 / Е. М. Погодина. — М., 2001. — 45 с.
12. Путьерский, Л. А. Рак молочной железы / Л. А. Путьерский. — Мн.: Выш. шк., 1998. — 156 с.

Поступила 30.06.2008

УДК 616.34-006:616-091.5-071

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАКА ПРЯМОЙ И ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ПО ДАННЫМ АУТОПСИЙ

С. Л. Ачинович¹, Э. А. Надыров²

¹Гомельский областной клинический онкологический диспансер

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

Проведен анализ медицинской документации больных, умерших от рака прямой и ободочной кишки в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере. Установлено, что наиболее частой причиной смерти больных колоректальным раком является тромбоэмболия легочных артерий и гнойные осложнения.

Ключевые слова: рак прямой кишки, рак ободочной кишки, аутопсии, клинический анализ, морфологический анализ.

THE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF THE COLORECTAL CARCINOMA ON DATA AUTOPSY

S. L. Achinovich¹, E. A. Nadyrov²

¹Gomel Regional Oncological Clinical Dispensary

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

The analysis of the medical documentation of the patients died of the colorectal carcinoma in the Gomel regional oncological clinical dispensary is carried out. It is established, that the most often reasons of death is pulmonary thromboembolism and pyogenic complications.

Key words: rectum carcinoma, colon carcinoma, autopsy, clinical analysis, morphological analysis.

Введение

Колоректальный рак (КРР) является одной из актуальных проблем в онкологии. В США КРР занимает второе место в структуре женской онкологической заболеваемости, уступая лишь раку молочной железы, и третье место в структуре мужской заболеваемости после рака предстательной железы и легкого. За последние 20 лет КРР переместился в структуре онкозаболеваемости населения Российской Федерации с 6 на 4 место и в настоящее время уступает лишь раку легкого, желудка и молочной железы [1, 3]. В промышленно развитых странах карцинома ободочной кишки регистрируется с частотой 20–37 случаев заболевания на 100 тыс. человек в год [4]. По данным Белорусского канцеррегистра, в структуре онкозаболеваемости всего населения рак прямой кишки (РПК) в 2006 г. составил 4,7% среди мужского населения и 4,6% — среди женского. В то же время в структуре онкозаболеваемости всего населения рак ободочной кишки (РОК) составил 5,0% [5]. В течение последних десятилетий в Республике Беларусь отмечается постоянный рост заболеваемости КРР, которая составила на 100 тыс. населения для РПК в 1980 г. и в 2002 г. — 8,9 и 16,8 соответственно, а для РОК — 6,5 и 17,3 соответственно. С 1976 по 2000 гг. заболеваемость РПК в Беларуси увеличилась в 2,3 раза, РОК — в 2,8 раза. Заболеваемость РОК в Гомельской области в 2006 г. составила 22,4 на 100 тыс., РПК — 19,6. Смертность от злокачественных новообразований ободочной кишки в 1997 и 2006 г. составила 9,8 и 10,4, а прямой кишки — 11,4 и 10,3 на 100 тыс. населения. В структуре смертности от злокачественных новообразований в 2000 г. у мужчин РПК занял 3 место (после рака легких и желудка), у женщин — 4 место (после рака молочной железы, желудка и яичников) [3, 4, 5]. Своевременность диагностики КРР практически не изменилась. Процент радикально оперированных больных РОК в 1985 г. и в 2000 г. составил 43,9 и 46,1, РПК — 32,4 и 36,3. Об эффективности применяемых методов лечения свидетельствует увеличение числа больных злокачественными новообразованиями ободочной и прямой кишки, состоящих на учете в онкологических учреждениях 5 лет и более с момента установления диагноза. Удельный вес больных РПК, наблюдающихся 5 лет и более, составил в 1990 г. 34,5%, в 2000 г. — 44,2%, РОК — 41,0 и 48,2% соответственно [3]. Для РПК в отличие от РОК характерны перанальные кровотечения преимущественно небольшой интенсивности в 80% случаев. Симптомы кишечной непроходимости, иногда в сочетании с

перфорацией или массивным кровотечением при РОК в зависимости от локализации, встречаются в 20–40%, а при РПК — лишь в 1,4–4,2% случаев. Отдаленные метастазы после первичной радикальной операции выявляются при КРР чаще всего в печени (59–66%). Для РОК характерна диссеминация по брюшине (25%), бронхопультмональные метастазы (17%) и отдаленные метастазы в нерегионарные лимфоузлы (16%). При РПК легкие вовлекаются в метастатический процесс в 26% случаев [4, 7]. Среди прогностических факторов при РПК большая роль в настоящее время отводится глубине опухолевой инвазии и вовлечению в процесс регионарных лимфатических узлов [1, 6].

Материалы и методы

Произведен анализ медицинской документации 134 пациентов, умерших от КРР и подвергавшихся аутопсии в патологоанатомическом отделении Гомельского областного клинического онкологического диспансера за период с 1986 по 2006 гг. В 66 случаях (49,3%) был выявлен РПК, в 68 (50,7%) — РОК. При РПК средний возраст составил $64,8 \pm 4,9$ лет, соотношение м : ж = 1,1:1. Преобладали пациенты в возрастной группе старше 50–59 лет, что составило (89,4%). При РОК средний возраст составил $64,4 \pm 5,8$ лет, соотношение м:ж = 1,2 : 1. Преобладали больные в возрасте старше 50–62 лет (91,2%). При РПК опухоли локализовались в нижнеампулярном отделе прямой кишки в 9 случаях (13,6%), в среднеампулярном — в 21 (31,8%), в верхнеампулярном — в 13 (19,7%), одновременное вовлечение нескольких отделов прямой кишки наблюдалось в 13 случаях (19,7%). Новообразования у больных РОК чаще локализовались в правой половине толстого кишечника — 42 случая (61,8%), в левой половине — 26 случаев (38,2%). По частоте встречаемости в различных отделах опухоли располагались следующим образом: слепая кишка — 5 случаев (7,4%), восходящая ободочная кишка — 8 (11,8%), печеночный изгиб ободочной кишки — 8 (11,8%), поперечная ободочная кишка — 4 (5,9%), селезеночный изгиб ободочной кишки — 12 (17,6%), нисходящая ободочная кишка — 7 (10,3%), сигмовидная ободочная кишка — 21 (30,8%). В 3 случаях (4,4%) новообразование распространялось на несколько отделов (восходящая ободочная кишка и печеночный изгиб ободочной кишки, слепая кишка и восходящая ободочная кишка, слепая кишка и червеобразный отросток). При изучении степени злокачественности (таблица 1) установлено, что при РПК чаще встречались более высокодифференцированные формы рака: grade 1 — в 7 случаях (10,6%), grade 2 — в 44 (66,7%), grade

3 — в 15 (22,7%). В то же время при РОК опухолей с дифференцировкой соответствующей grade 1 обнаружено не было, опухоли grade 2

были выявлены в 41 случае (60,3%), низкодифференцированные варианты grade 3 определялись в 27 случаях (39,7%).

Таблица 1 — Гистологическая степень злокачественности КРР

Степень злокачественности	РПК		РОК		χ^2 P = 0,03
	абс. число	%	абс. число	%	
I–II	51	78,3	41	60,3	
III	15	22,7	27	39,7	

При гистологическом исследовании РПК реже встречались такие агрессивные варианты рака, как муцинозная аденокарцинома и солидно-скirroзная аденокарцинома — 10 случаев (15,7%), тогда как при РОК данные вари-

анты были выявлены в 26 случаях (38,2%). Гистологические варианты КРР представлены в таблице 2.

В таблице 3 представлены данные о непосредственных причинах смерти при КРР.

Таблица 2 — Гистологические варианты КРР

Гистологический вариант	РПК		РОК		$\chi^2(p)$
	абс.	%	абс.	%	
Тубулярно-криброзная аденокарцинома	52	77,3	42	61,8	0,051
Солидно-скirroзная аденокарцинома	6	9,1	17	25,0	0,015
Муцинозная аденокарцинома	4	6,1	9	13,2	0,161
Перстневидноклеточная аденокарцинома	2	3,0	0	0	0,463
Мелкоклеточный рак	1	1,5	0	0	0,988
Недифференцированный рак	1	1,5	0	0	0,988

Таблица 3 — Причины смерти при КРР

Причины смерти	РПК		РОК		$\chi^2(p)$
	абс.	%	абс.	%	
Легочно-сердечная недостаточность	4	6,1	2	3,9	0,404
Перитонит	12	18,2	26	38,2	0,010
Сепсис	5	7,6	6	8,8	0,793
Флегмона брюшной стенки	2	3,0	3	4,4	0,673
Пневмония	2	3,0	1	1,5	0,989
Тромбоэмболия легочных артерий	17	25,8	8	11,8	0,038
Тромбоз брюшной аорты и мезентериальных сосудов	3	4,5	0	0	0,232
Кровотечение	4	6,1	4	6,1	0,965
Кахексия	4	6,1	5	7,4	0,765
Острая почечная недостаточность	0	0	1	1,5	0,988
Хроническая почечная недостаточность	2	3	2	3	0,633
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	7	10,5	3	4,4	0,173
Острый инфаркт миокарда	2	3	2	3	0,633
Кровоизлияние в мозг	0	0	1	1,5	0,988
Ишемический инфаркт мозга	1	1,5	1	1,5	0,489
Печеночно-почечная недостаточность	0	0	1	1,5	0,988
Острая коронарная недостаточность	1	1,5	2	3	0,979

Из непосредственных причин смерти в 2 группах пациентов при РПК значимо чаще встречалась тромбоэмболия легочных артерий — 17 случаев (25,8%), при РОК — перитонит в 26 случаях (38,2%). При РПК тромбоэмболические осложнения встретились в 20 случаях (30,3%), из них ТЭЛА — 17 (25,8%), тромбоз мезенте-

риальных сосудов — 2 (3%), тромбоз брюшной аорты — 1 (1,5%). Из данной группы осложнений при РОК встретилась только тромбоэмболия легочных артерий в 8 случаях (11,8%). При РОК чаще встречались гнойно-септические осложнения — 36 случаев (52,9%), из них перитонит — 26 (38,2%), сепсис — 6 (8,8%), флег-

мона брюшной стенки — 3 (4,4%), пневмония — 1 (1,5%). При РПК гнойно-септические осложнения встречались реже — в 21 случае (31,8%), из них перитонит — 12 (18,2%), сепсис — 5 (7,7%), флегмона брюшной стенки — 2 (3%),

пневмония — 2 (4,5%). Причины смерти больных РПК и РОК в группах пациентов, подвергавшихся соответственно радикальному или паллиативному лечению, представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 — Причины смерти больных КРР после радикального лечения

Причины смерти	РПК		РОК		χ^2 (p)
	абс.	%	абс.	%	
Тромбоэмболия легочных артерий	12	25,5	4	10,0	0,062
Тромбоз брыжеечных сосудов	2	4,3	0	0	0,547
Кровотечение	2	4,3	2	5,0	0,728
Перитонит	8	17,0	16	40,0	0,017
Флегмона брюшной стенки	1	2,1	3	7,5	0,633
Пневмония	2	4,3	2	5,0	0,633
Сепсис	4	8,5	4	10,0	0,965
Кахексия на фоне прогрессирования рака	2	4,3	0	0	0,463
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	5	10,6	2	5,0	0,569
Острый инфаркт миокарда	3	6,4	2	5,0	0,973
Острая коронарная недостаточность	1	2,1	0	0	0,988
Ишемический инфаркт мозга	1	2,1	1	2,5	0,489
Кровоизлияние в мозг	0	0	1	2,5	0,988
Легочно-сердечная недостаточность	2	4,3	0	0	0,547
Почечная недостаточность	2	4,3	2	5,0	0,633
Печеночно-почечная недостаточность	0	0	1	2,5	0,988
Всего	47	100	40	100	

Таблица 5 — Причины смерти больных КРР после паллиативного лечения

Причины смерти	РПК		РОК		χ^2 (p)
	абс.	%	абс.	%	
Тромбоэмболия легочных артерий	5	26,3	4	14,3	0,515
Тромбоз брюшной аорты	1	5,3	0	0	0,844
Кровотечение	1	5,3	2	7,2	0,727
Перитонит	4	21,1	10	35,7	0,281
Флегмона брюшной стенки	1	5,3	0	0	0,843
Пневмония	1	5,3	0	0	0,843
Сепсис	1	5,3	2	7,2	0,727
Кахексия на фоне прогрессирования рака	3	15,8	5	17,9	0,833
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	2	10,5	1	3,6	0,727
Хроническая почечная недостаточность	0	0	1	3,6	0,844
Легочно-сердечная недостаточность	0	0	1	3,6	0,844
Острая коронарная недостаточность	0	0	2	7,2	0,649

Как видно из таблицы 4, наиболее частой причиной смерти больных РОК и РПК после радикального лечения являлся перитонит ($p = 0,017$). На втором месте среди причин смерти у больных РПК после радикального лечения встречалась ТЭЛА, но статистическая значимость данного фактора оставалась на уровне тенденции ($p = 0,062$).

В 3 случаях (4,4%) у больных РОК развился вторичный амилоидоз с поражением почек, селезенки и других органов и осложнившийся развитием почечной недостаточности. В то же время у пациентов РПК амилоидоз не опреде-

лялся. При РОК в 21 случае (30,9%) выявлялись распространенные опухоли 3–4 стадии, а при РПК только в 16 случаях (24,2%).

При изучении особенностей метастазирования установлено, что отдаленными метастазами чаще поражалась печень: РПК — 6 случаев (9,1%), РОК — 12 (17,6%). У больных, страдавших РОК, определялись метастазы в легкие — 4 (5,9%) и плевру — 1 (1,5%), в то же время у пациентов, страдавших РПК, распространения опухоли на легкие и плевру выявлено не было. При РОК неопластическая диссеминация по брюшине была обнаружена в 6 случаях (8,8%),

вовлечение сальника — 5 (7,4%), при РПК соответственно — 1 (1,5) и 1 (1,5%), что согласуется с клиническими данными [7]. При РПК чаще поражались яичники — 5 случаев (7,6%), чем при РОК — 2 (2,9%).

Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) при РПК были выявлены в 6 случаях (9,1%) и еще в 2 случаях (3,0%) определялись мультифокальные опухоли — сочетание РПК и РОК. Во всех случаях имело место сочетание 2 ПМЗО. В 2 случаях (3%) РПК сочетался с неэпителиальными злокачественными опухолями, соответственно, лейомиосаркома матки и лейомиосаркома желудка. В 4 случаях (6,1%) определялось сочетание эпителиальных опухолей. В 4 (6,1%) случаях ПМЗО были синхронные, в 2 (3%) — метасинхронные. В 1 случае (1,5%) было сочетание РПК и рака желудка, в 2 случаях (3%) — сочетание РПК и рака поджелудочной железы, в 1 случае (1,5%) — сочетание РПК и рака молочной железы. ПМЗО при РОК были выявлены в 7 случаях (10,3%) и еще в 1 случае (1,5%) были обнаружены две мультифокальные аденокарциномы в ободочной кишке. В 2 случаях (3%) ПМЗО при РОК были синхронные, в 5 случаях (7,4%) при РОК были метасинхронные. В 6 случаях (8,8%) определялось сочетание 2 ПМЗО. В 1 случае (1,5%) имело место сочетание четырех ПМЗО и одной доброкачественной опухоли (рак слепой кишки, рак тела матки, рак желудка, базалиома кожи носа, неврилеммома паравертебрального пространства). В 2 случаях (3%) имело место сочетание РОК с неэпителиальными новообразованиями (лейомиосаркома желудка и хронический лимфолейкоз). В 5 случаях (7,4%) определялось сочетание эпителиальных опухолей. В 1 случае (1,5%) было сочетание РОК и рака предстательной железы, в 1 случае (1,5%) — сочетание РОК и рака мочевого пузыря, в 1 случае (1,5%) — РОК и лейомиосаркомы желудка, в 1 случае (1,5%) — РОК и рака щитовидной железы, в 1 случае (1,5%) — РОК и хронического лимфолейкоза, в 1 случае — РОК и рака желудка. Различные доброкачественные опухоли были обнаружены при РПК в 18 случаях (27,3%), а при РОК — в 16 (23,5%). В 4 случаях (6,1%) РПК сочетался с аденоматозными полипами (АП) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в 2 случаях (3,0%) — с АП сигмовидной ободочной кишки, в 1 случае (1,5%) — с АП поперечной ободочной кишки, в 1 случае (1,5%) — с АП желудка и в 1 случае (1,5%) определялся аденоматозный полипоз ободочной кишки. В 5 случаях (7,4%) РОК сочетался с АП ЖКТ: в 1 случае (1,5%) — с тубулярно-ворсинчатой аденомой прямой кишки, в 1 случае (1,5%) —

с АП восходящей ободочной кишки, в 1 случае (1,5%) — с АП желудка, в 2 случаях (2,9%) — с аденоматозным полипозом ободочной кишки. РПК сочетался с хроническим колитом в 2 случаях (3,0%). РОК сочетался с хроническим колитом в 3 случаях (4,4%), в том числе в 1 случае (1,5%) с неспецифическим язвенным колитом. Из сопутствующих заболеваний при РПК и РОК чаще встречалась ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз, соответственно — 35 (53%) и 40 (58,8%). На втором месте по частоте из сопутствующих заболеваний при РПК и РОК встречался коллоидный зуб, соответственно — 25 (37,9%) и 20 (29,4%). Заболевания легких чаще встречались при РОК — 19 случаев (27,9%), из них: хронический бронхит — 17 (25%), бронхиальная астма — 1 (1,5%), очаговый туберкулез легких — 1 (1,5%). При РПК сопутствующие заболевания легких встретились в 13 случаях (19,7%), из них: хронический бронхит — 7 (10,6%) очаговый туберкулез — 3 (4,5%), большие остаточные изменения после перенесенного туберкулеза — 3 (4,5%). Ожирение встречалось при РПК в 14 случаях (21,2%), а при РОК — в 10 (14,7%).

Хронический калькулезный холецистит был выявлен при РПК в 13 случаях (19,7%), а при РОК в 5 (7,4%). Артериальная гипертензия была выявлена при РПК в 8 случаях (12,1%), а при РОК — в 7 (10,3%). Сопутствующие заболевания почек при РПК встретились в 10 случаях (15,2%), из них: хронический пиелонефрит — 7 (10,6%), туберкулез почки — 1 (1,5%), поликистоз почек — 1 (1,5%). Сопутствующие заболевания почек при РОК встретились в 3 случаях (4,4%), из них: хронический пиелонефрит — 2 (2,9%), поликистоз почек — 1 (1,5%).

Выводы

1. Более высокая степень злокачественности значимо чаще определяется при РОК ($p = 0,03$).
2. Перитонит является наиболее частой причиной смерти при РОК в сравнении с РПК ($p = 0,01$).
3. Аденокарциномы солидно-скirroзного строения значимо чаще встречаются при РОК ($p = 0,014$).
4. Наличие при РОК агрессивных в клиническом плане опухолей солидно-скirroзного строения со сниженной дифференцировкой может служить фактором неблагоприятного прогноза.
5. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости разработки новых методов своевременной диагностики и лечения колоректального рака, а также его осложнений и сопутствующих заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Диагностика и лечение рака прямой кишки: современное состояние проблемы / Л. А. Вашакмадзе [и др.] // Рос. онкол. журнал. — 1999. — № 6. — С. 47–54.

2. Залуцкий, И. В. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / И. В. Залуцкий // Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований; под ред. И. В. Залуцкого, Э. А. Жаврида. — Мн., 2007. — Гл. 11. — С. 129–138.

3. Кохнюк, В. Т. Колоректальный рак в Республике Беларусь: заболеваемость, смертность, диагностика / В. Т. Кохнюк, И. В. Ануфреенок // III съезд онкологов и радиологов СНГ: Материалы съезда, Минск, 25–28 мая 2004 г.: в 2 ч. — Мн., 2004. — Ч. 1. — С. 231.

4. Напалков, Н. П. Демографический процесс и злокачественные новообразования / Н. П. Напалков // III съезд онкологов

и радиологов СНГ: материалы съезда, Минск, 25–28 мая 2004 г.: в 2 ч. — Мн., 2004. — Ч. 1. — С. 15–30.

5. Злокачественные новообразования в Беларуси 1997–2006 / С. М. Поляков [и др.] // Злокачественные новообразования в Беларуси 1997–2006: сб. статистич. / БЕЛЦМТ; под ред. А. А. Граковича, И. В. Залуцкого. — Мн., 2007. — С. 43–58.

6. Prognostic significans of clinical and pathomorphological factors in colorectal cancer: a uni — and multivariate analysis / B. Szynglarewicz [et al.] // Pol. Merkurusz Lek. — 2004. — Vol. 17. — P. 586–589.

7. Remmele, W. Kolorektale Tumoren / W. Remmele // Pathologie, Verdauungstrakt / W. Remmele. — Berlin, 1995. — Bd. 2. — P. 630–674.

Поступила 01.08.2008

УДК 616.34-006-071-089.17

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

С. Л. Ачинович¹, Э. А. Надыров²

¹Гомельский областной клинический онкологический диспансер

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

Изучены взаимосвязи между клинико-морфологическими и иммуногистохимическими параметрами у больных раком прямой кишки II–III стадии после предоперационной лучевой терапии. Показано значение иммуногистохимических маркеров, отражающих показатели местного иммунитета в опухолевой ткани, а также маркеров пролиферации и апоптоза для прогноза заболевания.

Ключевые слова: рак прямой кишки, иммуногистохимические маркеры, прогноз.

PROGNOSTIC IMPORTANCE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE CANCER OF RECTUM

S. L. Achinovich¹, E. A. Nadyrov²

¹Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary

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

We researched correlations between morphological characteristics and immunohistochemical factors of prognosis of the cancer of rectum 2–3 stadium after preoperative radiation therapy. Correlative dependencies between apart prognostic factors were estimated. Prognostic importance of immunogistochemical markers of proliferation and apoptosis and local immunity was revealed.

Key words: cancer, rectum, radiation therapy, factors of prognosis.

Введение

Колоректальный рак (КРР) в настоящее время занимает в структуре онкологических заболеваний в экономически развитых стран мира одно из первых мест. Рак ректосигмоидной области составляет более 50% всех КРР [5]. В последние десятилетия в Республике Беларусь отмечается рост заболеваемости раком прямой кишки (РПК). В 1993 году заболеваемость РПК здесь составила 13,7 на 100 тыс. жителей, а в 2002 году — 16,8. В структуре онкологической заболеваемости всего населения в 2002 году РПК составил 4,8%. В Гомельской области заболеваемость РПК для всего населения в 2006 году составила 19,6 на 100 тыс. жителей [4]. В

2005 году в Республике Беларусь РПК заболело 1334 человека: 658 мужчин и 676 женщин. Из вновь выявленных больных у 172 пациентов (12,9%) была установлена I стадия заболевания, у 685 (51,3%) — II [3]. Значительная часть больных уже при первичном обращении имеют местнораспространенный характер заболевания. Применение в этих условиях изолированного хирургического лечения дает большое число (10–20%) местных и регионарных рецидивов [1]. Лучевая терапия как компонент комбинированного лечения больных РПК показана, если опухоль распространяется за пределы мышечной оболочки кишечной стенки и/или при имеющихся метастазах в регионарных лимфати-

ческих узлах. По литературным данным, к числу факторов, определяющих результаты радикального лечения больных раком РПК, относятся: стадия заболевания, степень дифференцировки, глубина инвазии, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.

В последние годы для определения прогноза заболевания широко используются иммуногистохимические методы исследования. Гиперэкспрессия протеина p53 коррелирует с развитием рецидивов, метастазов и низкой выживаемостью [8]. В одном из исследований была выявлена связь между позитивной экспрессией белка bcl-2 и хорошим прогнозом. Позитивная экспрессия bcl-2 была выявлена у 27% больных, страдавших КРР I–III стадии, а также определялась корреляция между экспрессией bcl-2, Ki-67 и коллагеном IV типа [9]. Большую роль в функционировании опухолевой ткани играет стромальный компонент. В то же время значение эндотелия сосудов в гиперэкспрессии p53, Ki-67, bcl-2, циклина D1 и паренхиматозно-стромальные взаимоотношения в данном процессе изучены недостаточно. Наличие в КРР гиперэкспрессии p53, отсутствие экспрессии bcl-2 и повышенная васкуляризация опухоли связаны с ранним развитием метастазов и местным распространением опухоли [7]. Интраэпителиальная инфильтрация ткани КРР S100 позитивными дендритическими клетками коррелирует с повышенным количеством в опухоли CD8+ клеток и ассоциируется с благоприятным прогнозом [6]. Прогнозирование результатов лечения больных РПК связано с необходимостью определения оптимального объема диагностических мероприятий, направленных на выявление распространенности опухолевого процесса. Определение прогноза необходимо также для выработки оптимальной лечебной тактики и формирования однородных групп больных, что нужно для сравнительного анализа отдаленных результатов лечения.

Цель исследования: определить характер взаимосвязей между основными клинико-морфологическими и иммуногистохимическими показателями и их влияние на результаты радикального лечения больных РПК.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования стали 45 наблюдений РПК II–III стадии, выявленных у жителей Гомельской области в 1996–2001 гг. в возрасте от 50 до 69 лет. Средний возраст пациентов составил $60,86 \pm 3,72$ года. Всем пациентам было произведено радикальное хирургическое лечение с предоперационной лучевой терапией, согласно имеющимся протоколам

лечения, с подведением к первичному очагу суммарной дозы 25 Гр концентрированным курсом. Для клинической характеристики новообразований была использована медицинская документация Гомельского областного клинического онкологического диспансера, в котором данные больные проходили необходимое обследование и лечение. Среди 45 пациентов, страдавших РПК, мужчин было 21, женщин — 24.

Все пациенты были разделены на 2 группы: первая — с выживаемостью до 3 лет (14 пациентов, среди которых женщин — 5, мужчин — 9), вторая — более 3 лет (31 пациент, среди которых женщин было 18, мужчин — 13). Гистологическому исследованию подвергалась ткань опухоли, края резекции и лимфатические узлы. Образцы тканей окрашивались гематоксилином и эозином по традиционной методике. Исследовались следующие критерии прогноза: возраст, экспрессия маркера пролиферации Ki-67, мутантного протеина апоптоза p53, CD68, S100, CD 34, bcl-2, Циклин D1, CD3, CD20. Исследования проводились иммуногистохимическим стрептавидин-биотинным методом с использованием моноклональных антител корпорации «DAKO Citomation». В качестве визуализирующей системы использовали набор LSAB-2 корпорации «DAKO Citomation» с диаминобензидином. Для выявления сосудов микроциркуляторного русла использовали иммуногистохимическое окрашивание гистологических срезов с применением моноклональных мышиных антител корпорации «DAKO Citomation»: CD 34, которые экспрессируются эндотелиальными клетками (клон QBEnd 10). Для выявления циклина D1 использовались мышиные моноклональные антитела анти-D1 (клон DCS), для оценки степени пролиферации — антитела к рецепторам Ki-67 (клон МВ-1). Для морфометрического исследования микропрепараты фотографировали в 5 полях зрения (объектив 40, окуляр 10) с разрешением 1600 на 1200 пикселей при помощи микроскопа MICROS и цифровой камеры Pixera.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ «Statistica» 6.0. Цифровые данные проверялись на нормальность распределения (параметричность), с учетом оценки параметричности был использован непараметрический метод определения корреляций по Спирмену, сравнительный анализ между группами проводился по Манн-Уитни.

Результаты исследований

Экспрессия иммуногистохимических маркеров у пациентов с различной выживаемостью представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели экспрессии иммуногистохимических маркеров в группах пациентов с различной выживаемостью

Показатель	Выживаемость	
	до 3 лет	более 3 лет
Ki-67 (эндотелий), %	4,05 ± 0,285	3,871 ± 0,198
Ki-67 (паренхима), %	26,007 ± 4,251	18,805 ± 3,388
p53 (эндотелий), %	4,771 ± 0,481	3,735 ± 0,442 (p = 0,004)
p53 (паренхима), %	68,236 ± 3,339	41,973 ± 5,791 (p = 0,002)
CD68 (центр)	39,979 ± 6,023	32,835 ± 1,205
CD68 (периферия)	124,993 ± 19,298	190,471 ± 14,601 (p = 0,004)
Bcl 2 (эндотелий)	1,636 ± 0,331	1,082 ± 0,215
Bcl 2 (паренхима)	4,707 ± 1,347	2,324 ± 0,426
Циклин D1 (эндотелий), %	8,193 ± 2,532	6,677 ± 0,679
Циклин D1 (паренхима), %	14,621 ± 5,833	7,671 ± 2,123
CD 3 (центр)	6,700 ± 0,879	7,071 ± 0,863
CD3 (периферия)	33,01 ± 4,885	42,394 ± 3,369 (p = 0,009)
CD 20 (центр)	2,307 ± 0,299	2,418 ± 0,195
CD 20 (периферия)	14,900 ± 0,954	29,906 ± 3,162 (p = 0,02)
S 100 (центр)	4,171 ± 0,481	4,088 ± 0,346
S 100 (периферия)	9,336 ± 0,560	12,053 ± 0,415 (p = 0,001)
CD 34	17,279 ± 1,120	15,147 ± 0,274

Как видно из таблицы 1, у пациентов с выживаемостью менее 3 лет определялись статистически значимые различия между экспрессией иммуногистохимических маркеров. Показатели экспрессии p53 в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла и паренхиме опухоли были значимо выше по сравнению с группой с выживаемостью более 3 лет (p = 0,004 и p = 0,002 соответственно). В научной литературе имеются многочисленные данные о неблагоприятном влиянии гиперэкспрессии p53 в паренхиме опухоли. Полученные нами данные указывают на значимость гиперэкспрессии данного маркера в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла при прогрессировании заболевания.

Исследование экспрессии маркеров опухолеассоциированных макрофагов (CD 68) и дендритических клеток (S100) показало значимое снижение указанных показателей в группе больных с неблагоприятным прогнозом (p = 0,004

и p = 0,001 соответственно). Определение экспрессии маркеров Т-лимфоцитов (CD3) и маркеров В-лимфоцитов (CD 20) выявило аналогичную тенденцию (p = 0,009 и p = 0,02 соответственно). Следует отметить, что указанные изменения выявлялись только по периферии опухоли. Принимая во внимание, что количество Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, опухолеассоциированных макрофагов и дендритических клеток отражают напряженность местного иммунитета в ткани опухоли, можно предположить, что снижение общего количества данных клеток ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Особый интерес представляло изучение взаимосвязей иммуногистохимических параметров в группах пациентов с различной выживаемостью. Показатели коэффициентов корреляции между иммуногистохимическими маркерами в группе пациентов с РПК с выживаемостью до 3 лет, отражены в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели коэффициентов корреляции между иммуногистохимическими маркерами в группе пациентов РПК с выживаемостью до 3 лет

Показатели	Kendall	Z	p-level
Ki-67 эндотелий, % & p53 эндотелий, %	0,457	2,277	0,022
Ki-67 эндотелий, % & bcl-2 эндотелий, %	0,563	2,806	0,005
Ki-67 эндотелий, % & bcl-2 паренхима, %	0,425	2,119	0,034
p53 эндотелий, % & bcl-2 эндотелий, %	0,655	3,265	0,001
CD68 центр опух. & CD68 периферия опух.	0,429	2,135	0,033
CD68 центр опух. & S100 центр опух.	-0,473	-2,354	0,019
CD68 периферия опух. & Циклин D1 эндотелий, %	-0,442	-2,202	0,028
S100 центр опух. & CD68 центр опух.	-0,473	-2,354	0,018
Bcl-2 эндотелий, % & bcl2 паренхима опух., %	0,693	3,453	0,001
Bcl-2 паренхима опух., % & Ki-67 эндотелий, %	0,425	2,12	0,034
Bcl-2 паренхима опух., % & Циклин D1 эндотелий, %	-0,551	-2,743	0,006
Bcl-2 паренхима опух., % & CD34 строма опух.	0,438	2,183	0,029
CyclinD1 паренх. опух., % & CyclinD1 эндотелий, %	0,522	2,602	0,009
Циклин D1 эндотелий, % & bcl2 паренх. опух., %	-0,551	-2,742	0,006

Изучение взаимосвязей маркера пролиферации Ki-67 и маркера Cyclin D1 показало наличие положительных связей между его экспрессией в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла и экспрессией p53 и bcl-2 в эндотелии, а также bcl-2 в паренхиме опухоли. Данные взаимосвязи, вероятно, отражают усиление пролиферативной активности опухолевой ткани. Усиление пролиферативной активности на фоне предшествующей лучевой терапии и связанное с этим увеличение уровня экспрессии маркеров апоптоза свидетельствуют об относительной резистентности опухоли к предоперационной лучевой терапии.

Известно, что предоперационная лучевая терапия способствует уменьшению объемной доли лимфоцитов и увеличению объемной доли плазматических клеток гистиоцитарного ряда как в центре, так и по периферии опухоли [2].

Исходя из вышеизложенного, имеющиеся взаимосвязи между экспрессией CD 68 в центре опухоли и его экспрессией по периферии, а также с S100 и циклином D1 в эндотелии, отражают данную тенденцию.

Взаимосвязь маркера апоптоза bcl-2 и маркера пролиферации Ki-67 в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла, выявленная в нашем исследовании, по-видимому, отражает степень чувствительности сосудистого микроциркуляторного русла к лучевой терапии. О недостаточной эффективности предоперационной лучевой терапии также свидетельствует наличие отрицательной корреляционной связи между экспрессией циклина D1 в эндотелии и bcl-2 в паренхиме.

Показатели коэффициентов корреляции между иммуногистохимическими маркерами в группе пациентов с РПК с выживаемостью более 3 лет отражены в таблице 3.

Таблица 3 — Показатели коэффициентов корреляции между иммуногистохимическими маркерами в группе пациентов РПК с выживаемостью более 3 лет

Показатели	Kendall	Z	p-level
Ki67 эндотелий, % & CD3 центр опух.	-0,409	-2,293	0,022
p53 эндотелий, % & CD68 центр опух.	-0,388	-2,174	0,030
p53 эндотелий, % & S100 периферия опух.	-0,562	-3,148	0,002
CD68 центр опух. & bcl2 эндотелий, %	0,382	2,141	0,032
CD68 центр опух. & bcl2 паренхима опух.	0,424	2,374	0,018
CD68 центр опух. & CD20 центр опух.	0,385	2,158	0,031
CD68 центр опух. & S100 центр опух.	0,513	2,874	0,004
CD68 центр опух. & S100 периферия опух.	0,450	2,522	0,012
CD68 периферия опух. & CyclinD1 паренх.оп.	-0,361	-2,022	0,043
CD68 периферия опух. & CD20 центр опух.	0,403	2,258	0,024
CD68 периферия опух. & S100 центр опух.	0,337	1,888	0,059
Bcl-2 эндотелий, % & bcl-2 паренхима опух.	0,773	4,329	0,001
Bcl-2 эндотелий, % & CyclinD1 паренхима опух.	0,357	2,002	0,045
Bcl-2 эндотелий, % & CD20 периферия опух.	0,337	1,889	0,059
Bcl-2 паренхима опух. & bcl-2 эндотелий, %	0,773	4,329	0,000
CyclinD1 паренх.оп. & CD20 периферия опух.	0,433	2,425	0,015
CD3 центр опух. & CD3 периферия опух.	0,470	2,633	0,008
CD3 центр опух. & CD20 периферия опух.	0,576	3,227	0,001
CD3 периферия опух. & CD3 центр опух.	0,470	2,633	0,008
CD3 периферия опух. & S100 центр опух.	0,349	1,958	0,050

Как видно из таблицы 3, характер корреляционных связей в группе больных с благоприятным прогнозом отражает степень участия иммунокомпетентных клеток в реакциях местного иммунитета. Об этом свидетельствует наличие прямых корреляционных связей между экспрессией CD 68 в центре опухоли и bcl-2 в эндотелии и паренхиме соответственно. Кроме того, имеются положительные корреляционные связи с маркерами CD 20 в центре и S100 в центре и по периферии опухоли. Степень напряженности местных иммунных ре-

акций в данной группе больных РПК проявляется в наличии положительных корреляционных связей между клетками, принимающими участие в реакциях клеточного и гуморального иммунитета и антигенпредставляющими клетками (S100). Степень пролиферативной активности клеток опухоли коррелирует с высоким уровнем апоптоза, что отражается в наличии прямых корреляционных связей между маркерами bcl-2 в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла и паренхиме и циклином D1 в паренхиме.

Выводы

1. Иммуногистохимически выявляемая экспрессия маркеров пролиферации и апоптоза имеет значимое различие в группах с хорошей и низкой выживаемостью.

2. Характер корреляционных связей в группе больных с низкой выживаемостью отражает недостаточную чувствительность опухолевой ткани к лучевой терапии, что проявляется в более высокой степени пролиферативной активности эндотелия сосудов микроциркуляторного русла и паренхимы опухоли.

3. В группе больных с хорошей выживаемостью количество Т и В-лимфоцитов, опухолеассоциированных макрофагов и дендритических клеток было значимо выше, корреляционные связи между иммунокомпетентными клетками свидетельствуют о более высокой степени напряженности противоопухолевого иммунитета.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ефетов, В. М. Рецидивы рака прямой кишки / В. М. Ефетов, С. В. Ефетов, О. Н. Черипко // Онкология. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 176–180.

2. Загребин, В. М. Морфометрическая характеристика клеток воспалительного инфильтрата необлученного и облученного рака прямой кишки / В. М. Загребин // Мед. радиология. — 1986. — Т. 31, № 3. — С. 41–43.

3. Залуцкий, И. В. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / И. В. Залуцкий, Э. А. Жаврид. — Мн., 2007. — С. 128–136.

4. Поляков, С. М. Злокачественные новообразования в Беларуси 1997–2006 / С. М. Поляков, Л. Ф. Левин, Н. Г. Шебеко; под ред. А. А. Граковича, И. В. Залуцкого. — Мн.: БЕЛЦМТ, 2007. — С. 56–60.

5. Пальцев, М. А. Атлас патологии опухолей человека / М. А. Пальцев, Н. М. Аничков. — М.: ОАО «Медицина», 2005. — С. 213–223.

6. Dadabayev, A. R. Dendritic cells in colorectal cancer correlate with other tumor-infiltrating immune cells / A. R. Dadabayev [et al.] // Cancer Immunol. Immunother. — 2004. — Vol. 53(11). — P. 978–986.

7. Giatromanolaki, A. Combined role of tumor angiogenesis, bcl-2, and p53 expression in the prognosis of patients with colorectal carcinoma / A. Giatromanolaki, G. P. Stathopoulos, E. Tsiobanou et al. // Cancer. — 1999. — Vol. 86(8). — P. 1421–1430.

8. Jurach, M. T. Expression of the p53 protein and clinical and pathologic correlation in adenocarcinoma of the rectum / M. T. Jurach, L. Meurer, L. F. Moreira // Arq. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 43 (1). — P. 9–14.

9. Immunohistochemical expression of bcl-2 in UICC stage I and III colorectal carcinoma patients: correlation with c-erbB-2, p53, CD44, laminin and collagen IV in evaluating prognostic significance / H. Zavrides [et al.] // Pol. J. Pathol. — 2006. — Vol. 57(3). — P. 149–156.

Поступила 01.08.2008

УДК 616.98:618.146–055.2

ТИПОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И ПАЦИЕНТОК С ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

О. В. Аль-Яхири¹, А. К. Аль-Яхири², В. Н. Беляковский¹, Е. В. Воропаев¹

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер

Изучены типоспецифические особенности папилломавирусной инфекции у 311 женщин. Все обследованные женщины были разделены на две основные группы, I группа — здоровые вирусоносители — 101 женщина, II группа — пациентки с различной патологией шейки матки (койлоцитозом многослойного плоского эпителия, койлоцитарной дисплазией I–III степени, внутриэпителиальным и инвазивным раком шейки матки) — 210 пациенток. При изучении частоты и особенностей вирусоносительства у здоровых пациенток, выявлено, что инфицированность в данной группе составила 36,6 ± 5,0% (37 женщин). Наиболее частым типом в группе здоровых женщин явился ВПЧ ВКР 16 (59,4 ± 8,1%); практически с одинаковой частотой встречались ВПЧ ВКР 56 (16,22 ± 6,1%) и ВПЧ СКР 31 и 58 типов (18,92 ± 6,4% и 16,22 ± 6,1% соответственно), в то время как 18 тип выявлен лишь у 4 женщин (10,8 ± 5,1%). У женщин с ВПЧ ассоциированной патологией шейки матки ВПЧ ВКР диагностированы у 75,68 ± 7,0%, причем наиболее часто у больных раком шейки матки — 95,4 ± 2,6%. Среди ВПЧ ВКР наиболее часто встречается ВПЧ 16 типа — 64,7 ± 3,3% (p < 0,05); среди ВПЧ СКР выделяется ВПЧ 58 типа, встречаясь чаще как в общей группе (18,1 ± 2,6%), так и у больных инвазивным раком шейки матки (31,8 ± 5,7%), причем различия частоты встречаемости ВПЧ 58 типа у больных инвазивным раком шейки матки, HSIL и LSIL статистически значимы (p = 0,005 и 0,02 соответственно). Этот факт также можно отнести к эпидемиологической особенности нашего региона.

Ключевые слова: здоровые женщины и пациентки с патологией шейки матки, папилломавирусная инфекция, типоспецифичность.

A TYPE IS SPECIFICITY THE FEATURE OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION FOR HEALTHY WOMEN AND PATIENTS WITH PATHOLOGY OF CERVICAL UTERUS

O. V. Al-Yakhiri¹, A. K. Al-Yakhiri², V. N. Belyakovski¹, E. V. Voropaev¹

¹Gomel state medical university

²Gomel regional clinical oncologic dispensary

The type is specificity features of papillomavirus infection are studied in 311 women. All inspected women were parted on two basic groups, I group — healthy virus-transmitter is a 101 woman, the II group is patients with different pathology the cervical of uterus (koilocytosis of multi-layered flat epithelium, koilocyte CIN I–III, intraepithelial

and invasion cancer the cervical of uterus) are 210 patients. At the study of frequency and features of virus-transmitter for healthy patients, it is exposed, that the infected in this group — $36,6 \pm 5,0\%$ (37 women). The most frequent type in the group of healthy women was HPV HCR (high cancerogen risk) 16 ($59,4 \pm 8,1\%$); practically HPV HCR 56 ($16,22 \pm 6,1\%$) and HPV MCR (middle cancerogen risk) 31 and 58 types ($18,92 \pm 6,4\%$ and $16,22 \pm 6,1\%$ accordingly) met with identical frequency, while 18 a type is exposed only for 4th women ($10,8 \pm 5,1\%$). For women with HPV diagnosed the associated pathology of cervical uterus of HPV HCR at $75,68 \pm 7,0\%$, thus most often at patients with cervical cancer — $95,4 \pm 2,6\%$. Among HPV HCR most often there is HPV 16 type — $64,7 \pm 3,3\%$ ($p < 0,05$); among HPV MCR exuded HPV 58 type, meeting more frequent both in a general group ($18,1 \pm 2,6\%$) and at patients with advanced cervical cancer ($31,8 \pm 5,7\%$), thus distinctions of frequency of virus-transmitter HPV 58 type at patients with advanced cervical cancer, HSIL and LSIL statistically meaningful ($p = 0,005$ and $0,02$ accordingly). This fact also can be delivered to the epidemiology feature of our region.

Key words: healthy women and patients with pathology of cervical uterus, papillomavirus infection, type of specificity.

В последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости раком шейки матки у женщин молодого и среднего возраста, что связывается с широким распространением папилломавирусной инфекции. Данные о частоте ВПЧ-носительства (ВПЧ — вирус папилломы человека) в различных странах широко варьируют: в Испании ВПЧ высокого канцерогенного риска диагностируются у 5% женщин, в Австралии — у 68%. В США ежегодно инфицируется около 5,5 млн. людей, а 80% сексуально-активных женщин к 50 годам заражены ВПЧ [1]. В России ВПЧ выявляется у 30,3% здорового населения Европейского региона страны [2].

По результатам международного агентства по борьбе с раком (IARC — International Agency for Research on Cancer), в 98% случаев рака шейки матки в мире выявляются 15 типов ВПЧ, располагающихся в следующем убывающем порядке частоты: 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 68, 66 [3]. HPV-16 был преобладающим типом во всех регионах в пределах от 47,7% в Африке, район Сахары, до 69,7% в Европе и Северной Америке. HPV-18 был вторым по частоте типом с распространенностью в пределах от 12,6% в Центральной и Южной Америке до 25,7% в южной Азии. HPV-45 был третьим в Африке, южной Азии, Европе и Северной Америке, в то время как HPV-31 — в Центральной и Южной Америке. В северной Африке HPV-33 и 31 были, соответственно, четвертые и пятые, в районе же Сахары HPV 33 и 58 занимали четвертое место и HPV-56 — пятое. На четвертом и пятом месте в Центральной и Южной Америке были, соответственно, 45 и 33 типы, в южной Азии — 52 и 58, в Европе и Северной Америке — 31 и 56 [3]. В Китае HPV встречается у 25% здоровых женщин и у 89,9% — больных цервикальным раком. При раке шейки матки наиболее часто диагностируется HPV 16 типа (79,6%), за ним следуют HPV58 (5,92%), HPV33 (3,29%), HPV18 (1,97%), HPV56 (1,97%), HPV31 (1,31%), HPV39 (1,31%), HPV68 (1,31%) и другие типы (3,3%) [8].

Представленные данные показывают, что практически во всех регионах мира у больных раком шейки матки наиболее часто (в пределах от 47,7% в Африке до 79,6% в Китае) встречается ВПЧ 16 типа, на втором месте преимущественно — ВПЧ 18 типа, в Китае — ВПЧ 58 типа, причем чаще, чем 18 тип в три раза. Географические особенности распространения различных типов ВПЧ указывает на необходимость проведения эпидемиологических исследований в различных регионах, что позволит разрабатывать конкретные программы элиминации ВПЧ из организма и адаптированные к региону вакцины против наиболее часто встречаемых папилломавирусов [4, 5, 6].

Материалы и методы исследования

В исследование включены 311 женщин, из них 210 — с различной патологией шейки матки: койлоцитозом многослойного плоского эпителия, койлоцитарной дисплазией I–III степени, внутриэпителиальным и инвазивным раком шейки матки и 101 здоровая женщина. Из 210 больных у 66 ($31,4 \pm 3,2\%$) был инвазивный рак I–II стадии, у 19 ($9,1 \pm 1,9\%$) — внутриэпителиальный рак, у остальных 125 ($59,5 \pm 3,4\%$) больных диагностирована дисплазия шейки матки I–III степени, лейкоплакия и койлоцитоз.

Выборка остальных 101 женщины проводилась случайно при профилактических осмотрах. В данную группу вошли женщины без патологии шейки матки на момент осмотра и в анамнезе, в возрасте от 18 до 55 лет. Средний возраст данной группы составил 27,8 лет; 72 ($71,3 \pm 4,5\%$) женщины были в возрасте от 18 до 30 лет, 22 ($21,8 \pm 4,1\%$) — возрасте 31–40 лет и 7 ($6,9 \pm 2,5\%$) обследованных — от 41 до 55 лет.

Для генотипирования ВПЧ использовались различные варианты полимеразной цепной реакции (ПЦР), включая ПЦР в реальном времени. ПЦР выполнялась в вирусологической лаборатории Гомельского областного клинического центра эпидемиологии и общественного здоровья и в ЦНИЛ Гомельского государственного медицинского университета.

Для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ использовались: тест-система «АмплиСенс ВПЧ ВКР – генотип» Московского НИИ эпидемиологии для выявления и дифференцировки ДНК вирусов папилломы человека высокого (16, 18, 45, 56) и среднего канцерогенного риска: 31, 33, 35, 39, 52, 58, 59, 66 типов, а также ПЦР-набор АмплиСенс® FRT ВПЧ ВКР генотип RG4x, предназначенный для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ ВКР 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов в эпителии слизистых оболочек методом ПЦР в режиме реального времени, с эндогенным внутренним контролем (участок β -глобинового гена). При использовании набора «АмплиСенс ВПЧ ВКР – генотип» исследования проводили в классическом варианте ПЦР, с учетом результатов методом электрофореза, а при использовании набора АмплиСенс® FRT ВПЧ ВКР генотип, исследования проводили на 4-канальном Real-Time PCR амплификаторе RotorGene 3000 Corbett Research (Австралия). Выделение ДНК проводили стандартно сорбционным методом [7].

В качестве исходного материала были использованы цервикальные мазки, которые вносились в пробирки, содержащие 1 мл физиологического раствора.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики на ПЭВМ IBM (пакет прикладных программ в Microsoft Excel 2000, «Статистика» 6,0). Для сравнительного анализа частоты наличия признака в разных группах использовали метод определения критерия χ^2 -квадрат с поправкой Йетса.

Результаты и обсуждение

У 247 (77,4 \pm 2,3%) пациенток исследуемых групп были диагностированы ВПЧ ВКР и СКР, причем у 85 больных раком ВПЧ диагностированы 100%.

Среди здоровых женщин ВПЧ ВКР и СКР выявлены у 37 человек, что составило 36,6 \pm 5,0%.

Из 247 женщин ВПЧ ВКР диагностированы у 194 (78,5 \pm 2,6%), ВПЧ СКР — у 149 (60,3 \pm 3,1%), различия статистически значимы ($p < 0,01$).

Из 133 женщин с дисплазией шейки матки, лейкоплакией и койлоцитозом ВПЧ обнаружен у 125 (93,9 \pm 2,1%).

С целью изучения особенностей вирусоносительства мы исследовали частоту встречаемости различных типов ВПЧ у здоровых женщин и пациенток с патологией шейки матки, результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Частота ВПЧ ВКР и СКР у всех обследованных женщин

Тип ВПЧ	Количество женщин (n = 247)	
	абс. число	M \pm m
ДНК ВПЧ 16 типа	158	63,9 \pm 3,1
ДНК ВПЧ 18 типа	29	11,7 \pm 2,0
ДНК ВПЧ 45 типа	22	8,9 \pm 1,8
ДНК ВПЧ 56 типа	29	11,7 \pm 2,0
ДНК ВПЧ 31 типа	27	10,9 \pm 2,0
ДНК ВПЧ 33 типа	27	10,9 \pm 2,0
ДНК ВПЧ 35 типа	31	12,5 \pm 2,1
ДНК ВПЧ 39 типа	10	4,0 \pm 1,3
ДНК ВПЧ 52 типа	33	13,3 \pm 2,2
ДНК ВПЧ 58 типа	42	17,0 \pm 2,4
ДНК ВПЧ 59 типа	8	3,8 \pm 1,3
ДНК ВПЧ 66 типа	8	3,8 \pm 1,3

Как следует из таблицы 1, наиболее часто встречается ВПЧ ВКР 16 типа — 63,9 \pm 3,1% ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание, что среди остальных 11 типов выделяется ВПЧ 58 типа, который встречается чаще, чем ВПЧ СКР 39, 59, 66 типа ($p < 0,05$), в сравнении с остальными ВПЧ различия статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Для изучения особенностей носительства ВПЧ все обследованные женщины были разделены на две основные группы, I группа — здоровые вирусоносители, II группа — пациентки с различной патологией шейки матки.

Пациентки II группы распределены на подгруппы согласно системе Бетезды (Bethesda sys-

tem): 1 — поражения эпителия легкой степени (LSIL), в которую вошли женщины с койлоцитозом, лейкоплакией и дисплазией I степени; 2 — поражения эпителия высокой степени (HSIL) — женщины с дисплазией II–III степени и внутриэпителиальным раком шейки матки; 3 — женщины с плоскоклеточным раком.

В I подгруппу вошли 49 (23,4 \pm 2,9%), во 2 — 95 (45,2 \pm 3,4%), в третью — 66 (31,4 \pm 3,2%) женщин.

При изучении частоты и особенностей вирусоносительства у здоровых пациенток выявлено что инфицированность в данной группе составила 36,6 \pm 5,0% (37 женщин).

Для нас представляло интерес изучение частоты встречаемости ВПЧ каждого отдельного типа ВКР и СКР у женщин в обеих группах и у пациенток в подгруппах с поражением эпителия низкой, высокой степени и инвазивным раком шейки матки (таблица 2).

Из таблицы 2 видно, что ВПЧ ВКР 16 типа встречается чаще во всех группах, но максимально диагностируется у больных раком шейки матки — $90,9 \pm 3,5\%$.

Среди здоровых ВПЧ-носителей наиболее часто встречается ВПЧ ВКР 16 типа — $59,4\%$ ($p < 0,05$). У $18,9\%$ обследованных выявлен ВПЧ СКР 31 типа. С одинаковой частотой ($16,2\%$) встречаются ВПЧ ВКР 56 и ВПЧ

СКР 58 типов, тогда как ВПЧ ВКР 18 типа выявлен лишь у $10,8\%$.

В группе больных инвазивным раком шейки матки ВПЧ 58 типа встречается чаще, чем ВПЧ ВКР 45 и 56 типов ($p = 0,0004$ и $0,04$), ВПЧ ВКР 18 типа ($p = 0,11$) и лишь уступает ВПЧ ВКР 16 типа. ВПЧ СКР 52 типа встречался также чаще, чем ВПЧ ВКР 45 типа ($p = 0,008$), ВПЧ СКР 31, 33, 35, 39, 59 и 66 типов.

Несмотря на то, что ВПЧ 58 типа относится к группе среднего канцерогенного риска, нами отмечен факт поведения ВПЧ 58 типа как ВПЧ высокого канцерогенного риска, о чем свидетельствует высокая частота его диагностики при инвазивном раке шейки матки — $31,8 \pm 5,7\%$.

Таблица 2 — Частота ВПЧ ВКР и СКР

Тип ВПЧ	Количество пациенток в группах, n = 247							
	с патологией шейки матки, n = 210						Здоровые, n = 37	
	LSIL, n=49		HSIL, n=95		Cr, n=66		абс.	М-м
абс.	М-м	абс.	М-м	абс.	М-м			
16	21	42,8±7,1	55	57,9±5,1	60	90,9±3,5	22	59,4±8,1
18	3	6,1±3,4	9	9,5±3,0	13	19,7±4,9	4	10,8±5,1
45	7	14,3±5,0	8	8,4±2,8	5	7,6±3,2	2	5,4±3,7
56	1	2,0±2,0	11	11,6±3,3	11	16,7±4,6	6	16,2±6,1
31	5	10,2±4,3	10	10,5±3,1	5	7,5±3,2	7	18,9±6,4
33	4	8,1±3,9	14	14,7±3,6	7	10,6±3,8	2	5,4±3,7
35	12	24,5±6,1	13	13,7±3,5	3	4,5±2,5	3	8,1±4,5
39	4	8,1±3,9	5	5,2±2,9	0	0	1	2,7±2,7
52	4	8,1±3,9	8	8,4±2,8	16	24,2±5,3	5	13,5±5,6
58	6	12,2±4,7	9	9,5±3,0	21	31,8±5,7	6	16,2±6,1
59	2	4,0±2,8	6	6,3±2,5	0	0	0	0
66	3	6,1±3,4	5	5,2±2,3	0	0	0	0

Таблица 3 — Распределение больных в зависимости от носительства ВПЧ в группах

Носительство ВПЧ	Количество пациенток в группах, n = 247							
	с патологией шейки матки, n = 210						здоровые, n = 37	
	LSIL, n = 49		HSIL, n = 95		Cr, n = 66		абс.	М-м
абс.	М-м	абс.	М-м	абс.	М-м			
Наличие ВПЧ ВКР	29	59,2±7,0	73	76,8±4,3	63	95,4±2,6	28	75,68±7,0
Ассоциации ВПЧ только ВКР	2	6,1±3,4	4	5,2±2,9	11	16,6±4,6	1	2,7±2,67
Наличие только монотипа ВПЧ ВКР	14	32,6±6,7	35	36,8±4,9	16	24,2±5,3	15	40,5±8,1
Ассоциации ВПЧВКР и СКР	13	26,5±6,3	34	35,8±4,9	36	54,5±6,1	12	32,43±7,7
Наличие ВПЧ только СКР	20	40,5±7,0	22	23,2±4,3	3	4,5±2,5	9	24,3±7,1
Ассоциации ВПЧ только СКР	1	2,0±2,0	4	4,2±2,0	2	3,0±2,1	2	5,4±3,7
Наличие только монотипа ВПЧ СКР	19	38,8±6,9	18	18,9±4,0	1	1,5±1,5	7	18,9±6,4

Из таблицы 3 следует, что у больных раком и поражением эпителия высокого риска чаще встречаются ВПЧ ВКР, ассоциации ВПЧ ВКР и ВПЧ СКР и реже диагностируются только ВПЧ СКР и их ассоциации.

В группе здоровых женщин преобладало носительство ВПЧ ВКР. Ассоциации ВПЧ ВКР и ВПЧ СКР встречались чаще, чем ассоциации только ВПЧ ВКР или только ВПЧ СКР.

Наиболее значимо ($p = 0,001$) ВПЧ ВКР преобладают у больных раком шейки матки и с поражением эпителия высокой степени а

также в группе здоровых вирусоносителей ($p = 0,0005$, $\chi^2 = 12,20$).

Монотипы ВПЧ СКР достоверно чаще диагностируются у женщин с поражениями легкой и высокой степени, чем у больных инвазивным раком шейки матки ($p < 0,001$). Монотипы ВПЧ ВКР чаще встречались в группе женщин с поражением эпителия низкой и высокой степени а также у носителей, но различия не достоверны ($p > 0,05$).

В группе больных инвазивным раком шейки матки ВПЧ 58 типа встречался чаще, чем

ВПЧ ВКР 45 и 56 типов ($p = 0,0004$ и $0,04$), ВПЧ ВКР 18 типа ($p = 0,11$) и лишь уступает ВПЧ ВКР 16 типа. В то же время в группе здоровых носителей мы не наблюдали такой динамики различия, т. е. ВПЧ 58 типа с одинаковой частотой встречался с ВПЧ ВКР 56 типа, однако они обе встречались чаще, чем ВПЧ ВКР 45 ($p = 0,01$).

ВПЧ СКР 52 типа также встречался чаще, чем ВПЧ ВКР 45 типа ($p = 0,008$), ВПЧ СКР 31, 33, 35, 39, 59 и 66 типов; однако в группе здоровых носителей он уступает лишь ВПЧ СКР 31.

При анализе носительства ВПЧ нами был выявлен факт наличия ВПЧ 58 типа у 2 больных инвазивным раком шейки матки II стадии: у 1 — в ассоциации с ВПЧ 35 типа, у 1 — монотип.

Несмотря на то, что ВПЧ 58 типа относится к группе среднего канцерогенного риска, нами отмечен факт поведения ВПЧ 58 типа как ВПЧ высокого канцерогенного риска, о чем свидетельствует высокая частота его диагностики при инвазивном раке шейки матки.

Выводы

1. Частота инфицирования ВПЧ ВКР и СКР в группе здоровых женщин составила $36,6 \pm 5,0\%$.

2. Наиболее частым типом в группе здоровых женщин явился ВПЧ ВКР 16 ($59,4 \pm 8,1\%$); практически с одинаковой частотой встречались ВПЧ ВКР 56 ($16,22 \pm 6,1\%$) и ВПЧ СКР 31 и 58 типов ($18,92 \pm 6,4\%$ и $16,22 \pm 6,1\%$ соответственно), в то время как 18 тип выявлен лишь у 4 женщин ($10,8 \pm 5,1\%$).

3. У женщин с ВПЧ ассоциированной патологией шейки матки ВПЧ ВКР диагностиро-

ваны у $75,68 \pm 7,0\%$, причем наиболее часто у больных раком шейки матки — $95,4 \pm 2,6\%$. Среди ВПЧ ВКР наиболее часто встречается ВПЧ 16 типа — $64,7 \pm 3,3\%$ ($p < 0,05$); среди ВПЧ СКР выделяется ВПЧ 58 типа, встречаясь чаще как в общей группе ($18,1 \pm 2,6\%$), так и у больных инвазивным раком шейки матки ($31,8 \pm 5,7\%$), причем различия частоты встречаемости ВПЧ 58 типа у больных инвазивным раком шейки матки, HSIL и LSIL статистически значимы ($p = 0,005$ и $0,02$ соответственно). Этот факт также можно отнести к эпидемиологической особенности нашего региона.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Александрова, Ю. Н. ПВИ у здоровых женщин / Ю. Н. Александрова, А. А. Лышев, Н. Р. Сафронникова // *Вопр. онкол.* — 2000. — Т. 6, № 2. — С. 175–179.
2. Bosch, A. Epidemiology of HPV and associated neoplasia. Book of abstracts, HPV conference / A. Bosch // Hannover, lune. — 2005. — С. 2–5.
3. Nubia, Munoz. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? Thy international perspective / Munoz Nubia, F. Xavier Bosch, Xavier Castelaque, Mireia Di'A [et. all] // *Int. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 111. — P. 278–285.
4. Lehtinen, V. Effectiveness of preventive human papillomavirus vaccination / V. Lehtinen, J. Paavonen // *Int. J. STS AIDS.* — 2004. — Vol. 14, № 12. — P. 787–792.
5. Bergbrant, I. M. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study / I. M. Bergbrant, L. Samuelsson // *J. of Obstet. and Gynaecol.* — 1999. — Vol. 354, № 3. — P. 20–25.
6. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Chinese women with cervical cancer and precancerous lesions / P. K. Chan [et al] // *J. Med. Virol.* — 1999. — Vol. 59, № 2. — P. 232–238.
7. Методы выделения ДНК *Mycobacterium tuberculosis* из клинических образцов для использования в ПЦР: сравнение и оценка / В. Н. Киншт, Е. Н. Воронина, М. Л. Филиппенко // *Клин. лаб. д-ка.* — 2005. — № 3. — С. 23–24, 33–34.

Поступила 30.06.2008

УДК 616.834–002.152–036.2

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ЛИШАЯ

Т. С. Гузовская¹, Г. Н. Чистенко¹, В. Г. Панкратов², С. А. Гумбар¹

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

²Городской клинический кожно-венерологический диспансер, г. Минск

Проведен анализ 139 случаев заболевания опоясывающим лишаем. Наиболее часто высыпания локализовались в области грудного ($57,4\%$) и лицевого ($25,5\%$) дерматомов. Установлены параметры соотношения вероятности возникновения заболевания в различных возрастных группах. У пациентов старших возрастных групп опоясывающий лишай часто протекает на фоне хронической патологии, эти лица позже всего обращаются за медицинской помощью и подвергаются наиболее длительной госпитализации.

Ключевые слова: опоясывающий лишай, заболеваемость, профилактика.

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTIC OF SHINGLES

T. S. Guzovskaya¹, G. N. Chistenko¹, V. G. Pankratov², S. A. Gumbar²

¹Belarussian State Medical University, Minsk

²Municipal Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Minsk

139 cases of herpes zoster were analyzed. Most often lesions were located in the area of chest ($57,4\%$) and face ($25,5\%$) dermatomes. A ratio of probability of occurrence of disease in various age groups is established. Patients of

the senior age frequently endure the shingles on a background of a chronic pathology, these persons call for medical care and stand to the longest hospitalization.

Key words: herpes zoster (shingles), disease, prevention.

По мере снижения заболеваемости инфекционными болезнями, управляемыми средствами вакцинопрофилактики (корь, дифтерия, коклюш и др.), все большее внимание научных работников и практических врачей начинают привлекать инфекционные болезни, в отношении которых вакцинация пока широкого применения не получила. Одним из таких заболеваний является ветряная оспа. Уникальность ветряной оспы состоит в том, что перенесенное в детском или подростковом возрасте заболевание приводит к пожизненному инфицированию и возбудитель (вирус герпеса человека 3 типа — varicella zoster virus (VZV)) может в любой момент реактивироваться, проявившись в виде опоясывающего лишая [1].

Опоясывающий лишай характеризуется воспалением задних корешков спинного мозга и межпозвоночных ганглиев и в типичных случаях проявляется везикулезной экзантемой по ходу вовлеченных в процесс чувствительных нервов и болевым синдромом (ганглиокожная форма). Выделяют также клинические формы с преимущественным поражением нервной системы, органов зрения и слуха, гангренозную и диссеминированную формы.

Распространенность опоясывающего лишая в различных странах составляет 0,4–1,6 случая на 1000 населения в возрасте до 20 лет и 4,5–11 случаев на 1000 населения старших возрастных групп [2, 3, 4].

Факторами риска развития опоясывающего лишая являются любые состояния, сопровождаемые снижением клеточного иммунитета. Заболевание может возникнуть у человека в любом возрасте, но в большинстве случаев это заболевание встречается у лиц старше 50 лет.

Развитию заболевания могут способствовать и некоторые лечебные мероприятия, такие как химиотерапия, рентгенотерапия, применение кортикостероидов, проведение иммуносупрессии при пересадке органов или костного мозга. К важным факторам риска относят также принадлежность к белой расе, психический стресс и физическую травму [5].

Опоясывающий лишай является важной проблемой для пациентов с ВИЧ-инфекцией, более 90% которых имеют латентную инфекцию. Риск реактивации VZV и развития клиники герпес зостер оценивается в 3–5% в течение года, что в 10–20 раз выше, чем среди здоровых лиц среднего возраста. В некоторых

случаях опоясывающий лишай является самым ранним проявлением СПИДа [6, 7].

Рекомендации по профилактике опоясывающего лишая сводятся преимущественно к пропаганде здорового образа жизни, особенно в пожилом возрасте. Во время болезни следует максимально ограничить водные процедуры. Во избежание распространения инфекции больных необходимо изолировать от детей, у которых может развиваться ветряная оспа. В ряде стран для предупреждения распространения ветряной оспы применяется вакцинация. Имеются сообщения об использовании для профилактики опоясывающего лишая вакцины (Zostavax), содержащей живой аттенуированный вирус ветряной оспы. Применение вакцины уменьшало риск возникновения опоясывающего лишая на 51% [8].

Целью работы явилось изучение клинико-эпидемиологических особенностей заболеваемости кожными формами опоясывающего лишая как одной из форм проявлений эпидемического процесса VZV инфекции.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 139 историй болезни больных опоясывающим лишаем, находившихся на стационарном лечении в городском клиническом кожно-венерологическом диспансере г. Минска в течение 2004–2006 гг. По возрасту больные распределились следующим образом: 14–19 лет — 10 чел., 20–29 лет — 12 чел., 30–39 лет — 7 чел., 40–49 лет — 10 чел., 50–59 лет — 24 чел., 60–69 лет — 34 чел., 70–79 лет — 35 чел., 80 лет и старше — 7 чел.

Средний возраст составил $57,0 \pm 19,14$ лет. Мужчин было 58 человек (41,7%), женщин — 81 человек (58,3%). 59,0% больных — лица пенсионного возраста, 7,2% — учащиеся школ и других учебных заведений, 33,8% — лица трудоспособного возраста преимущественно рабочих профессий.

Сопутствующими заболеваниями были: сахарный диабет — 7 человек, бронхиальная астма — 12 человек, онкологические заболевания — 7 человек, заболевания сердечно-сосудистой системы — 67 человек.

В процессе обработки материала вычисляли средние и средние взвешенные величины, определяли структуру больных по различным параметрам. Соотношение вероятностей (*СВ*) возникновения опоясывающего лишая в различных возрастных группах определяли по формуле:

$$CB = \frac{a \times d}{b \times c}, \text{ где}$$

a — число больных опоясывающим лишаем в изучаемой возрастной группе населения;

b — число не заболевших опоясывающим лишаем в изучаемой возрастной группе населения;

c — число больных опоясывающим лишаем в группе сравнения;

d — число не заболевших опоясывающим лишаем в группе сравнения.

Чем большими были значения показателя *CB* (при условии, что эти значения были более 1), тем больше было шансов (большим был риск) заболеть опоясывающим лишаем в изучаемой возрастной группе населения относительно группы сравнения [9].

Применяли метод ранговой корреляции (*ρ*). Достоверность коэффициента корреляции оценивали с помощью критерия «*t*» Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [10]. При обработке материала использовали статистический пакет компьютерной программы Excel.

Результаты и обсуждение

В течение 2004–2006 гг. в городском клиническом кожно-венерологическом диспансере г. Минска на стационарном лечении находилось 139 больных опоясывающим лишаем. Заболевшие опоясывающим лишаем обращались за медицинской помощью в сроки от 1 до 30 дней от начала заболевания. В течение первых трех дней заболевания обратились 36 человек (25,9%), на 4–7 день — 75 человек (53,9%), на 8–14 день — 20 человек (14,4%), при длительности заболевания более 2 недель — 8 человек (5,8%). Из них 1 пациент 29 лет обратился на 30 день с момента заболевания после присоединения вторичной бактериальной инфекции.

Выявлена прямая зависимость между возрастом больных и сроками обращения за медицинской помощью: чем большим был возраст больных, тем позже они обращались за медицинской помощью. Так, лица, средний возраст которых составлял 54,7 лет, обращались за медицинской помощью на 1–3 день от начала заболевания; 57,3 года — на 4–7 день; 59,5 года — на 8–14 день; 68,0 лет — на 14 день и позже.

Выявленная закономерность свидетельствует о более выраженных клинических проявлениях заболевания у лиц «младших» возрастных групп. Позднее обращение за медицинской помощью лиц старших возрастных групп, больных опоясывающим лишаем, увеличивает их эпидемическую значимость как источников инфекции. Исследования показывают, что от больных опоясывающим лишаем посредством воздушно-пылевого и воздушно-капельного

пути передачи происходит распространение *varicella zoster virus* и при контакте с такими больными людьми, восприимчивых к ветряной оспе, у них возможно развитие заболевания этой инфекцией [11, 12].

Клинические проявления опоясывающего лишая в большинстве случаев были типичными. У больных по ходу нервов располагались везикулы на гиперемизированной и отечной коже. Во всех случаях за несколько дней до появления высыпаний на коже пациентов беспокоило чувство жжения, болезненности в местах, где впоследствии появлялась сыпь. Лихорадка имела место у 10,2% больных. Болевые ощущения иногда принимались за обострение патологии внутренних органов (холециститы, пиелонефриты и др.) и позвоночника (остеохондроз), по поводу которых пациенты самостоятельно начинали лечение, и появление высыпаний зачастую расценивали как аллергические реакции.

При позднем обращении наблюдали эрозии и корки, развившиеся на месте везикул. В нашем исследовании эрозии кожи отмечались у 14 человек (10,1% больных), некроз кожи — у 9 человек (6,5%), геморрагические пузыри — у 2 человек (1,4 %). Осложнения со стороны кожных покровов при присоединении вторичной инфекции выявлены у 36 человек (25,9%). Постгерпетическая невралгия во время пребывания больных в стационаре имела место у 8 человек (5,8% больных).

Локализация высыпаний у больных опоясывающим лишаем была типичной. Наиболее часто в патологический процесс вовлекался грудной дерматом (57,4%). Высыпания на лице (в зоне иннервации тройничного нерва) по частоте занимали вторую позицию (25,5%). Значительно реже (5,3–6,5%) кожные проявления опоясывающего лишая располагались в области шеи, пояснично-крестцовой области или имели смешанную локализацию. Причина такой избирательности, возможно, кроется в способности вируса персистировать в ганглиях, иннервирующих зоны, наиболее пораженные при ветряной оспе. Высыпания обычно ограничивались поверхностью одного дерматома и лишь у 9 больных (6,5%) пораженными были два соседних дерматома. Характерной была односторонность кожных поражений: у 47,7% больных высыпания располагались слева, у 52,3% — справа.

Диагностика заболевания не вызывала затруднений у медицинских работников. Первичный диагноз совпал с заключительным в $96,0 \pm 1,6\%$ случаев. Изменение диагноза имело место у 6 пациентов ($4,0 \pm 1,9\%$).

Сроки пребывания больных в стационаре составляли в среднем $10,6 \pm 3,89$ дня. В тече-

ние одной недели получили лечение 48 больных (34,6%), двух недель — 74 человека (53,2%), более двух недель — 17 человек (12,2%). Максимальный срок пребывания в стационаре (52 дня) имел место у больной 79 лет и сопровождался множественной патологией со стороны других органов и развитием осложнений. У пожилых и ослабленных людей заболевание протекало более длительно. Установлена сильная прямая корреляционная зависимость меж-

ду возрастом и средним временем пребывания пациентов в стационаре ($p = 0,82$, $t = 3,6$).

Опоясывающим лишаем болели люди в возрасте от 14 до 91 года. В структуре заболевших существенно преобладали лица старших возрастных групп. На три возрастные группы (после 50 лет) приходилось 72,9% заболевших опоясывающим лишаем, в то время как в общей структуре населения эти возрастные группы составляли 27,8% (рисунок 1).

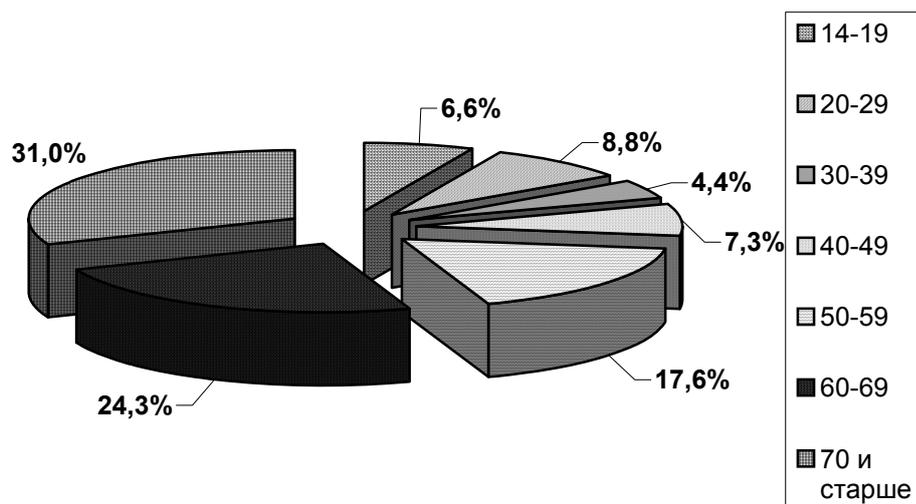


Рисунок 1 — Возрастная структура больных опоясывающим лишаем

В возрастных группах от 10 до 49 лет распространенность кожной формы опоясывающего лишая, потребовавшей госпитализации в специализированный стационар, находилась в пределах 0,024–0,049 на 1000 человек соответствующей возрастной группы. При этом самая низкая распространенность отмечена среди лиц в возрасте 30–39 лет (0,024 на 1000). Рассчитанные нами параметры соотношения вероятностей показали, что в каждое последующее десятилетие вероятность возникновения заболевания возрастает и в возрасте 50–59 лет составляет 2,73 (в сравнении с возрастной группой до 49 лет), в возрасте 60–69 лет — 6,84, в возрастной группе 70 лет и старше — 9,42.

Заболевания опоясывающим лишаем выявлялись в течение всех сезонов года, однако их распределение по месяцам было неравномерным. Наиболее благополучным периодом за все время наблюдения были два летних месяца — июнь и июль, в течение которых опоясывающим лишаем заболело 15 человек (10,8% от общего количества заболевших). Последующие два месяца (август и сентябрь) характеризовались самой высокой заболеваемостью — 36 больных (25,9%). Остальные месяцы по числу заболевших занимали промежуточное положение (рисунок 2).

В большинстве исследований указывается на увеличение частоты заболеваний опоясывающим лишаем в теплое время года, что объясняют более интенсивным воздействием ультрафиолетовой солнечной радиации в летнее время [11, 13]. Выявленный нами характер сезонности (максимум заболеваемости в августе-сентябре), по нашему мнению, имеет следующий генез. В течение летних месяцев происходило накопление эффектов воздействия ультрафиолетовой солнечной радиации и к окончанию лета — началу осени их кумулятивное воздействие достигло необходимого и достаточного уровня для обеспечения реактивации *varicella zoster virus*, что и выразилось в увеличении частоты заболеваний в этот период.

Таким образом, проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

Заболевания опоясывающим лишаем выявлены у лиц в возрасте от 14 лет до 91 года. Установлена прямая зависимость между возрастом пациентов и риском заболевания опоясывающим лишаем. Вероятность возникновения заболевания в возрастной группе 50–59 лет в 2,73 выше в сравнении с возрастной группой до 49 лет; 60–69 лет — в 6,84; 70 лет и старше — в 9,42.

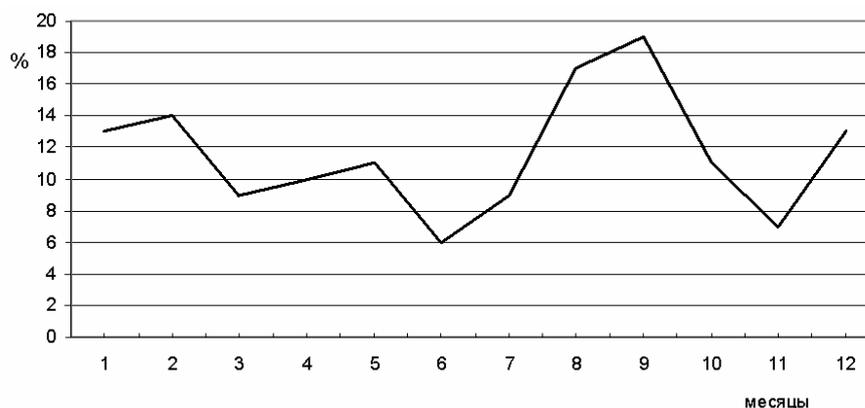


Рисунок 2 — Годовая динамика заболеваемости опоясывающим лишаем

Поздние сроки обращения (на 8-14 день и позже от начала заболевания) за медицинской помощью пациентов старших возрастных групп, больных опоясывающим лишаем, определяют их эпидемическую значимость как источников инфекции, имеющих реальную угрозу для людей, восприимчивых к ветряной оспе.

Накопление в организме человека неблагоприятных эффектов воздействия ультрафиолетовой солнечной радиации в течение теплого периода года определяет более высокую заболеваемость опоясывающим лишаем в августе-сентябре.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. — СПб: Спец. лит, 2006. — 301 с.
2. Опоясывающий герпес и постгерпетическая невралгия: профилактика и лечение / L. Anne [et al.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». — 2007. — № 2. — С. 54–57.
3. Лечение герпес-зостерной инфекции и постгерпетической невралгии / Daniel A Carrasco [et al.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». — 2006. — № 1. — С. 28–34.
4. Руководство по геронтологической дерматологии / В. А. Молочков [и др.]. — М.: МОНИКИ, 2004. — С. 330–332.

5. Гомберг, М. А. Опоясывающий лишай как дерматологическая проблема / М. А. Гомберг. // Вестник дерматологии и венерологии. — 2007. — № 5. — С. 18–20.

6. Zoster Incidence in Human Immunodeficiency Virus-Infected Hemophiliacs and Homosexual Men, 1984–1997. / Eric A. Engels [et al.]. // Journ. of Infectious Diseases. — 1999. — Vol. 180. — P. 1784–1789.

7. Карпов, В. В. Особенности течения опоясывающего герпеса у больных ВИЧ, HCV и папилломавирусной инфекцией / В. В. Карпов, Ю. В. Сергеев // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. — 2003. — № 3. — С. 108–111.

8. ACIP Provisional Recommendations for the Use of Zoster Vaccine // Massachusetts Department of Public Health (MDPH). Division of Epidemiology and Immunization. Shingles Vaccine Information [Electronic resource]. — 2007. — Mode of access: <http://www.cdc.gov/nip/vaccine/zoster/default.htm>. — Date of access: 14.09.2007.

9. Показатели распространенности явлений, применяемые в эпидемиологии [Electronic resource]. — 2007. — Mode of access: <http://pubhealth.spb.ru/EpidD/rateratio#rateratio>. — Date of access: 28.12.2007.

10. Лукьянова, Е. А. Медицинская статистика: учебное пособие / Е. А. Лукьянова. — М: Изд-во РУДН, 2002. — 255 с.

11. К эпидемиологии опоясывающего герпеса. Больной опоясывающим герпесом как источник заражения ветряной оспой / А. С. Шишов [и др.] // Журн. микробиол. — 1987. — № 12. — С. 45–50.

12. Rapid contamination of the environments with varicella-zoster virus DNA from a patient with herpes zoster / Yoshikawa Tet-sushi [et al.] // J. Med. Virol. — 2001. — Vol. 63, № 1. — P. 64–66.

13. Zak-Prelich, M. The role of solar ultraviolet irradiation in zoster / M. Zak – Prelich [et al.]. // Epidemiol. and Infec.— 2002. — Vol. 129, № 3. — P. 593–597.

Поступила 28.05.2008

УДК 616.5 – 002.34:616.155.3

ПРОДУКЦИЯ ОКСИДА АЗОТА И ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ФУРУНКУЛЕЗОМ

И. А. Новикова, А. В. Гомоляко

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены результаты тестов оценки метаболической, поглотительной и NO-продуцирующей функции лейкоцитов больных хроническим рецидивирующим фурункулезом в период ремиссии заболевания. Показатель стимулированного НСТ-теста у больных был достоверно снижен. Установлен повышенный по сравнению со здоровыми лицами уровень продукции оксида азота мононуклеарными лейкоцитами больных. В отличие от контрольной группы стимуляция пирогеналом лейкоцитов больных не приводила к увеличению продукции оксида азота. Снижение функционального резерва продукции кислородных радикалов и оксида азота у больных хроническим фурункулезом вне обострения может рассматриваться, как отражение функциональной анергии иммунной системы.

Ключевые слова: хронический фурункулез, оксид азота, НСТ-тест, фагоцитоз.

NITRIC OXIDE PRODUCTION AND PHAGOCYTOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC RECURRENT FURUNCULOSIS

I. A. Novikova, A. V. Gomoliako

Gomel State Medical University

In the article the results of evaluation of metabolic, nitric oxide productive functions and phagocytosis of leucocytes in patients with chronic recurrent furunculosis in the remission period of the disease are represented. The results of stimulated NBT-test in patients were significantly decreased. The increased level of nitric oxide production by mononuclear leucocytes of patients in comparison with healthy people was determined. In contrast to the control group the pirogenalum stimulation of patients' leucocytes didn't lead to increasing of nitric oxide production. The decreasing of functional reserve of reactive oxygen radicals and nitric oxide production in patients with chronic furunculosis in the remission period can be interpreted as the reflection of functional energy of immune system.

Key words: chronic furunculosis, nitric oxide, NBT-test, phagocytosis.

Хронический рецидивирующий фурункулез (ХРФ) — достаточно распространенное заболевание, поражающее население трудоспособного возраста и характеризующееся низкой эффективностью терапии. По данным литературы, в 35–40% случаев заболевание имеет непрерывно рецидивирующее течение [1].

Основным возбудителем ХРФ является *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), частота выявления которого, по данным различных авторов, колеблется от 60 до 97% [2]. По данным литературы наличие на коже или на слизистой оболочке носа золотистого стафилококка считается важным фактором развития заболевания. Тем не менее у 30% здоровых людей носительство *S. aureus* не сопровождается развитием заболевания. В то же время не у всех пациентов, страдающих ХРФ, удается выявить *S. aureus* [1, 2].

В настоящее время возникновение ХРФ и его прогрессирование связывают с нарушением нормального функционирования и взаимодействия различных звеньев иммунной системы. У больных ХРФ отмечается нарушение поглотительной, кислород-продуцирующей функции и внутриклеточной бактерицидности нейтрофилов крови, дефицит миелопероксидазы, снижение аффинности сывороточных антител, нарушение адгезии лейкоцитов [1, 3].

В настоящее время важная роль в реализации неспецифической реактивности и специфического иммунного ответа отводится оксиду азота (NO). Известно, что в норме индуцибельная NO-синтаза (iNOS) — фермент лейкоцитов, синтезирующий NO из L-аргинина, практически не обнаруживается в клетках. Нарботка iNOS в иммунокомпетентных клетках происходит как под действием инфекционного агента или его токсинов, так и под влиянием таких медиаторов воспаления, как интерферон- γ , фактор некроза опухоли- α , интерлейкин (IL)-1 β , IL-12. Способностью к выработке NO в ответ

на стимуляцию бактериальными продуктами обладают клетки костного мозга, печени, фибробласты, макрофаги и лейкоциты крови человека [4, 5]. NO регулирует процессы адгезии, хемотаксиса, агрегации нейтрофилов, а в условиях гиперпродукции может вызывать апоптоз самих клеток-продуцентов NO и их микроокружения. Это приводит к нарушению процессов межклеточного взаимодействия и предопределяет развитие «негативного» ответа иммунной системы на активационный стимул [4, 6].

Несмотря на значительное количество работ, посвященных проблеме ХРФ, патогенетические механизмы персистенции возбудителя и рецидивирования заболевания остаются неясными.

Цель работы: изучить NO-продуцирующую, метаболическую и поглотительную активность лейкоцитов больных хроническим рецидивирующим фурункулезом в период ремиссии.

Материалы и методы

Обследовано 30 больных хроническим рецидивирующим фурункулезом, госпитализированных в отделение иммунопатологии РНПЦ РМ и ЭЧ в стадии ремиссии для проведения плановой иммунокоррекции (11 мужчин и 19 женщин в возрасте от 20 до 48 лет). В качестве контрольной группы были взяты 20 здоровых доноров Гомельской областной станции переливания крови сопоставимого возраста.

Исследование проводили при поступлении больного в отделение, до назначения медикаментозной терапии. Материалом для исследования служила гепаринизированная (20 ЕД/мл) венозная кровь. Оценивали NO-продуцирующую, метаболическую и поглотительную активность лейкоцитов.

Продукцию NO определяли в чистой краткосрочной культуре мононуклеарных (МНК) и полиморфноядерных (ПЯЛ) лейкоцитов. Выделение клеток производили с помощью ступенча-

того градиента плотности фикола-урографина (1077/1119). Чистота выделения МНК и ПЯЛ составляла не менее 95%. Мононуклеарные и полиморфноядерные лейкоциты отмывали физиологическим раствором и ресуспендировали в питательной среде в концентрации 5×10^6 /мл. Для культивирования клеток использовали питательную среду Leibovitz L-15 modified с глутамином (Flow Lab), дополненную антибиотиками (пенициллин 100 Ед/мл, стрептомицин 100 мкг/мл). Клеточные суспензии в объеме 0,3 мл инкубировали в 96-луночных планшетах (Nunc) в течение 3 часов при 37°C. В качестве стимулятора продукции NO лейкоцитами использовали препарат пирогенал (липополисахарид *Salmonella typhi*) из расчета 7 мкг/мл клеточной суспензии. Исследование каждой клеточной культуры дублировалось. Жизнеспособность клеток контролировалась в тесте исключения трипанового синего на всех этапах исследований.

Производство оксида азота определяли по накоплению в инкубационной среде нитрит-анионов (NO_2^-). Супернатант смешивали с равным объемом реактива Грисса (0,5% сульфаниламид, 0,05% N-(1-нафтил)-этилендиамин, 4,45% винная кислота). После 20 минут инкубации при комнатной температуре измеряли оптическую плотность реакционной смеси на спектрофотометре при 540 нм против инкубационной среды. Содержание NO_2^- устанавливали по стандартной калибровочной кривой, полученной на основе серии разведений (от 0,2 до 12,5 мкмоль/л) 1 мМ раствора нитрита натрия [7].

Поглотительную способность нейтрофилов определяли в реакции фагоцитоза с использованием суспензии убитых нагреванием *Staphylococcus aureus* (штамм ATCC 25923) в концентрации 10^8 микробных тел/мл с последующим приготовлением окрашенных мазков и оценкой фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ).

Метаболическую активность нейтрофилов оценивали в реакции спонтанного и стимулированного *Staphylococcus aureus* восстановления

нитросинего тетразолия (НСТ-тест) с микроскопической оценкой в окрашенных мазках процентного содержания диформаза-положительных гранулоцитов [8].

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ «Statistica» 6.0 с использованием непараметрических критериев Манн-Уитни, Спирмена, а также критерия Вилкоксона для связанных групп. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты выражали, как $M \pm s$, где «M» — среднее значение, а «s» — стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Мононуклеарные и полиморфноядерные лейкоциты периферической крови как доноров, так и больных хроническим рецидивирующим фурункулезом в 3-часовых культурах *in vitro* продуцировали NO. Интенсивность продукции зависела от используемой среды и длительности культивирования. В предварительных исследованиях нами было показано, что наиболее предпочтительной для подобных исследований является среда Leibovitz L-15 вследствие лучшего сохранения в ней функциональных свойств лейкоцитов и более высокого уровня продукции NO [7]. Что касается длительности культивирования, большинство исследователей используют 6–24-часовые культуры клеток. Основанием для этого служат данные о том, что iNOS в неактивированных лейкоцитах отсутствует, а 6–8 часов после действия стимулятора необходимы для активации генов, синтеза м-РНК iNOS и самого фермента [9–12]. Однако мы сочли целесообразным определить продукцию оксида азота за три часа, предположив, что это позволит оценить как «эндогенное примирование» лейкоцитов по уровню базальной продукции, так и функциональный резерв лейкоцитов по уровню стимулированной продукции NO.

Результаты определения NO-продуцирующей активности лейкоцитов в стимулированных и нестимулированных культурах лейкоцитов больных и здоровых лиц представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Базальная и стимулированная продукция оксида азота в 3-часовых культурах МНК и ПЯЛ доноров и больных ХРФ

Культивируемые клетки	Производство оксида азота, мкмоль/л	
	доноры, n = 11	больные, n = 12
МНК, базальная продукция	0,36 ± 0,18	0,62 ± 0,22*
МНК, стимулированная продукция	0,51 ± 0,24**	0,68 ± 0,32
ПЯЛ, базальная продукция	0,36 ± 0,29	0,46 ± 0,30
ПЯЛ, стимулированная продукция	0,51 ± 0,49	0,44 ± 0,367

* — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой доноров.

** — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с продукцией NO без стимуляции.

Как видно из приведенной таблицы, МНК и ПЯЛ здоровых лиц продуцировали практически одинаковое количество NO, что отмечалось как в базальных, так и в стимулированных культурах. Под действием пирогенала наблюдалось достоверное увеличение продукции NO мононуклеарными лейкоцитами доноров ($0,36 \pm 0,18$ мкмоль/л в нестимулированной культуре, $0,51 \pm 0,24$ мкмоль/л — после стимуляции, $p = 0,042$). Аналогичный эффект наблюдался и в культуре ПЯЛ, однако только в виде тенденции.

В группе обследованных больных отмечена тенденция к более высокой продукции NO культурами МНК по сравнению с ПЯЛ. Стимуляция пирогеналом не усиливала NO — продуцирующей способности лейкоцитов.

По сравнению со здоровыми лицами продукция NO в нестимулированных культурах МНК больных была достоверно выше ($0,36 \pm 0,18$ и $0,62 \pm 0,22$ мкмоль/л соответственно, $p = 0,017$). По-видимому, повышенный уровень базальной продукции NO лейкоцитами больных ХРФ связан с их предварительной эндогенной активацией бактериальными продуктами.

Проведенное в наших исследованиях одновременное определение базальной и стимулированной NO-продуцирующей активности лейкоцитов позволило в определенной степени оценить их функциональный резерв по продукции NO. При этом выявлено отсутствие такого резерва у лейкоцитов больных хроническим рецидивирующим фурункулезом в отличие от здоровых лиц.

Как известно, кроме продукции NO, фагоцитирующие клетки, реализуя кислород-зависимую цитотоксичность, вырабатывают кислородные радикалы (O_2^- , H_2O_2 , $OH\cdot$, $HOCl$), которые при взаимодействии с NO образуют высокореактивные продукты, такие как NO^- , NO_2 , N_2O_3 , $OONO^-$, обладающие бактерицид-

ным эффектом. Продемонстрировано усиление цитотоксического эффекта нейтрофильных фагоцитов человека при добавлении в культуральную среду доноров оксида азота [13]. S. Kaplan и соавторами при исследовании бактерицидного действия активных форм азота и кислорода в отношении S.aureus установлено, что именно комбинированное воздействие NO и O_2^- приводит к пролонгированной, но полной гибели S.aureus, тогда как по отдельности влияние этих продуктов кратковременно и малоэффективно [14]. С другой стороны, возможен антагонистический характер взаимоотношений NO и O_2^- . Так, в культуральных исследованиях с лейкоцитами животных выявлено подавление продукции кислородных радикалов при усилении синтеза NO [15]. По-видимому, лишь при сохранении оптимального баланса между уровнем продукции активных форм кислорода, оксида азота и антигенного стимула возможно полноценное функционирование клеточного звена неспецифической иммунологической резистентности.

С учетом вышеизложенного, мы проанализировали результаты НСТ-теста и поглотительной способности гранулоцитов у обследованных пациентов. Выявлено достоверное снижение показателя стимулированного НСТ-теста у больных ХРФ по сравнению со здоровыми лицами (56,5 и 45,1% соответственно, $p = 0,005$), что согласуется с литературными данными и может быть следствием персистенции возбудителя в период ремиссии заболевания [8]. Поглотительная активность гранулоцитов у больных ХРФ достоверно не отличалась от здоровых лиц (ФИ 63,3% и 64,0% соответственно).

Нами был проведен анализ корреляционных взаимосвязей между показателями функциональной активности ПЯЛ и NO-продуцирующей активностью лейкоцитов у доноров и больных ХРФ методом парного корреляционного анализа по Спирмену (рисунок 1).



Рисунок 1 — Схема корреляционных связей между показателями продукции NO, фагоцитоза и результатами НСТ-теста у больных и доноров

В группе доноров установлено наличие сильной положительной корреляционной взаимосвязи между уровнем базальной продукции оксида азота ПЯЛ и уровнями стимулированной продукции оксида азота МНК ($R = 0,89$, $p = 0,003$) и ПЯЛ ($R = 0,85$, $p = 0,004$). Кроме того, было выявлено наличие отрицательных взаимосвязей между базальной продукцией NO МНК и стимулированным НСТ-тестом ($R = -0,78$, $p = 0,04$).

В отличие от доноров, в группе больных ХРФ упомянутые корреляционные взаимосвязи отсутствовали. Однако отмечалась сильная положительная взаимосвязь между базальной и стимулированной продукцией NO мононуклеарными лейкоцитами ($R = 0,80$, $p = 0,001$). Также показатели спонтанного НСТ-теста положительно коррелировали со значениями НСТ-теста стимулированного ($R = 0,58$, $p = 0,048$) и фагоцитарным индексом ($R = 0,70$, $p = 0,01$).

По-видимому, корреляционные взаимосвязи между базальной и стимулированной продукцией NO лейкоцитами характеризуют в целом процессы межклеточного взаимодействия и регуляторного влияния МНК. Взаимосвязь между уровнем продукции NO и показателем продукции активных форм кислорода, выявляемым в НСТ-тесте, может отражать участие NO в процессах регуляции образования радикалов азота и кислорода в активированных гранулоцитах, обеспечивающих неспецифическую резистентность.

Таким образом, у больных ХРФ даже в ремиссии заболевания наблюдаются радикальные изменения характера корреляционных связей между показателями, характеризующими функциональную активность лейкоцитов. Одновременно с описанными выше нарушениями NO-продуцирующей функции и истощением резерва продукции оксида азота это может рассматриваться как отражение функциональной анергии иммунной системы вследствие хронической стимуляции бактериальными продуктами.

Выводы

1. Обнаружена способность мононуклеарных и полиморфноядерных лейкоцитов здоровых лиц и больных хроническим рецидивирующим фурункулезом к продукции NO при краткосрочном культивировании в течение 3 часов.

2. NO-продуцирующая активность мононуклеарных и полиморфноядерных лейкоцитов доноров в культуре *in vitro* не различается. Стимуляция пирогеналом приводит к достоверному увеличению продукции NO в культурах мононуклеарных лейкоцитов.

3. NO-продуцирующая активность мононуклеарных лейкоцитов больных хроническим рецидивирующим фурункулезом достоверно выше, чем у здоровых лиц. Различий между

базальной и стимулированной продукцией NO у больных не выявлено, что свидетельствует об отсутствии функционального резерва лейкоцитов по продукции NO.

4. У больных хроническим рецидивирующим фурункулезом вне обострения сохраняются признаки недостаточности метаболической активности нейтрофилов, что подтверждается угнетением, по сравнению со здоровыми лицами, значений стимулированного НСТ-теста.

5. Характер корреляционных взаимосвязей между показателями NO-продуцирующей, метаболической и поглотительной активности лейкоцитов у больных хроническим рецидивирующим фурункулезом вне обострения радикально отличается от здоровых лиц.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Принципы диагностики и лечения хронического рецидивирующего фурункулеза / Н. Х. Сетдикова [и др.] // Лечащий врач. — 2006. — № 5. — С. 44–47.
2. Нарушение иммунитета при рецидивирующем фурункулезе / Н.М. Калинина [и др.] // Цитокины и воспаление [Электронный ресурс]. — 2003. — № 1. — Режим доступа: <http://www.cytokines.ru/russian/2003/1/Contents.php> — Дата доступа: 02.01.2008.
3. Изучение некоторых особенностей иммунного статуса при хроническом фурункулезе / М. И. Карсонова [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2002. — № 3. — С. 67–71.
4. Роль оксида азота в процессе активации Т-лимфоцитов человека, индуцированной бактериальным суперантигеном / Л. В. Сахно [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2000. — Т. 130, № 10. — С. 402–406.
5. Генерация оксида азота лейкоцитами периферической крови в норме и при патологии / П. П. Голиков [и др.] // Пат. Физиология. — 2003. — № 4. — С. 11–13.
6. *Mannick, J. B.* Immunoregulatory and antimicrobial effects of nitrogen oxides / J. B. Mannick // Proceedings of the American thoracic society. — 2006. — Vol. 3. — P. 161–165.
7. *Гомоляко, А. В.* Клеточная модель для изучения продукции оксида азота в культуре лейкоцитов *in vitro* / А. В. Гомоляко // Сб. научных статей Республ. научно-практич. конф. «Актуальные проблемы медицины» и 17-й итоговой научной сессии Гомельского гос. мед. университета / Гомельского гос. мед. университет. — Гомель, 2008. — Т. 1 — С. 166–168.
8. Комплексная лабораторная оценка иммунного статуса: учебно-методическое пособие для практических занятий с врачами клин. лаб. диагностики / И. А. Новикова [и др.]. — Витебск, 2003. — 39 с.
9. Оксид азота в механизмах патогенеза внутриклеточных инфекций / С. Я. Проскураков [и др.] // Иммунология. — 2004. — № 4. — С. 9–20.
10. Продукты NO-синтазной активности и воспаление дыхательных путей: метаболизм, патофизиологическая роль при аллергических заболеваниях / Н. А. Филиппова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2006. — № 8. — С. 3–9.
11. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза / Н. К. Зенков [и др.] // Вестник РАМН. — 2000. — № 4. — С. 30–34.
12. *Ивашкин, В.* Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем / В. Ивашкин, О. Драпкина // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — № 4. — С. 16–21.
13. Effect of nitric oxide donors on oxygen-dependent cytotoxic responses mediated by neutrophils / G. Andonegui [et al.] // The Journal of Immunology. — 1999. — Vol. 162. — P. 2922–2930.
14. Effect of nitric oxide on Staphylococcal killing and interactive effect with superoxide / S. Kaplan [et al.] // Infection and Immunity. — 1996. — Vol. 164, № 1. — p. 69–76.
15. Modulation of Rat Peripheral Polymorphonuclear Leukocyte Response by Nitric Oxide and Arginine / P. Seth [et al.] // Blood. — 1994. — Vol. 84, № 8 — P. 2741–2748.

УДК 616.36 – 031.81]- 008.9:546.72

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФFUЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Л. С. Богуш

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г Минск

Нарушения обмена железа часто сопровождают хроническую патологию печени. Цель исследования — определить особенности обмена железа у больных хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) и разработать алгоритм диагностики его нарушений. Методы — комплексное клиничко-морфологическое исследование состояния обмена железа в 167 клинических и 142 секционных случаях ХДЗП различной этиологии. Результаты — лабораторные признаки дефицита железа имели 26 (15,5%), а перегрузки железа (ПЖ) 35 (20,9%) больных ХДЗП (n = 167). Гемосидероз печени (ГСП) выявлен в 66 (46,5%) секционных случаях ХДЗП (n = 142). Мутации HFE гена обнаружены у 11 (36,7%) из 30 больных ХДЗП с ПЖ. Заключение — всем больным ХДЗП предлагается проводить скрининг нарушений обмена железа. Алгоритм, разработанный с учетом полученных результатов и в соответствии с современными требованиями, обеспечивает дифференцированный подход к диагностике нарушений обмена железа у больных ХДЗП.

Ключевые слова: железо, хронические диффузные заболевания печени, алгоритм диагностики.

DIAGNOSTICS ALGORITHM OF IRON DYSBOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSIVE LIVER DISEASE

L. S. Bogush

Belarussian Medical Academy of Post-graduation Education

Iron metabolism disorders are frequent in chronic diffuse liver diseases (CLD). Aims — to determine the peculiarities iron metabolism in patients with CLD and to develop diagnostic algorithm. Methods — complex clinical and morphologic investigation the iron metabolism in 167 clinical and 142 sectional cases of different CLD. Results — Laboratory signs of iron deficiency was disclosed in 26 (15,5%) and signs iron overload (IO) was determined in 35 (20,9%) CLD patients (n = 167). A liver hemosiderosis was discovered in 66 (46,5%) sectional cases CLD (n = 142). A HFE gene mutations was revealed in 11 (36,7%) of 30 CLD patients with IO. Conclusions — To order all CLD patients the iron metabolism disorders screening. Diagnostic algorithm was developed due to investigation results and modern requirements. Our algorithm provides the differentiated approach to diagnostic iron metabolism disorders in CLD patients.

Key words: iron, chronic diffuse liver diseases, diagnostic algorithm.

Последние 20 лет характеризуются интенсивным изучением различных аспектов нарушения метаболизма железа при хронических диффузных заболеваниях печени. Установлено, что изменения метаболизма железа при ХДЗП связаны не только с дефицитом, но в большей степени с его перегрузкой [2, 5, 6, 9]. Перегрузка железом при ХДЗП является патологическим состоянием, которое способствует развитию необратимых морфологических изменений в виде цирроза печени (ЦП), стимулирует неопластические процессы с формированием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [5, 7, 8, 10–13]. Исследования причин при ХДЗП с ПЖ показали, что больные в 10–119 раз чаще погибают от ЦП и ГЦК, чем здоровые представители популяции такого же возраста и пола [10].

Природа возникновения ПЖ при поражении печени сложна и многогранна. Формирование ПЖ при ХДЗП связывают с токсическим действием на обмен железа основного повреж-

дающего фактора (алкоголь, вирусы гепатита В и С) [11, 12, 13]. Вместе с тем серьезной причиной для формирования избыточного накопления железа является широкое распространение в североамериканской популяции мутаций HFE гена (С282Y и H63D), ответственных за усиленную абсорбцию микроэлемента [4, 5, 8, 10, 14, 15]. В Беларуси, по данным Института генетики и цитологии НАН Беларуси, суммарная частота носителей этих мутаций составляет 4,5%. [1]. Дополнительным фактором, усугубляющим ПЖ, может быть бесконтрольное и необоснованное применение железосодержащих препаратов больными ХДЗП.

В таблице 1 представлены данные о частоте отклонения параметров, характеризующих ПЖ, у больных ХДЗП наиболее распространенной этиологии — алкогольной болезнью печени (АБП), хронической HCV-инфекцией и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Основными анализируемыми показателями были

зафиксированные (в процентах от общего количества больных) высокие уровни сывороточного железа (СЖ), коэффициента насыщения транс-

феррина железом (НТЖ), сывороточного ферритина (СФ), а также распространенность гемосидероза печени (ГСП) при ХДЗП (таблица 1).

Таблица 1 — Распространенность отклонения параметров перегрузки железом у больных ХДЗП различной этиологии

Автор, год исследования	Этиологический фактор	Количество обследованных больных	Сывороточные маркеры ПЖ, %			ГСП
			↑СЖ	↑НТЖ	↑СФ	
Bell H. et al., 1994	АБП	111	—	16,0	58,0	33,0
Graudal N. et al., 1996	АБП	174	—	—	—	43,0
Fletcter L. et al., 2003	АБП	223	—	16,0	56,0	35,0
Di Biseglie A.M. et al., 1992	НСV-инфекция	80	36,0	8,0	38,0	14,3
Piperno A. et al., 1995	НСV-инфекция	85	—	—	—	16,0
Riggio O. et al., 1997	НСV-инфекция	81	40,0	—	40,0	10,0
Sartori M. et al., 1997	НСV-инфекция	50	—	—	—	18,0
Смирнов О.А., 2002	НСV-инфекция	130	—	—	—	49,3
Мамаев С.Н. et al., 2003	НСV-инфекция	78	47,0	42,0	49,0	—
Metwally M.A. et al., 2004	НСV-инфекция	100	55,0	—	—	19,0
Silva, I. S. S. et al., 2005	НСV-инфекция	96	28,0	12,5	27,0	15,6
Кулагина Е.А., 2006	НСV-инфекция	70	33,0	36,0	47,0	24,0
Sebastiani G. et al., 2006	НСV-инфекция	242	—	19,0	21,0	38,8
Souza R.M. et al., 2006	НСV-инфекция	95	—	—	—	31,6
Guyader D. et al., 2007	НСV-инфекция	586	—	—	27,0	17,0
Bacon B. et al., 1994	НАЖБП	43	—	6,0	55,0	—
Bell H. et al., 1994	НАЖБП	137	—	2,3	22,0	—
Mendler M.H. et al., 1999	НАЖБП	161	—	35,0	—	—
Turlin B. et al., 2001	НАЖБП	139	49,0	32,0	91,0	—
Carerras P. et al., 2002	НАЖБП	53	—	3,0	37,0	16,5
Akin K. et al., 2003	НАЖБП	53	26,0	3,7	1,9	0,0
Pérez-Aguilar F. et al., 2004	НАЖБП	43	—	12,0	32,0	—

Учитывая постоянный рост числа случаев ХДЗП (особенно алкогольной и вирусной этиологии), непрогнозируемое течение и высокую летальность при данной патологии печени, необходимость совершенствования лечебно-диагностического процесса при определении нарушений метаболизма железа является важной и актуальной задачей современной гепатологии.

Целью исследования явилось определение обмена железа и на основании полученных данных разработка алгоритма диагностики его нарушений у больных ХДЗП.

Материалы и методы

Проведено комплексное клиничко-морфологическое исследование состояния обмена железа в 167 клинических и 142 секционных случаях ХДЗП различной этиологии: АБП, в том числе алкогольный гепатит (АГ) и ЦП, хроническая НCV-инфекция, НАЖБП. Больные ХДЗП обследованы в соответствии с «Протоколами обследования и лечения пациентов с патологией органов пищеварения в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях» (2006). Этиологический фактор ХДЗП устанавливали

на основании анамнестических данных, анкет ВОЗ и CAGE (тесты идентификации расстройств, связанных с употреблением алкоголя), выявления маркеров НCV-инфекции, диагностических критериев Американской ассоциации гастроэнтерологов (2002) для НАЖБП. Состояние обмена и общего запаса железа оценивали по уровню СЖ, общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС), НТЖ, СФ и трансферрина сыворотки крови (Тф) [3]. Тяжесть перегрузки клеток печени железом при морфологическом исследовании биоптатов и аутоптов печени оценивали по степени гемосидероза (P. J. Sheuer) и по шкале содержания железа в печени (Y. Deugnier and B. Turlin) на срезах, окрашенных ферроцианидом, по методу Перлса. [5]. Количественная оценка содержания железа в печени проводилась методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ААС). Изучение полиморфизма HFE гена с определением С282Y и H63D мутаций проводили методом рестрикционного анализа (ПЦР-рестрикция). Статистический анализ результатов проводился при помощи пакета программ статистическо-

го анализа «Statistica» 6.0 (С. Гланц 1998, О. Ю. Реброва, 2003).

Результаты и обсуждение

У больных ХДЗП параметры метаболизма железа колебались в широком диапазоне — от

дефицита до перегрузки, особенно в группе АБП, в связи с чем на основании констелляции признаков при определяющем значении ферритина были выделены группы с различными типами обмена железа: норма, дефицит и перегрузка (таблица 2).

Таблица 2 — Характеристика обмена железа у больных хроническими диффузными заболеваниями печени

Тип обмена железа	Число больных, абс. (%; 95% ДИ)				
	всего, n = 167	АБП, n = 70	НСV, n = 50	Алкоголь + НCV, n = 17	НАЖБП, n = 30
Норма	65 (38,92)	23 (32,85; 20,54–45,16)	14 (28; 13,62–42,38)	10 (58,82; 32,90–81,60)	18 (60; 40,60–77,30)
Дефицит, в т.ч. с ЖДА	26 (15,56)	1 (1,42; 5,12)	16 (32,00; 17,11–46,89)	2 (11,76; 1,50–36,40)	7 (23,33; 9,90–42,30)
Перегрузка железом	35 (20,95)	26 (37,14; 24,44–49,84)	6 (12,00; 1,04–22,96)	3 (17,64; 3,80–43,40)	0 (11,60)
Изолированная гиперферритинемия	41 (24,55)	20 (28,57; 16,67–40,47)	14 (28; 13,62–42,38)	2 (11,76; 1,50–36,40)	5 (16,66; 5,60–34,70)

Лабораторные признаки дефицита железа имели 26 (15,56%, 95% ДИ 9,6–21,4), а ПЖ (сочетание высоких показателей НТЖ и СФ) — 35 (20,95%, 95% ДИ 27,2–42,8) человек. 41 больной ХДЗП (24,55%) имел повышенный уровень СФ при нормальном НТЖ, что расценивалось как изолированная гиперферритинемия, не связанная с избыточным накоплением железа в организме. Наибольшая доля пациентов с ПЖ (37,14%, 95% ДИ 24,44–49,84) зафиксирована в группе АБП. При этом обращал на себя внимание тот факт, что значительная их часть (17 из 26, 65,38%) имела высокие (> 500 мкг/л) и резко повышенные (> 1000 мкг/л) показатели уровня СФ. У больных с хронической НCV-инфекцией ПЖ наблюдалась в 12,0% (95% ДИ 1,04–22,96) случаях, при ее сочетании с алкоголем — в 17,64% (95% ДИ 3,80–43,40). Ни у одного пациента с НАЖБП признаков ПЖ выявлено не было.

У больных с АБП и хронической НCV-инфекцией с лабораторными признаками ПЖ проведено изучение связи уровня СФ с основ-

ными характеристиками ХДЗП. Как оказалось, уровень СФ в обеих группах не зависел от пола ($P = 0,89$ и $P = 0,32$) и возраста ($P = 0,31$ и $P = 0,74$). У больных алкогольным ЦП отсутствовала корреляция между уровнем СФ и классом тяжести заболевания ($r_s = -0,06$, $P = 0,08$), СФ и количеством потребляемого алкоголя ($r_s = -0,03$, $P = 0,87$). Не установлено связи СФ со стадией ($r_s = 0,33$, $P = 0,86$) и длительностью АБП ($r_s = 0,26$, $P = 0,34$), а у больных с хронической НCV-инфекцией — со стадией фиброза ($r_s = 0,30$, $P = 0,55$) и морфологической активностью процесса в печени ($r_s = 0,86$, $P = 0,33$).

Гемосидероз печени (ГСП) — прямой морфологический маркер ПЖ — был обнаружен в 66 (46,5%) секционных случаях ХДЗП ($n = 142$). ГСП определялся в 48 (69,56%) случаях АБП, причем его степень варьировала от незначительной до тяжелой ПЖ. Для уточнения связи ГСП и стадии заболевания изучены его особенности в группах с АГ и алкогольным ЦП, пациенты в которых не различались по полу и возрасту (таблица 3).

Таблица 3 — Сравнительная характеристика гемосидероза печени в группах больных алкогольной болезнью печени

Параметры пациентов с ПЖ	АГ (n=19)	ЦП (n=29)	t/χ^2	P
Возраст, лет ($M \pm \sigma$)	52,36 \pm 10,75	51,20 \pm 9,54	-0,39	0,69
Пол, м/ж	15/4	23/6	0,69	0,40
Частота ГСП, % (95% ДИ)	62,0 (49,9–80,1)	76,3 (60,2–92,4)	3,96	0,04

Анализ показал, что ГСП достоверно чаще отмечается у больных ЦП (76,3%, 95% ДИ 60,2–92,4) по сравнению с больными АГ (62,0%, 95% ДИ 49,9–80,1; $\chi^2 = 3,96$, $P = 0,04$), что может свидетельствовать в пользу наличия связи между прогрессированием АБП и избыточным содержанием железа в печени. С помощью корреляционного анализа проанализированы демографические и стандартные морфологические характеристики ХДЗП у больных АБП в зависимости от ГСП. Между возрастом пациента и степенью ГСП оказалась статистически значимая прямая связь умеренной силы ($r_s = 0,29$, $P = 0,01$). Из морфологических характеристик обнаружена корреляция между тяжестью некроза печени и степенью ГСП ($r_s = 0,27$, $P = 0,02$), что с учетом гепатотоксичности избытка железа выглядит закономерным.

Количественная оценка содержания железа (абсолютное количество элементного железа) в печени, проведенная с помощью ААС, показала значительные колебания показаний как в группе АГ, так и ЦП. По данным ААС, более $\frac{1}{4}$ больных АГ и $\frac{1}{2}$ больных ЦП имели низкое (норма 20–400 мкг/г) содержание элементного железа в ткани печени. Однако в группе алкогольного ЦП отмечено 2 случая тяжелого ГСП 4 ст. (мужчина 67 лет — 5462,50 мкг/г, женщина 35 лет — 542,26 мкг/г).

Полученные результаты морфологического исследования содержания железа в ткани печени сравнивались с лабораторными показателями обмена железа у 20 человек из числа обсуждаемых секционных случаев алкогольного ЦП. Обнаружена сильная корреляция степени ГСП с лабораторными параметрами количества депонированного железа ($r_s = 0,90$, $P = 0,037$), при этом четкой корреляции между показателями СФ и степенью ГСП не обнаружено ($r_s = -0,40$, $P = 0,50$). Также отсутствовала статистически значимая связь между количеством элементарного железа в ткани печени (по данным ААС) и уровнем СФ ($r_s = -0,30$, $P = 0,62$).

Положительное окрашивание на железо (реакция Перлса) обнаружено в 10 (33,3%) из 30 случаев НАЖБП. Распространение и насыщение пигментом клеток печени было менее выражено, чем в группе АБП, а ГСП носил преимущественно умеренный характер. Ни в одном случае НАЖБП, по результатам ААС, не установлено превышения содержания элементного железа.

Специальное окрашивание биоптатов печени на железо (реакция по Перлсу) 32 больных с хронической HCV-инфекцией дало положительный результат только в одном случае. Возможно, на такой результат повлияло несколько причин: относительно молодой возраст

пациентов ($32,3 \pm 9,75$ года), короткий анамнез заболевания, особенность опухолевых и диспластических клеток не накапливать гемосидерин (в 2 случаях при морфологическом исследовании была обнаружена ГЦК).

Учитывая отсутствие четкой связи между основными характеристиками ХДЗП и содержанием депонированного железа, было сделано предположение о наличии генетических факторов, влияющих на нарушение метаболизма микроэлемента. 30 больным ХДЗП с лабораторными симптомами ПЖ провели генотипирование по C282Y и H63D мутациям HFE гена. Мутантные гены были обнаружены у 11 (36,7%) человек данной группы. Среди выявленных вариантов полиморфизма HFE-гена наблюдались 1 (3,3%) гетерозигота по C282Y мутации, 8 (26,7%) гетерозигот по H63D мутации и 2 (6,7%) гомозиготы по H63D мутации. По данным Института генетики и цитологии НАН Беларуси, у населения Беларуси средняя частота встречаемости мутаций C282Y/N — 6,9%, H63D/H63D — 2,7%, а H63D/N — 25,9%. По нашим данным, при генотипировании больных АБП с лабораторными признаками ПЖ (всего 13 человек) носителей мутации C282Y/N был 1 (7,6%) и H63D/N — 4 (30,7%) пациента. Среди больных с хронической HCV-инфекцией (всего 15 человек) обнаружено 2 (13,3%) человека с H63D/H63D мутацией и 4 (26,6%) — с H63D/N. Полученные результаты свидетельствуют о значимом вкладе выявленных генетических поломок в формировании избытка железа в организме больных ХДЗП.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать два основных вывода: 1) о частой встречаемости нарушений обмена железа у больных ХДЗП, 2) о необходимости комплексного клинического, а при необходимости и морфологического исследования пациентов для уточнения ПЖ. С учетом собственных данных и рекомендаций по диагностике и лечению гемохроматоза Американской и Европейской ассоциаций по изучению заболеваний печени (AASLD, EASL) всем больным ХДЗП предлагается проводить скрининговое обследование на предмет содержания депонированного железа в организме. Для этого всем пациентам на этапе диагностики основного заболевания печени следует определять уровни НТЖ и СФ, комбинация которых обладает высокой негативной прогностической ценностью (97%) [15]. На основании анализа полученных результатов проводится комплексная оценка состояния обмена железа в зависимости от возраста, пола и сопутствующей патологии у конкретного больного (схема). В зависимости от уровня по-

вышения показателей обмена железа формируются группы пациентов, нуждающихся в дополнительной диагностике ПЖ с целью уточнения его тяжести и наличия генетического фактора (комплекс рекомендаций представлен на схеме). При генотипировании следует учитывать, что: 1) не у всех гомозигот по С282У-мутации проявляется болезнь; 2) фенотип некоторых гетерозигот по С282У мутации может соответствовать гомозиготному состоянию; 3) возможно отсутствие С282У и Н63D мутаций при тяжелой ПЖ.

Данные проведенного исследования указывают на высокую диагностическую и прогностическую значимость морфологического исследования в диагностике ПЖ. Биопсия полезна для подтверждения (исключения) тяжелой ПЖ в случаях, когда изменения маркеров железа сомнительны [15]. Степень депонированного железа определяют с помощью специального окрашивания по методу Перлса, а для качественной оценки содержания железа наиболее часто используют шкалу Y. Deugnier and

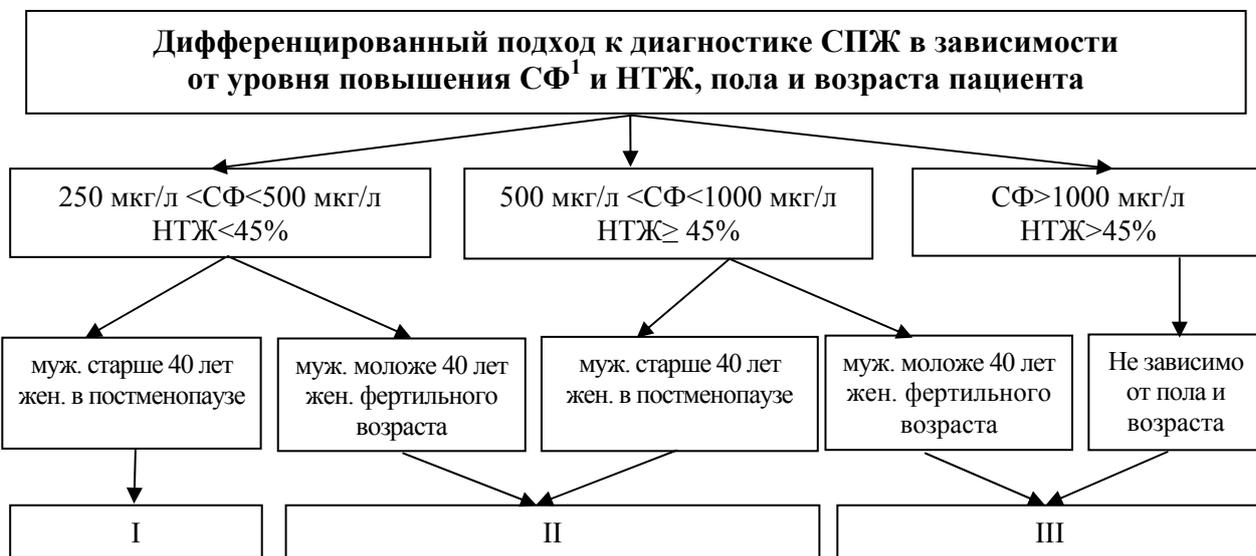
V. Turlin, оценивающую распределение окрашенных гепатоцитов по зонам печеночной дольки. Однако установлено, что результаты качественной оценки ПЖ плохо коррелируют с количеством железа в ткани печени, поэтому сегодня исследователи отдают предпочтение количественной оценке содержания железа, которая проводится с помощью ААС [15]. В норме концентрация железа в печени (НПС) менее 1800 мг/г сухого вещества, что эквивалентно 32 ммоль/г сухого вещества. Кроме этого вычисляют печеночный индекс железа (НИ), являющийся результатом отношения НПС к возрасту пациента: превышения значения 1,9 ммоль/г/год считается твердым доказательством гомозиготного наследственного гемохроматоза [15].

На основании результатов проведенного обследования разрабатывается тактика ведения больного, коррекция развившихся нарушений обмена железа и, при необходимости, скрининговые исследования родственников пациента (рекомендации по тактике ведения представлены на схеме 1).

1 этап



2 этап



Окончание схемы 1



3 этап

Тактика ведения, коррекция и скрининг СПЖ

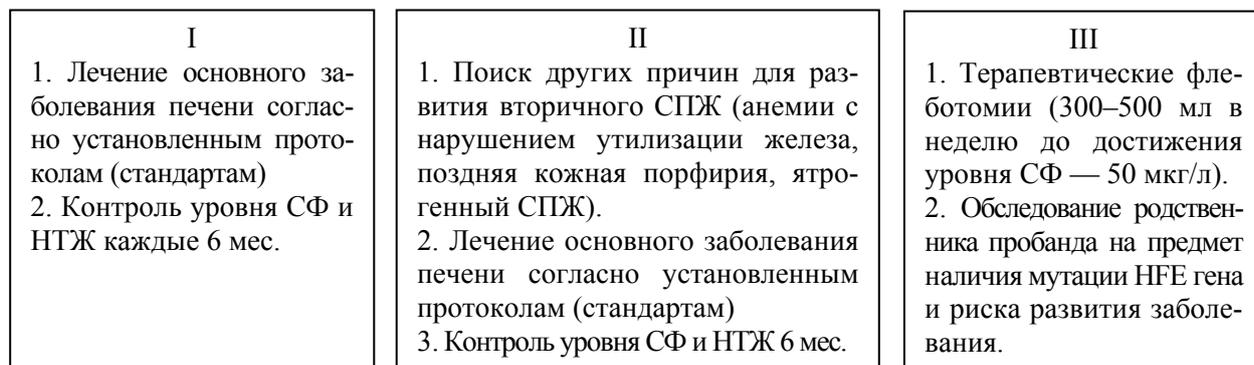


Схема 1 — Алгоритм диагностики нарушений обмена железа у взрослых больных с хроническими диффузными заболеваниями печени

Примечания:

1. Необходимо помнить, что изолированная гиперферритинемия часто регистрируется при остром воспалительном процессе в организме, злокачественных новообразованиях, болезни Гоше, при катаракте, наследуемой аутосомно-доминантным путем, поэтому для диагностики СПЖ следует оценивать изменения значений СФ и НТЖ в комплексе.

2. ПИЖ = (мг Fe/г сухого вещества печени)/возраст пациента, годы)

Предложенный алгоритм отражает современные представления о проблеме нарушения обмена железа у взрослых больных с ХДЗП и позволяет своевременно (до формирования не-

обратимых изменений в органах и тканях) и эффективно выявлять нарушения метаболизма железа. Алгоритм предполагает использование доступных практическому здравоохранению

методов диагностики состояния обмена железа и дополнительных методов исследования, дифференцированный подход к выявляемым нарушениям, позволяет выявить и четко разграничить больных, имеющих тот или иной вариант ПЖ в соответствии с современными подходами к диагностике ПЖ у взрослых больных с ХДЗП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сивицкая, Л. Н. Частоты мутаций гена HFE у жителей разных регионов Беларуси / Л. Н. Сивицкая, Е. И. Кушнеревич, Н. Г. Даниленко // От классических методов генетики и селекции к ДНК-технологиям» (к 95-летию со дня рождения академика Н.В. Турбина): Матер. Международной научной конференции, г. Гомель, 2–5 октября 2007 г.; под ред. А. В. Кильчевского и др. — Мн.: Право и экономика, 2007. — С. 141.
2. Смирнов, О. А. Клинико-морфологические особенности хронического гепатита при гемосидерозе печени / О. А. Смирнов, В. Г. Радченко, Е.И. Кальм // Российский медицинский журнал. 2003. — №. 1. — С. 20–22.
3. Щербина, С. П. Диагностическое значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике / С. П. Щербина, Е. А. Романова, А. А. Левина // Гематол. и трансфузиол. — 2005. — №. 5. — С. 23–28.
4. Adams, P. C. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population / P. C. Adams, D. M. Reboussin, J. C. Barton // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 1769–1778.
5. Deugnier, Y. Pathology of hepatic iron overload / Y. Deugnier, B. Turlin // World. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 35. — P. 4755–4760.
6. Fletcher, L. M. Interrelationships of alcohol and iron in liver disease with particular reference to the iron binding proteins, ferritin and transferrin / L. M. Fletcher, J. W. Halliday, L. W. Powell // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 14. — P. 202–214.
7. Ganne-Carrie, N. Liver iron is predictive of death in alcoholic cirrhosis: a multivariate study of 229 consecutive patient with alcoholic and/or hepatitis C virus cirrhosis: a prospective flow up study / N. Ganne-Carrie, C. Christidis, C. Chastang // Gut. — 2000. — Vol. 46. — P. 277–282.
8. Harrison, S. A. Hereditary hemochromatosis: update for 2003 / S. A. Harrison, B. R. Bacon // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 38. — P. 14–23.
9. Ioannou, G. N. The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia / G. N. Ioannou, J. A. Dominitz // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126(5). — P. 1293–1301.
10. Niederau, C. Hereditary hemochromatosis / C. Niederau // Internist. — 2003. — Vol. 44. — P. 191–205.
11. Petersrn, D. Alcohol, iron-associated oxidative stress, and cancer / D. Petersrn // Alcohol. — 2005. — Vol. 35. — P. 243–249.
12. Purohit, V. Role of iron alcoholic liver disease: introduction and summary of symposium / V. Purohit, D. Russo, S. Marvin // Alcohol. — 2003. — Vol. 30. — P. 93–97.
13. Rouault, T. Hepatic iron overload in alcoholic liver disease: why does it occur and what is its role in pathogenesis? / T. Rouault // Alcohol. — 2003. — Vol. 30. — P. 103–106.
14. Screening for hereditary hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // An. Intern. Med. — 2006. — Vol. 145. — P. 204–208.
15. Tavill, A. S. Diagnosis and management of hemochromatosis. AASLD Practice Guidelines / A. S. Tavill // Hepatology. — 2001. — Vol. 33. — P. 1321–1328.

Поступила 28.07.2008

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 614.876(476.2)

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА СТЕПЕНЬ ЭКСТРАГИРУЕМОСТИ ^{137}Cs ИЗ СЕНА (ОПЫТЫ IN VITRO)

Е. И. Дегтярева

Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины

В работе обосновывается возможность прогноза концентрации ^{137}Cs в молоке крупного рогатого скота (КРС), содержащегося на территории, загрязненной радионуклидами, с учетом того, что коэффициент перехода ^{137}Cs из суточного рациона коров в молоко зависит от коэффициента доступности радионуклида. Процент экстрагируемости радионуклида из корма является определяющим параметром коэффициента доступности. Он зависит от таких показателей, как качество грубых кормов и степень их деструкции.

Ключевые слова: доза внутреннего облучения населения, молоко, ^{137}Cs , коэффициент доступности радионуклида, процент экстрагируемости ^{137}Cs из образца, сено различного качества.

THE INFLUENCE DIFFERENT FACTOR ON DEGREE EKSTRAGIRUEMOSTI ^{137}Cs FROM NETWORK (the EXPERIENCES IN VITRO)

E. I. Degtyareva

Gomeliskiy state university im. F. Skoriny

In work is motivated possibility of the forecast to concentrations ^{137}Cs in milt of the large horned live-stock (KRS), being kept on territory polluted радионуклидами with provision for that that factor of the transition ^{137}Cs from dayly ration cortex in milk depends on factor of accessibility радионуклида. The Percent экстрагируемости радионуклида from stern, is defining parameter of the factor to accessibility. He depends on such factors, as quality rough provender and degree their деструкции.

Key words: dose of the internal irradiation of the population, milk, ^{137}Cs , factor to accessibility радионуклида, percent экстрагируемости ^{137}Cs from sample, hay different quality.

Введение

В настоящее время доза внутреннего облучения населения практически полностью определяется продуктами питания. Потребление продуктов животноводства, в основном, молока, произведенного на загрязненной радионуклидами территории, является одним из основных источников внутреннего облучения населения, проживающего на этой территории. Актуальной является проблема поиска дешевых и эффективных мероприятий, способствующих уменьшению перехода ^{137}Cs из суточного рациона животных в их продукцию. Это связано с тем, что сейчас наиболее эффективным механизмом уменьшения всасывания в желудочно-кишечном тракте животных является ионообменная сорбция. В качестве сорбентов для снижения резорбции радиоактивного цезия зарекомендовали себя гексацианоферраты. Введение ферроцина в суточный рацион животных способствует увеличению себестоимости производимой продукции (молока). При выборе других мероприятий, способных снижать переход ^{137}Cs из рациона в молоко, необходимо учитывать ряд требований, предъявляемых к ним, в частности, они не должны оказывать отрицательного воздействия на организм животного, снижать качественных показателей продукции, важно также, чтобы они были дешевыми.

Перспективным направлением решения поставленной проблемы является введение грубых кормов в суточный рацион крупного рогатого скота [1]. Однако этот вопрос недостаточно проработан.

Данная работа посвящается научно-методическому обоснованию степени высвобождения ^{137}Cs из грубых кормов, выращенных на территории радиоактивного загрязнения.

Для прогноза уровня содержания ^{137}Cs в продуктах питания (молоке) необходимо знать коэффициент доступности радионуклида (КД) из корма в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) животного. Коэффициент доступности радионуклидов зависит от 2 параметров: один из них — истинный коэффициент всасывания (ИКВ) определяет максимальную способность перехода радионуклида через слизистую оболочку кишки и может считаться константой в силу физиологии животного и физико-химической природы радионуклида. Второй взаимосвязанный параметр с КД назовем экстрагируемой долей радионуклида (ЭДР), он меняется в зависимости от вида корма, химической природы радионуклида и представляет собой его долю, которая способна всосаться в желудочно-кишечном тракте животного и перейти в молоко. Коэффициент доступности радионуклидов представляет собой произведение этих двух величин.

$$\text{КД} = \text{ИКВ} \times \text{ЭДР} \quad (1)$$

Коэффициент перехода ^{137}Cs из суточного рациона коров в молоко (КП СУТ. РАЦИОН – МОЛОКО) находится в прямой пропорциональной зависимости от КД радионуклида в желудочно-кишечном тракте животных. Поэтому, зная коэффициент доступности данного радионуклида, можно спрогнозировать его концентрацию в молоке крупного рогатого скота.

Для оценки коэффициента доступности ^{137}Cs из сена был использован метод, разработанный Н. Бересфордом и Д. Синлгтон, 1991 [2].

Процент экстрагируемости ^{137}Cs из корма рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ Э} = \frac{[^{137}\text{Cs} \text{ ф-те}]}{[^{137}\text{Cs} \text{ об}]} \times 100\% \quad (2),$$

где: % Э — процент экстрагируемости ^{137}Cs из образца, %;

^{137}Cs ф-те — концентрация ^{137}Cs в фильтрате, Бк;

^{137}Cs об — концентрация ^{137}Cs в образце, Бк;

Материалы и методы исследования

Методика препарирования объектов исследования предусматривала приготовление водных цезиевых вытяжек из сена различного качества. Данный вид корма был заготовлен на территории населенного пункта Шерстин колхоза «Октябрь», который расположен в 20 км к северо-западу от районного центра Ветка и в 34 км от г. Гомеля.

Одинаковые навески сена (3 г) выдерживали в дистиллированной воде в течение 2,5–240 минут, периодически перемешивая раствор. Аналогично приготавливали кислотную цезиевую вытяжку, применяя вместо воды 0,1N раствор соляной кислоты. Твердая фаза (сено) и жидкая фаза (цезиевая вытяжка) исследовались на наличие ^{137}Cs . Процент экстрагируемости радионуклида (%Э) из корма, являющийся определяющим параметром КД, вычислялся по формуле 2. В методике эксперимента проверялась оптимальность соотношения твердой фазы к жидкой 1:20 в плане максимальной экстрагируемости. Результаты спектрометрии математически обрабатывались по разработанной для данного эксперимента методике.

$$\text{Аобщ} = \text{Аэ-та} + \text{Асена} \quad (3)$$

$$\text{Аэ-та} = \text{А1 э-та} + \text{А2 э-та}, \quad (4)$$

где: А1 э-та — удельная активность экстракта, полученного в ходе опыта, Бк/л;

А2 э-та — удельная активность фильтрата, поглощенного сеном, Бк/л;

$$\text{А1 э-та} = \text{А1Э-та} \times \text{V1 э-та} \quad (5)$$

$$\text{А2 э-та} = \text{А2Э-та} \times \text{V2 э-та} \quad (6)$$

$$\text{Vэ-та} = \text{V1 э-та} + \text{V2 э-та}, \quad (7)$$

где: А1Э-та — активность экстракта, полученного в опыте, Бк/лр;

A2Э-та — активность экстракта, поглощенная сеном, Бк/пр;

V1 э-та — объем экстракта, полученного в опыте, мл;

V2 э-та — объем экстракта, поглощенного сеном, мл.

$$\text{Асена общ.} = \text{Асена} - \text{А2 э-та} \quad (8)$$

$$\text{Асена} = \text{Асена} \times \text{мсена} \quad (9)$$

$$\text{мсена} = \text{тполуч.сена} - \text{тэ-та} \quad (10)$$

$$\text{тф-ра} = 0,005 \text{ кг}, \quad (11)$$

где: Асена — удельная активность сена, Бк/кг;

Асена — активность сена, Бк/пр;

мсена — масса сена, кг;

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica» 5.0.

Гамма-спектрометрию проб проводили на комплексах: TENNELEC и CANBERA производства США с полупроводниковыми коаксиальными диффузионно-дрейфовыми детекторами из сверхчистого германия.

Результаты и их обсуждение

Влияние качества сена на степень экстрагируемости ¹³⁷Cs из него водой

В связи с неправильной заготовкой и хранением сена до 40% данного корма приходит в непригодное для скармливания животным состояние. Некласные корма зачастую включают в рацион дойного стада и ремонтных телок, что приводит к снижению удоев и жирности молока, а также к уменьшению привесов животных. Необходимо было выяснить, влияет ли качество корма на степень экстрагируемости из него ¹³⁷Cs.

Качество сена определяли как визуально: по цвету, запаху, ботаническому составу трав, консистенции, так и в результате зоотехнического анализа. По результатам зоотехнического анализа отобранные пробы сена относятся к 1 и 3 классам. В эксперименте была установлена степень экстрагируемости ¹³⁷Cs из сена 1 и 3 классов. Статистически обработанные результаты сведены в таблицу 1.

Таблица 1 — Степень экстрагируемости ¹³⁷Cs из сена 1 и 3 классов (%)

t, мин	V1, мл	A1 э-т, Бк/л	V2, мл	A2 э-т, Бк/л	Aэ-т, Бк/л	мс, г	Ас, Бк/кг	Аобщ, Бк/кг	% выход ¹³⁷ Cs
Степень экстрагируемости ¹³⁷ Cs из сена первого класса									
15	46	4054	14	13321	17375	3,5	95179	112554	15
30	45	5633	15	16900	22533	3,5	80267	102800	22
60	44,5	5494	14,5	16862	22356	3,7	87138	109494	20
90	44,5	6236	14,5	19138	25374	3,6	69862	95236	26
120	41	6695	19	14447	34142	3,4	80553	101695	33
240	39,5	8253	20,5	15902	34155	3,7	46598	100753	34
Степень экстрагируемости ¹³⁷ Cs из сена третьего класса									
15	35,8	5483	24,3	8082	20565	3,85	85418	98983	20
30	35	6286	25	8800	23086	3,9	77200	92286	25
60	41	6268	19	13526	22794	3,8	58307	71833	30*
90	39,5	6941	20,5	11512	18453	3,2	68488	86941	21
120	34	7811	26	20115	18926	3,65	83218	102144	19*
240	37	6734	23	21565	18299	3,4	76101	94400	19*

Примечание.

t, мин — время экстракции (мин); V1 — количество полученного экстракта (мл); A1 э-т — удельная активность экстракта (Бк/л); V2 — количество экстракта, сорбированного сеном; A2 э-т — удельная активность экстракта, сорбированного сеном (Бк/л); Aэ-т — общая удельная активность экстракта (Бк/л); мс — масса сена (г); Ас — удельная активность сена (Бк/кг); Аобщ — сумма активностей сена после экстрагирования из него ¹³⁷Cs и экстракта; % выход ¹³⁷Cs — экстрагируемость ¹³⁷Cs из сена (%); * — достоверное различие по сравнению с контролем при p < 0,05, а остальные результаты достоверны при p < 0,1.

В ходе процессов разложения в сене произошли биохимические изменения как в клеточных стенках, так и в клетках растений, составляющих этот вид корма.

В связи с тем, что сено сорбирало некоторое количество экстракта, а в дальнейшем оно высушивалось, часть радионуклидов, вышедшая в вытяжку, вторично была поглощена сеном. Поэтому активность сена и вытяжки из него рассчитывали по формулам 4–12.

Разрушение в ходе гнилостных процессов органических веществ и частичное разрушение клеточных стенок в сене 3 класса привело к быстрому выходу из него ¹³⁷Cs — 30% в течение 1,5 часовой экстракции. Однако за четыре часа экстрагирования ¹³⁷Cs из сена первого и третьего классов в водную среду перешло 34% и 19% соответственно.

Таким образом, за 4 часа экстракции из сена 1 класса в экстракт перешло в 1,79 раза боль-

ше ^{137}Cs , чем из сена 3 класса. При гниении клетчатки в ней реализуется процесс микрофазного разделения лигнина и гемицеллюлоз, находящихся в состоянии вынужденного смешивания. Это приводит к дополнительной структурной активации клетчатки сена за счет увеличения свободного объема межфазных лигноуглеводных областей. Поэтому можно предположить, что клетчатка способна сорбировать на себя ^{137}Cs из водных сред.

Влияние pH среды на степень экстрагируемости ^{137}Cs из сена

Значения pH среды в желудочно-кишечном тракте жвачных животных изменяются следующим образом: в ротовой полости — 8,5–9, в рубце — 7,3, в сетке — 6,1, книжке — 5,7, в сычуге — от 1 до 3, в тонком кишечнике — 9,5, в толстом кишечнике — 10,3 [3].

В результате проведенных исследований получены сведения о влиянии изменения pH среды (от кислой до щелочной) на степень экстрагируемости ^{137}Cs из сена. Результаты исследований представлены графически на рисунке 1.

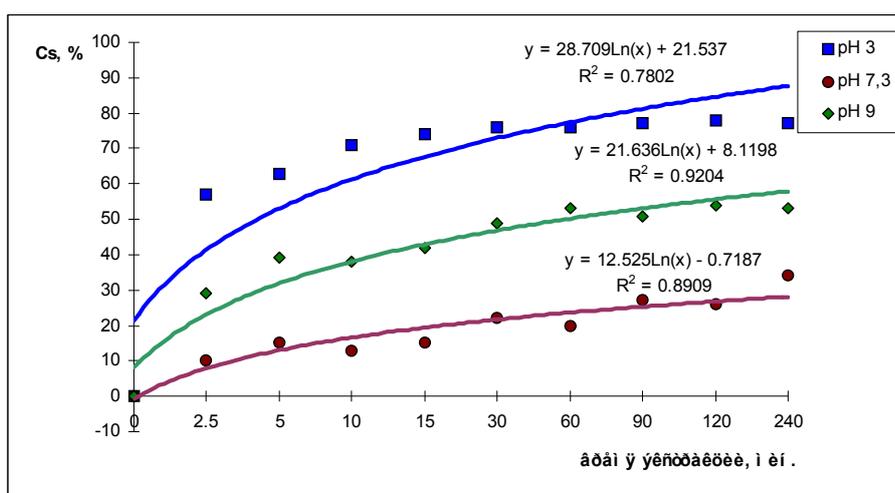


Рисунок 1 — Влияние изменения pH среды на степень экстрагируемости ^{137}Cs из сена

Степень экстрагируемости ^{137}Cs из сена выше в кислой по сравнению со слабощелочной средой в 1,5 раза соответственно (при $p < 0,05$). Можно предположить, что степень высвобождения ^{137}Cs зависит от степени разрыхления клеточных стенок. Кислая среда раствора, воздействуя на целлюлозу клеточных стенок, разрушает ее. Деструктивное действие соляной кислоты приводит к изменению физико-химических свойств целлюлозных волокон, т.е. происходит частичное осахаривание целлюлозы. Продукты распада (целлодекстрины, глюкоза) переходят в раствор. Все это приводит к нарушению целостности клеточных стенок, тем самым способствуя быстрому выходу ^{137}Cs из сена в раствор.

Влияние механической обработки сена на степень экстрагируемости ^{137}Cs

Консистенция содержимого рубца жвачных животных зависит от соотношения кормовых частиц разного размера. Размер частиц зависит от рациона: так, в рубце до 16% пищевых частиц имеют размеры до 4 мм; 9% — до 2 мм; 15% — до 1мм; 17% — до 0,5 мм; 43% — до 0,25 мм [4]. То есть в рубце половина корма находится в очень измельченной форме.

В связи с вышеизложенным были проведены лабораторные опыты по изучению зависимости экстрагируемости ^{137}Cs из сена от степени измельчения корма. Объектом исследования являлось сено, измельченное до 1 см, и сено, измельченное в электрической мельнице до пылеобразного состояния.

Полученные результаты приведены на рисунке 2.

Зависимость высвобождения ^{137}Cs из сена и сенной муки в водную среду описываются следующей функцией: $y = a + b \ln x$, однако для сена $a = 12,599728$ и $b = 2,446422$, а для сенной муки $a = 52,363174$ и $b = 7,6606922$. Из полученных результатов видно, что механическая обработка значительно увеличила выход ^{137}Cs из образцов одного вида корма в экстракт (на 60%). Это связано с увеличением площади контакта корма с экстрагентом при измельчении.

Механизм экстракции ^{137}Cs из сенной муки в отличие от такового из сена носит более равномерный характер. Степень измельчения сена значительно увеличивает долю экстрагируемого из него ^{137}Cs (выход ^{137}Cs в экстракт на 60% больше из сенной муки, чем из сена).

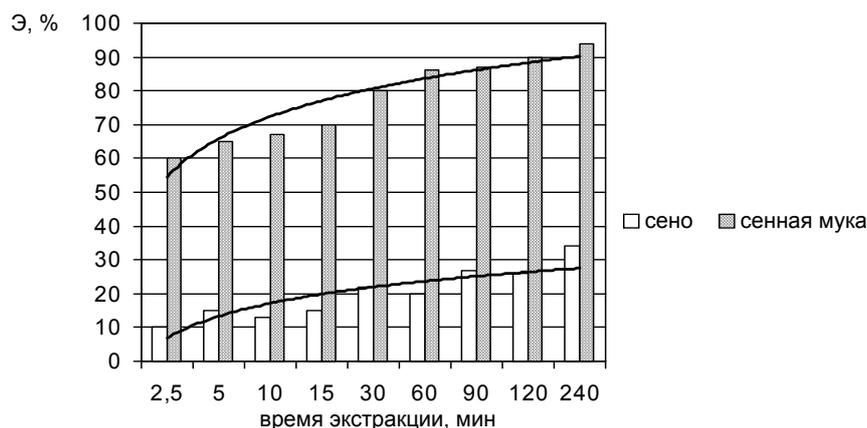


Рисунок 2 — Зависимость высвобождения ^{137}Cs из сена от степени его измельчения. Логарифмические линии тренда

Заключение

В ходе проведения лабораторных опытов нами установлено, что за 4 часа экстракции из сена 1 класса в экстракт перешло в 1,79 раза больше ^{137}Cs , чем из сена 3 класса. При гниении клетчатки в ней происходит процесс микрофазного разделения лигнина и гемицеллюлоз, находящихся в состоянии вынужденного смешивания. Это приводит к дополнительной структурной активации клетчатки сена за счет увеличения свободного объема межфазных лигноуглеводных областей. Поэтому можно предположить, что клетчатка способна сорбировать на себя ^{137}Cs из водных сред.

Степень экстрагируемости ^{137}Cs из сена выше в кислой, чем в щелочных средах в 1,5 раза соответственно (при $p < 0,05$).

Механическое измельчение сена приводит к увеличению экстрагируемости из него ^{137}Cs на 60%.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Киришин, В. А. Ветеринарная радиобиология / А. Д. Белов, В. А. Бударков. — М.: Агропромиздат, 1986. — 175 с.
2. Development of a method to rapidly predict the availability of radiocaesium: Final report to Ministry of Agriculture Fisheries and Food / N. A. Beresford [et al.] // B. J. Howard. — №TO7051f1. — Grangeoven-Sands, 1991. — 51 p.
3. Георгиевский, В. И. Физиология сельскохозяйственных животных / В. И. Георгиевский. — М.: Агропромиздат, 1990. — 591 с.
4. Курилов, Н. В. Физиология и биохимия пищеварения жвачных / Н. В. Курилов. — М.: Книга, 1971. — 670 с.

Поступила 09.07.2008

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 614.2

КАЧЕСТВО ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ

В. Н. Ростовцев, И. Б. Марченкова, О. И. Рябкова, В. Е. Кузьменко

Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, г. Минск

Предложена система базовых понятий для демографического анализа и понимания социальных аспектов демографических процессов. Разработаны модели для оценок качества здоровья семьи, репродуктивного потенциала семьи и демографического потенциала страны.

Ключевые слова: семья, демография, генетика, духовность.

QUALITY OF THE FAMILY HEALTH AND THE DEMOGRAPHIC POTENTIAL

V. N. Rostovtsev, I. B. Marchenkova, O. I. Ryabkova, V. E. Kuzmenko

Republican Scientific-and-Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Administration and Management of Health, Minsk

The system of basic notions (concepts) for the demographic analysis and understanding of social aspects of demographic processes was proposed. Models on the evaluation of the quality of the family health, the family reproductive potential and the demographic potential of the country were developed.

Key words: family, demography, genetics, spirituality.

Введение

Демографическая проблема является сложной для анализа в объективном и субъективном аспектах. Субъективный аспект сложности заключается в различиях духовно-нравственных позиций специалистов в области демографии, которые соответственно своим позициям предлагают различные варианты анализа, интерпретаций и выводов. Объективный аспект сложности проблемы заключается в ее высокой концептуальной мерности, величина которой определяется числом предметных областей, концептуальный аппарат которых необходим для анализа проблемы.

Одна из наиболее адекватных аналитических экспликаций демографической проблемы представлена в публикации В. М. Медкова [1]. Он использовал, в основном, следующие концептуальные измерения:

- социально-теоретическое;
- социально-политическое;
- экономическое;
- социально-психологическое.

По всей видимости, чтобы претендовать на достаточную полноту рассмотрения демографической проблемы, необходимо повысить концептуальную мерность анализа как минимум вдвое, используя дополнительно в качестве основных концептуальных мерностей геополитическое, идеологическое, нравственное и медико-биологическое измерения.

Вместе с тем В. М. Медков совершенно точно идентифицирует главную детерминанту демографического процесса как состояние социального института семьи и, соответственно, главную причину демографической катастрофы как деградацию социального института семьи.

Анализ демографической динамики в России за 1986–1999 гг. показал, что если общее снижение нетто-коэффициента воспроизводства населения принять за 100%, то 99,4% этого снижения обусловлено падением рождаемости, а 0,6% — ростом смертности [2]. Этот факт убедительно свидетельствует, что рождаемость является главным демографическим ресурсом. Носителем этого ресурса являются семьи, а на вероятность его реализации влияет социум.

Отсюда следует необходимость понимания природы внутрисемейной детерминации ресурса деторождения. От этого понимания зависит эффективность разработки спектра основных социально-политических мер, направленных на рефлексивное стимулирование рождаемости.

Природа внутрисемейной детерминации ресурса деторождения является преимущественно нравственно-психологической, то есть первый и главный фактор — это нравственное здоровье семьи. Вторым фактором является

репродуктивное здоровье семьи, включая генетический и функциональный аспекты репродуктивного здоровья. Третьим фактором является качество жизни семьи, на которое влияют ее духовно-нравственные ценности, качество условий жизни, уровень жизни и другие социально обусловленные обстоятельства. Четвертым фактором является качество медицинской защиты семьи, в том числе и защиты будущей семьи, то есть медицинской защиты репродуктивного здоровья.

Все четыре фактора внутрисемейной детерминации ресурса деторождения находятся под существенным влиянием социума, можно даже сказать — под контролем социума.

Социальные ценности в виде популярных идеологем формируют духовно-нравственный статус молодых людей и молодых семей, соответствующую структуру потребностей семьи, создают стереотипы мнений и представлений о семье, смещают внутрисемейные ценности в сторону индивидуализма и материального потребления и приводят к соответствующей структуре семейных потребностей. В результате потребность супругов в детях проигрывает конкуренцию другим, в основном, материальным семейным потребностям.

Основной функцией семьи является качественное и количественное воспроизводство своего рода и своего народа. При этом воспроизводство качества своего рода и народа гораздо важнее, чем воспроизводство количества. Но даже при рассмотрении только количественного аспекта воспроизводства интуитивно понятно, что детность в семье предопределяется определенными качественными характеристиками здоровья семьи. Совокупность таких характеристик формирует качество здоровья семьи.

Результаты и обсуждение

Основными результатами, представляемыми в статье, являются три модели: 1) оценки качества здоровья семьи, 2) оценки репродуктивного потенциала семьи и 3) оценки демографического потенциала страны.

Оценка качества здоровья семьи. В демографическом контексте наиболее очевидными и безусловно доказуемыми являются три аспекта качества семьи: генетический, функциональный и духовно-нравственный. Эти три компонента соответствуют трем аспектам здоровья: генетическому, физическому и духовному [3]. Очень важно понимать, что указанные аспекты качества здоровья семьи не являются аддитивными компонентами, а взаимно усиливают (или ослабляют) друг друга. Отсюда следует, что модель для оценки качества здоровья семьи должна быть мультипликативной. В рамках каждого аспекта необходимо оценить

соответствующий статус семьи: генетический, функциональный и духовно-нравственный. Если каждый статус оценивать по 10-балльной шкале, то модель для оценки удобно представить в следующем виде:

$$K3C = \frac{ГЗС \times ФЗС \times ДНЗС}{K1} (\%) \quad (1),$$

где: КЗС — качество здоровья семьи;
ГЗС — генетический статус здоровья семьи;

ФЗС — функциональный статус здоровья семьи;

ДНЗС — духовно-нравственный статус здоровья семьи;

К1 — нормировочный коэффициент (содержательно его значение равняется произ-

ведению максимальных значений градаций для ГЗС, ФЗС и ДНЗС, т.е. 1000; для представления КЗС в шкале процентов вычисленное значение необходимо умножить на 100, в результате К1 принимает значение равное 10).

Оценка генетического статуса здоровья семьи должна проводиться на основе семейного (родового) анализа обоих супругов и учитывать (качественно) сегрегационный и мутационный генетический груз. Шкала оценки может быть, например, следующая (таблица 1).

Оценка функционального статуса здоровья семьи проводится на основе медицинского обследования обоих супругов и учитывает репродуктивно значимые болезни. Шкала для оценки функционального статуса семьи приведена в таблице 2.

Таблица 1 — Шкала оценки генетического статуса здоровья семьи

Признаки	Баллы
Признаков генетического груза не выявлено	10
Аутбридинг у прабабушек и прадедушек	9
Аутбридинг у бабушек и дедушек	8
Аутбридинг у родителей	7
Врожденные уродства и (или) хромосомные болезни у родителей или их родственников 1–2 степени родства	6
Моногенные болезни у родителей или их родственников 1–2 степени родства	5
Сочетание пп. 2–4	4
Сочетание пп. из 2–4 и п.5	3
Сочетание пп. из 2–4 и п.6	2
Сочетание п.5 и п.6	1

Таблица 2 — Шкала оценки функционального статуса репродуктивного здоровья семьи

Признаки	Баллы
Репродуктивно значимой патологии не выявлено	10
Репродуктивно значимая патология сердечно-сосудистой системы	9
Репродуктивно значимая патология эндокринной системы	8
Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта	7
Воспалительные заболевания репродуктивной сферы	6
Дегенеративные состояния репродуктивной сферы	5
Сочетание пп. 2–4	4
Сочетание пп. из 2–4 и п.5	3
Сочетание пп. из 2–4 и п.6	2
Сочетание п.5 и п.6	1

Для оценки духовно-нравственного статуса здоровья семьи можно с успехом адаптировать методы выявления подверженности и оценки индивидуальных рисков реализации рискованного полового поведения [4]. Эти методы опираются на индивидуальные оценки основных нравственных ценностей.

В целом модель качества здоровья семьи обеспечивает диапазон оценок от 0,1 до 100%.

Концептуальная и модельная экспликации понятия качества здоровья семьи позволяют приступить к принципиальному решению следующей задачи: оценке репродуктивного потенциала семьи.

Оценка репродуктивного потенциала семьи. Репродуктивный потенциал семьи можно представить в форме следующей модели для его оценки:

$$РПС = \frac{КЗС \times КЖС \times КМЗС}{K} (\%) \quad (2),$$

где: РПС — репродуктивный потенциал семьи;

КЗС — качество здоровья семьи;

КЖС — качество жизни семьи;

КМЗС — качество медицинской защиты семьи;

К — нормировочный коэффициент.

При использовании шкалы % для всех входящих в формулу показателей $K = 10000$.

Для оценки качества жизни семьи целесообразно использовать метод оценки индивидуально-качества жизни согласно работе [5], который основан на определении качества жизни, зафиксированном в документах Всемирной организации здравоохранения [6]. При этом за качество жизни семьи следует принимать качество жизни того из супругов, чья индивидуальная оценка меньше.

Качеством медицинской защиты семьи мы называем уровень полноты медико-профилактических мероприятий, предшествующих зачатию и рождению ребенка. Модель для оценки КМЗС может включать: 1) оценки уровня знаний, необходимых будущим маме и папе; 2) оценку процесса планирования зачатия; 3) оценку мероприятий по онтогенетической пренатальной профилактике.

Оценка демографического потенциала страны. Демографический потенциал страны определяется суммой репродуктивных потенциалов семей, находящихся в детородном возрастном периоде. Соответственно, на основе репрезентативных выборочных исследований репродуктивного потенциала семей, принадлежащих к основным социальным категориям населения, легко оценить общий демографический потенциал страны.

Рассмотрение демографической перспективы страны с позиций анализа компонент репродуктивного потенциала семьи позволяет характеризовать главные социальные переменные, которые влияют на динамику рождаемости в количественном и качественном аспектах (таблица 3).

Таблица 3 — Характеристика влияния социума на воспроизводство качества и численности населения

Основные характеристики социума	Воспроизводство качества населения	Воспроизводство численности
Идеологический статус	7	5
Нравственный статус	8	7
Статус института семьи	9	10
Статус медицинской профилактики	6	4
Культура брачного выбора	10	2
Гигиеническая культура	5	3
Уровень социальной справедливости	3	8
Уровень социального оптимизма	4	9
Уровень социальной защиты	2	6

В таблице 3 представлена экспертная оценка авторов в баллах и дается общее представление о степени влияния основных характеристик социума на воспроизводство качества и численности населения.

В демографическом контексте идеологический статус социума определяется местом и ролью идеологии здоровья в идеологической системе общества, а также уровнем содержательного развития идеологии здоровья в данном обществе.

Нравственный статус общества определяется тем, какие места в иерархии нравственных ценностей общества занимают такие категории, как совесть, долг, честь, целомудрие, чистота, верность и др. в их семейно-родовом преломлении.

Статус института семьи определяется не только юридическим закреплением прав семьи в обществе, но и тем приоритетом, который реально имеют права семьи перед правами личности и самого общества.

Статус медицинской профилактики проще всего оценить по доле бюджетного финансирования отрасли здравоохранения, выделяемой на цели медицинской профилактики. В настоящее время в странах СНГ эта доля не превышает 4%, что в 5–7 раз ниже оптимального

уровня. Именно этот статус определяет эффективность программ медицинской защиты семьи в случае их формирования.

Остальные характеристики социума, приведенные в таблице, являются вполне очевидными по своему содержанию.

Заключение

Предложенные модели составляют новый аспект системного оценивания демографических процессов. Этот аспект является содержательным, в противоположность формальному аспекту системного оценивания, в рамках которого используют ту или иную репрезентативную систему демографических и социальных показателей. Содержательным этот аспект является в силу непосредственного оценивания семьи как единственной системы воспроизводства и, одновременно, косвенного оценивания социальной надсистемы. Содержательный аспект по определению является фундаментальным и представляет большие возможности для понимания, интерпретации и формирования стратегий позитивного развития демографического процесса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Медков, В. М. Демография: учебник. — М.: ИНФРА-М, 2004. — 576 с.

2. Борисов, В. А. // Демография. — М., 2005. — С. 282.
3. Ростовцев, В. Н. Основы здоровья. — Мн.: Минсктип-проект, 2002. — 111 с.
4. Протько, Н. Н. Метод выявления подверженности рискованному половому поведению как основа адресной первичной профилактики рисков / Н. Н. Протько, В. Н. Ростовцев, И. Б. Марченкова // Матер. Респ. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы теоретической и практической медицины». — Гомель: Уч-

реждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2006. — Т. 2. — С. 71–73.

5. Ростовцев, В. Н. Метод оценки индивидуального качества жизни / В. Н. Ростовцев, Т. В. Калинина, И. В. Машенко // Медицина. — 2007. — № 1. — С. 48–51.

6. Здоровье-21: основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ (Европейская серия по достижению здоровья для всех). — № 6. — 310 с.

Поступила 21.01.2008

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.151.514-071

ГЕМАТОМА ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ У БОЛЬНОГО ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А

Н. В. Тишкова

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

Представлен случай забрюшинной гематомы крупных размеров у больного ингибиторной формой гемофилии А, протекавшей с рядом осложнений как аутоиммунного, так и компрессионного характера.

Ключевые слова: гемофилия А, ингибитор, забрюшинная гематома.

A LARGE SIZE EXTRAABDOMINAL BLOOD CYST IN A HAEMOPHILIA A PATIENT WITH INHIBITOR

N. V. Tishkova

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

The case of an extraabdominal blood cyst in a haemophilia A patient with inhibitor is presented. The large size blood cyst development caused various complications.

Key words: haemophilia A, inhibitor, extraabdominal blood cyst.

Введение

Наиболее опасная локализация гематом при гемофилии — забрюшинная. Забрюшинные гематомы возникают внезапно после более длительной, чем обычно физической нагрузки, поднятия тяжестей или резкого сгибания (разгибания) в поясничном отделе позвоночника. В начале гематома располагается либо субпериостально, либо в толще m. iliopsoas. Если гематома выходит за пределы мышцы, она быстро распространяется по забрюшинному пространству, достигая огромных размеров, проникает на бедро, часто вызывая сдавление и парез бедренного нерва, сгибательную контрактуру тазобедренного и коленного суставов. В начальной стадии забрюшинная гематома по симптоматике может напоминать острый аппендицит, почечную колику, ущемленную бедренную грыжу, однако для гематомы более характерен распирающий характер болей, нарастание анемии. В фазу прогрессии с ростом гематомы может

возникнуть смещение и сдавление мочеточника и петель кишечника с развитием транзиторной олигурии и пареза кишечника, возникают нарушения гемодинамики. В развернутой стадии гематома достигает 14–16 см в диаметре, выходит за пределы большого таза, сдавливая мочеточник и вызывая олигурию, прогрессирующую динамическую кишечную непроходимость. В фазе осложнений развивается анурия, стойкая непроходимость кишечника, тяжелая интоксикация, геморрагический шок [1, 2].

У части больных (как правило, с тяжелой формой заболевания) забрюшинные гематомы не рассасываются, но развиваются в псевдоопухоль [2, 3, 4].

Развитие у части больных гемофилией резистентности к заместительной терапии связано с выявлением у них ингибиторов к факторам свертывания VIII и IX. Введенный пациенту фактор свертывания, с одной стороны, инактивируется ингибитором, с другой — стимулирует синтез но-

вых антител [5, 6]. У 70% больных гемофилией, осложненных ингибитором, в ответ на введение криопреципитата отмечены различного вида аллергические реакции [1]. При ингибиторной форме гемофилии частота развития абдоминальных гематом в 14 раз выше, чем у больных гемофилией без ингибитора. Для абдоминальных гематом у больных с ингибитором к факторам свертывания более характерно формирование псевдоопухолей [1, 5]. Все это указывает на гораздо более тяжелое течение гемофилии с ингибитором, чем без него.

Приводим случай развития абдоминальной гематомы больших размеров у больного ингибиторной формой гемофилии А.

Материалы и методы

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось на аппаратах VOLUSON 730 EXPERT, LOGIQ 5, LOGIQ BOOK XP.

Результаты наблюдения

Больной К., 24 лет, поступил в приемное отделение 27.12.2006 г. с жалобами на боли в правой половине живота распирающего характера, общую слабость, головокружение, потемнение в глазах при попытке сесть. Факт травмы отрицает, накануне однократно поднимал тяжелый предмет. Из анамнеза: страдает гемофилией А. В детстве — частые гемартрозы без выраженного нарушения функции суставов, абдоминальная гематома малых размеров в 2004 г., в январе и ноябре 2006 г. — почечные кровотечения на фоне почечной колики, купировались однократной трансфузией VIII фактора (3000 ЕД). Отмечает аллергическую реакцию на введение криопреципитата. УЗИ органов брюшной полости (УЗИ ОБП) проведено через час после поступления: в правой половине живота определяется неоднородное образование овальной формы с гиперэхогенными участками в центре и нечетко выраженной капсулой; предположительный объем образования — 700 мл (рисунок 1).

Учитывая тот факт, что спонтанные гематомы у больных тяжелой формой гемофилии являются достаточно частым явлением, можно предположить, что свежее кровоизлияние возникло на фоне ранее организовавшейся гематомы.



Рисунок 1 — 27.12.06. Неоднородное образование в правой половине живота. Наличие нечеткой капсулы — признак частичной организации

По клиническим показаниям вводилась свежемороженая плазма, криопреципитат под прикрытием преднизолона. Несмотря на неоднократное введение фактора VIII, отмечено отсутствие положительной динамики в течение первых суток наблюдения.

УЗИ ОБП от 2.01.2007г.: гематома занимает средний и нижний наружные квадранты живота справа, четкие границы с окружающими тканями отсутствуют. Размеры образования 18,7×11,2 см, эхоструктура умеренно неоднородная, с гипоэхогенным участком неправильной формы. Лоханка правой почки расширена до 2,0 см (рисунок 2). Эхографические признаки свидетельствуют о нарастании размеров гематомы, ее нестабильном характере: внутренние компоненты гематомы на данном этапе — свернувшаяся и свежая кровь. Присутствуют признаки сдавления гематомой правого мочеточника.

На третьи сутки после поступления в связи с ростом гематомы появились признаки динамической кишечной непроходимости. Появление ультразвуковых и рентгенологических признаков двухстороннего гидроторакса на пятые сутки после госпитализации расценено как осложнение аутоиммунного характера (рисунок 3).

3.01.2007 г. появился выраженный отек мягких тканей правого бедра, в паховой области справа — гиперплазированные лимфоузлы (признак резорбции крови); отмечено смещение гематомой подвздошных сосудов к центру и кпереди. Ультразвуковая картина сопровождалась клиникой пареза правого бедренного нерва. УЗИ ОБП от 15.01.2007 г.: дислокация гематомы книзу и в левую половину живота (больной начал ходить). Размеры образования 18×11 см. Определяется нечеткая капсула. Контуры гематомы четкие, во внутренней эхоструктуре преобладает гиперэхогенный компонент (рисунок 4). В правом плевральном синусе — незначительное количество эхонегативной жидкости. Эхографические признаки организовавшейся гематомы абдоминального пространства.



Рисунок 2 — 2.01.07. Нарастание размеров гематомы. Гематома увеличилась в размерах, четкие границы отсутствуют



**Рисунок 3. — 2.01.07. Гидроторакс справа
На фоне эхонегативной жидкости визуализируется
коллабированный сегмент легкого**



**Рисунок 4 — Организованная гематома
забрюшинного пространства
Гиперэхогенный компонент указывает
на стабилизацию гематомы**

Организация гематомы и формирование вокруг нее капсулы является начальной фазой развития из гематомы псевдоопухоли [1, 3, 4]. В первые недели происходит резорбция крови, уменьшение размеров небольшой гематомы вплоть до ее исчезновения. При больших размерах содержимое псевдоопухоли уплотняется, отдельные сгустки кальцифицируются. Псевдоопухоль представляет собой ложную геморрагическую кисту с кровяным детритом и некротическими массами. Увеличивается толщина капсулы (от 2 мм до 2 см и более). В дальнейшем возможны осложнения, развитие которых зависит от локализации псевдоопухоли: субтотальное разрушение кры-

ла подвздошной кости, гидронефроз, приступы кишечной непроходимости, переломы костей конечностей, прорыв содержимого наружу [1, 3, 4].

УЗИ ОБП при выписке: размеры гематомы 17×11 см, ультразвуковые признаки организованной гематомы забрюшинного пространства с признаками тонкой капсулы, незначительная пиелоэктазия справа.

Осмотрен через год. Сохраняются признаки пареза правого бедренного нерва. УЗИ ОБП: в подвздошной области справа определяется образование с неровной четкой капсулой, эхоструктура умеренно неоднородная, размеры 12,8×5,6см (рисунок 5).



**Рисунок 5 — Псевдоопухоль забрюшинного пространства
Исследование через год — неоднородное образование
в забрюшинном пространстве с тонкой капсулой**

Учитывая давность существования гематомы, эхографические данные, образование, определяемое в правой подвздошной области, можно считать сформировавшейся псевдоопухолью забрюшинного пространства. Клиника пареза правого бедренного нерва указывает на сохраняющийся фактор сдавления его псевдоопухолью, что является показанием к плановому оперативному лечению. Для более точной диагностики расположения образования относительно других органов в плане предоперационной подготовки рекомендуется проведение компьютерной томографии органов брюшной полости.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андреев, Ю. Н. Многоликая гемофилия. — М: Ньюдиамед, 2006. — 197 с.
2. Hayer, L. W. Haemophilia A. — N.Engl.J.Med. — 1994. — № 33. — P. 38–47.
3. Bech, R. M. History of Haemophilia Pseudotumor. — The J. Bone and Joint Surg. — 1996. — Vol. 26 (Suppl.1). — P.135–138.
4. Batistella, L., Souza, N., Guerra, C. C. — Haemophilia Blood Cyst. — Haemophilia. — 1996. — Vol. 2. — Suppl. 1. — P.29.
5. Полянская, Т. Ю. Особенности развития и клинического течения гемофилии, осложненной наличием ингибитор: сборник: Клиническая и теоретическая медицина / Т. Ю. Полянская. — Ташкент, 2001. — С. 31.
6. Incidence of development of factor VII and factor IX inhibitors in haemophiliacs / S. Ehrenforth [et al.]. — Lancet. — 1996. — Vol. 339. — P. 594–598.

Поступила 18.02.2007

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 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.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы **8-10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.

4. Вначале пишутся удк, название статьи, инициалы и фамилия авторов, учреждение, которое представило статью.

5. Перед текстом статьи печатается реферат и ключевые слова на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

6. 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.

7. 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.

8. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

9. 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.

10. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

11. 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.

12. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель работ (**не более 15**), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции (**не более 30**), **ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте**. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются. Ссылки на авторефераты диссертаций не допускаются.**

13. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и **контактный телефон**).

14. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

15. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

16. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

17. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

18. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. **Обязательна виза руководителя подразделения.**

19. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

20. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

21. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

22. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».