

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ



PROBLEMS OF HEALTH AND ECOLOGY

**№ 2 (20)
2009**

Редакционная коллегия

Главный редактор — А. Н. Лызиков (Гомель)

В. В. Аничкин (Гомель), С. Б. Мельнов (Минск), М. Е. Абраменко (Гомель), А. Д. Наумов (Витебск), Е. И. Барановская (Гомель), В. С. Новиков (Санкт-Петербург), В. Н. Беляковский (Гомель), И. А. Новикова (Гомель), В. Н. Бортновский (Гомель), Ю. П. Островский (Минск), Н. А. Васильков (Гомель), Э. С. Питкевич (Гомель), А. И. Грицук (Гомель), В. В. Потенко (Гомель), В. П. Дейкало (Витебск), В. П. Ситников (Гомель) — зам. главного редактора, З. А. Дундаров (Гомель), Н. Ф. Сорока (Минск), С. В. Жаворонок (Минск), А. Н. Стожаров (Минск), А. Л. Калинин (Гомель) — зам. главного редактора, С. И. Третьяк (Минск), И. А. Карпов (Минск), Е. А. Уланова (Гомель), А. Н. Косинец (Витебск), С. В. Федорович (Минск), Ю. В. Крылов (Витебск), Г. Я. Хулуп (Минск), В. Я. Латышева (Гомель), Т. М. Шаршакова (Гомель) — зам. главного редактора

Редакционный совет:

А. Амброзайтис (Вильнюс), А. Ю. Барышников (Москва), Бенджамин Бонна (США), А. Е. Доросевич (Смоленск), А. И. Ковалев (Москва), Н. Комодо (Флоренция), Е. Ф. Конопля (Гомель), Я. Э. Кенигсберг (Минск), М. И. Михайлов (Москва), Уильям Нейлсон (США), В. В. Нечаев (Санкт-Петербург), Д. К. Новиков (Витебск), Н. Такамура (Нагасаки), С. Сиригатти (Флоренция), 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: *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, Факс: 74-98-31, E-mail: plotkoN24@rambler.ru

© Издательство Учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009

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

Подписано в печать 23.06.2009. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная.

Гарнитура Times. Усл. печ. л. 17,67. Тираж 200 экз. Заказ 180.

Издатель и полиграфическое исполнение

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

СОДЕРЖАНИЕ

СТАТЬИ И ОБЗОРЫ
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

А. В. Рожко Динамика первичной и общей заболеваемости щитовидной железы у населения Гомельской области и Республики Беларусь в 1992–2008 гг.	7
В. И. Сенько, Е. С. Околокулак, С. А. Сидорович Особенности типа телосложения у лиц, страдающих сахарным диабетом первого типа	12
Э. А. Надыров Рак молочной железы: анализ прогностических показателей, характеризующих клиническое течение заболевания	17
И. П. Ромашевская Структура, латентный период и кумулятивный риск развития вторых опухолей у пациентов, получавших лечение по поводу злокачественного новообразования в детском возрасте	21
В. В. Савош, Т. А. Летковская, Е. Д. Черствый Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика интерстициальной ткани почек при первичных гломерулопатиях	26
А. В. Мойсей Экспрессия мутантного p53 в зависимости от химиочувствительности распространенных форм рака яичников	31
Д. В. Чарнаштан, В. И. Николаев Цервикокapитальное эндопротезирование при медиальных переломах шейки бедренной кости	34
В. М. Подобед, А. Т. Кузьменко Терапевтические мишени лечения метаболического синдрома	38
Н. Е. Фомченко, Е. В. Воропаев, С. П. Саливончик Молекулярно-генетические аспекты в изучении сердечно-сосудистой патологии	42
А. С. Рудницкая Состояние сердечно-сосудистой и вегетативной системы при изменении климато- погодных условий	48
А. А. Артишевский, И. Л. Кравцова Становление эндокринной регуляции и процессы органогенеза у плода человека	51
Т. В. Алейникова Ремоделирование сердца у пациентов, страдающих артериальной гипертензией	55
А. А. Козловский Пиелонефриты у детей (обзор литературы)	60
С. А. Василевская, Ю. Х. Мараховский, В. П. Калачик Мальнyтpиция: верификация, антропометрические и лабораторные характеристики	66
И. И. Конахович, М. М. Сачек, А. Б. Дыбаль Клинико-экономический анализ фармакотерапии поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, вызванных веществами разъедающего действия	74
Н. А. Скуратова, А. Г. Ижаковская, В. М. Слепакова, Н. Л. Бильская Модификация нагрузочной пробы при проведении стресс-эхокардиографии у детей с пролапсом митрального клапана	80

Е. М. Агеева, Т. В. Гугешашвили, В. В. Аничкин Улучшение когнитивных функций в оценке эффективности хирургической реабилитации пациентов с патологической извитостью сонных артерий.....	84
Ю. Г. Кузьминский, С. В. Шилько, С. П. Саливончик, В. В. Аничкин Методика и компьютерная система диагностики патологии сердечно-сосудистой системы	90
Е. Л. Красавцев Динамика уровня цитокинов у больных хроническим гепатитом С.....	96
Е. И. Козорез, С. В. Жаворонок, В. М. Мицура, Е. Л. Красавцев Прогнозирование вероятности летального исхода у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне антиретровирусной терапии	100
В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, О. Ю. Баранов, А. Н. Кондрачук Взаимосвязь параметров клеточного иммунитета у больных хроническим гепатитом С с различными генотипами вируса гепатита С (HCV) и вирусной нагрузкой.....	105
Е. Л. Красавцев, Э. А. Надыров, Д. А. Зиновкин, Р. А. Логинов, Р. В. Дорошенко, В. Н. Тищенко Анализ вскрытий пациентов, умерших от ВИЧ-инфекции в Гомельской области за 2006–2008 гг.	111
Н. А. Юдина, Е. Н. Остапенко Стоматологический статус пациентов с ишемической болезнью сердца.....	113
И. Д. Шляга, Д. Д. Редько, В. П. Ситников, Н. И. Шевченко, О. П. Логинова Этиотропная терапия грибковых риносинуситов	118
Л. П. Мамчиц, Е. Ю. Нараленкова, М. А. Чайковская Эпидемиологические закономерности распространения Лайм-боррелиоза в Гомельской области	123
Ю. Э. Питкевич Показатели функционального состояния футболистов по тестам программно-аппаратного комплекса «Омега-С»	129

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

А. А. Жукова, Ю. А. Овсюк Изменения некоторых показателей периферической крови крыс при интоксикации этиленгликолем	132
С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич Динамика морфометрических показателей псевдокист поджелудочной железы в эксперименте.....	135

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

В. Н. Бортновский, Т. И. Петрова-Соболь Методологические проблемы первичной профилактики заболеваний населения.....	138
Ю. Е. Разводовский, В. В. Дукорский Социально-эпидемиологические корреляты суицида в Хойникском районе Гомельской области	143

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Т. И. Евдочкова, Н. А. Гурко Возможности эхографии и компьютерной томографии в диагностике карбункула почки	147
---	-----

C O N T E N T

ARTICLES AND REVIEWS

CLINICAL MEDICINE

<i>A. V. Rozhko</i> Dynamics of primary and general thyroid pathology incidence during the period of 1992–2008 among the population of Gomel region in comparison with the Republic of Belarus	7
<i>V. I. Senko, E. S. Okolokulak, S. A. Sidorovich</i> Specific features of the constitution type at the people suffering from the diabetes of the first type	12
<i>E. A. Nadyrov</i> Breast cancer analysis of forecasting parameters typical for clinical picture of the disease	17
<i>I. P. Romashevskaya</i> Structure, latency time and cumulative risk of developing of the second tumors at the patients taking a course of treatment for a malignant neoplasm in childhood period	21
<i>V. V. Savosh, T. A. Liatkouskaya, E. D. Cherstvoy</i> Morphological and immunohistochemical description of interstitial tissue in primary glomerulopathy.....	26
<i>A. V. Moysey</i> Expression of mutant p53 depending on chemosensitivity of wide-spread forms of ovarian cancer	31
<i>D. V. Charnashtan, V. I. Nikolaev</i> Unipolar hip arthroplasty in view of medial femoral neck fractures.....	34
<i>V. M. Podobed, A. T. Kuzmenko</i> Therapeutic targets of metabolic syndrome treatment	38
<i>N. E. Fomchenko, E. V. Voropaev, S. P. Salivonchik</i> Molecular and genetic aspects in studying of cardiovascular pathology	42
<i>A. S. Rudnitskaya</i> State of cardiovascular and vegetative nervous system in change of climatic-weather conditions	48
<i>A. A. Artishevsky, I. L. Kravtsova</i> Formation of endocrine regulation and organogenesis processes in a human embryo.....	51
<i>T. V. Aleynikova</i> Heart remodeling at the patients, suffering from arterial hypertension	55
<i>A. A. Kozlovsky</i> Child pyelonephritises (literature review).....	60
<i>S. A. Vasilevskaya, U. H. Marahovsky, V. P. Kalachik</i> Malnutrition: verification, laboratory and anthropometric characteristics	66
<i>I. I. Kohanovich, M. M. Sachek, A. B. Dybal</i> Cliniko-economic analysis of pharmacotherapy of the top departments defeats of the gastroenteric path caused by substances of corroding action	74
<i>N. A. Skuratova, A. G. Izhakovskaja, V. M. Slepakova, N. L. Bilskaja</i> 6-minute walking test as loading assay at stress-echocardiography carrying out among children with prolapse of mitral valve.....	80
<i>E. M. Ageeva, T. V. Gugeshashvili, V. V. Anichkin</i> Cognitive functions of the brain before and after reconstructing operations among the patients with a pathological crimpiness of carotid arteries	84
<i>Yu. G. Kuzminsky, S. V. Shilko, S. P. Salivonchik, V. V. Anichkin</i> Technique and computer system of diagnostics of cardiovascular system pathology	90

E. L. Krasavtsev Cytokines at patients with chronic hepatitis C	96
E. I. Kozorez, S. V. Zhavoronok, V. M. Mitsura, E. L. Krasavtsev The lethal outcome probability forecasting at HIV-infected patients in view of antiretroviral therapy	100
V. M. Mitsura, E. V. Voropaev, O. Yu. Baranov, A. N. Kondrachuk The correlation between cellular immunity parameters at patients with chronic hepatitis C with different genotypes of hepatitis C virus (HCV) and hev viral load.....	105
E. L. Krasavtsev, E. A. Nadyrov, D. A. Zinovkin, R. A. Loginov, R. V. Doroshenko, V. N. Tischenko Analysis of autopsies of the HIV-infected died in Gomel region in the period of 2006–2008 years	111
N. A. Yudina, E. N. Ostapenko The dental status of patients with ischemic heart diseases.....	113
I. D. Shlyaga, D. D. Redko, V. P. Sitnikov, N. I. Shevchenko, O. P. Loginova Etyotropic therapy of fungal rhinosinusitis	118
L. P. Mamchits, E. Y. Naralenkova, M. A. Chaikovskaya Epidemiological regularities of spreading of Lime-borrelioz in Gomel region	123
Y. Pitkevich Functional state indices of football players from different ages, obtained testing with «Omega-S» equipment.....	129

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

A. A. Zhykova, U. A. Ovsyuk Changes of some pherifiric blood of rats parameters at ethylene glycole intoxication.....	132
S. V. Doroshkevich, E. Yu. Doroshkevich Dynamics of morphometrical parameters of the pancreas pseudocyst in the experiment	135

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

V. N. Bortnovsky, T. I. Petrova-Sobol Methodological issues of primary prevention of diseases at the population	138
Y. E. Razvodovsky, V. V. Dukorsky Social and epidemiological correlates of suicide in Hoiniki district of Gomel region.....	143

CASE STUDIES

T. I. Evdochkova, N. A. Gurko Possibilities of echography and computer tomography in diagnostics of kidney carbuncle	147
--	-----

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-036.22(476.2+476):616.441-07

ДИНАМИКА ПЕРВИЧНОЙ И ОБЩЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НАСЕЛЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ
И РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ В 1992–2008 ГГ.

А. В. Рожко

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

Проведен сравнительный анализ динамики первичной и общей заболеваемости патологией щитовидной железы у населения Гомельской области и Республики Беларусь за период 1992–2008 гг. Более высокий уровень заболеваемости, зарегистрированный в 1992 г. по Гомельской области, в 2008 г. был практически сравним со среднереспубликанским.

Ключевые слова: первичная заболеваемость, общая заболеваемость, аутоиммунный тиреодит, узловые формы зоба, гипотиреоз, тиреотоксикоз, эндемический зоб.

DYNAMICS OF PRIMARY AND GENERAL THYROID PATHOLOGY INCIDENCE DURING
THE PERIOD OF 1992–2008 IN POPULATION OF GOMEL REGION IN COMPARISON
WITH THE REPUBLIC OF BELARUS

A. V. Rozhko

The Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology

We carried out a comparative analysis of the dynamics of primary and general thyroid pathology incidence in population of Gomel region and the Republic of Belarus for the period of 1992–2008. A higher level of incidence registered in Gomel region in 1992 was practically comparable with the average level for the whole Republic in 2008.

Key words: primary incidence rate, general incidence, autoimmune thyroiditis, nodular forms of goiter, hypothyroidism, thyrotoxicosis, endemic goiter.

Введение

Проблема тиреоидной патологии имеет особое значение для Беларуси. Это обусловлено радиационным воздействием на щитовидную железу в результате катастрофы на ЧАЭС на фоне дефицита стабильного йода. При этом более 30 % детей в возрасте до 2 лет подверглись радиационному воздействию мощностью выше 1 Гр, что значительно превышает предельно допустимые дозы. В результате заболеваемость патологией щитовидной железы у жителей Беларуси после катастрофы значительно увеличилась [1].

Начиная с 1990 г. в республике прослеживается устойчивая тенденция роста заболеваемости раком щитовидной железы, особенно среди детей Гомельской области, подвергшихся облучению в первые месяцы после аварии. Позже заболеваемость стала снижаться и после 2001 г. вернулась к спорадическому уровню [2, 3, 4].

Цель исследования: проанализировать показатели первичной и общей заболеваемости патологией щитовидной железы у населения Гомельской области в сравнении с общереспубликанскими.

Материал и метод

Исходным материалом при проведении исследования послужили данные о первичной и общей заболеваемости тиреоидной патологией взрослого населения Гомельской области за период 1992–2008 гг. в сравнении с аналогичными среднереспубликанскими показателями (1/100000).

Расчет среднегодовых темпов роста (снижения) проведен по формуле

$$\dot{\delta} = \frac{b}{M} \times 100 ,$$

где М — средний уровень первичной (общей) заболеваемости за весь анализируемый период; b — коэффициент линейной регрессии.

Статистическая значимость различий в уровнях и динамике показателей заболеваемости проведена с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica 6.0».

Результаты исследования

При изучении роли влияния малых доз радиации на организм человека, а в частности щитовидную железу, необходимо провести сравнение первичной и общей заболеваемости постра-

давшего населения с данными по республике в целом. Анализ статистических показателей здоровья населения Гомельской области, наиболее пострадавшей от катастрофы на ЧАЭС, в сравнении с аналогичными общереспубликанскими показателями, поможет получить более четкую картину влияния радиационного фактора на возникновение и развитие патологии щитовидной железы. В этой статье представлена группа болезней по анатомо-топографическому при-

знаку локализации основного очага поражения. В группировке болезней щитовидной железы, представленных в статье, учитывалась также общность социально опосредованного действия на организм человека радиационного фактора. Информация о показателях первичной заболеваемости населения Гомельской области и Республики Беларусь (РБ) болезнями эндокринной системы за период 1992–2008 гг. представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели первичной заболеваемости населения Гомельской области и Республики Беларусь болезнями щитовидной железы (на 100 тыс.) с 1992 по 2008 гг.

Год	Аутоиммунный тиреоидит		Нетоксический одноузловой и многоузловой зоб		Гипотиреоз (всего)		Тиреотоксикоз		Эндемический зоб (всего)	
	Гом. обл.	РБ	Гом. обл.	РБ	Гом. обл.	РБ	Гом. обл.	РБ	Гом. обл.	РБ
1992	54,3	23,2	106,4	40,0	6,3	3,5	15,1	10,0	106,4	294,4
1993	62,9	24,8	149,2	45,5	8,5	5,8	8,3	8,1	149,2	320,6
1994	60,7	29,06	106,6	63,5	9,6	7,4	10,4	7,17	162,6	394,87
1995	44,8	25,5	120,4	56,6	8,0	6,47	6,6	6,14	107,8	226,5
1996	59,1	32,6	252,5	61,7	11,1	7,82	6,2	7,67	722,6	377,79
1997	62,2	34,7	152,3	82,2	15,6	9,97	7,8	6,03	607,8	347,42
1998	64,3	40,1	166,8	100,3	13,15	9,5	5,1	6,4	540,7	379,79
1999	73,1	43,2	181,1	94,6	20,0	16,3	6,1	7,4	525,9	322,37
2000	63,3	42,1	146,2	97,5	30,3	22,5	5,4	6,2	380,4	318,9
2001	65,6	47,17	168,2	108,4	29,9	29,83	5,7	7,86	403,3	291,56
2002	58,1	48,27	128,8	99,44	31,9	27,19	7,4	11,07	319,8	267,81
2003	57,8	50,4	113,2	84,5	30,7	26,4	11,0	10,9	294,4	238,4
2004	57,6	48,6	122,8	87,9	35,93	28,3	14,6	10,8	292,4	236,5
2005	52,9	44,3	137,2	96,1	36,8	28,4	14,6	9,9	382,5	270,2
2006	86,2	57,4	147,1	102,3	29,4	27,1	14,2	9,6	182,3	244,7
2007	72,2	52,7	118,1	94,8	34,7	26,2	14,5	10,1	195,9	239,8
2008	73,7	54,8	103,8	87,2	46,6	34,1	12,9	8,6	185,2	229,4

Таблица 2 — Показатели общей заболеваемости населения Гомельской области болезнями щитовидной железы (на 100 тыс.)

Год	Аутоиммунный тиреоидит	Узловой зоб	Гипотиреоз	Тиреотоксикоз	Эндемический зоб
1992	136,6	207,7	43,0	84,8	394,9
1993	154,8	376,4	45,5	54,9	442,0
1994	207,4	272,7	51,9	55,8	3951,0
1995	205,8	220,4	54,0	47,2	4588,5
1996	232,2	316,7	67,1	40,9	2885,4
1997	321,8	604,2	88,8	52,2	3538,7
1998	355,2	638,3	99,7	47,9	3255,5
1999	375,3	893,4	127,9	46,0	3355,7
2000	417,9	1023,2	167,5	45,9	2828,8
2001	457,6	1082,3	197,3	47,2	2772,7
2002	477,7	1106,2	225,5	45,0	2743,7
2003	514,0	1146,3	272,9	51,6	2697,5
2004	480,6	1196,1	335,3	64,1	2421,6
2005	522,4	1204,8	390,9	88,5	2332,8
2006	671,6	1229,0	348,8	103,7	2451,4
2007	709,3	1242,0	257,2	109,1	1215,1
2008	768,9	1292,7	300,2	116,2	1111,4

Как показывают материалы таблицы 1, в целом по всем нозологическим единицам патологии щитовидной железы наблюдается рост как в Гомельской области, так и в Республике Беларусь. Первичная заболеваемость по Гомельской области аутоиммунным тиреоидитом выросла с 54,3 на 100 тыс. населения в 1992 г. до 73,7 на 100 тыс. населения в 2008 г., т. е. в 1,36 раза. В Республике Беларусь — с 23,2 на 100 тыс. населения в 1992 г. до 54,8 на 100 тыс. населения в 2008 г., т. е. в 2,4 раза. При этом, как видно из таблицы 2, показатель общей заболеваемости населения Гомельской области по аутоиммунному тиреоидиту в 2008 г. составил 768,9 на 100 тыс. населения или в 5,6 раза выше показателя 1992 г. 136,6 на 100 тыс. населения.

Подобная динамика наблюдается в отношении гипотиреоза, где рост первичной заболеваемости за наблюдаемый период 1992–2008 гг. по Гомельской области увеличился в 7,4 раза с 6,3 в 1992 г. до 46,6 на 100 тыс. населения в 2008 г. Общая заболеваемость выросла в 7 раз с 43,0 в 1992 г. до 300,2 на 100 тыс. населения в 2008 г. По РБ первичная заболеваемость гипотиреозом выросла в 9,7 раза с 3,5 в 1992 г. до 34,1 на 100 тыс. населения в 2008 г.

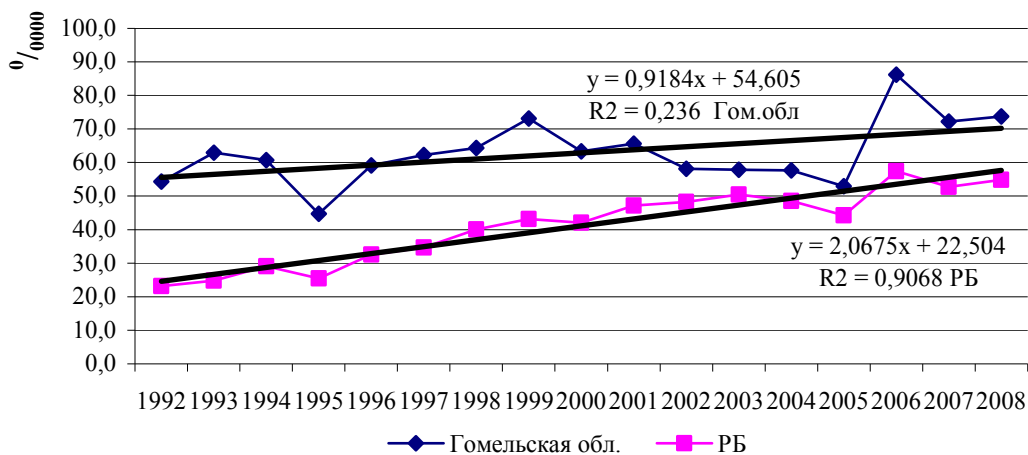
По Гомельской области первичная заболеваемость эндемическим зобом выросла в 1,7 раза с 106,4 в 1992 г. до 185,2 на 100 тыс. населения в 2008 г. При этом общая заболеваемость выросла в 2,8 раза с 394,9 в 1992 г. до 1111,4 на

100 тыс. населения в 2008 г. По РБ значительного роста первичной заболеваемости не произошло и только в двух периодах 1993–1994 гг. и 1996–2000 г. наблюдались уровни первичной заболеваемости выше 300,0 на 100 тыс. населения.

Не произошло существенных изменений первичной заболеваемости тиреотоксикозом как населения Гомельской области, так и РБ. Если в 1992 г. показатель первичной заболеваемости тиреотоксикозом по Гомельской области составлял 15,1 на 100 тыс. населения, а по РБ 10,0 на 100 тыс. населения, то в 2008 г. он составил 12,9 по Гомельской области и 8,6 на 100 тыс. населения в РБ. Общая заболеваемость тиреотоксикозом по Гомельской области незначительно выросла с 84,8 в 1992 г. до 116,2 на 100 тыс. населения в 2008 г.

Динамика первичной заболеваемости узловыми формами зоба по Гомельской области за наблюдаемый период имеет неоднозначную картину, характеризующуюся как ростом, так и снижением. Существенный рост отмечался в 1996 г. 252,5 и в 1999 г. — 181,1 на 100 тыс. населения. При этом общая заболеваемость имела тенденцию к росту и на конец наблюдаемого периода составила 1292,7 на 100 тыс. населения. По РБ первичная заболеваемость за период 1992–2008 гг. выросла в 2,2 раза с 40,0 в 1992 г. до 87,2 на 100 тыс. населения в 2008 г.

Рассмотрим динамику первичной и общей заболеваемости по отдельным нозологиям щитовидной железы.



Регион	$b \pm m$	p	$M \pm m, \text{‰}$	$T_p, \%$
Гомельская обл.	$0,92 \pm 0,43$	0,048	$62,87 \pm 2,32$	1,46
РБ	$2,07 \pm 0,17$	0,0...01	$41,11 \pm 2,66$	5,03

Рисунок 1 — Показатели первичной заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом населения Гомельской области и РБ

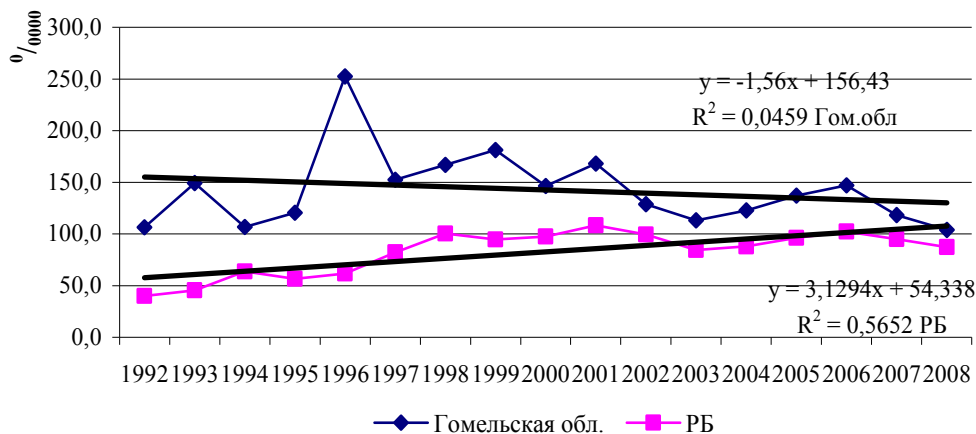
Как видно из рисунка 1, у населения РБ и Гомельской области наблюдается ежегодный рост первичной заболеваемости. Коэффициент регрессии по РБ статистически значимо выше $2,07 \pm 0,17$ ($p < 0,001$), чем у жителей Гомель-

ской области $0,92 \pm 0,43$ ($p < 0,05$). При этом средний уровень первичной заболеваемости за наблюдаемый период был статистически значимо выше по Гомельской области $62,87 \pm 2,32$ (РБ $41,11 \pm 2,66$). В РБ наблюдается более вы-

сокий темп роста 5,03 % (Гомельская область 1,46 %), а первичная заболеваемость приближается к показателям Гомельской области.

Если динамика первичной заболеваемости в РБ характеризуется ежегодным монотонным

ростом, то в Гомельской области это происходит скачкообразно. Резкое снижение в период с 2003 по 2005 и рост с 1996 по 2001 гг. Причем в 2005 г. уровень первичной заболеваемости практически достиг среднереспубликанского.

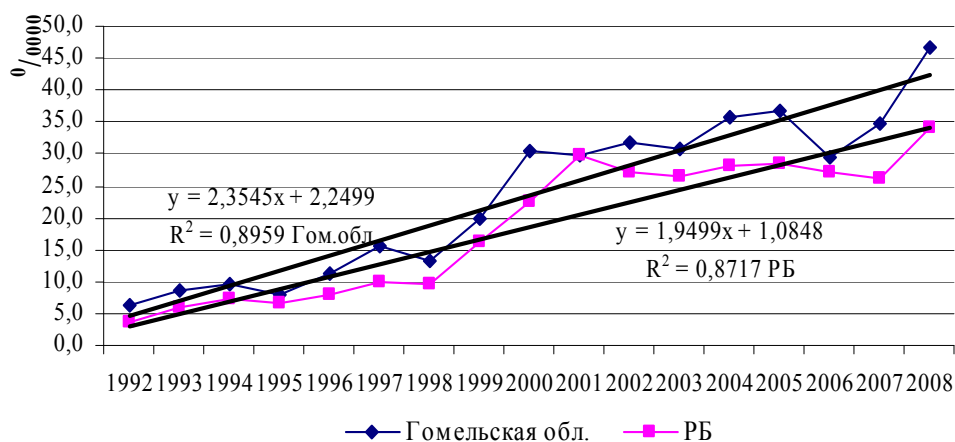


Регион	$b \pm m$	p	$M \pm m, \text{‰}$	$T_p, \%$
Гомельская обл.	$-1,56 \pm 1,84$	0,409	$142,39 \pm 8,92$	-1,10
РБ	$3,13 \pm 0,71$	0,0...01	$82,50 \pm 5,10$	3,79

Рисунок 2 — Показатели первичной заболеваемости нетоксическими одноузловым и многоузловым зобами населения Гомельской области и РБ

На представленном рисунке 2, отмечается ежегодное снижение первичной заболеваемости узловыми формами зоба у жителей Гомельской области. Однако можно выделить несколько пиков первичной заболеваемости: 1996 г. — 252,5, 1999 г. — 181,1 и 2001 г. — 168,2 на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп снижения составил 1,10 %. При этом средний уровень первичной заболеваемости у

населения Гомельской области статистически значимо выше $142,39 \pm 8,92$ (РБ $82,50 \pm 5,10$). По РБ отмечается статистически значимое увеличение первичной заболеваемости ежегодно на $3,13 \pm 0,71$. Как и при аутоиммунном тиреоидите, по РБ более высокий темп роста 3,79 %, а уровень первичной заболеваемости приближается к показателям Гомельской области.

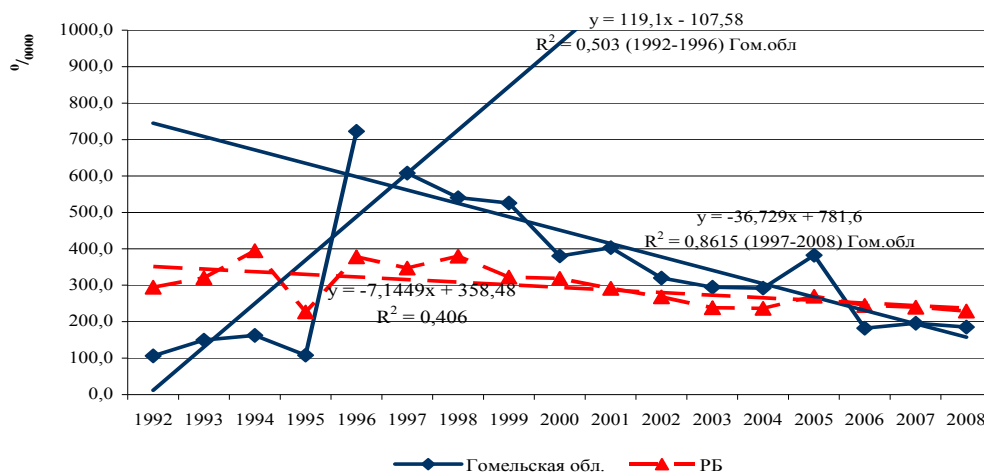


Регион	$b \pm m$	p	$M \pm m, \text{‰}$	$T_p, \%$
Гомельская обл.	$2,35 \pm 0,21$	0,0..01	$23,44 \pm 3,05$	10,03
РБ	$1,95 \pm 0,19$	0,0..01	$18,63 \pm 2,56$	10,47

Рисунок 3 — Показатели первичной заболеваемости гипотиреозом (всего) населения Гомельской области и РБ

Ежегодный монотонный рост первичной заболеваемости гипотиреозом (рисунок 3) отмечается у жителей как Гомельской области на $2,35 \pm 0,21$ ($p < 0,001$), так и РБ — $1,95 \pm 0,19$ ($p < 0,001$). Причем нет значимых различий по

среднему уровню первичной заболеваемости между населением Гомельской области ($23,44 \pm 3,05$) и РБ ($18,63 \pm 2,56$), а также по среднегодовому темпу роста $10,03\%$ (Гомельская область) и $10,47\%$ (РБ).



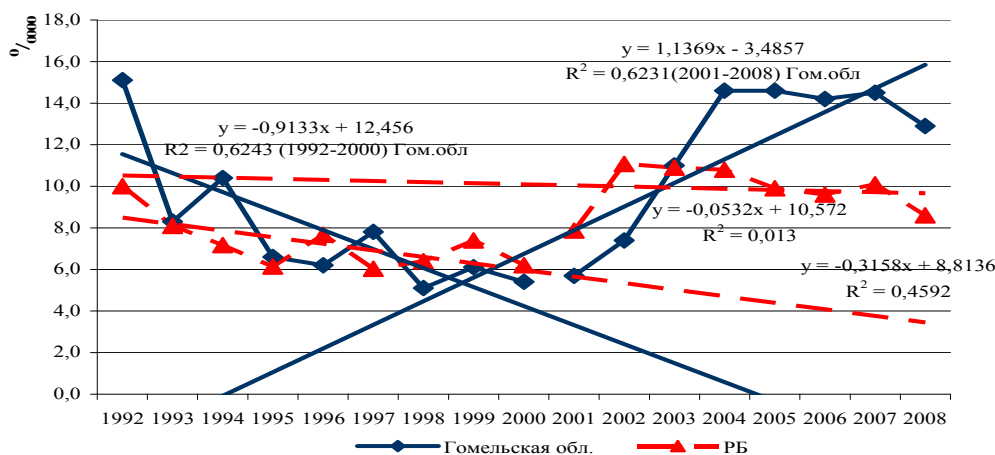
Регион	Периоды	$b \pm m$	p	$M \pm m, \text{‰}$	$T_p, \%$
Гомельская обл.	1992–1996	$119,10 \pm 68,35$	0,180	$249,72 \pm 118,74$	47,69
	1997–2008	$-36,73 \pm 4,66$	0,0.01	$359,22 \pm 41,19$	-10,22
РБ	1992–2008	$-7,14 \pm 2,23$	0,006	$294,18 \pm 13,73$	-2,43

Рисунок 4 — Показатели первичной заболеваемости эндемическим зобом населения Гомельской области и РБ

Как видно из рисунка 4, первичная заболеваемость эндемическим зобом в РБ характеризуется ежегодным снижением на $7,14 \pm 2,23$ ($p < 0,01$). По Гомельской области в период 1992–1996 гг. средний уровень первичной заболеваемости составил $249,72 \pm 118,74$ и темп роста $47,69\%$. С 1997 по 2008 гг. отмечается ежегодное снижение первичной заболеваемости на $36,73 \pm 4,66$ ($p < 0,001$) со среднегодовым тем-

пом снижения $10,22\%$. Средний уровень первичной заболеваемости за этот период составил $359,22 \pm 41,19$ и существенно не отличался от среднереспубликанского ($294,18 \pm 13,73$).

Как и при рассматриваемых выше нозологиях (аутоиммунный тиреоидит, узловые формы зоба), при эндемическом зобе первичная заболеваемость по Гомельской области приближается к республиканским показателям.



Регион	Периоды	$b \pm m$	p	$M \pm m, \text{‰}$	$T_p, \%$
Гомельская обл.	1992–2000	$-0,91 \pm 0,27$	0,011	$7,89 \pm 1,06$	-11,53
	2001–2008	$1,14 \pm 0,36$	0,020	$11,86 \pm 1,25$	9,61
РБ	1992–2000	$-0,32 \pm 0,13$	0,045	$7,23 \pm 0,43$	-4,43
	2001–2008	$-0,05 \pm 0,19$	0,788	$9,85 \pm 0,40$	-0,51

Рисунок 5 — Показатели первичной заболеваемости тиреотоксикозом населения Гомельской области и РБ

Динамика первичной заболеваемости тиреотоксикозом, представленная на рисунке 5, у населения Гомельской области имеет два выраженных периода. Первый период с 1992 по 2000 гг., когда отмечалось ежегодное снижение заболеваемости на $0,91 \pm 0,27$ ($p < 0,05$) с темпом 11,53 %. Второй период (2001–2008 гг.) характеризовался выраженным ростом первичной заболеваемости на $1,14 \pm 0,36$ ($p < 0,05$) с темпом 9,61 %. Средний уровень первичной заболеваемости в этот период составил $11,86 \pm 1,25$.

По РБ первичная заболеваемость тиреотоксикозом имела тенденцию к снижению, особенно в период 1992–2000 гг. и составляла ежегодно $0,32 \pm 0,13$ ($p < 0,05$). Средний уровень первичной заболеваемости — $7,23 \pm 0,43$, а среднегодовой темп снижения составлял 4,43 %. Тенденция к снижению наблюдалась и в период 2001–2008 гг. с темпом снижения 0,51 %.

Подобные тенденции аналогично прослеживаются и для общей заболеваемости по всем представленным нозологиям.

На основании представленного материала можно предположить, что более высокий уро-

вень первичной заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом, узловыми формами зоба, гипотиреозом, тиреотоксикозом в 1992 г. у населения Гомельской области, в сравнении со среднереспубликанскими, обусловлен дополнительным воздействием радиоактивных изотопов йода на щитовидную железу в результате аварии на ЧАЭС. И только благодаря правильно выстроенной профилактической работе удалось не только стабилизировать, но и снизить показатели заболеваемости практически до общереспубликанских значений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Thyroid nodules in the population living around Chernobyl / F. A. Mettler [et al.] // JAMA. — 1992. — Vol. 288. — P. 616–619.
2. Childhood thyroid cancer since accident at Chernobyl / V. A. Stsjazhko [et al.] // BJM. — 1995. — Vol. 310. — P. 801.
3. 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, V. S. Kazakov, L. N. Asthakova // In: Nagasaki S., ed. Nagasaki Symposium on Chernobyl: Update and Future. Amsterdam: Elsevier. — Nagasaki, 1994. — P. 21–30.
4. Лауберг, П. Международный опыт изучения заболеваний щитовидной железы / П. Лауберг // Thyroid international. — 2004. — 24 с.

Поступила 28.05.2009

УДК 616.379-008.64-056

ОСОБЕННОСТИ ТИПА ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ У ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА

В. И. Сенько, Е. С. Околокулак, С. А. Сидорович

Гродненский государственный медицинский университет

В статье представлены значения некоторых антропометрических показателей у больных сахарным диабетом первого типа, на основании которых определены их соматотипы и индекс массы тела. Анализ данных показывает, что вышеперечисленные показатели в разных возрастных группах существенно отличаются друг от друга.

Ключевые слова: соматотип, сахарный диабет.

SPECIFIC FEATURES OF THE CONSTITUTION TYPE AT THE PEOPLE SUFFERING FROM THE DIABETES OF THE FIRST TYPE

V. I. Senko, E. S. Okolokulak, S. A. Sidorovich

Grodno State Medical University

The values of some anthropometrical indicators in sick of the diabetes of the first type are presented in article. The somatotypes and weight body index of the patients are defined on basis of it. The analysis of data shows the mentioned above indicators essentially differ from each other in different age groups.

Key words: somatotype, diabetes.

Сахарный диабет (СД) относится к группе неинфекционных заболеваний, являющихся основной причиной ограничений трудоспособности и преждевременной смертности. Кроме того следует иметь в виду, что около 90 % расходов на лечение СД приходится на оказание помощи пациентам с поздними осложнениями диабета.

Очевидно, что раннее выявление больных СД и лиц, предрасположенных к его развитию, проведение адекватной терапии и ранних профилактических мероприятий даст значительный экономический эффект.

Поскольку сахарный диабет представляет собой неоднородную по этиологии и патогене-

зу группу заболеваний, поэтому и рассматривать СД первого и второго типа следует отдельно. Известно, что сахарный диабет первого типа является исходом прогрессирующей селективной деструкции инсулинопродуцирующих β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Как следствие, в организме устанавливается абсолютная инсулиновая недостаточность, приводящая к тяжелым метаболическим изменениям, которые лежат в основе формирования поздних осложнений болезни, таких, как диабетическая полинейропатия, диабетическая микро- и макроангиопатия, в том числе ретинопатия, нефропатия [3].

Понятие «конституция человека» включает в себя совокупность относительно устойчивых морфологических, биохимических, серологических и нейропсихологических свойств человека, обусловленных наследственностью, определяющей функциональные способности и реактивность организма в условиях интенсивного и направленного влияния окружающей среды [5].

В настоящее время в связи с развитием конституциологии человека большое значение придается выявлению абсолютных и условных генетических маркеров. Особое внимание уделяется маркерам, которые предполагают возможность количественной оценки человека: соматотип, особенности дерматоглифики и т. д.

К настоящему времени накоплен значительный объем сведений о сопряженности антропометрических показателей с самыми разными характеристиками органов и систем организма. Определенные антропометрические особенности имеет конституция лиц с генетическими дефектами [1], заболеваниями внутренних органов, опорно-двигательной системы, психическими болезнями [7].

Используя достаточно простые методы антропометрии можно дополнить морфологические показатели, характеризующие заболевание и, тем самым, уточнить диагноз [1, 2], спрогнозировать течение болезни, а также выделить группы риска.

Цель исследования — изучить особенности типа телосложения больных сахарным диабетом 1-го типа.

Объект и методы исследования

Объектом исследования послужили данные антропологического исследования 783 человек, проживающих в г. Гродно и Гродненской области в возрасте от 18 до 37 лет. Из них исследуемая группа составила 433 пациента больных сахарным диабетом первого типа (215 мужчин и 218 женщин), контрольная группа, в анамнезе которых отсутствовал сахарный диабет первого типа и другая эндокринная патология — 350 человек (163 мужчины и 187 женщин). Лица, профессионально занимающиеся спортом, в число исследуемых не включались.

Антропометрическое исследование проводилось по общепринятой методике [1].

При обследовании применялся стандартный антропометрический инструментарий: вертикальный антропометр с градуировкой до 1 мм, медицинские весы, сантиметровая лента, тазомер, штангенциркуль. Результаты измерений заносились в специально разработанный индивидуальный антропометрический бланк.

Длина тела — высота над полом вершечной точки (наиболее высоко расположенная точка на темени).

Плечевой диаметр — расстояние между акромиальными точками. Измерение проводилось с надавливанием на мягкие ткани.

Кожно-жировая складка (КЖС) на передней брюшной стенке измерялась горизонтально на уровне пупочной точки справа, примерно на расстоянии 5 см.

КЖС на спине (под лопаткой). Измерение проводилось под нижним углом правой лопатки.

КЖС на внутренней (передней) поверхности плеча измерялась в области бицепса на уровне наибольшего обхвата в верхней трети плеча.

КЖС на наружной (задней) поверхности плеча на уровне наибольшего его обхвата измерялась в области трицепса по оси плеча.

КЖС на передней поверхности предплечья — на уровне наибольшего его обхвата, по оси предплечья.

КЖС на передне-внутренней поверхности бедра бралась у самого основания бедра, рядом с паховой связкой.

КЖС на голени измерялась сбоку, на заднебоковой поверхности голени, сразу под коленной чашечкой.

На основании полученных абсолютных значений антропометрических показателей рассчитывались следующие индексы:

ОШП — относительная ширина плеч, то есть отношение ширины плеч (см) к длине тела (см), умноженное на 100;

СЖС8 — средняя величина 8-ми жировых складок: на передней и задней поверхностях плеча, на передней поверхности предплечья, на передней брюшной стенке и на спине, на груди на передней поверхности, в верхней трети бедра и на голени (в мм) — объективно отражает индивидуальные особенности подкожного жировоголожения;

$$\text{ИМТ} = \text{Масса тела (кг)} / \text{длина тела (м)}^2$$

При значении индекса, находящемся в интервале от 20 до 24,99 масса тела считалась нормальной:

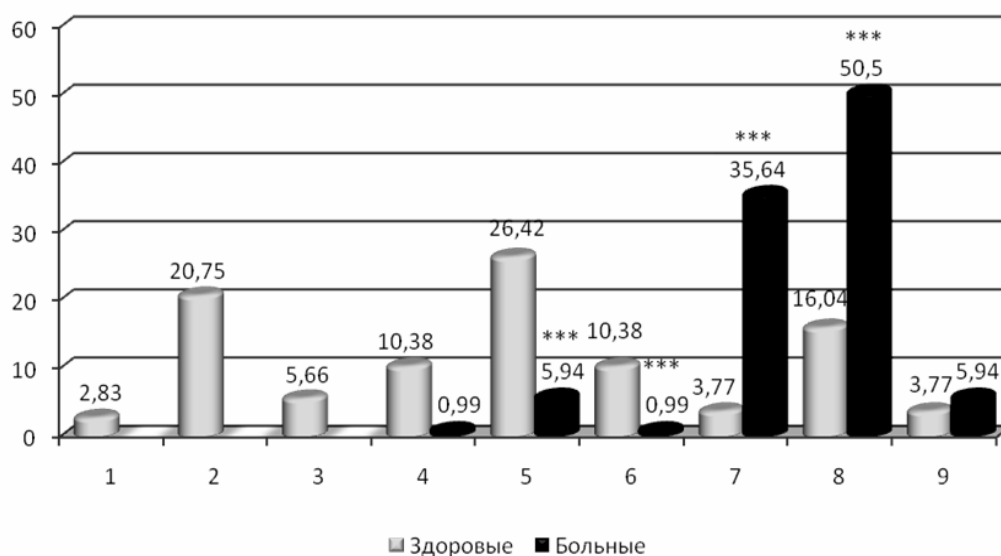
- 25–29,99 — I степень ожирения;
- 30–40 — II степень ожирения;
- > 40 — III степень ожирения;
- 15–19,99 — I степень истощения;
- 10–14,99 — II степень истощения;
- < 10 — III степень истощения.

Для определения типа телосложения использовались методика Никитюка-Козлова, согласно которой, для установления типа телосложения необходимо рассчитать два основных индекса: относительная ширина плеч и относительная толщина кожно-жировых складок. Далее определяется среднее арифметическое и среднее квадратическое отклонение для каждого индекса и устанавливаются границы интервалов $-3\sigma \leftrightarrow -0,67\sigma \leftrightarrow 0,67\sigma \leftrightarrow 3\sigma$. В зависимости от интервала, в который попадают индивидуальные значения, всех исследуемых относят к долихо-, мезо-, брахиморфным типам (на основании оценки показателя относительной ширины плеч) и к гипо-, нормо-, и гипертрофикам (по относительной толщине кожно-жировых складок). Наиболее контрастные соматотипы (долихоморфный гипотрофик, мезоморфный нормотрофик и брахиморфный гипертрофик) обозначаются соответственно как астенический, нормостенический и гиперстенический.

Результаты исследования

На рисунках 1, 2 представлены результаты соматотипирования мужчин по методу Никитюка-Козлова. Анализ данных показывает, что разные возрастные группы существенно отличаются друг от друга.

Так, из представленных на рисунке 1 результатов видно, что среди здоровых мужчин в возрасте с 18 до 27 лет гипотрофики составили 29,24 %, тогда как у больных того же возраста данная группа вообще отсутствовала. Количество нормотрофиков ниже у больных в сравнении с контролем. Так, мезоморфные нормотрофики составили 26,42 % в контроле и 5,94 % ($p < 0,001$) среди больных, брахиморфные нормотрофики — 10,38 и 0,99 % соответственно ($p < 0,01$). При этом число гипертрофиков значительно преобладает у мужчин, больных сахарным диабетом первого типа. Так, долихоморфные гипертрофики составили 35,64 % среди больных и 3,77 % в контрольной группе ($p < 0,001$), а мезоморфные гипертрофики 50,5 и 16,04 % соответственно ($p < 0,001$).

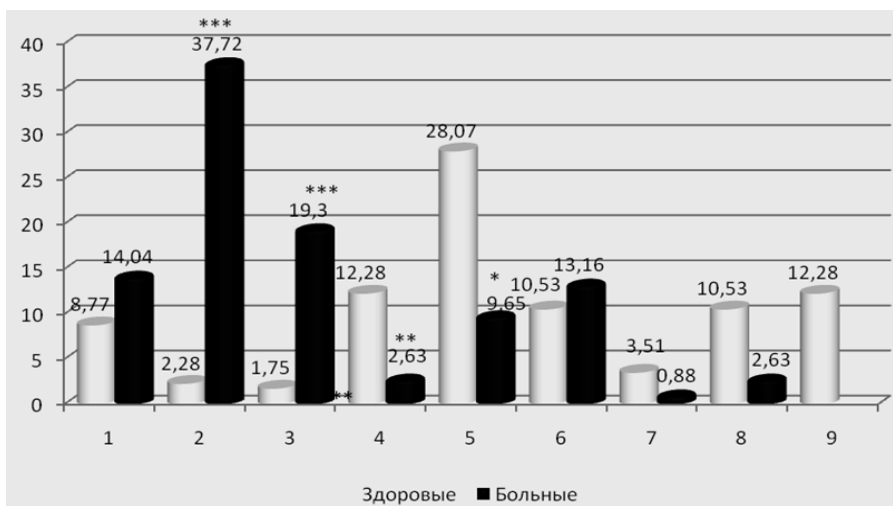


1. Распределение соматотипов больных с сахарным диабетом первого типа и контрольной группой достоверны: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.
2. Соматотипы: 1 — долихоморфный гипотрофик, 2 — мезоморфный гипотрофик, 3 — брахиморфный гипотрофик, 4 — долихоморфный нормотрофик, 5 — мезоморфный нормотрофик, 6 — брахиморфный нормотрофик, 7 — долихоморфный гипертрофик, 8 — мезоморфный гипертрофик, 9 — брахиморфный гипертрофик.

Рисунок 1 — Распределение типов телосложения мужчин в возрасте от 18 до 27 лет по методу Никитюка-Козлова (в %)

В возрасте с 28 до 38 лет (рисунок 2) количество гипотрофиков значительно выше среди больных мужчин. Так, мезоморфные гипотрофики среди больных составили 37,72 % против 12,28 % ($p < 0,001$) у здоровых, брахиморфные гипотрофики — 19,3 % среди больных и 1,75 % — в контроле ($p < 0,001$). Однако количество нормотрофиков среди здоровых выше. Так, долихоморф-

ные нормотрофики у здоровых составили 12,28 % против 2,63 % таковых у больных ($p < 0,01$). Мезоморфные нормотрофики у здоровых — 28,07 %, а у больных — 9,65 % ($p < 0,01$). Количество мезоморфных гипертрофиков выше среди здоровых мужчин (10,53 % против 2,63 %) ($p < 0,01$). Брахиморфные гипертрофики у мужчин с СД1 данной ростовой группы вообще отсутствовали.



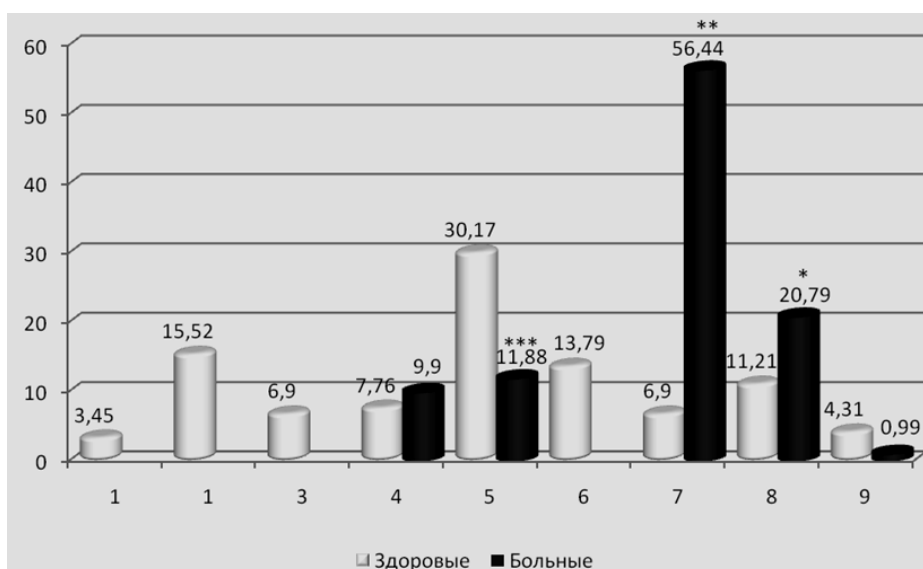
1. Распределение соматотипов больных с сахарным диабетом первого типа и контрольной группой достоверны: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.
2. Соматотипы: 1 — долихоморфный гипотрофик, 2 — мезоморфный гипотрофик, 3 — брахиморфный гипотрофик, 4 — долихоморфный нормотрофик, 5 — мезоморфный нормотрофик, 6 — брахиморфный нормотрофик, 7 — долихоморфный гипертрофик, 8 — мезоморфный гипертрофик, 9 — брахиморфный гипертрофик.

Рисунок 2 — Распределение типов телосложения мужчин в возрасте от 28 до 37 лет по методу Никитюка-Козлова (в %)

На рисунках 3 и 4 приводятся результаты соматотипирования женщин по методу Никитюка-Козлова.

Из рисунка 3 видно, что среди женщин, больных сахарным диабетом первого типа в возрасте с 18 до 27 лет, гипотрофики вообще отсутствуют. Мезоморфные нормотрофики среди здоровых составили 30,17 % и 11,88 % — у

больных ($p < 0,001$). При этом число гипертрофиков значительно преобладает у женщин больных сахарным диабетом первого типа. Так, среди долихоморфных гипертрофиков здоровые составили 6,9 %, у больных — 56,44 % ($p < 0,001$). Мезоморфные гипертрофики также преобладали среди больных 20,79 % против 11,21 % у здоровых ($p < 0,05$).

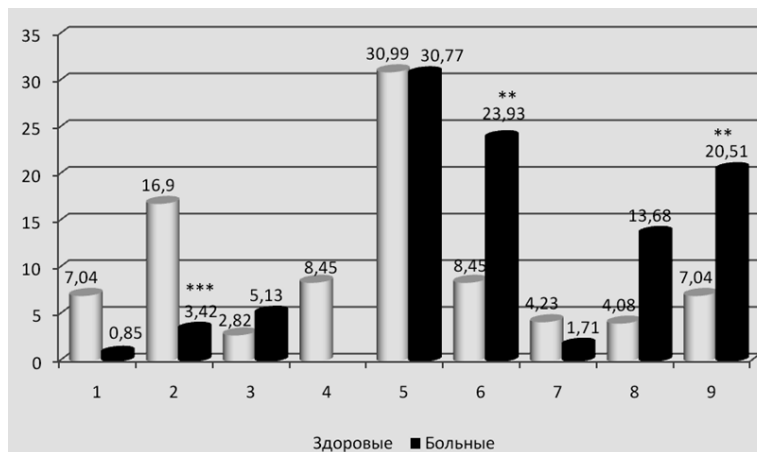


1. Распределение соматотипов больных с сахарным диабетом первого типа и контрольной группой достоверны: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.
2. Соматотипы: 1 — долихоморфный гипотрофик, 2 — мезоморфный гипотрофик, 3 — брахиморфный гипотрофик, 4 — долихоморфный нормотрофик, 5 — мезоморфный нормотрофик, 6 — брахиморфный нормотрофик, 7 — долихоморфный гипертрофик, 8 — мезоморфный гипертрофик, 9 — брахиморфный гипертрофик.

Рисунок 3 — Распределение типов телосложения женщин в возрасте от 18 до 27 лет по методу Никитюка-Козлова (в %)

В возрасте с 28 до 38 лет (рисунок 4) количество гипотрофиков значительно выше среди здоровых женщин. Так, мезоморфные гипотрофики среди здоровых составили 16,9 %, у больных — 3,42 % ($p < 0,001$). Однако количество нормо- и гипертрофиков достоверно выше у

женщин, больных сахарным диабетом первого типа. Так, брахиморфные нормотрофики среди больных составили 23,93 % против 8,4 % в контроле ($p < 0,001$). Брахиморфные гипертрофики среди больных встречались в 20,51 % случаев против 7,04 % среди здоровых ($p < 0,001$).



1. Распределение соматотипов больных с сахарным диабетом первого типа и контрольной группой достоверны: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.
2. Соматотипы: 1 — долихоморфный гипотрофик, 2 — мезоморфный гипотрофик, 3 — брахиморфный гипотрофик, 4 — долихоморфный нормотрофик, 5 — мезоморфный нормотрофик, 6 — брахиморфный нормотрофик, 7 — долихоморфный гипертрофик, 8 — мезоморфный гипертрофик, 9 — брахиморфный гипертрофик.

Рисунок 4 — Распределение типов телосложения женщин в возрасте от 28 до 37 лет по методу Никитюка-Козлова (в %)

Для более полной характеристики соматотипов в исследуемой популяции была произведена

оценка индекса массы тела (ИМТ). В таблицах 1 и 2 представлены значения ИМТ мужчин и женщин.

Таблица 1 — Процентное распределение ИМТ у мужчин

Мужчины	Возраст, лет	Кол-во	ИМТ %	σ
Здоровые	18–27	116	22,2	3,06
Больные		101	23,7 ***	2,81
Здоровые	28–37	71	25,85	3,68
Больные		117	24,48 ***	2,82

Примечание. Распределение соматотипов больных с сахарным диабетом первого типа и контрольной группой достоверны: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Из таблицы 1 видно, что у мужчин в возрасте от 18 до 27 лет как в контрольной, так и исследуемой группах среднее значение индекса массы тела соответствует нормальной упитанности. Однако среднее значение ИМТ у больных

мужчин выше и составило 23,7 %, тогда как среди здоровых — 22,2 % ($p < 0,001$). В возрасте от 28 до 37 лет среднее значение ИМТ у здоровых мужчин выше и составило 25,85 % (I степень ожирения), среди больных — 24,48 % ($p < 0,001$).

Таблица 2 — Процентное распределение ИМТ у женщин

Женщины	Возраст, лет	Кол-во	ИМТ %	σ
Здоровые	18–27	116	21,13	2,47
Больные		101	22,25 ***	2,61
Здоровые	28–37	71	23,6	4,16
Больные		117	23,95 ***	3,24

Примечание. Распределение соматотипов больных с сахарным диабетом первого типа и контрольной группой достоверны: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Из таблицы 2 видно, что у женщин в возрасте от 18 до 27 лет как в контрольной, так и исследуемой группах среднее значение индекса массы тела соответствует нормальной упитанности. Однако среднее значение ИМТ у больных женщин выше и составило 22,25 %, тогда как среди здоровых — 21,13 % ($p < 0,001$). В возрасте с 28 до 37 лет в обеих группах средние значения ИМТ находятся в границах нормальной упитанности.

Выводы:

1. Для мужчин и женщин, больных сахарным диабетом первого типа в возрасте от 18 до 27 лет, характерен гипертрофический тип телосложения, что также подтверждается более высоким, по сравнению с контролем, средним значением ИМТ.

2. Для мужчин, больных сахарным диабетом первого типа в возрасте от 28 до 37, характерен гипотрофический тип телосложения, что подтверждается более низким, по сравнению с контролем, значением ИМТ.

3. Для женщин, больных сахарным диабетом первого типа в возрасте от 28 до 37, харак-

терен нормотрофический тип телосложения, по сравнению с контролем, и, учитывая среднее значение ИМТ, нормальная упитанность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Методы оценки индивидуально-типологических особенностей физического развития человека: учеб.-метод. пособие / В. Г. Николаев [и др.]. — Красноярск: Изд-во КрасГМА, 2005. — 111 с.
2. Никитюк, Б. А. Генетические маркеры – конституция – клиника / Б. А. Никитюк // Генетические маркеры в антропогенетике и медицине: тез. докл. IV Всесоюзного симпозиума. — Хмельницкий, 1988. — С. 152–169.
3. Соловьева, О. Е. Генетические и иммунологические особенности сахарного диабета у взрослых / О. Е. Соловьева, О. М. Смирнова // Сахарный диабет. — 1999. — № 2. — С. 4–6.
4. Сравнительное антропоморфоскопическое, антропометрическое и рентгенологическое исследование спортсменов и больных поясничным остеохондрозом / Н. Н. Сак [и др.] // Вопросы антропологии. — Тарту, 1985. — С. 161–162.
5. Чтецов, В. П. Состав тела и конституция человека / В. П. Чтецов // Морфология человека: сб. тр. — М., 1983. — С. 15–18.
6. Farer, L. A. An assessment anthropometric of Huntington's disease patients and families / L. A. Farer, F. J. Meaney // Amer. J. Phys. Anthropol. — 1985. — Vol. 67, № 3. — P. 185–194.
7. Psychosocial correlates of body fat distribution in black and white young adults / S. A. Kaye [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1993. — Vol. 17, № 5. — P. 251–277.

Поступила 29.05.2009

УДК 618.19-006-091.8-071-037

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Э. А. Надыров

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

Изучены основные клинико-диагностические показатели при раке молочной железы. Показано, что раннее прогрессирование заболевания (до 3-х лет) определяется размерами опухоли, метастатическим поражением лимфатических узлов, высокой гистологической степенью злокачественности, индексом реакции Score для рецепторов прогестерона. Дополнительными факторами прогноза могут явиться молодой возраст пациентки, объем проведенной операции и локализация опухоли во внутренних квадрантах молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, прогрессия заболевания, клинические и диагностические маркеры.

BREAST CANCER ANALYSIS OF FORECASTING PARAMETERS TYPICAL FOR CLINICAL PICTURE OF THE DISEASE

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

За последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении рака молочной железы (РМЖ). В оценке опухолевого потен-

циала, помимо традиционных критериев (возраст больной, размер опухоли (Т), форма роста, локализация опухоли в молочной железе, наличие регионарных и отдаленных метастазов, гистологи-

ческая форма и степень злокачественности (G) используют молекулярно-генетические маркеры. Из указанных выше факторов рутинное применение в клинике пока нашли методики определения рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона), а в последнее время — рецепторов эпидермального фактора роста HER 2/neu [1].

Известно, что при опухолях диаметром до 1 см отдаленные метастазы в течение 5 лет после лечения появляются у 3–6 % больных, свыше 5 см — у 50 % и более. Пятилетняя общая выживаемость при опухолях, укладывающихся по размерам в T1, составляет, по данным разных авторов, 85–95 %, T2 — 70–85 %, T3 — 50–70 % [2,3,4].

В отношении G выявлена прямая зависимость: низкая G наблюдается при высокодифференцированных опухолях, а высокая — при низкодифференцированных. Показано, что опухоли с низкой G в 1,5–2 раза реже дают регионарные метастазы, выше при них и выживаемость. Оценка злокачественности имеет значение в определении прогноза и тактики послеоперационного лечения [5].

Состояние регионарных лимфатических узлов является важным прогностическим признаком. Появление метастазов в регионарных лимфоузлах свидетельствует о выходе болезни за пределы молочной железы, что значительно ухудшает прогноз и снижает выживаемость [6, 7].

Известно, что гормонозависимые опухоли молочной железы, содержащие оба или хотя бы один из рецепторов стероидных гормонов, имеют более благоприятное течение, и послеоперационный прогноз у больных с такими опухолями, независимо от проводимого адъювантного лечения, лучше, чем у больных с рецепторотрицательными опухолями. Отсутствие РЭ и рецепторов прогестерона (РП) является также фактором риска возникновения местных рецидивов рака молочной железы после органосохранного лечения [8, 9].

В отношении генов-супрессоров, к которым относят p53, подавляющим большинством исследователей показано, что имеется корреляция между экспрессией мутантного p53 и плохим клиническим исходом. Проведено большое количество работ по иммуногистохимическому изучению мутаций p53 при РМЖ, в котором он выявляется в более чем 50 % наблюдений. Преобладающее большинство исследований показало очень сильное взаимоотношение между ненормальным p53-фенотипом и плохим клиническим исходом [10,11].

Одним из основных показателей биологического поведения опухоли является пролиферативная активность ее клеточных элементов. В этом отношении наиболее доступным является метод иммуногистохимического определения

пролиферативной активности с использованием маркеров пролиферации, таких как антиген Ki-67. Пролиферативная активность РМЖ прямо коррелирует с G, размерами опухоли, наличием метастазов в подмышечных лимфатических узлах и имеет обратные взаимоотношения с экспрессией РЭ и РП. Пролиферативный индекс служит независимым прогностическим показателем возникновения рецидива, общей и безрецидивной выживаемости, а также предсказательным фактором для определения чувствительности к химио- и лучевой терапии [5, 12, 13].

Несмотря на наличие большого количества исследований, до настоящего времени ряд вопросов относительно факторов прогноза РМЖ остаются дискуссионными, что требует проведения исследований с использованием большого количества наблюдений заболевания и современных методов доказательной медицины.

Цель исследования

Определение клинических, морфологических, иммуногистохимических показателей в качестве прогностических факторов раннего рецидива РМЖ.

Материал и метод

Для исследований была определена выборка из 271 пациентки в возрасте от 27 до 68 лет, проживающих в Гомельской области. Больным было проведено хирургическое лечение (мастэктомия или органосохраняющая операция), некоторые из них получили адъювантное лечение (лекарственное или лучевое). Все пациенты были разделены на 2 группы: без прогрессирования заболевания и с развившимся ранним (в течение 3-х лет) прогрессированием РМЖ. Первую группу составили 52 пациентки, вторую — 219. Все больные подвергались комплексному клинико-лабораторному обследованию. Для гистологического исследования срезы из парафиновых блоков окрашивались гематоксилином и эозином по традиционной методике. Определение маркеров пролиферации Ki 67, мутантного гена апоптоза p53, рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) в ткани опухоли проводилось иммуногистохимически. Экспрессию Ki 67, p53 определяли в процентах, экспрессия ER и PR определялась с помощью расчета индекса реакции Score (IRS).

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Для оценки значимости клинических, морфологических, иммуногистохимических показателей в качестве прогностических факторов раннего рецидива РМЖ использовался критерий (χ^2) в таблицах сопряженности 2×2 [14].

Результаты исследования

Результаты анализа клинических и морфологических показателей, характеризующих исходы РМЖ, представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Клинические и морфологические показатели, характеризующие особенности исходов рака молочной железы (χ^2)

Показатель		Прогрессия	Без прогрессии	p
Размер опухоли (T)	< 2 см	10 (19,23 %)	98 (74,75 %)	0,001
	> 2 см	42 (80,77 %)	121 (25,25 %)	
Регионарное метастазирование (N)	N0	9 (17,3 %)	117 (53,52 %)	0,001
	N1	43 (86,7 %)	102(46,48 %)	
Степень злокачественности(G)	1,2	7 (15,55 %)	72(38,87 %)	0,005
	3	45(84,45 %)	147(61,13 %)	

Как видно из таблицы, размер опухоли более 2 см определялся в 80,77 % случаев, характеризующихся прогрессией заболевания, и только в 25,25 % случае без таковой ($p = 0,001$). У пациенток с прогрессией заболевания регионарные метастазы являлись преобладающими и определялись в 86,7 % случаев заболевания, в то же время без таковой — 46,48 % ($p = 0,001$).

По G все пациентки были разделены на 2 группы: в первую вошли пациентки с G1 и 2, во вторую — с G3. У пациенток с прогрессией заболевания G1 и 2 выявлялась в 3 раза реже в

сравнении с G3, что составило 15,55 и 84,45 % соответственно. В группе пациенток без прогрессии заболевания G1 и 2 определялась почти в 2 раза реже в сравнении с G 3, что составило 38,87 %, G3 — 61,13 %. Сравнительный анализ частотного распределения определил высокую прогностическую значимость данного показателя в качестве фактора неблагоприятного прогноза ($p = 0,005$).

Показатели экспрессии иммуногистохимических маркеров у пациенток с различными исходами РМЖ представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Иммуногистохимические показатели, характеризующие особенности исходов рака молочной железы (χ^2)

Показатель		Прогрессия	Без прогрессии	p
ER	–	10 (19,23%)	27 (12,33%)	0,192
	+	42 (80,77%)	192 (87,77%)	
PR	–	15 (28,84%)	44 (20,01)	0,169
	+	37 (71,16%)	175 (79,99%)	
IRS ER	До 2-х	16 (30,77%)	45 (20,55%)	0,112
	3 и более	36 (69,13%)	174 (79,45%)	
IRS PR	До 2-х	30 (57,69%)	89 (40,64%)	0,026
	3 и более	22 (42,31%)	130 (49,36%)	
Ki67	< 20 %	7 (35,0%)	22 (27,8 %)	0,531
	> 20 %	13 (75,0%)	57 (76,2%)	
p53	< 20 %	8 (44,44%)	31 (39,24%)	0,234
	>20 %	10 (53,56%)	48 (60,76%)	

Анализ показателей экспрессии ER и PR показал отсутствие статистически значимой разницы в группах больных с ранней прогрессией заболевания и без таковой ($p = 0,192$ и $p = 0,169$) соответственно. При изучении IRS ER значимых различий в частотах встречаемости определено не было ($p = 0,112$). В то же время показатель IRS PR до 2-х баллов значимо чаще наблюдался в группе пациенток с прогрессией заболевания ($p = 0,026$). Изучение экспрессии маркера пролиферации Ki67 и мутированного протеина апоптоза p53 не выявило какой-либо разницы в частотах распределения в различных группах пациентов.

Таким образом, проведенное исследование показало, что среди изученных клинико-морфо-

логических и иммуногистохимических признаков самостоятельными факторами неблагоприятного прогноза являются размер опухоли более 2-х см, наличие регионального метастазирования, степень злокачественности и показатель IRS PR менее 2-х баллов.

Особый интерес представляли случаи раннего прогрессирования РМЖ, когда один или несколько прогностических маркеров не укладывались в рамки представленных выше прогностически значимых факторов. Размер опухоли менее 2 см (T1) определялся в 10-ти случаях раннего прогрессирования РМЖ. При этом в 1-м случае заболевания опухоль характеризовалась G2 и IRS PR более 2-х баллов, что в определенной степени свидетельствовало о

благоприятном прогнозе. Однако при изучении дополнительных клинико-морфологических параметров была установлена локализация опухолевого образования в нижне-внутреннем квадранте молочной железы, при этом оперативное вмешательство было ограничено секторальной резекцией. По мнению Gaffney D.K. et al. (2003), локализация опухоли в центральном и внутренних квадрантах железы и данный вид оперативного вмешательства являются факторами неблагоприятного прогноза [15]. В 1-м случае с размером опухоли, соответствующем T1, опухоли характеризовались G3, при этом было отмечено метастатическое поражение 1-го лимфатического узла, IRS PR более 2-х баллов и имела локализацию в наружных квадрантах железы. Однако при анализе клинико-морфологических показателей был отмечен молодой возраст больной (36 лет), а объем операции был ограничен секторальной резекцией. По литературным данным известно, что возраст пациентки является одним из факторов неблагоприятного прогноза [16]. В 4-х случаях заболевания опухоли с размером, соответствующим T1, характеризовались G2, однако в 2-х случаях определялось поражение более чем одного лимфатического узла и отрицательная экспрессия к рецепторам PR. Также была отмечена локализация опухоли в центральном и внутреннем квадрантах молочной железы. В одном случае заболевания с G2 в сочетании с T1, несмотря на положительную экспрессию к рецепторам ER и PR и локализацию опухоли в верхненаружном квадранте, клиническими признаками, которые усугубили течение заболевания, явились молодой возраст (27 лет) и вид проведенной операции (секторальная резекция). Особый интерес вызвал случай заболевания РМЖ, когда при небольшом размере опухоли отсутствовало метастатическое поражение лимфатических узлов, а также определялась невысокая степень злокачественности (G2), а также была отмечена положительная экспрессия к рецепторам ER и PR. Однако при этом опухоль локализовалась в нижневнутреннем квадранте железы, а объем проведенной операции соответствовал секторальной резекции.

Заключение

Проведенное исследование показало, что независимыми факторами раннего рецидива рака молочной железы являются размеры опухоли, метастатическое поражение лимфатических узлов, высокая гистологическая степень злокачественности. Среди иммуногистохимических показателей в качестве маркера неблагоприятного прогноза значение имеет индекс реакции Score менее 3-х единиц для рецепторов прогестерона. Дополнительными факторами прогноза могут явиться возраст пациентки

(менее 40 лет), объем проведенной операции (секторальная резекция) и локализация опухоли во внутренних квадрантах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Семиглазов, В. Ф. Значение прогностических и предсказывающих факторов при выборе лечения у больных метастатическим раком молочной железы / В. Ф. Семиглазов // Практическая онкология. — 2000. — № 2. — С. 26–30.
2. Steroid hormone receptors as prognostic indicators in primary breast cancer / S. M. Thorpe [et al.] // Breast Cancer Res Treat. — 1986. — № 7. — P. 91–98.
3. Comparative value of tumor grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy / T. Petit [et al.] // Eur J Cancer. — 2004. — № 40 (2). — P. 205–211.
4. Летягин, В. П. Органосохраняющие операции в комплексном лечении больных раком молочной железы / В. П. Летягин, Н. Н. Волченко // Рос. онкол. журн. — 2001. — № 4. — С. 4–6.
5. Comparative value of tumor grade, hormonal receptors, Ki-67, Her-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy / T. Petit [et al.] // Eur. J. Cancer. — 2004. — Vol. 40 (2). — P. 205–211.
6. Dinshaw, K. A. Profile of prognostic factors in 1022 Indian women with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy / K. A. Dinshaw, A. N. Budrukhar, R. F. Chinoy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2005. — Vol. 63, № 4. — P. 1132–1141.
7. Lymphovascular invasion is associated with reduced locoregional control and survival in women with node-negative breast cancer treated with mastectomy and systemic therapy / P. T. Truong [et al.] // J. Am. Coll. Surg. — 2005. — Vol. 200, № 6. — P. 912–921.
8. Progesterone Receptor Status Significantly Improves Outcome Prediction Over Estrogen Receptor Status Alone for Adjuvant Endocrine Therapy in Two Large Breast Cancer Databases / V-J. Bardou [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 21. — P. 1973–1979.
9. Estrogen receptor positive (ER+), progesterone receptor negative (PgR-) breast cancer: new insights into molecular mechanisms and clinical implications / G. Arpino [et al.] // Breast cancer research and treatment. 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. — 2004. — Vol. 88. — P. 105.
10. Hamilton, A. The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer: a review of the literature on HER-2, p53 and BCL-2 / A. Hamilton, M. Piccart // Ann. Oncol. — 2000. — Vol. 11 (6). — P. 647–663.
11. TP53 mutation status and gene expression profiles are powerful prognostic markers of breast cancer / A. A. Langerod [et al.] // Breast Cancer Res. — 2007. — № 9 (3). — P. 30.
12. Evaluation of ER and Ki-67 proliferation index as prognostic factors for survival following neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin/docetaxel for locally advanced breast cancer / J. Lee [et al.] // Cancer Chemother. Pharmacol. — 2008. — № 61 (4). — P. 569–577.
13. Proliferation markers predictive of the pathological response and disease outcome of patients with breast carcinomas treated by anthracycline-based preoperative chemotherapy / A. Vincent-Salomon [et al.] // Eur. J. Cancer. — 2004. — № 40 (10). — P. 1502–1508.
14. Боровиков, В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. — 2-е изд. (+ CD). — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.
15. Gaffney, D. K. Diminished Survival in Patients With Inner Versus Outer Quadrant Breast Cancers / D. K. Gaffney, A. Tsodikov, C. L. Wiggins // J. Clin. Oncol. 2003. — № 21. — P. 467–472.
16. The impact of young age on locoregional recurrence after doxorubicin-based breast conservation therapy in patients 40 years old or younger: How young is «young»? / J. L. Oh. [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2006. — Vol. 65, № 5. — P. 1345–1352.

УДК 616-006.6-053.2-08-002.193

**СТРУКТУРА, ЛАТЕНТНЫЙ ПЕРИОД И КУМУЛЯТИВНЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ
ВТОРЫХ ОПУХОЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ****И. П. Ромашевская^{1,2}**¹Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, г. Минск²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель

Представлены случаи заболеваемости вторыми опухолями (1989–2007 гг.) у больных, проходивших лечение по поводу злокачественного новообразования в детском возрасте, а также дискутируется структура предшествующей патологии, латентный период и кумулятивный риск развития вторых опухолей с учетом имеющихся на сегодняшний день литературных данных.

Ключевые слова: вторая опухоль, злокачественное новообразование в детском возрасте.

**STRUCTURE, LATENCY TIME AND CUMULATIVE RISK OF DEVELOPING
OF THE SECOND TUMORS AT THE PATIENTS TAKING A COURSE OF TREATMENT
FOR A MALIGNANT NEOPLASM IN CHILDHOOD PERIOD****I. P. Romashevskaya^{1,2}**¹Republican Research Centre of Child Oncology and Haematology, Minsk²Republican Research Centre of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The sickness rate — 59 cases of morbidity for the second tumors (1989–2007) among the sick taking a course of treatment for a malignant neoplasm in childhood period is presented, also structure of preceding pathology, latency time and cumulative risk of developing of the second tumors taking into consideration modern literary data is discussed.

Key words: the second tumor, a malignant neoplasm in childhood period.

Введение

Увеличение долгосрочной выживаемости больных злокачественными новообразованиями (ЗН) вследствие применения эффективных протоколов лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) высветило наличие проблемы вторых опухолей, риск развития которых колеблется от 8 до 12 % в течение 20 лет после диагностики первичного заболевания [1]. В Детском канцер-субрегистре регистрируется наличие второго ЗН и связь его с предыдущим. Для этого при вводе второй опухоли указывается, является она комбинированной, индуцированной (вторичной) или первично-множественной. Только первично-множественные и индуцированные опухоли учитываются в регистре как отдельные клинические случаи.

Вторые опухоли у детей могут возникать не только как последствие противоопухолевой или иммуносупрессивной терапии, но и по причине генетической предрасположенности, воздействия внешних факторов, а также при сочетании перечисленных причин [1]. Среди вторичных, то есть обусловленных предшествующей терапией опухолей, наиболее часто регистрируется острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) [1, 2]. Риск развития вторичного ОМЛ варьирует в зависимости от предшествующего

заболевания и его терапии, при этом он максимально высок при генетически детерминированной предрасположенности к развитию первично-множественных и вторичных опухолей [3]. По результатам одних исследований, мужчины и женщины имеют одинаковый риск развития вторичного ОМЛ [1, 2, 3], согласно другим, у женщин этот риск выше [4]. Развитие ОМЛ после цитотоксической терапии впервые было описано у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), представляющих наиболее изученную когорту в плане риска развития вторичного ОМЛ. Известно, что у больных ЛХ риск развития вторичного ОМЛ в 10–80 раз выше, чем в обычной популяции, он начинает расти через 2 года после окончания терапии и достигает максимума через 5–9 лет [5–7]. В детском возрасте вторичный ОМЛ наиболее часто возникает после лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) [3].

Цель

Оценить структуру, латентный период и кумулятивный риск развития вторых опухолей у лиц, получавших лечение по поводу злокачественного новообразования в детском возрасте.

Материал и метод

Проанализированы истории болезни 59 больных (26 мальчиков и 33 девочки) в возрасте от

8 месяцев до 18 лет на момент первой опухоли, развивших вторую опухоль в период с 1989 по 2007 гг. в возрасте от 1 года до 35 лет. В качестве базы данных использовался популяционный Детский канцер-субрегистр Республики

Беларусь, функционирующий в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии и гематологии. Полное распределение больных по полу и возрасту представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 — Распределение больных с первыми опухолями по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет	Общая группа		ОЛ n	ЛХ/НХЛ n	ЦНС n	СНС n	ОК n	СМТ n	ОГ n	КЩЖ n	Др. n
		n	%									
Муж.	0–4	14	23,7	6	5	0	2	0	1	0	0	0
	5–9	5	8,5	1	4	0	0	0	0	0	0	0
	10–14	6	10,2	0	2	1	0	2	0	0	1	0
	15–19	1	1,7	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	0–19	26	44	7	11	1	2	2	1	0	2	0
Жен.	0–4	15	25,4	7	2	2	1	0	2	0	0	1
	5–9	7	11,9	3	2	1	0	0	0	1	0	0
	10–14	9	15,3	1	6	1	0	1	0	0	0	0
	15–19	2	3,4	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	0–19	33	56	11	10	4	1	1	3	1	1	1
Всего, n		59	—	18	21	5	3	3	4	1	3	1
Всего, %		—	100	30,50	35,59	8,47	5,08	5,08	6,77	1,69	5,08	1,69

Таблица 2 — Распределение больных со вторыми опухолями по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет	Общая группа		ОЛ n	ЛХ/НХЛ n	ЦНС n	ОП n	ОК n	СМТ n	ОГ n	Карциномы n	
		n	%								КЩЖ	др.
Муж.	0–4	1	1,7	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	5–9	4	6,8	1	0	1	0	0	0	0	2	0
	10–14	8	13,6	0	0	1	1	1	0	0	4	1
	15–19	10	16,7	1	0	1	0	1	1	0	6	0
	20–24	3	5,1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
	0–24	26	44	3	1	3	1	2	1	0	13	2
Жен.	0–4	2	3,4	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	5–9	5	8,5	2	0	1	0	0	0	0	2	0
	10–14	7	11,9	0	0	3	0	0	0	0	4	0
	15–19	11	18,7	1	1	2	0	1	0	0	6	0
	20–24	4	6,8	1	0	0	0	0	0	0	1	2
	25–29	2	3,4	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	30–40	2	3,4	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	0–40	33	56	4	1	6	0	1	2	1	15	3
Всего, n		59	—	7	2	9	1	3	3	1	28	5
Всего, %		—	100	11,86	3,38	15,25	1,69	5,08	5,08	1,69	47,45	8,47

Примечание. ОЛ — острый лейкоз, ЛХ — лимфома Ходжкина, НХЛ — неходжкинская лимфома, ЦНС — опухоль центральной нервной системы, СНС — опухоль симпатической нервной системы, ОК — опухоль костей, СМТ — саркома мягких тканей, ОГ — опухоль гонад, КЩЖ — карцинома щитовидной железы, ОП — опухоль почек, Др. — другие.

Результаты и обсуждение

В Республике Беларусь за период 1989–2007 гг. ЗН зарегистрированы у 5507 детей и подростков, из них у 59 (1,07 %) в последующем развились первично-множественные и вторичные опухоли.

В структуре первых опухолей лидировали гемобластозы (n = 39; 66,1 %), из них ОЛ составили 18 из 39 (46,2 %), лимфомы — 21 из 39 (53,8 %) (ЛХ — 17, НХЛ — 4). Больных с со-

лидными опухолями было 20 из 59 человек (33,9 %), из них с опухолями ЦНС и СНС — 8 из 20 (40,0 %), СМТ — 4 из 20 (20,0 %), КЩЖ — 3 из 20 (15,0 %), ОК — 3 из 20 (15,0 %), ОГ и агрессивным фиброматозом — по одному случаю. Структура первых опухолей представлена на рисунке 1.

Медиана возраста в общей группе первых опухолей (n = 59) составила 5 лет (от 1 года до 18 лет). При анализе повозрастных показате-

лей в группах ОЛ, лимфом и других опухолей выявлено следующее. Медиана возраста на момент ОЛ составила 4 года (от 1 года до

13 лет), при лимфомах — 8 лет (от 3 лет до 18 лет), при других опухолях — 7 лет (от 1 года до 17 лет).



Рисунок 1 — Структура первых опухолей у больных



Рисунок 2 — Структура вторых опухолей у больных

Вторые опухоли чаще зарегистрированы у девочек, отношение мальчики/девочки составило 0,78. При анализе отдельных групп первых опухолей преобладание женского пола выявлено при ОЛ (отношение мальчики/девочки 0,63, все в возрасте 0–14 лет), опухолях ЦНС (отношение м/д 0,25; все в возрасте 0–14 лет), саркоме мягких тканей (отношение м/д 0,33 в группе 0–19 лет). Мальчики чаще зарегистрированы в группе лимфом (отношение м/д составило 1,1; все в возрасте 0–14 лет), опухолей СНС (отношение м/д 2,0; все в возрасте 0–4 лет), костей (отношение м/д 2,0; все в возрасте 10–14 лет), КЩЖ (отношение м/д 2,0; все в возрасте 10–19 лет).

В структуре вторых опухолей лидировали солидные новообразования — 50 из 59 человек (84,75 %), из них КЩЖ у 28 из 50 больных (56,0 %), опухоли ЦНС — у 9 из 50 (18,0 %), другие карциномы (рак желудка, карцинома шейки матки, рак молочной железы) — у 5 из 50 (10,0 %), опухоли костей и саркомы мягких тканей — по 3 из 50 человек (по 6 % соответственно), опухоли СНС и гонад — по 1 человеку (по 2,0 % соответственно). Гемобластозы зарегистрированы у 9 из 59 человек (15,25 %), из них ОЛ — у 7 из 9 (77,77 %), лимфомы — у 2 из 9 (22,23 %). Структура вторых опухолей изображена на рисунке 2. Структура вторых опухолей по периодам представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Структура заболеваемости вторыми опухолями по периодам

Вторая опухоль	1995–2000 гг.	2001–2007 гг.	1995–2007 гг.
ОЛ	1 (5,6 %)	6 (14,6 %)	7 (11,9 %)
ЛГМ/НХЛ	1 (5,6 %)	1 (2,4 %)	2 (3,4 %)
ЦНС	2 (11,1 %)	7 (17,1 %)	9 (15,3 %)
ОК	1 (5,6 %)	2 (4,9 %)	3 (5,1 %)
СМТ	2 (11,1 %)	1 (2,4 %)	3 (5,1 %)
КЩЖ	9 (50,0 %)	19 (46,3 %)	28 (47,5 %)
Другие	2 (11,1 %)	5 (12,2 %)	7 (11,9 %)
Всего	18 (100 %)	41 (100 %)	59 (100 %)

Медиана возраста в общей группе вторых опухолей составила 15 лет (от 1 года до 35 лет). При анализе по возрастным показателям в группах ОЛ, лимфом и других опухолей выявлено следующее. Медиана возраста на момент ОЛ составила 15 лет (от 6 лет до 24 лет), при лимфомах — 10,5 лет (от 4 лет до 17 лет), при других опухолях — 14 лет (от 1 года до 35 лет).

Мальчики чаще зарегистрированы в группе опухолей СНС и костей. При анализе отдельных групп вторых опухолей преобладание женского пола выявлено при ОЛ (отношение мальчики/девочки 0,75), опухолях ЦНС (отношение м/д 0,5), саркомах

мягких тканей (отношение м/д 0,5), карциноме ЦЖ (отношение м/д 0,86), других карциномах (отношение м/д 0,66). Мальчики чаще зарегистрированы в группе опухолей СНС и костей. Претерпела изменение структура заболеваемости вторыми опухолями по периодам. В 2001–2007 гг. увеличилась заболеваемость ОЛ, опухолями ЦНС, КЩЖ, что связано с интенсификацией терапии первых опухолей.

При анализе отдельных групп вторых опухолей преобладание женского пола выявлено при ОЛ (отношение мальчики/девочки 0,75), опухолях ЦНС (отношение м/д 0,5), саркомах

Наибольший процент вторых опухолей развился после лечения ЛГМ в детском и подростковом возрасте и составил 4,14 % (таблица 4).

Таблица 4 — Доля вторых опухолей в структуре первичной заболеваемости

Нозологическая группа	Всего случаев 1989–2007 гг.	Из них развилось вторых опухолей	Процент развившихся вторых опухолей
ОЛ	1436	18	1,25
ЦНС	1066	5	0,47
ЛГМ	411	17	4,14
НХЛ	338	4	1,03
ОК	234	3	1,28
СМТ	217	3	1,38
КЩЖ	789	3	0,38
Другие	1026	6	0,58
Всего	5507	59	1,07

Медиана латентного периода до развития второй опухоли в общей группе (n = 59) составила $7,29 \pm 4,47$ лет (от рождения до 20 лет). При этом после диагностики ЛГМ он был достоверно $p = 0,0477$ длиннее (в среднем $9,30 \pm 5,01$ лет), чем после ОЛ (в среднем $6,67 \pm 3,48$ лет,) и других опухолей (в среднем $6,42 \pm 3,68$ лет, $p = 0,0893$) (рисунок 3). С другой стороны, вто-

ричные лейкозы имели достоверно короче латентный период (в среднем $3,54 \pm 2,61$ года) по сравнению с КЖЩ ($8,70 \pm 3,58$ лет, $p = 0,0039$), опухолями ЦНС (в среднем $8,44 \pm 3,71$ лет, $p = 0,0089$) и другими типами неоплазий (в среднем $6,45 \pm 5,88$ лет, $p = 0,3457$), развившихся как вторые опухоли после лечения ЗН в детском возрасте (рисунок 4).

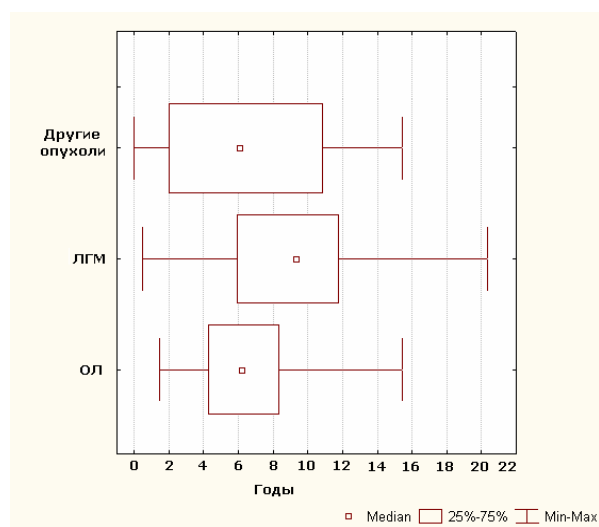


Рисунок 3 — Латентный период до развития второй опухоли в зависимости от типа первой опухоли

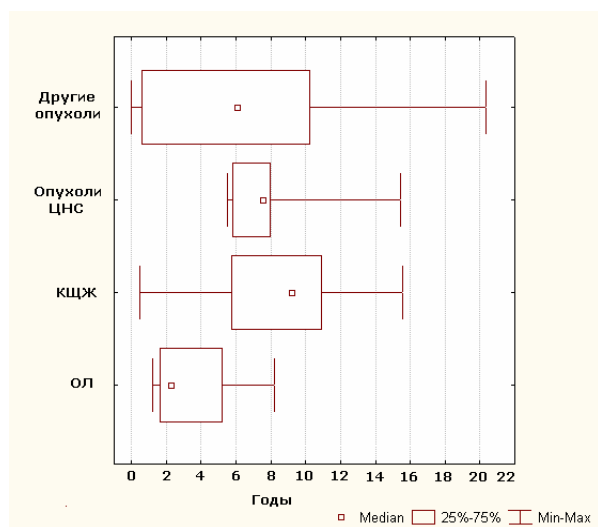


Рисунок 4 — Латентный период до развития второй опухоли в зависимости от типа второй опухоли

Кумулятивный риск возникновения второй опухоли растет с течением времени после диагностики первой опухоли. При этом больные, заболевшие первой опухолью в 2001–2007 годах, имеют более высокий кумулятивный риск развития второй опухоли через 5 лет по сравнению с больными, получавшими лечение в предыдущие годы, что, вероятно, связано с лучшей 5-летней общей выживаемостью этих больных при первой опухоли и более интенсивными режимами противоопухолевой терапии, применяемыми в последние годы. При

анализе различий в кумулятивном риске развития второй опухоли в зависимости от типа первой были выявлены более высокие показатели после лечения ЛГМ (в течение 10 лет $p < 0,001$) и ОЛЛ (в течение 15 лет $p < 0,0001$) по сравнению с другими ЗН (рисунок 5). Однако достоверных различий в кумулятивном риске возникновения определенного типа второй опухоли не получено, хотя имеется тенденция к более высокому риску развития ОЛ в течение 5 лет и КЩЖ в течение 15 лет после диагностики первой опухоли (рисунок 6).

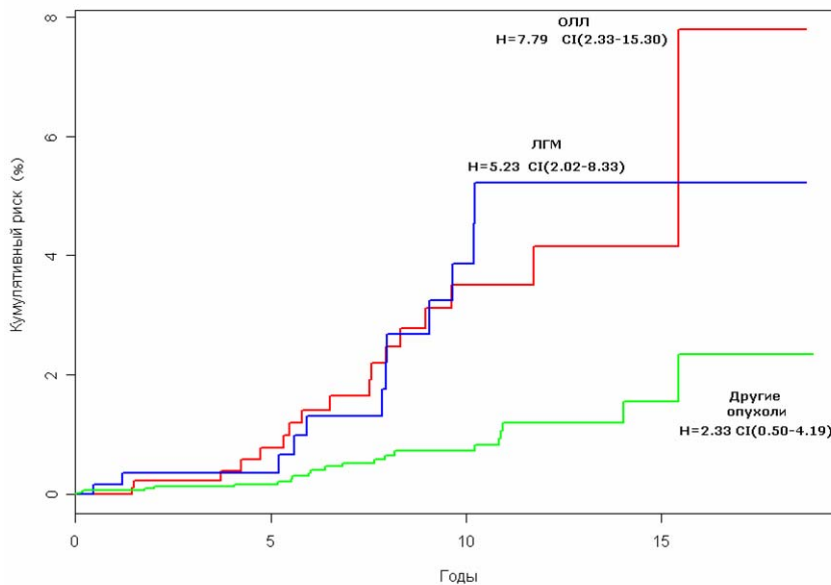


Рисунок 5 — Кумулятивный риск возникновения второй опухоли в зависимости от типа первой опухоли

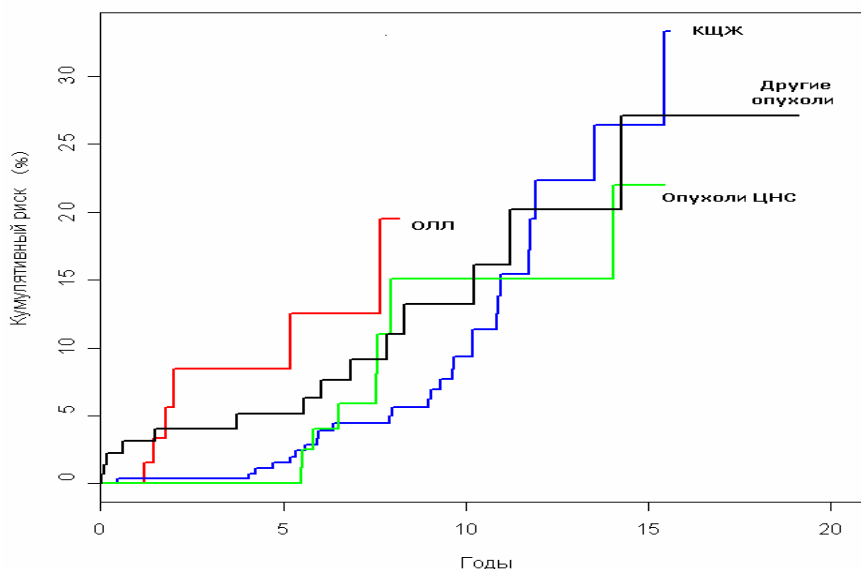


Рисунок 6 — Кумулятивный риск возникновения второй опухоли в зависимости от типа второй опухоли

Выводы

В Республике Беларусь за период 1989–2007 гг. первично-множественные и вторичные опухоли зарегистрированы у 59 (1,07 %) больных, получавших лечение по поводу ЗН в детском возрасте. 48 (81,35 %) случаев заболевания развились в возрасте до 19 лет. В структуре первых опухолей лидировали острые лейкозы и лимфома Ходжкина, в структуре вторых — КЦЖ и опухоли ЦНС. Изменилось отношение полов от явного преобладания девочек в 1995–2000 гг. к примерно одинаковой заболеваемости лиц обоих полов в 2001–2007 гг. Претерпела изменение и структура заболеваемости вторыми опухолями по периодам. В 2001–2007 гг. увеличилась заболеваемость ОЛ, опухолями

ЦНС, КЦЖ, что связано с интенсификацией терапии первых опухолей. Кумулятивный риск развития второй опухоли в зависимости от типа первой был более высоким после лечения ЛГМ (в течение 10 лет, $p < 0,001$) и ОЛЛ (в течение 15 лет, $p < 0,0001$) по сравнению с другими ЗН. Достоверных различий в кумулятивном риске возникновения определенного типа второй опухоли не получено. Одними из возможных путей предотвращения развития вторых опухолей могут стать снижение интенсивности противоопухолевой полихимиотерапии при одних типах ЗН или уменьшение лучевой нагрузки при других, вплоть до выделения групп детей, у которых можно отказаться от профилактического и даже лечебного использования лучевой терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The incidence of secondary leukemias / G. Leone [et al.] // *Haematologica*. — 1999. — Vol. 84. — P. 937–945.
2. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children treated for cancer: comparison with primary presentation / D. Barnard [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 100. — P. 427–434.
3. Risk of adverse events after completion of therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia / C. H. Pui [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 7936–7941.
4. Risk of subsequent malignant neoplasms among 1,641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: a population-based cohort study in the five Nordic countries / R. Sankila [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1442–1445.
5. Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease / G. Shellong [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 22472–22453.
6. Risk of leukemia following treatment for non Hodgkin's lymphoma / L. B. Travis [et al.] // *J. Natl Cancer Inst.* — 1994. — Vol. 86. — P. 1450–1457.
7. Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients / J. O. Armitage [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 897–906.

Поступила 12.05.2009

УДК: 616.611-002-053.2-07-037

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ТКАНИ ПОЧЕК
ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ГЛОМЕРУЛОПАТИЯХ**

В. В. Савош, Т. А. Летковская, Е. Д. Черствый

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Работа посвящена изучению морфологических изменений интерстиция и канальцев почки, а также экспрессии гладкомышечного актина- α , трансформирующего фактора роста- β и некоторых компонентов экстрацеллюлярного матрикса (коллагена IV типа, фибронектина) при первичных гломерулопатиях у детей. В результате комплексного анализа морфологических и клинических данных была выявлена статистически достоверная связь между уровнями экспрессии α -SMA и ТФР- β и количеством в почечном интерстиции коллагена IV типа и фибронектина. Также установлена взаимосвязь выраженности экспрессии α -SMA и ТФР- β от уровня суточной экскреции белка, что позволяет отнести протеинурию к неблагоприятным факторам в прогрессировании хронических болезней почек.

Ключевые слова: гломерулопатия, тубулоинтерстициальные изменения, фиброз, миофибробласты, экстрацеллюлярный матрикс.

**MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL DESCRIPTION
OF INTERSTITIAL TISSUE IN PRIMARY GLOMERULOPATHY**

V. V. Savosh, T. A. Liatkouskaya, E. D. Cherstvoy

Belorussian State Medical University, Minsk

The purpose of our study was to ascertain the possible relationships between number of interstitial myofibroblasts, TGF- β and interstitial deposition of matrix proteins in the renal tissue of patients with primary glomerulopathies with the use of immunostaining. There was a significant correlation between level of proteinuria and interstitial α -SMA expression, and tubular expression of TGF- β . Interstitial α -SMA expression was significantly higher in patients with nephrotic proteinuria level compared with patients with urinary protein excretion less than 1 g/l. A highly significant correlation was also evident between the number of interstitial myofibroblasts and interstitial deposition of collagen types IV and fibronectin ($p < 0,05$). We found that tubulointerstitial changes in the renal tissue of patients with proteinuric glomerulopathies were accompanied by increases number of interstitial myofibroblasts and expression of collagen type IV and fibronectin.

Key words: glomerulopathy, tubulointerstitial changes, fibrosis, myofibroblasts, extracellular matrix.

Прогрессирование хронических заболеваний почек с нарастанием почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии на терминальной стадии, является одной из основных проблем в теоретической и практической нефрологии [1, 2]. В настоящее время многие экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали особое значение изменений тубулоинтерстициального компонента в формировании и прогрессировании хронической почечной недоста-

точности не зависимо от выраженности изменений клубочков почки [3, 4].

Морфологические изменения тубулоинтерстициального компонента при гломерулопатиях представляют собой различной степени повреждения эпителия, базальной мембраны канальцев, интерстиция, кровеносных и лимфатических сосудов [3, 5].

Повреждение интерстициальной ткани — сложный многофакторный процесс, который является результатом взаимообусловленного влия-

ния неиммунных и иммунных факторов, таких как протеинурия, тубулярная ишемия и гипоксия, изменение реабсорбции тубулярной жидкости, а также цитокинов, факторов роста и т. д. [6]. Каждый из этапов тубулоинтерстициального повреждения является результатом сложных межклеточных взаимодействий, осуществляемых большим числом вазоактивных, про- и противовоспалительных цитокинов и факторов роста, синтез которых запрограммирован на генетическом уровне.

В конечном итоге развивается тубулоинтерстициальный фиброз (ТИФ), который является патоморфологической основой прогрессирования хронических болезней почек. Накопление избыточного количества матричных белков в интерстициальной ткани почек опосредуется увеличением синтеза матричных протеинов, сниженной деградацией этих протеинов вследствие уменьшения синтеза некоторых протеаз, либо их активности за счет гиперпродукции или гиперактивности протеазных ингибиторов [7]. Основными профиброгенными клетками в ткани почек являются миофибробласты, которые как синтезируют в большом количестве компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) (коллагены I, III и IV типов, ламинин, фибронектин и др.), так и ингибиторы протеаз, предотвращающих разрушение матричных белков [8, 9]. Их количество в ткани почек увеличивается в результате пролиферации и активации резидентных фибробластов, которые изменяют свой фенотип (начинают экспрессировать на своей поверхности гладкомышечный актин- α) и секретуют матричные белки.

Кроме этого, увеличение числа миофибробластов может происходить в результате изменения фенотипа клеток канальцевого эпителия в процессе эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) [10]. Началом ЭМТ является разрушение канальцевой базальной мембраны под воздействием протеинурии, гипоксии и др. повреждающих факторов, а также некоторых цитокинов, например, трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β) и эпидермального фактора роста. Клетки теряют апикально-базальную полярность, начинают экспрессировать мезенхимальные маркеры, такие как виментин и фибробластоспецифический белок, и снижают экспрессию эпителиальных маркеров: цитокератина, Е-кадгерина и др., затем меняют свою форму за счет изменения эндогенного цитоскелета, мигрируют в межканальцевое пространство, превращаясь в активированные миофибробласты [11]. Клетки, трансформированные в фибротические, приобретают значительную миграционную и пролиферативную активность. Они отличаются высокой пролиферативной активностью и синтезируют повышенное количество белков ЭЦМ [8, 9].

Важную роль в процессе фиброизирования придают нарушению метаболизма фибронектина. Этот адгезивный гликопротеин, как думают, формирует основу для накопления других белков: он также функционирует как хемотрактант для фибробластов [12]. Кроме того, фибронектин является лигандом для адгезивных молекул — интегринов, принимающих участие в процессах миграции и локального взаимодействия клеток друг с другом и окружающим матриксом. Связываясь с мезангиоцитами и фибробластами, фибронектин стимулирует пролиферацию этих клеток, что ведет к накоплению внеклеточного матрикса [13]. По современным представлениям, среди компонентов ЭЦМ именно депозиция фибронектина в почечной ткани более всего коррелирует с тяжестью структурных повреждений и выраженностью почечной недостаточности [14].

На всех стадиях развития тубулоинтерстициальных изменений большое количество цитокинов и ростовых факторов регулирует сложную систему межклеточных взаимодействий. Среди всех цитокинов, участвующих в формировании ТИИ, наиболее выраженным профиброгенным действием обладает ТФР- β , который вызывает большое разнообразие ответов, приводящих к почечному фиброзу, включая увеличение матричного синтеза, угнетение матричной деградации, увеличивает концентрацию хемотрактантов фибробластов и моноцитов и участвует практически во всех этапах формирования ТИФ [15]. ТФР- β синтезируется многими резидентными клетками тканей, а также инфильтрирующими лейкоцитами, мононуклеарными клетками и тромбоцитами.

Изучению различных цитокинов, компонентов экстрацеллюлярного матрикса при гломерулярных поражениях почек посвящено большое количество публикаций и разработок, однако многие вопросы, касающиеся значения этих биомолекулярных маркеров для индивидуального прогноза заболевания, а также в зависимости от нозологического вида гломерулопатий, остаются открытыми. В связи с этим важной проблемой нефрологии является выявления факторов, предопределяющих развитие тех или иных морфологических изменений, а также выделение комплекса информативных клинико-морфологических прогностических критериев различных вариантов течения первичных гломерулопатий.

Цель исследования

Изучить экспрессию трансформирующего фактора роста- β в интерстиции почек и его влияние на количество и синтетическую активность интерстициальных миофибробластов при разных морфологических типах гломерулопатий у детей, а также определение прогностической значимости этих маркеров.

Материал и метод

Исследование выполнено на архивном и текущем материале нефробиопсий, выполненных в нефрологическом отделении 2-й детской клинической больницы г. Минска за период с января 2001 по декабрь 2008 гг. включительно. Из исследования исключались все варианты вторичных гломерулопатий (диабетическая нефропатия, волчаночный нефрит, поражения почек при других заболеваниях соединительной ткани и васкулитов), а также первичные тубулоинтерстициальные поражения и нефробиопсии, выполненные у больных с интермиттирующей и терминальной стадиями хронической почечной недостаточности. Также в исследование не включались случаи с недостаточным для проведения в дальнейшем морфометрического анализа количеством в биоптате ткани почечной паренхимы.

В результате для дальнейшего исследования было отобрано 132 нефробиопсии. Из них у 108 пациентов нефробиопсии выполнялись однократно для верификации диагноза, а у 12 детей через различные временные промежутки (от 6 месяцев до 5 лет) были выполнены повторные биопсии для контроля динамики процесса или уточнения морфологического диагноза.

Клинические данные о пациентах были получены из сопроводительной документации (карт направления на патогистологическое исследование), историй болезни и включали возраст пациента и длительность заболевания на момент выполнения биопсии, наличие и характер мочевого синдрома (уровни протеинурии, эритроцитурии, наличие кристаллов солей) и экстраренальных проявлений (отеки, артериальная гипертензия и др.).

Для морфологической характеристики материала нефробиопсий препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Масону, по MSB и реактивом Шиффа (ШИК-реакция), а также во всех случаях проводилось иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с использованием антител к иммуноглобулинам класса А (IgA, DAKO Cytomation), гладкомышечному актину-а (а-SMA, DAKO Cytomation), трансформирующему фактору роста- β (ТФР- β , MILLIPORE S.A.S.), а также к отдельным компонентам экстрацеллюлярного матрикса — коллаген IV типа, фибронектин (DAKO Cytomation).

При исследовании срезов, окрашенных по Масону и MSB, оценивали степень выраженности интерстициального фиброза, которая представлялась полуколичественно в баллах: 0 — отсутствие изменений в почечной интерстиции, 1 балл — незначительное диффузное или очаговое умеренное расширение межканальцевой стромы, 2 балла — умеренное диффузное или очаговое выраженное расширение межканальцевой стромы, 3 балла — наличие диффузного выраженного интерстициального фиброза.

Морфометрический анализ экспрессии иммуногистохимических маркеров выполнялся при помощи программы-анализатора изображений Aperio Image Score, автоматически измеряющая в интенсивность коричневой окраски (продуктов реакции хромогена диаминобензидина), с последующим расчетом коэффициента экспрессии, равного соотношению числа позитивных пикселей к их общему числу (КЭ).

Также была проведена оценка по 4-балльной шкале интенсивности перигломерулярной инфильтрации миофибробластами (а-SMA-позитивными клетками): 0 — отсутствие миофибробластов в перигломерулярном пространстве; 1 балл — наличие единичных, поддающихся количественному подсчету, SMA-позитивных клеток; 2 балла — наличие множественных, поддающихся количественному подсчету, SMA-позитивных клеток, расположенных вокруг клубочка в один слой либо группами, 3 балла — наличие множества SMA-позитивных клеток, расположенных перигломерулярно в нескольких слоях.

Полученные результаты обработаны статистически с использованием программы «Statistica 6.0» (StatSoft, 2001).

Результаты исследования

Возраст пациентов на момент проведения биопсии колебался от 6 месяцев до 17 лет и составил в среднем $11,1 \pm 4,51$ лет, соотношение мальчиков и девочек было практически одинаково (48,4 и 51,6 % соответственно). При анализе данных весь исследуемый материал был разбит на группы в соответствии с гистологическими критериями различных вариантов гломерулопатий согласно комплексной классификации Всемирной организации здравоохранения (1995 г.) (таблица 1).

Таблица 1 — Морфологические варианты первичных гломерулопатий

Морфологический вариант поражений клубочков	Число случаев
Минимальные изменения на фоне нефротического синдрома	31
Мезангио-пролиферативный гломерулонефрит	25
Болезнь Берже (IgA нефропатия)	25
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	25
Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит	14

При проведении ИГХ экспрессия α -SMA наблюдалась во всех препаратах в виде четкого цитоплазматического окрашивания миофибробластов, гладкомышечных клеток почечных сосудов. Кроме того, в части случаев отмечалось четкое цитоплазматическое окрашивание отдельных эпителиальных клеток проксимальных и дистальных канальцев. Также во всех случаях обнаруживалась экспрессия ТФР- β различной интенсивности в клубочках и интерстициальной ткани почки в виде цитоплазматического окрашивания миофибробластов, эндотелиальных клеток, мезангиоцитов. При наличии у пациентов стойкой протеинурии отмечалось также цитоплазматическое гранулярное окрашивание базальных отделов эпителиоцитов отдельных проксимальных канальцев почки.

Экспрессия коллагена IV типа выявлялась во всех нефробиоптатах в виде четкого окрашивания базальных мембран канальцев и капилляров клубочков, а также капсулы Шум-

лянско-Боуэна. Кроме того, отмечалась выраженная экспрессия коллагена IV типа в участках с наличием воспалительной инфильтрации и при расширении межканальцевой стромы, а также в участках сегментарного и (или) глобального гломерулосклероза. Экспрессия фибронектина выявлялась в виде четкого окрашивания мезангиума клубочков почки, преимущественно в участках расширения мезангиального матрикса и гломерулосклероза, а также различной степени интенсивности в участках перитубулярного и перигломерулярного матрикса. В участках интерстициального фиброза и лимфогистиоцитарной инфильтрации отмечалась более выраженная экспрессия количества фибронектина.

Была проведена оценка экспрессии иммуногистохимических маркеров с помощью программы Aperio Image Scope, значения полученных коэффициентов экспрессии (КЭ) для каждого из исследованных маркеров приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Коэффициенты экспрессии иммуногистохимических маркеров в интерстициальной ткани почки при первичных гломерулопатиях

Исследуемый маркер	Минимальное значение	Максимальное значение	Медиана	25-й перцентиль	75-й перцентиль
ТФР- β	0,0892	0,6084	0,3603	0,2117	0,3974
α -SMA	0,0007	0,3633	0,0818	0,0527	0,1199
Коллаген IV типа	0,0701	0,4965	0,2168	0,1722	0,2991
Фибронектин	0,0195	0,535	0,1345	0,1002	0,186

В результате обработки полученных данных была выявлена статистически достоверная прямая корреляционная связь между уровнем экспрессии α -SMA и количеством в почечном интерстиции как ТФР- β , так и коллагена IV типа ($\rho = 0,54$, $p = 0,009$ и $\rho = 0,63$, $p = 0,025$ соответственно). Кроме того, отмечалось достоверное увеличение количества фибронектина в интерстициальной ткани почки при повышении коэффициента интерстициальной экспрессии α -SMA и ТФР- β ($\rho = 0,43$, $p = 0,049$ и $\rho = 0,37$, $p = 0,044$ соответственно).

При сравнении средних значений экспрессии исследованных маркеров с помощью непараметрического Н-критерия Крускала-Уоллиса было выявлено увеличение интерстициальной экспрессии α -SMA и фибронектина в группах с умеренным и выраженным интерстициальным фиброзом, в то время как для ТФР- β и коллагена IV типа подобной закономерности выявлено не было. Также была установлена статистически значимая взаимосвязь между выраженностью как перигломерулярной, так и ин-

терстициальной инфильтрации миофибробластами ткани почки в материалах первичных нефробиопсий и степенью развития интерстициального фиброза в повторной биопсии ($\rho = 0,68$ и $\rho = 0,56$ соответственно при $p < 0,01$).

Статистически достоверных различий в экспрессии α -SMA в группах с различными морфологическими изменениями клубочков не отмечалось, однако были выявлены различия интерстициальной экспрессии α -SMA в зависимости от суточной протеинурии. При использовании непараметрического критерия Манна-Уитни в группе больных с суточной экскрецией белка более 1 г по сравнению с группой больных с незначительной протеинурией (менее 1 г/сут.) отмечался статистически более высокий уровень экспрессии α -SMA и ТФР- β ($Z = 2,083$, $p = 0,037$ и $Z = 5,124$, $p = 0,025$ соответственно), что позволяет рассматривать протеинурию в качестве неблагоприятного прогностического фактора в развитии интерстициального фиброза и прогрессировании хронических болезней почек (таблица 3).

Таблица 3 — Значение коэффициента экспрессии α -SMA и TФР- β в почечном интерстиции при различных уровнях протеинурии

Уровень суточной протеинурии	Маркер	Минимальное значение	Максимальное значение	Медиана	25-й перцентиль	75-й перцентиль
Протеинурия < 1 г/сут	α -SMA	0,0169	0,2637	0,0882	0,0542	0,1183
	TФР- β	0,0892	0,4562	0,2503	0,1756	0,3974
Протеинурия > 1 г/сут	α -SMA	0,0007	0,3633	0,073	0,0306	0,1092
	TФР- β	0,1089	0,6084	0,2803	0,1985	0,3784

Заключение

Таким образом, миофибробласты играют важную роль в развитии ТИФ, участвуя в синтезе большого количества белков ЭЦМ (например, коллагена IV типа, фибронектина). Наличие взаимосвязи между выраженностью интерстициальной и перигломерулярной экспрессии α -SMA в дебюте заболевания и степенью ТИФ при повторном морфологическом исследовании позволяет рассматривать инфильтрацию миофибробластами в качестве возможного предиктора быстрого прогрессирования хронических болезней почек. Кроме того, одним из неблагоприятных прогностических факторов является увеличение уровня суточной экскреции белка более 1 г, сопровождающееся увеличением экспрессии как α -SMA, так и TФР- β в ткани почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Allison, A. Eddy Molecular Insights Into Renal Interstitial Fibrosis / A. Allison // J. Am. Soc. Nephrol. — 1996. — Vol. 7. — P. 2495–2508.
- Agnes, B. Fogo Mechanisms of progression of chronic kidney disease / B. Agnes // Pediatr Nephrol. — 2007. — Vol. 22. — P. 2011–2022.
- Risdon, R. A. Relationship between renal function and histologic changes found in renal biopsy specimens from patients with persistent glomerulonephritis / R. A. Risdon, J. C. Sloper, H. E. de Vardener // Lancet. — 1968. — Vol. 2. — P. 363–366.
- Nath, K. A. The tubulointerstitium in progressive renal disease / K. A. Nath // Kidney International. — 1998. — Vol. 54. — P. 992–994.
- Masaomi, N. Mechanisms of Tubulointerstitial Injury in the Kidney: Final Common Pathways to End-stage Renal Failure / N. Masaomi // Internal Medicine. — 2004. — Vol. 43. — P. 9–17.
- D'Amico, G. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of renal damage / G. D'Amico, F. Ferrario, M. P. Rastaldi // Am J Kidney Dis. — 1995. — Vol. 26. — P. 124–132.
- Renal Fibrosis: Extracellular Matrix Microenvironment Regulates Migratory Behavior of Activated Tubular Epithelial Cells // M. Zeisberg [et al.] // Am J Pathol. — 2002. — Vol. 160. — P. 2001–2008.
- Muchaneta-Kubara, E. C. El Myofibroblast phenotypes expression in experimental renal scarring / E. C. Muchaneta-Kubara, A. M. Nahas // Nephrol Dial Transplant. — 1997. — Vol. 12. — P. 904–915.
- Furness, P. N. Extracellular matrix and the kidney / P. N. Furness // J Clin Pathol. — 1996. — Vol. 49. — P. 355–359.
- Epithelial-mesenchymal transition (EMT) of renal tubular cells in canine glomerulonephritis / L. Aresu [et al.] // Virchows Arch. — 2007. — Vol. 451. — P. 937–942.
- Normal and Pathologic Soft Tissue Remodeling: Role of the Myofibroblast, with Special Emphasis on Liver and Kidney Fibrosis // A. Desmoulière [et al.] // Laboratory Investigation. — 2003. — Vol. 83, № 1. — P. 1689–1707.
- Фибронектин мочи как показатель процессов фиброобразования в почках при нефрите / Л. В. Козловская [и др.] // Терапевтический архив. — 1999. — № 6. — С. 34–38.
- Transforming growth factor- β 1 differentially mediates fibronectin and inflammatory cytokine expression in kidney tubular cells // W. Qi [et al.] // Am J Physiol Renal Physiol. — 2006. — Vol. 291. — P. 1070–1077.
- Relevance of Periglomerular Myofibroblasts in Progression of Human Glomerulonephritis / S. Oba [et al.] // Am J Kidney Dis. — 1998. — Vol 32, № 3. — P. 419–425.
- Effects of Transforming Growth Factor- β 1 on Renal Extracellular Matrix Components and Their Regulating Proteins // J. A. Douthwaite [et al.] // J Am Soc Nephrol. — 1999. — Vol. 10. — P. 2109–2119.

Поступила 05.05.2009

УДК 618.11-006.6-085:578.264.3

ЭКСПРЕССИЯ МУТАНТНОГО P53 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХИМИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ

А. В. Мойсей

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Поиск путей преодоления химиорезистентности опухоли посредством определения молекулярно-биологических маркеров-мишеней с целью применения наиболее эффективных лекарственных препаратов является актуальной проблемой современной онкогинекологии. Целью исследования явилось изучение уровня экспрессии p53 при распространенном раке яичников. Иммуногистохимическим методом определена экспрессия p53 у 80 больных раком яичников III–IV стадии, которым в период с 1999 по 2002 гг. было проведено хирургическое лечение в ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова». Экспрессия p53 выявлена в 61,3 % наблюдений, при этом в 67,3 % случаев химиорезистентной и в 38,8 % химиочувствительной групп. В исследуемых группах больных выявлены статистически значимые различия по интенсивности окрашивания, количеству окрашенных клеток p53 в баллах, по сумме баллов (Score), а также по абсолютному значению окрашенных клеток ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни). Уровень экспрессии p53 выше при серозном, эндометриоидном и недифференцированном вариантах рака яичников химиорезистентной группы.

Ключевые слова: рак яичников, химиорезистентность, мутантный p53 онкопротеин.

**EXPRESSION MUTANT P53 DEPENDING
ON CHEMOSENSITIVITY OF WIDE-SPREAD FORMS OF OVARIAN CANCER**

A. V. Moysey

The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

Negotiation of chemoresistance by means of molecular target biomarkers for the use of more effective drugs is a relevant problem of modern oncogynaecology. The aim of study is to research the level of p53 expression advanced ovarian cancer. The study group consisted of 80 advanced ovarian cancer patients which underwent medical treatment in National Cancer Center of N.N. Alexandrov of Belarus from 1999 to 2002 year. Identification of p53 expression was carried out with immunohistochemistry. P53 expression was revealed in 61,3 % of cases, meanwhile 67,3 % of chemoresistant cases and in 38,8 % chemosensitive cases. In two studies groups differences in density of staining, quantity p53 staining cells in point system, amount of points (Score) and also ultimate number of staining cells ($p < 0,05$, Mann-Whitney test) are statistically significant. The level of p53 expression is high in serous, endometrial and undifferent forms of chemoresistant group ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, chemoresistance, mutant p53 oncoprotein.

Введение

Ежегодно раком яичников заболевает около 26 тыс. женщин в Соединенных Штатах Америки, 6 тыс. — в Англии, около 850 женщин — в Республике Беларусь [1, 2]. Интенсивный показатель заболеваемости в Республике Беларусь в 2001 г. составил 15,3 на 100 тыс. населения, в 2006 г. — 17,2 на 100 тыс., в то время как показатель смертности за данный промежуток времени был относительно стабильный (в 2001 и 2006 гг. интенсивный показатель составил 9,5 на 100 тыс. населения) [3].

После оптимальной циторедуктивной операции с последующей химиотерапией препаратами платины пятилетняя выживаемость увеличивается до 35 %. Применение наиболее эффективных режимов химиотерапии цисплатин/карбоплатин и таксотер в качестве первой линии лечения позволило достичь полной или частичной ремиссии только в 73–78 % случаев [4]. Химиорезистентность распространенных форм рака яичников связана с феноменом множественной лекарственной устойчивости. Поиск путей преодоления химиорезистентности посредством определения экспрессии молекулярно-биологических маркеров-мишеней с целью применения наиболее эффективных лекарственных препаратов является актуальной проблемой современной онкогинекологии. При изучении химиорезистентности важная роль отводится механизмам регулирования препарат-индуцированного апоптоза и их влиянию на химиочувствительность. Одним из ключевых механизмов множественной лекарственной устойчивости является ингибирование апоптоза [5]. Ключевыми белками, которые регулируют состояние апоптоза являются белки семейства Bcl-2, Bax и супрессор опухолевого роста p53. Как известно, ген p53 (белок p53) является фактором транскрипции, регулирующим клеточный цикл. В немутированном состоянии он выполняет функцию супрессора образования

злокачественных опухолей. Согласно гипотетической модели химиорезистентности рака яичников, в химиочувствительных клетках препараты платины увеличивают содержание p53, что способствует увеличению таких проапоптотических факторов, как Bax, Fas [6]. В результате происходит активация как внутреннего (митохондриального), так и внешнего (рецептор-связанного) путей апоптоза. В процесс также включаются каспазы, медиаторы клеточной выживаемости (Xiap, Akt, Flip) и другие белки. В химиорезистентных клетках происходит мутация гена p53, снижение регуляции медиаторов клеточной выживаемости, нарушение каскада каспаз и, следовательно, утрата способности опухолевых клеток отвечать на химиоиндуцированный апоптоз [7].

Цель исследования

Изучение уровня экспрессии мутантного онкогена p53 при распространенном раке яичников III–IV стадии в зависимости от химиочувствительности опухоли.

Материал и метод

Объектом исследования послужили больные распространенным раком яичников III–IV стадии, получившие специальное лечение в онкогинекологическом отделении ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» в период с 1999 по 2002 г. Ретроспективно проанализированы истории болезни, протоколы операций и амбулаторные карты 80 больных с гистологически верифицированным раком яичников. Все пациенты получили в качестве адъювантного лечения химиотерапию первой линии с включением препаратов платины и (или) таксанов. Перед началом химиотерапии и последующих двух курсов проводилось контрольное обследование: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, определение концентрации маркера СА-125, гинекологический осмотр. Для умерших больных имеются

данные о дате и причине смерти. Часть пациентов находится под наблюдением в настоящее время.

Всем пациентам методом иммуногистохимии оценена экспрессия протоонкогена p53. Иммуногистохимическое исследование опухолевого маркера проводилось на фиксированных в формалине и заключенных в парафин опухолевых блоках по стандартной пероксидазной методике с использованием системы визуализации En Vision. Демаскировку антигена проводили на водяной бане при температуре 98 °С. Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в балзам. Использовали моноклональные антитела к p53 (разведение 1:200, клон DO-7). Оценку результатов окра-

шивания проводили с применением светового микроскопа (увеличение $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$). Оценивали интенсивность окрашивания в ядрах опухолевых клеток: 0 — нет окраски, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — сильная и процент окрашенных клеток: 0 — 0 %, 1 — менее 10 %, 2–11 — 50 %, 3–51 — 80 %, 4 — более 81 %. По сумме баллов оценивали уровень экспрессии (Score): максимальный — 7 баллов, высокий уровень экспрессии — 4–6 баллов, низкий — 2–3 балла. Пересмотр гистологических препаратов и оценка иммуногистохимического окрашивания производились одним онкоморфологом.

Клинико-морфологическая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Клинико-морфологические характеристики больных распространенным раком яичников (n = 80)

Характеристики	Число больных
Возраст	
≤ 60	56 (70 %)
> 60	24 (30 %)
Средний возраст	53,9 ± 10,5
Диапазон	20–81
Гистологическая структура:	
серозный	43 (53,8 %)
эндометриодный	23 (28,8 %)
муцинозный	6 (7,4 %)
светлоклеточный	4 (5 %)
недифференцированный	4 (5 %)
Стадия по Figo	
III	48 (60 %)
IV	32 (40 %)
Степень злокачественности опухоли	
GI	9 (11,2 %)
GII	30 (37,5 %)
GIII	39 (48,8 %)
GIV	2 (2,5 %)

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 6,0». Согласно современным представлениям о сроках возникновения рецидива заболевания, больные распространенным раком яичников распределены на две группы: I-я группа — химиорезистентная — прогрессирование заболевания выявлено у больных в сроки менее 12 месяцев от окончания лечения, II-я группа — химиочувствительная — прогрессирование заболевания наблюдалось спустя 12 месяцев.

Для сравнительного анализа уровней экспрессии онкопротеина p53 в изучаемых группах применялся непараметрический метод — критерий Манна-Уитни (U, $p < 0,05$). Анализ выживаемости основывался на применении моментного метода Kaplan-Meier. Сравнение показателей выживаемости осуществлялось с использованием Log-rank теста.

Результаты

Экспрессия p53 выявлена у 61,3 % больных распространенным раком яичников, при

этом в химиорезистентной группе — у 67,3 % и в химиочувствительной — у 38,8 % пациентов. Характеристика уровней распределения экспрессии мутантного p53 в изучаемых группах представлена в таблице 2.

Нами получены статистически значимые различия в экспрессии мутантного белка p53 у больных распространенным раком яичников химиочувствительной и химиорезистентной групп (таблица 3).

В каждой из исследуемых групп больных преобладал серозный морфотип опухоли (49,1 % — в химиорезистентной группе, 60 % — в химиочувствительной группе). В химиорезистентной группе опухоль по морфологическому строению была более разнообразна (25,5 % — эндометриодный вариант, 9,1 % — светлоклеточный, 10,9 % — муцинозный, 5,4 % — недифференцированный морфотип и карциносаркома). В химиочувствительной группе больных кроме серозного выявлены эндометриодный (36 %) и недифференцированный варианты опухоли (4 %).

Таблица 2 — Характеристика уровней распределения экспрессии p53 химиорезистентной и химиочувствительной группы

Иммуногистохимическая оценка экспрессии белков	Характеристика распределения в I-й группе (медиана), n = 25	Характеристика распределения во II-й группе (медиана), n = 55
Интенсивность окрашивания p53, баллы	1,56 (95 % ДИ 1,21–1,91)	0,84 (95 % ДИ 0,39–1,2)
Количество окрашенных клеток p53, баллы	1,56 (95 % ДИ 1,2–1,92)	0,96 (95 % ДИ 0,44–1,47)
Сумма баллов (Score)	3,12 (95 % ДИ 2,4–3,81)	1,8 (95 % ДИ 0,86–2,73)
Процент окрашенных клеток p53, %	28,65 (95 % ДИ 20,63–36,6)	19,9 (95 % ДИ 7,99–31,81)

Таблица 3 — Значение p (критерий Манна-Уитни) при сравнении иммуногистохимической оценки p53 химиочувствительной и химиорезистентной групп

Иммуногистохимическая оценка экспрессии p53 химиочувствительной и химиорезистентной групп	Значение p
Интенсивность окрашивания p53, баллы	p = 0,008
Количество окрашенных клеток p53, баллы	p = 0,019
Сумма баллов (Score)	p = 0,011
Процент окрашенных клеток p53, %	p = 0,046

При проведении анализа выживаемости данной категории больных ($p = 0,003$, Log-rank) установлено, что благоприятными гистотипами опухоли являлись эндометриоидный (медиана жизни больных распространёнными формами рака яичников составляла 22,7 месяца), серозный (медиана жизни — 22,6 месяца) и светлоклеточный (медиана жизни — 22 месяца). К менее благоприятным отнесли муцинозный (медиана жизни — 5,3 месяца), недифференцированный варианты (медиана жизни — 15,3 месяца) и карциносаркому (медиана жизни — 5 месяцев).

Уровень экспрессии мутантного p53 при серозном гистотипе рака яичников в химиорезистентной группе варьировал от 4 до 90 % и в среднем составил 40,5 %. Отсутствие окрашивания отмечено у 29,6 % больных данной группы. В химиочувствительной группе уровень экспрессии варьировал от 10 до 82 % и в среднем составил 38,3 %, при этом в 60 % случаев окрашивания микропрепаратов не отмечено.

При эндометриоидном гистотипе уровень экспрессии мутантного p53 в химиорезистентной группе варьировал от 9 до 90 % и в среднем составил 49,9 %, при этом отсутствие окрашивания отмечено у 28,6 % больных данной группы и в 33,3 % микропрепаратов химиочувствительной группы. Для второй группы больных уровень экспрессии p53 варьировал от 5 до 84 % и в среднем составил 23 %. Сумма баллов (Score) и процент положительно окрашенных клеток при недифференцированном гистотипе химиорезистентной группы были высокими (в одном случае Score 7 соответствовало 100 %, в другом — Score 5 — 45 %). У больных химиочувствительной группы при недифференцированном морфотипе отмечено отсутствие экспрессии мутантного протеина p53.

Светлоклеточный вариант опухоли у больных химиочувствительной группы в 40 % случаев не окрашивался антителами p53. У 60 % больных данной категории уровень экспрессии варьировал от 10 до 26 % и в среднем составил 17 %. При муцинозном варианте опухоли экспрессия p53 выявлена в 33,3 % случаев (от 4 до 9 %), в остальных наблюдениях экспрессии онкопротеина не отмечено. При карциносаркоме яичников у больных химиорезистентной группы уровень экспрессии мутантного p53 составил 21 %.

Обсуждение

Как известно, химиотерапия является одним из главных способов лечения рака яичников, однако клинической проблемой неудовлетворительных результатов ее применения остается химиорезистентность опухоли. Для преодоления низкой чувствительности опухолевых клеток к химиопрепаратам большое внимание уделяется изучению маркеров апоптоза, в частности, мутантного онкогена p53. Несмотря на то, что p53 является наиболее изучаемой молекулой канцерогенеза рака яичников, до сих пор четких данных о его роли в процессе развития химиорезистентности в современной литературе не имеется. Согласно мнению отдельных ученых, изменения в данном онкогене связаны с плохим прогнозом [8], в то время как другие исследователи не прослеживают взаимосвязи между экспрессией p53 и выживаемостью больных [9]. Между тем, в более поздних исследованиях при отсутствии статистически значимых различий отмечена связь экспрессии p53 с такими клинико-морфологическими характеристиками, как стадия, степень злокачественности и гистологический подтип опухоли, что подтверждает участие p53 в развитии рака яичников. При этом установлено, что мутантный онкоген p53 связан с ответом опухоли на проводимое лече-

ние и выживаемостью больных. Однако единого мнения о характере взаимосвязи этих процессов до сих пор нет [10]. Определение экспрессии мутантного p53 в зависимости от химиочувствительности опухоли является важным для использования его в качестве молекулы-мишени для назначения препаратов направленного действия. В настоящее время ведутся исследования по использованию ONYX-015 на основе аденовируса [11].

Определение химиочувствительности опухоли до назначения адъювантной химиотерапии является весьма важным для выбора высокоэффективного лечения. В данном исследовании показаны статистически значимые различия в уровнях экспрессии мутантного p53 в химиочувствительной и химиорезистентной группах больных распространенным раком яичников ($p < 0,05$). При этом отмечено, что уровень экспрессии данного онкогена выше при серозном, эндометриодном и недифференцированном вариантах рака яичников химиорезистентной группы.

Заключение

В результате проведенного исследования экспрессия p53 выявлена у 61,3 % больных распространенным раком яичников, при этом в химиорезистентной группе — у 67,3 % и в химиочувствительной — у 38,8 % пациенток. В исследуемых группах установлены статистически значимые различия по интенсивности окрашивания ($p = 0,008$), количеству окрашенных клеток p53 в баллах ($p = 0,019$), по сумме баллов (Score, $p = 0,011$), а также по абсолютному значению окрашенных клеток опухоли ($p = 0,046$). Более благоприятными гистотипами опухоли явились эндометриодный, серозный и светлоклеточный. К менее благоприятным отнесли муцинозный, недифференцированный варианты и карциносаркому.

Полученные данные свидетельствуют о высокой научной и практической значимости определения уровня экспрессии мутантного он-

когена p53 у больных распространенным раком яичников с целью выявления химиорезистентности опухоли и коррекции адъювантной химиотерапии, при этом иммуногистохимический метод окраски и оценки экспрессии мутантного онкогена p53 достаточно прост, а технология его выполнения относительно доступна для специалистов не только республиканских, но и областных медицинских учреждений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of literature / A. Gadducci [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2007. — Vol. 17. — P. 21–31.
2. Приказ Министерства здравоохранения РБ № 80 «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований». — Мн., 2007. — 327 с.
3. Злокачественные новообразования в Беларуси 1996–2006 гг. / под ред. А. А. Граковича, И. В. Залуцкого. — Мн.: БелЦМТ, 2007. — 179 с.
4. Практическая онкология: избранные лекции заболевающих / под ред. С. А. Тюлядина, В. М. Моисеенко. — СПб.: Центр ТОММ, 2004. — 784 с.
5. Dysfunctional apoptosome activation in ovarian cancer: implications for chemoresistance / Rebecca J. Liu [et al.] // *Cancer Research.* — 2002. — Vol. 62. — P. 924–931.
6. P53 is a determinant of X-linked inhibitor of apoptosis protein / M. Fraser [et al.] // Akt-mediated chemoresistance in human ovarian cancer cells // *Cancer research.* — 2003. — Vol. 63. — P. 7081–7088.
7. Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study / L. Havrilesky [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 3814–3825.
8. Evidence for a dose-response effect between p53 (but not p21WAF/Cip1) protein concentrations, survival, and responsiveness in patients with epithelial ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy / M. Levesque [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2000. — Vol. 6. — P. 3260–3270.
9. Factors influencing p53 expression in ovarian cancer as a biomarker of clinical outcome in multi-centre studies / P. Graeff [et al.] // *Br. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 95. — P. 627–633.
10. P53 gene status and response to platinum/paclitaxel-based chemotherapy in advanced ovarian carcinoma / C. Lavarino [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 3936–3945.
11. Molecular prognostic markers in ovarian cancer: toward patient — tailored therapy / A. P. G. Crigns [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2006. — Vol. 16. — P. 152–165.

Поступила 05.05.2009

УДК 617.582.5: 616 – 001.513

ЦЕРВИКОКАПИТАЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ПРИ МЕДИАЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМАХ ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Д. В. Чарнаштан, В. И. Николаев

Гомельский государственный медицинский университет

За период с 2005 по 2008 гг. однополюсные эндопротезы были имплантированы 62 больным с медиальными переломами шейки бедренной кости (МПШБК). В разные сроки после операции умерло 16 больных. Таким образом, обследуемую группу составили 45 больных (один больной исключен из группы вследствие наличия ДЦП). Всем прооперированным больным были имплантированы металлические однополюсные эндопротезы: Мура (с цементной фиксацией ножки) — 28 (62,2 %), Мура — ЦИТО — 12 (26,7 %), Эталон — 5 (11,1 %).

Клинико-рентгенологические результаты лечения изучены у 45 больных, в сроки от 6 месяцев после операции до 3,5 лет.

Функция тазобедренного сустава оценивалась по шкале Д'Абинье-Постелу в модификации Чанли. Выяснилось, что при оценке состояния больных в клинике преобладает боль (в среднем 3,5 балла) и ограничен-

ние объема движений (в среднем 3,9 балла). При этом во всех трех группах больных имеется тенденция ухудшения результатов по мере увеличения срока от момента операции, причем быстрее функция тазобедренного сустава ухудшается у больных с бесцементной фиксацией эндопротеза.

Степень выраженности хондролита вертлужной впадины оценивали по уменьшению длины и ширины видимой щели сустава, вплоть до ее исчезновения. Более выраженная отрицательная динамика выявлена у больных, которым были имплантированы бесцементные эндопротезы, а также у половины этих больных к 2,5–3 годам после установки эндопротеза отмечена его нестабильность.

Ключевые слова: однополюсные эндопротезы, хондролит, бесцементная фиксация, цементная фиксация.

UNIPOLAR HIP ARTHROPLASTY IN VIEW OF MEDIAL FEMORAL NECK FRACTURES

D. V. Charnashtan, V. I. Nikolaev

Gomel State Medical University

The results of unipolar hip arthroplasty by Mure and his modifications in view of medial femoral neck fractures among 61 patients operated in traumatologic department of the Gomel municipal clinical hospital of Emergency care in the period from 2005 to 2008 have been studied. The analysis of results of the operation was conducted with resort to d'Abignier-Postele scale as well as rentgenologically. The received data indicate at the fact of development of acetabulum hondrolisis in postoperative period among the most of patients, at that using of unipolar endoprothesis with non-cement fixation increases and intensifies the development of acetabulum hondrolisis. All aforesaid indicates at the necessity of working up and putting into practice of endoprothesis with a head made of the material similar to natural cartilage by its characteristics.

Key words: unipolar endoprothesis, hondrolisis, non-cement fixation, cement fixation.

Введение

Медиальные переломы шейки бедренной кости остаются актуальной проблемой травматологии. По мировой статистике и демографическим данным, к концу 20 века их число варьировало в диапазоне 1,3–1,7 млн в год, а к середине 21 века оно может возрасти почти в 4 раза [1, 8].

Отмечена зависимость выживаемости пациентов с МПШБК от метода лечения, при раннем оперативном лечении летальность снижается до 12–15 % (по данным ВОЗ, 1997) [4]. В то же время при консервативном лечении этого вида переломов смертность составляет 24–35 %. Этим объясняется необходимость в активной хирургической тактике при лечении рассматриваемых повреждений, хотя консервативное лечение МПШБК по-прежнему используется при наличии противопоказаний к оперативному лечению и, редко, при вальгусных вколоченных переломах, но все же является вынужденной мерой [4, 8].

Выделяют три способа оперативного лечения МПШБК: остеосинтез монолитной металлической конструкцией (трехлопастным гвоздем Смит-Петерсена, телескопическим гвоздем Pugh с диафизарной накладкой, штопором Сиваша и т. п.); мультиостеосинтез (спицами по Deurele, гвоздями Knowles, фиксаторами Шестерни, винтами DHS, фиксаторами Hansson); однополюсное или тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава [3, 4, 6, 8].

Основными структурными элементами суставов являются две сопряженные костные по-

верхности, покрытые гиалиновым хрящом, которые заключены в суставную капсулу, выстланную изнутри синовиальной оболочкой и заполненную синовиальной жидкостью [5]. Только во взаимодействии и взаимозависимости различные элементы суставной среды способны создавать оптимальные биофизические условия, осуществлять обменные процессы между суставной полостью и кровеносными сосудами, обеспечивать работоспособность суставов на протяжении длительного времени. Нагрузка, которую испытывают различные области суставного хряща в естественных условиях, определяется как положением, так и величиной результирующего усилия, действующего на отдельные элементы сустава и прилегающие к ним участки костей [7].

Механическое взаимодействие суставных поверхностей всегда осуществляется через слой податливого композитного материала — гиалинового хряща неравномерной толщины. Толщина хрящевого слоя постепенно уменьшается от зоны контакта по направлению к краям суставных поверхностей, что обеспечивает равномерное распределение удельного давления в области контакта [9]. Следовательно, распределение толщины хряща в суставе таково, что при ходьбе контактирующие друг с другом области суставных поверхностей испытывают одинаковую нагрузку [5, 9]. Из этого следует вывод, что хрящевой слой является своеобразным амортизатором динамических нагрузок, способствующим равномерному распределению давления в суставе.

Таким образом, существенные отличия эндопротезов и естественных суставов состоят:

— в наличии хряща, выполняющего функции антифрикционного материала и емкости для синовиальной жидкости;

— в воздействии физических явлений на смазочный слой синовиальной жидкости, с помощью которых реализуются естественные механизмы функционирования суставов.

Однополюсное эндопротезирование, как один из подходов в хирургической тактике при лечении МПШБК, при равных с остеосинтезом возможностях восстановления функции тазобедренного сустава обладает существенным достоинством: обеспечивает возможность ранней активизации пациента и ходьбы с опорой на оперированную конечность. Кроме того, однополюсные эндопротезы обладают низкой стоимостью конструкции, а операции по поводу однополюсного эндопротезирования отличаются меньшей травматичностью и продолжительностью по сравнению с операциями по поводу тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, что особенно актуально при оперативном лечении МПШБК у пожилых людей. Как следствие, роль однополюсного эндопротезирования при МПШБК постоянно возрастает. При этом наибольшей популярностью среди ортопедов пользуется металлический эндопротез Мура и его модификации.

Однако вместе с достижениями появились и проблемы, главной из которых является развитие хондролита вертлужной впадины, часто развивающегося после однополюсного эндопротезирования головки и шейки бедренной кости. Его возникновение обусловлено тем, что трение в паре металл-хрящ сопровождается ранней потерей хрящом протеогликанов с последующими повреждениями поверхности трения и дегенеративными изменениями хряща [6, 12]. Это объясняется традиционным изготовлением протезов из конструктивно жестких и непористых материалов. Использование металли-

ческих головок не позволяет реализовать биофизические механизмы смазки, свойственные хрящу. В результате, развивающийся хондролит вертлужной впадины приводит пациента к повторной операции через 5–7 лет после операции. Установлено, что основная причина этих осложнений состоит в недостаточной возможности осуществления с помощью эндопротезов биофизических условий и трибологических процессов функционирования естественных суставов [11].

Цель работы

Клинико-рентгенологическая оценка отдаленных результатов однополюсного эндопротезирования по Муру и его модификациям при МПШБК.

Материал и метод

В отделении травматологии Гомельской городской клинической больницы скорой медицинской помощи с января 2005 по июнь 2008 гг. было выполнено 62 операции однополюсного эндопротезирования тазобедренного сустава по поводу МПШБК. В разные сроки после операции умерло 16 больных. Таким образом, обследуемую группу составили 45 больных (один больной исключен из группы вследствие наличия ДЦП). Женщин было 37 (82,2 %), мужчин 8 (17,8 %). По возрастному критерию больные были разделены на 3 группы: 61–70 лет — 7 (15,5 %) человек, 71–80 лет — 20 (44,5 %) человек, 81 год и старше — 18 (40 %) человек. У 27 (60 %) больных были субкапитальные переломы шейки бедренной кости, у 18 (40 %) трансцервикальные переломы. Всем прооперированным больным были имплантированы металлические однополюсные эндопротезы: Мура (с цементной фиксацией ножки) — 28 (62,2 %), Мура-ЦИТО — 12 (26,7 %), «Эталон» — 5 (11,1 %).

Клинико-рентгенологические результаты лечения изучались в сроки от 6 месяцев после операции до 3,5 лет. Функция тазобедренного сустава у оперированных больных оценивалась по шкале Д'Абинье-Постела, модифицированной в 1972 г. Чанли [10] (таблица 1).

Таблица 1 — Шкала оценки функций тазобедренного сустава по Чанли

Баллы	Боль	Объем движения, град.	Ходьба
1	Сильная и спонтанная	0–30	Несколько шагов или постельный режим. С двумя тростями или костылями
2	Сильная при ходьбе	60	Время и расстояние очень ограничены без тростей
3	Терпимая, но ограничивающая активность	100	Ограничены, с одной тростью Затруднена без трости Можно стоять в течение длительного времени
4	Только после некоторой активности	160	На длинные расстояния с одной тростью Ограничена без трости
5	Незначительная или периодическая. В начале ходьбы, уменьшается при нормальной активности	210	Без трости, но с хромотой
6	Отсутствует	260	Нормальная

Согласно Чанли, при оценке результатов эндопротезирования баллы 5 и 6 считаются хорошим и отличным результатами.

Выраженность хондролита вертлужной впадины оценивали на рентгенограмме тазобедренного сустава в прямой проекции по степени уменьшения длины и ширины видимой щели сустава, вплоть до ее исчезновения.

Результаты исследований проанализированы с применением пакета прикладных программ «Statistika», версия 6,0 (StatSoft, USA), с использованием данных непараметрической статистики. Определялась средняя арифметическая, ее стандартная ошибка ($M \pm m$). Дальнейший анализ проводился с использованием непараметрических методов статистической обработки: сравнительный анализ между группами проводился с применением критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

При оценке состояния оперированного тазобедренного сустава у 45 больных по шкале Д'Абинье-Постела средний балл составил $3,44 \pm 0,11$ (таблица 2); средняя оценка по болевому критерию составила 3,5 балла, по ограничению объема движений 3,9 балла, по нарушению ходьбы 3,0 балла. По мнению больных, нарушение ходьбы было обусловлено в большей степени их общим состоянием и сопутствующими заболеваниями, а не состоянием оперированной конечности. В то же время такие критерии как боль и ограничение объема движений более объективно свидетельствуют о развитии хондролита вертлужной впадины, так как непосредственно указывают на функциональное состояние тазобедренного сустава.

В таблице 3 приведены данные по оценке функции тазобедренного сустава для каждого типа установленного эндопротеза, а также пола и возраста больных.

Таблица 2 — Средняя оценка функции тазобедренного сустава после однополюсного эндопротезирования

Эндопротез	Оценка по Д'Абинье-Постелу
Мура	$3,58 \pm 0,14$
Мура – ЦИТО	$3,10 \pm 0,25$
«Эталон»	$3,48 \pm 0,07$
Всего	$3,44 \pm 0,11$

Таблица 3 — Результаты однополюсного эндопротезирования в зависимости от возраста и пола

Эндопротез/пол		Средний возраст	Оценка по Д'Абинье-Постелу
Мура	ж	$77,9 \pm 1,26$	$3,56 \pm 0,15$
	м	$81,75 \pm 1,29$	$3,64 \pm 0,32$
Мура – ЦИТО	ж	$77,75 \pm 1,15$	$3,11 \pm 0,25$
	м	0	0
«Эталон»	ж	$74,8 \pm 4,63$	$3,48 \pm 0,07$
	м	0	0
Всего		$78,2 \pm 0,86$	$3,44 \pm 0,11$

Из приведенных выше данных видно, что более высокие показатели отмечаются у больных, которым были имплантированы эндопротезы с цементной фиксацией (эндопротез Мура). Это обусловлено тем, что площадь касания в контакте кость-цемент и имплантат-цемент приближается к геометрической площади контакта. В то же время у бесцементных протезов под действием нагрузок во время ходьбы происходит микроперемещение эндопротеза относительно несущей его кости, что увеличивает его износ [2].

Отмечено также снижение значения баллов по шкале Д'Абинье-Постела с увеличением возраста больных (таблица 4). При этом

большее снижение значения баллов отмечается у эндопротезов с бесцементной фиксацией (эндопротез Мура – ЦИТО; оценка по эндопротезу «Эталон» затруднена вследствие малого количества больных, которым был установлен этот эндопротез). Причиной этого является возрастное прогрессирование остеопороза и, как следствие, снижение плотности кости вокруг ножки эндопротеза, что, в свою очередь, приводит к нестабильности эндопротеза и нарушению баланса сил, действующих в области тазобедренного сустава [4, 6]. Приведенные данные показывают, что больным, возраст которых превышает 50 лет, при МПШБК показана имплантация эндопротезов с цементной фиксацией.

Таблица 4 — Клинические результаты однополюсного эндопротезирования при МПШБК

Эндопротез/возрастная группа	Средний возраст	Оценка по Д'Абинье-Постелу
Мура	61–70	67,33 ± 0,67
	71–80	77,17 ± 0,58
	81 и старше	83,38 ± 0,46
Мура – ЦИТО	61–70	70
	71–80	76,75 ± 0,56
	81 и старше	83 ± 1,00
«Эталон»	61–70	67,33 ± 0,67
	71–80	0
	81 и старше	86 ± 2,00
Всего		78,2 ± 0,86
		3,44 ± 0,11

Заключение

Приведенные данные подтверждают, что образующаяся при однополюсном эндопротезировании тазобедренного сустава пара трения хрящ-металл в разные сроки неизбежно приводит к хондролузу вертлужной впадины. При этом степень износа хряща зависит от возраста пациента — с возрастом вероятность развития хондролуза вертлужной впадины и степень его выраженности увеличиваются.

Использование однополюсных эндопротезов с бесцементной фиксацией ускоряет и усугубляет развитие хондролуза вертлужной впадины. Таким образом, использование однополюсных эндопротезов с цементной фиксацией при МПШБК предпочтительнее у больных, возраст которых превышает 50 лет. Кроме того, возникает необходимость в разработке и внедрении в практику эндопротезов с головкой, покрытой слоем, моделирующим естественный хрящ для предотвращения развития хондролуза вертлужной впадины.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Войтович, А. В.* // Травматол. ортопед. России. — 1996. — № 3. — С. 29–31.
2. *Гаврюшенко, Н. С.* Влияние различных физико-химических факторов на судьбу эндопротезов сустава и его функциональные возможности / Н. С. Гаврюшенко // Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова. — 1994. — № 4. — С. 30–34.
3. Специфические осложнения при операциях эндопротезирования тазобедренного сустава / В. И. Карпцов [и др.] // Травматология и ортопедия России. — 1994. — № 5. — С. 91–98.
4. Особенности эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах шейки бедренной кости / А. Ф. Лазарев [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. — 2003. — № 2. — С. 3–8.
5. *Павлова, В. Н.* Синовиальная среда суставов / В. Н. Павлова. — М.: Медицина, 1980. — 296 с.
6. *Пинчук, Л. С.* Эндопротезирование суставов: технические и медико-биологические аспекты / Л. С. Пинчук, В. И. Николаев, Е. А. Цветкова. — Гомель: ИММС НАНБ, 2003. — 308 с.
7. *Романовская, А. Н.* Сравнительное изучение реологических свойств синтетических и биологических полимерных материалов на примере наполненной силиконовой резины и суставного хряща человека и животных / А. Н. Романовская, Г. Л. Воскресенский // Механика композитных материалов. — 1984. — № 5. — С. 906–909.
8. *Солод, Э. И.* Комплексное лечение внутри- и околосуставных переломов проксимального отдела бедренной кости у лиц пожилого и старческого возраста: дис. ... канд. мед. наук / Э. И. Солод. — М., 1999.
9. Ectopic ossification following total hip arthroplasty / A. F. Brooker [et al] // J. Bone a. Joint Surg. — 1973. — Vol. 55 A. — P. 1629–1632.
10. *Charnley, J.* The long-term results of low-friction arthroplasty of the hip performed as a primary intervention / J. Charnley // J. Bone Joint Surg. — 1972. — Vol. 54B. — P. 61–76.
11. Design considerations in cushion form bearings for artificial hip joints / D. Dowson [et al] // Proc. Instn. Mech. Engrs. — Part H, 1991. — Vol. 205 (H2). — P. 59–68.
12. *Petti, W.* Bipolar hip arthroplasty / W. Petti // In: Total Joint Replacement / Ed. W. Petty, Philadelphia: Saunders Co., 1991, P. 349–354.

Поступила 30.04.2009

УДК 616 – 008.9 – 08

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В. М. Подобед, А. Т. Кузьменко

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Одним из факторов предрасположенности больных с метаболическим синдромом к развитию сердечно-сосудистых катастроф является активация симпатoadренальной системы. Тревога и депрессия выступают независимым фактором, вызывающим вегетативный дисбаланс. Проявления регуляторной активности всех звеньев нервной системы отражаются в показателях вариабельности сердечного ритма. Наличие тревоги и депрессии у больных с метаболическим синдромом, а также гипертонии, по данным вариабельности сердечного ритма, являются дополнительными терапевтическими мишенями для проводимого лечения.

Ключевые слова: метаболический синдром, тревога, депрессия, вариабельность сердечного ритма.

THERAPEUTIC TARGETS OF METABOLIC SYNDROME TREATMENT

V. M. Podobed, A. T. Kuzmenko

Belarusian medical academy of post-graduate education, Minsk

One of predisposition factors for patients with a metabolic syndrome to development of cardiovascular accidents is activation of sympathoadrenal system. Alarm and depression act as an independent factor causing the vegetative disbalance. Displays of regulatory activity of all links of the nervous system are reflected in indicators of variability of the heart rhythm. If patients with a metabolic syndrome, and also hypersympathicotonia according to variability of a heart rhythm have alarm and depression, this is considered to be additional therapeutic targets for treatment being conducted.

Key words: metabolic syndrome, alarm, depression, variability of the heart rhythm.

Введение

Термин «метаболический синдром» предложен в 1988 г. американским ученым Дж. Ривеном для описания клинических и лабораторных изменений, приводящих к ускоренному развитию артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД) 2 типа [1]. На связь метаболических изменений с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью указывалось и ранее. Однако именно Дж. Ривен высказал идею, нашедшую в последующем научное подтверждение, что в основе многих метаболических нарушений лежит единый механизм — снижение чувствительности периферических тканей к действию инсулина — инсулинорезистентность.

В современном представлении метаболический синдром — состояние, которое характеризуется увеличением массы жировой ткани, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которые вызывают или усугубляют нарушения углеводного, липидного и пуринового обменов [2]. Основная этиопатогенетическая роль в развитии заболевания отводится висцеральной жировой ткани и ткани в области передней брюшной стенки — так называемое абдоминальное ожирение. Клинические же проявления метаболического синдрома разворачиваются по-разному, чаще всего, в следующей последовательности: ожирение в возрасте 30–39 лет, АГ в возрасте 40–49 лет, ИБС в возрасте 50–56 лет и СД 2 типа — у людей старше 56 лет [3].

Доказано, что смерть больных с метаболическим синдромом происходит от сердечно-сосудистой патологии. Актуальность данной проблемы следующая: по данным ВОЗ, распространенность метаболического синдрома составляет от 10 до 24 % взрослого населения, у больных с метаболическим синдромом риск развития ИБС в 3–4 раза выше, чем у лиц в популяции [4]. Таким образом, вопросы профилактики смерти больных с данной патологией составляют значимую терапевтическую проблему, требующую комплексного подхода к лечению.

Наличие факторов риска развития метаболического синдрома позволяет выделить груп-

пу лиц, предрасположенных к данной патологии с целью своевременного выявления и проведения профилактических мероприятий. Факторы риска метаболического синдрома следующие: пациенты с любыми проявлениями ИБС или проявлениями других атеросклеротических заболеваний; лица в возрасте старше 40 лет для мужчин и старше 50 лет для женщин; близкие родственники больных с ранними (у мужчин до 55 лет, у женщин до 65 лет) проявлениями атеросклеротических заболеваний; люди, ведущие малоподвижный образ жизни; курящие; лица, имеющие патологические пищевые привычки; лица с низким весом при рождении (менее 3000 г) или медленный набор веса в 1-й год жизни; с наследственностью (наличие АГ, ожирения, СД 2 типа у родственников) [5].

Современным направлением является выделение патогенетических механизмов, приводящих к развитию внезапной коронарной смерти у больных с метаболическим синдромом [6]. Так, β -блокаторы являются препаратами, осуществляющими профилактику внезапной коронарной смерти у больных высокого риска. Подобный эффект реализуется через влияние на симпатoadреналовую нервную систему и контроль за ее регуляторной активностью на работу сердца и сосудов. Таким образом, изучив нейрорегуляторные взаимодействия у больных с метаболическим синдромом мы получим дополнительные терапевтические мишени, влияние на которые повысит эффективность лечения больных с данной патологией.

В современной литературе имеются убедительные данные о том, что депрессия выступает одним из важных факторов, определяющих течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Так, результаты международных клинических исследований показали взаимосвязь между симптомами депрессии и развитием АГ [8]. Депрессия оказывает как не прямое (поведенческое), так и прямое (патофизиологическое) воздействие на сердечно-сосудистую систему.

Прямое воздействие депрессии заключается в активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что сопровождается

гиперкортизолемией, снижением синтеза оксида азота в нейронах мозга, нарушением функции эндотелия, а также увеличением продукции кортикотропин-релизинг фактора [9]. Результат — нарушение функции регуляторных систем мозга, баланса вегетативной нервной системы. Непрямое воздействие депрессии проявляется изменением поведения больных, у которых повышается склонность к курению, приему алкоголя, снижается физическая активность, а также мотивация к лечению. Депрессия снижает трудоспособность и ухудшает качество жизни больных АГ [10]. Данные о частоте встречаемости тревоги и депрессии у больных с метаболическим синдромом в доступной литературе отсутствуют.

Экспериментальные подтверждения связи между предрасположенностью к летальным аритмиям и признаками дисбаланса вегетативной нервной системы стимулировали выявление количественных показателей для оценки регуляторной активности. Одним из таких показателей является вариабельность сердечного ритма. Термин «вариабельность сердечного ритма» стал общепринятым в описании изменений как частоты сердцебиений, так и интервалов RR [11]. Клиническая значимость вариабельности сердечного ритма была выявлена в конце 1980-х гг., когда было доказано, что она представляет собой устойчивый и независимый предиктор смерти у больных, перенесших острый инфаркт миокарда [12]. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных с метаболическим синдромом не изучены.

Таким образом, все вышеизложенное указывает на актуальность цели нашего исследования: выявление новых терапевтических мишеней в функционировании нервной системы у больных с метаболическим синдромом для своевременной и целенаправленной их коррекции с целью профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Материал и метод

Нами обследовано 134 больных с метаболическим синдромом в возрасте 43–60 лет. Отбор пациентов для исследования проводился методом случайной выборки на основании критериев ВОЗ (1999). В исследование включены лица, у которых на момент осмотра отмечалась следующая патология: СД 2 типа, артериальное давление (АД) более 160/90 мм рт. ст. или ниже на фоне постоянной медикаментозной антигипертензивной терапии и отношение объема талии к объему бедер более 0,9 для мужчин и более 0,85 для женщин.

У всех больных проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ с использованием кардиомониторного комплекса «Кардиотехника-4000» (фирма «Инкард», Санкт-Петербург). Изучались следующие параметры вре-

менного анализа вариабельности сердечного ритма: RMSSD — квадратный корень средних квадратов разницы между смежными RR-интервалами, pNN50 — пропорция интервалов между смежными RR, превосходящих 50 мс, к общему количеству интервалов RR в записи [13].

Изучались также частотные показатели вариабельности сердечного ритма, имеющие следующие особенности: парасимпатическая нервная система считается высокочастотной системой регуляции. При непрерывной стимуляции блуждающего нерва период реакции составляет около 200 мс. Колебания активности парасимпатической нервной системы порождают изменения сердечного ритма с частотой 0,15–0,4 Гц и более, формируя так называемые быстрые, высокочастотные волны (HF — High Frequency) [5, 6, 13].

При стимуляции же сердечных симпатических нервов частота сердечных сокращений начинает повышаться, при этом латентный период равен 1–3 с. Таким образом, симпатическая система регуляции кровоснабжения является медленной системой регуляции. Соответственно и волны, обусловленные колебанием симпатической системы, называются медленными, низкочастотными волнами (LF — Low Frequency). Анализ полученных результатов проводился по отношению к стандартным нормативным показателям [14].

С целью выявления частоты встречаемости тревожно-депрессивных расстройств 118 пациентов (75 женщин и 43 мужчины) с метаболическим синдромом были опрошены наиболее популярными самоопросниками выявления депрессии и тревоги — опросником Бека и HADS (Госпитальная шкала тревоги и депрессии). Пациенты заполняли опросники самостоятельно, обводя соответствующие их состоянию цифры в каждом из перечисленных пунктов. Затем баллы суммировались. Если сумма баллов превышала 10 по опроснику Бека и 7 по опроснику HADS, проверяли, соответствует ли настоящее его состояние диагностическим критериям депрессии по МКБ-10.

Для описания полученных результатов использовалось среднее значение величины и средняя ошибка средней величины. Статистическая обработка данных проводилась с использованием коэффициента Стьюдента. За критерий достоверности принят уровень 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В ходе исследования получены следующие результаты: показатель pNN50 в период сна был равен $14,05 \pm 1,43$ %, что достоверно ($p < 0,001$) выше по сравнению с результатами, полученными за сутки ($6,92 \pm 0,63$ %) и в период бодрствования ($4,51 \pm 0,46$ %). Уровень pNN50, как доказано, отражает активность парасимпатиче-

ской нервной системы, и подобные его колебания в течение суток являются физиологичными [21]. В то же время, уровень рNN50 у больных с метаболическим синдромом значительно ниже нормативного значения $21,1 \pm 5,1$ % в любом из исследуемых периодов.

Показатель RMSSD, также отражающий активность парасимпатического звена вегетативной нервной системы, у больных с метаболическим синдромом равен $23,68 \pm 1,08$ мс в период бодрствования и $35,32 \pm 2,08$ мс в период сна. Различия между показателями бодрствования и сна достоверны, что является физиологичным [15]. Значение RMSSD за весь период суток составило $26,84 \pm 1,12$ мс (нормативный уровень для данного показателя равен $21,1 \pm 5,1$ мс).

Высокочастотный компонент variability сердечного ритма HF у больных с метаболическим синдромом в течение суток был равен $7,52 \pm 0,54$ %. В период бодрствования и сна значение данного показателя составили $7,38 \pm 0,54$ и $8,88 \pm 0,45$ % соответственно. Полученные данные свидетельствуют о снижении активности парасимпатической нервной системы в регуляции сердечной деятельности у больных с метаболическим синдромом (норма — более 10 %). Низкочастотный компонент variability сердечного ритма LF (симпатическая регуляторная активность) за сутки ($19,33 \pm 0,65$ %), а также в течение дня и ночи не выходит за границы нормативных значений 15–45 %.

Результаты спектрального анализа variability сердечного ритма, проведенного на основе нормализованных (приведенных по стандартным формулам) показателей LF и HF, продемонстрировали, что у больных с метаболическим синдромом за весь период суток активность низкочастотного компонента, выраженного в нормализованных единицах (LFn, симпатическая активность), составила $70,68 \pm 0,7$ п.у. Уровень данного показателя как в период бодрствования ($73,17 \pm 0,74$ п.у.), так и в период сна ($65,77 \pm 1,07$ п.у.) был значительно выше нормативного значения (54 ± 4 п.у.).

На основании результатов опроса 118 больных установлено, что у пациентов с метаболическим синдромом депрессия встречалась в 35,6 % случаев. Характерно, что доля пациентов, у которых была выявлена клинически выраженная депрессия, оказалась одинаковой, независимо от вида используемого опросника (35,6 % и по опроснику Бека, и по методике HADS(d)). Согласно опроснику Бека, у 33,9 % пациентов была выявлена субклиническая депрессия. Аналогичные данные (30,5 %) были получены и по опроснику HADS(d).

Нами также была изучена распространенность депрессии среди мужчин и женщин. До-

казано, что мужчины в меньшей степени, чем женщины подвержены депрессии: доля пациентов без депрессии среди мужчин составляет 39,53 % согласно опроснику Бека и 44,2 % по результатам использования методики HADS(d), а среди женщин — 25,33 и 28 % соответственно. В то же время, по данным опросника Бека, доля пациентов с выраженной депрессией среди женщин составляет 42,67 %, что примерно в два раза превышает долю выраженной депрессии у мужчин (23,25 %). Согласно результатам опросника HADS(d), доля пациентов с депрессией среди женщин составляет 46,66 %, что в три раза превышает частоту депрессии у мужчин (16,27 %).

Изучалось также сочетание рассматриваемых психопатологических состояний (тревоги и депрессии) у больных с метаболическим синдромом. Так, по данным опросника HADS, и тревога, и депрессия встречались у 33 пациентов из 118 опрошенных, что составило 28 %. По данным опросника Бека (легкая и умеренная депрессия) и опросника HADS(a) (тревога), указанные патологические состояния были выявлены у 34 пациентов, то есть у 28,8 % обследованных, а сочетание тревоги и субклинической депрессии — у 22 пациентов (18,6 %). Таким образом, можно констатировать тот факт, что у пациентов с МС довольно часто встречается сочетание тревоги и депрессии.

Заключение

Полученные нами результаты указывают на повышенную активность симпатической нервной системы и снижение активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы в регуляции сердечной деятельности у больных с метаболическим синдромом, что характерно для любого периода суток. Гиперсимпатикотония в регуляции сердечной деятельности у данных больных может ассоциироваться с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф.

Уровень аффективных расстройств довольно высок и сопоставим с данными мировой литературы для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС). При этом хочется отметить, что ни одному из наших пациентов ранее не выставлялся диагноз аффективного расстройства.

Выводы

1. У больных с метаболическим синдромом снижена активность парасимпатической нервной системы и повышена активность симпатической в регуляции сердечной деятельности. Это указывает на необходимость в комплексном лечении больного отдавать предпочтение воздействиям, обладающим ваготропным и антисимпатикотропным действием, что особенно важно в выборе физиотерапевтического воздействия.

2. Частота встречаемости тревоги и депрессии у больных с метаболическим синдро-

мом составляет около 35 %, причем преимущественно ими страдают женщины. Высокая частота встречаемости тревоги и депрессии, а также их сочетания у одного больного обосновывает необходимость проведения медикаментозной коррекции психосоматического статуса как основополагающего фактора улучшения качества жизни и приверженности к лечению, а значит — его эффективности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / В. А. Алмазов [и др.]; под ред. В. А. Алмазова. — СПб.: изд. СПбГМУ, 1999. — 208 с.
2. *Казака, Г. Р.* Метаболический синдром / Г. Р. Казака. — Новосибирск, 2000. — 50 с.
3. *Шевченко, О. П.* Метаболический синдром / О. П. Шевченко, Е. А. Праскурничий, А. О. Шевченко. — М., 2004. — 141 с.
4. *Адашева, Т. В.* Метаболический синдром — основы патогенетической терапии / Т. В. Адашева, О. Ю. Демичева // *Лечащий врач.* — 2003. — № 10. — С. 24–28.
5. *Поздняков, В. И.* Прединдикторы возникновения основных факторов сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом / В. И. Поздняков, Д. А. Напалков, В. И. Маколкин // *Атмосфера. Кардиология.* — 2003. — № 4. — С. 3–9.
6. *Аметов, А. С.* Роль гиперсимпатикотонии в развитии артериальной гипертензии пациентов с метаболическим синдромом: возможности патогенетически обоснованной терапии / А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, Л. В. Смагина // *Терапевтический архив.* — 2004. — № 12. — С. 27–32.
7. *Vegetative disorders: clinical, treatment, diagnostics / A. M. Vein [и др.];* под ред. А. М. Вейна. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000. — 752 с.
8. *Collier, D. J.* Baroreflex sensitivity and heart rate variability as predictors of cardiovascular outcome in hypertensive patients with multiple risk factors for coronary disease / D. J. Collier, L. Bernardi, J. Angell-James // *J. Hum. Hypertens.* — 2001. — Vol. 43. — P. 57–60.
9. *Стрюк, Р. И.* Нейрогуморальные механизмы патогенеза метаболического синдрома / Р. И. Стрюк, Н. Ю. Цыганок // *Кардиология.* — 2006. — № 4. — С. 54–59.
10. *Смулевич, А. Б.* Депрессии в общей медицине: руководство для врачей / А. Б. Смулевич. — М., 2001. — 256 с.
11. *Бабунц, И. В.* Азбука вариабельности сердечного ритма / И. В. Бабунц, Э. М. Мириджиян, Ю. А. Мшаек. — Ставрополь, 2002. — 48 с.
12. *Рябыкина, Г. В.* Вариабельность ритма сердца / Г. В. Рябыкина. — М.: Изд-во «СтарКо», 1998. — 200 с.
13. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрографических систем / Р. М. Баевский [и др.] // *Вестник аритмологии.* — 2001. — № 24. — С. 65–86.
14. *Иванов, А. П.* Некоторые аспекты оценки вегетативного баланса при спектральном анализе вариабельности сердечного ритма / А. П. Иванов, И. А. Эльгард, Н. С. Сдобнякова // *Вестник аритмологии.* — 2001. — № 22. — С. 45–48.
15. Effects of aging and cardiac denervation on heart rate variability during sleep / V. Crasset [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 84–93.

Поступила 05.05.2009

УДК 577.2:616.12

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ИЗУЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Н. Е. Фомченко¹, Е. В. Воропаев¹, С. П. Саливончик²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной кардиологический диспансер

Молекулярно-генетические исследования имеют важное значение для понимания происхождения болезней и их механизмов. Современные генетические технологии дали новый импульс в решении проблем лечения наследственных болезней и заболеваний мультифакториальной природы. Одной из актуальных проблем современной медицины является выяснение молекулярно-генетических основ наследственной предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям. Обзор посвящен вопросам значимости проведения молекулярно-биологических исследований для изучения сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: генетика, молекулярная биология, сердечно-сосудистая патология.

MOLECULAR AND GENETIC ASPECTS IN STUDYING OF CARDIOVASCULAR PATOLOGY

N. E. Fomchenko¹, E. V. Voropaev¹, S. P. Salivonchik²

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Clinical Cardiological Dispenser

Molecular genetics researches have great value for understanding of an origin of illnesses and their mechanisms. Modern genetic technologies have given a new impulse in the decision of problems of treatment of hereditary illnesses and diseases of the multifactorial nature. One of actual problems of modern medicine is finding-out of molecular genetics bases of hereditary predisposition to cardiovascular diseases. The review is devoted to questions of the importance of carrying out molecular biology researches for studying a cardiovascular pathology.

Key words: genetics, molecular biology, cardiovascular pathology.

Введение

С началом XXI века биологические науки и медицина вступила в новую эру, главной чертой которой является наличие генетических технологий, необходимых для понимания структурно-функциональной организации генома человека в норме и при патологии. Генетическая методология в современной медицине меняет представления о диагнозе и профилактике наследственной патологии. Точный молекулярный или цитогенетический анализ позволяет представить диагноз наследственной болезни в виде биохимической, геномной или кариотипической формулы. Главное преимущество ДНК-диагностики — это возможность установить первопричину патологии, то есть нарушение структуры гена.

С помощью генетических технологий в теоретической медицине решаются следующие вопросы: углубление «инвентаризации» болезней по нозологическому принципу; расшифровка патогенеза болезней; выявление причин клинического полиморфизма; установление причин хронического течения болезней; расшифровка фармакогенетических особенностей [1].

Современная клиническая медицина также использует генетические методы для решения следующих задач: диагностика наследственных и инфекционных заболеваний; патогенетическое лечение наследственных болезней; генотерапия наследственных, вирусных и онкологических заболеваний; производство лекарств на основе геной инженерии; первичная и вторичная профилактика наследственных болезней [2].

Кардиология сравнительно недавно ассимилировала идеи «новой биологии». Но в последние годы в этой области медицины сформировалось новое направление — *генетическая кардиология*, которая интегрирует концепции и технологии молекулярной генетики для познания этиологии и патогенеза клинического полиморфизма сердечно-сосудистых заболеваний человека. Начало положили исследования молекулярных основ семейных случаев ЭКГ-синдрома удлиненного интервала QT (LQTS) и кардиомиопатий [3].

Генетический подход позволяет приблизиться к пониманию биологической сущности сердечно-сосудистых заболеваний, а получаемые данные создают базу для проведения ранней диагностики, выбора адекватного лечения, профилактики, что в итоге скажется в улучшении качества жизни.

Цель работы

Обзор литературных данных по вопросам молекулярно-генетических исследований в кардиологии.

Материал и метод

Представлен анализ научных источников по вопросам применения исследований моле-

кулярной биологии для изучения сердечно-сосудистой патологии.

Результаты и обсуждение

Генетическая структура современных популяций испытывает большие нагрузки в связи с наличием огромного груза патологических мутаций, и изучение роли наследственных факторов в этиологии и патогенезе широко распространенных заболеваний приобретает все большее значение. Наследственные болезни являются частью общей наследственной изменчивости человека и в большинстве случаев развитие наследственных признаков и болезней есть результат взаимодействия наследственной конституции и внешней среды.

Расшифровка генома человека, официально завершившаяся в апреле 2003 г., позволила лучше понять контролирующие механизмы онтогенеза, пусковые механизмы не только моногенных, но и многих мультифакториальных заболеваний (МФЗ). Особенно большое значение среди них имеют сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, на долю которых в РФ приходится соответственно 56,7 и 13,7 %. Эти заболевания являются основными причинами смерти и за рубежом. В общей сложности список основных болезней с наследственной предрасположенностью включает в себя десятки заболеваний, в том числе такие распространенные, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет, гипертоническая болезнь (ГБ), бронхиальная астма, остеопороз и некоторые другие. Все эти заболевания не только сокращают период активного долголетия, но и нередко являются основными причинами смерти человека. Генетическое тестирование в досимптоматический период заболевания позволяет не только определить риск развития этих мультифакториальных болезней у конкретного человека, но и наметить пути их ранней профилактики [4].

Знание последовательности человеческого генома и применение новых молекулярно-биологических методов (оценка неравновесия по сцеплению, полногеномное просеивание, клонирование и секвенирование генов) предоставляют важную информацию о генетических маркерах, связанных с развитием различных заболеваний. При многих генных болезнях расшифрованы нарушения в звеньях обмена веществ, по которым развивается наследственно обусловленный патологический процесс, начиная от аномально генного продукта и заканчивая клинической картиной заболевания на уровне метаболических и внутриклеточных процессов. В настоящее время постоянно ведутся исследования по определению структурной организации генов, определяющих функционирование метаболических циклов, нарушения в которых приводят к развитию сердечно-сосудистой патологии.

Благодаря современным генетическим технологиям идентифицированы гены, участвующие в регуляции эмбрионального развития сосудов и сердца (васкулогенез и ангиогенез); картированы и идентифицированы гены врожденных аномалий крупных сосудов и пороков сердца; достигнуты успехи в понимании молекулярно-генетических основ нарушений электрофизиологических свойств сердца (аритмий и кардиомиопатий); проводятся исследования подверженности ССЗ мультифакториальной природы (атеросклероз, артериальные гипертензии, ИБС) [5].

Надо отметить, что наследуемость мультифакториальных болезней сердца и сосудов отличается от наследуемости моногенных заболеваний, поэтому при их генетической диагностике и медико-генетическом консультировании применяются другие подходы. В этиологию и патогенез этой группы заболеваний вовлечены многочисленные наследственные факторы (гиперхолестеринемия, сахарный диабет, гипертония, отягощенный семейный анамнез, возраст, мужской пол), взаимодействующие с различными факторами среды (курение, алкоголь, гиподинамия, стресс, погрешности питания). Именно поэтому успехи в расшифровке данной группы болезней не такие впечатляющие. Однако современные генетические технологии все более расширяют понимание мультифакториальных болезней сердечно-сосудистой системы [6].

Молекулярно-генетические исследования в кардиологии решают две главные задачи:

1) понимание патофизиологии болезней на молекулярном уровне позволяет различать болезни разной этиологии; идентифицировать ключевые метаболические пути; идентифицировать новые молекулы, определяющие метаболические пути; развивать новые методы лечения на основе обнаруженных мишеней;

2) разработка генетических тестов определяет идентификацию лиц, предрасположенных к заболеванию; проведение фармакогенетического тестирования для эффективной терапии [7].

Большая часть сердечно-сосудистых заболеваний по своей генетической природе относится к полигенным заболеваниям. Полиморфизм генов, ответственных за предрасположенность к этой группе болезней, широко представлен в популяциях, а аллели, ассоциированные с МФЗ, встречаются с частотой 10 % среди здоровой части популяции. В отличие от менделирующей патологии, в основе которой лежат редко встречающиеся мутации «главных» генов, эффект появления которых весьма значителен, при МФЗ — генетическая система полигенов представлена множеством аллелей генов, проявления которых в отдельности незначительны. В этом случае болезнь является результатом аддитивного действия неблагоприятной комби-

нации («генетических ансамблей») функционально «патогенных» аллелей у индивида.

Одной из современных стратегий поиска генетических факторов риска развития многофакторных заболеваний является анализ генов (анализ ассоциаций полиморфизма генов), которые могли бы вносить вклад в развитие заболеваний [9]. При генетическом анализе ССЗ кардиологи и генетики сталкиваются с несколькими феноменами, затрудняющими процесс исследования и интерпретацию полученных данных, с такими, как:

1) клинический полиморфизм моногенных форм;

2) генетическая гетерогенность большинства моногенных заболеваний;

3) клинический континуум мультифакториальных заболеваний;

4) гетерогенность мультифакториальных заболеваний по многим генам [7].

В настоящее время в генетической кардиологии происходит накопление фактического материала. К потенциальным генам-кандидатам ССЗ относят несколько десятков генов. Кандидатные гены — это группа генов, контролирующая различные метаболические и гомеостатические системы, нарушения в которых вовлечены в патогенез заболеваний. Для ССЗ в первую очередь это гены, продукты которых вовлечены в:

— липидный гомеостаз (аполипопротеин В(АРОВ), аполипопротеин А1(АРОА1), аполипопротеин Е (АРОЕ), липазу липопротеинов (LPL));

— гены, участвующие в тромбообразовании и формировании реологических свойств крови (активатор плазминогена (PLAT), фактор свертываемости XIII, субъединица В (F13B));

— гены ренин-ангиотензиновой системы (ангиотензиноген (AGT), ген ренина (REN), ангиотензинпревращающий фермент (ACE), ген рецепторов I типа ангиотензиногена II (ATP1));

— гены метаболизма гомоцистеина (метилтетрагидрофолатредуктаза (MTHFR));

— гены, влияющие на физиологию стенки сосудов (регулирующие тонус сосудов, функцию эндотелия).

Выбранный набор генов является своеобразной моделью полигенной структуры наследственной предрасположенности к ССЗ мультифакториальной природы, так как охватывает различные механизмы этиопатогенеза этих заболеваний [10].

Остановимся на некоторых исследованиях в генетической кардиологии, которые достигнуты благодаря современным методам молекулярной биологии.

В настоящее время описаны более 700 различных мутаций гена рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛНП), изменяющих аминокислотную структуру белка, в результате чего нарушается взаимодействие этого рецеп-

тора с ЛНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП). Это является причиной семейной гиперхолестеринемии. Гиперхолестеринемия — признанный фактор риска развития атеросклероза и ИБС. В связи с этим, несомненный интерес представляет изучение генов, принимающих участие в регуляции транспорта и метаболизме липидов в плазме крови. Так, апо-липопротеин В является крупным многофункциональным белком и занимает центральное место в системе аполипопротеинов. Основная его функция связана с его участием в сборке и секреции липопротеинов, содержащих холестерин и триглицериды. Аполипопротеины семейства А (LPA) являются основными белковыми компонентами липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Аполипопротеин Е (APOE) является полиморфным белком, который взаимодействует с рецептором ЛНП и таким образом обеспечивает доставку холестерина из ЛПОНП в клетки. Известны 3 аллеля гена APOE: ε2, ε3 и ε4. Во многих работах была показана связь аллеля ε4 с высоким риском развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Достоверно установлено, что уровень холестерина последовательно повышается в ряду аллельного разнообразия от ε2 к ε3 и ε4, и такой факт считается закономерным для разных популяций человека [12].

Наиболее изучен ген LPA1, который является основным структурным белком ЛВП и кофактором фермента липопротеинлипазы (LPL). Он принимает участие в процессе обратного транспорта холестерина. Европейскими учеными было выявлено, что эффективность липидснижающей терапии зависит от генотипа G/A гена LPA1.

Липопротеинлипаза (LPL) является многофункциональным белком, участвующим в гидролизе фосфолипидов и триглицеридов. Вариант G полиморфизма N291S характеризуется повышенным уровнем триглицеридов и пониженным уровнем ЛВП, что обуславливает повышенный риск развития ИБС и инсультов. Вариант G полиморфизма S447X ассоциирован с благоприятными изменениями липидного состава крови: пониженным уровнем триглицеридов и повышенным уровнем холестерина ЛВП.

Белок-переносчик эстерифицированного холестерина (СЕТР) является специфическим белком, который переносит липиды плазмы и катализирует реакцию обмена эстерифицированного холестерина и триглицеридов между липопротеинами. Была описана зависимость ассоциации полиморфизма Taq1B с прогрессированием коронарного атеросклероза [13].

Генетические варианты белка-трансфера холестерилэстера (cholesteryl ester transfer protein — СЕТР) играют важную роль в развитии

сердечно-сосудистых заболеваний. СЕТР способен транспортировать холестерилэстер из липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в липопротеиды низкой плотности (ЛНП), таким образом уменьшая количество ЛВП. Высокая концентрация белка-трансфера холестерилэстера может определять повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гипертриглицеридемией. Снижение активности СЕТР может предотвратить окисление ЛНП и уменьшить воспаление в сосудистой стенке. Предполагается, что полиморфизм гена СЕТР может быть предиктором возникновения ИБС, АГ, а также МА [14].

Обнаружена статистически достоверная ассоциация полиморфного маркера eсNOS4a/4b гена NOS3 с развитием ИБС [15, 16, 17].

В последние годы внимание исследователей привлекает анализ генетической предрасположенности к различным формам артериальной гипертензии (АГ). За исключением редких моногенных форм, АГ представляет собой мультифакторное и полигенное заболевание. К настоящему времени накоплен значительный экспериментальный материал, свидетельствующий об ассоциации и сцеплении различных генов и областей генома с повышенным риском и особенностями течения АГ. Доминирующими среди интересов исследователей остаются гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Получены убедительные доказательства сцепления с АГ ряда областей генома, а также выявлена гетерогенность по сцеплению в зависимости от фенотипических особенностей течения АГ и этнической принадлежности пациентов. В большинстве работ получены данные, которые могут свидетельствовать об участии в этиологии низкорениновых форм АГ отдельных генов, кодирующих компоненты РААС: 11β-гидроксилазу (CYP11B1), альдостеронсинтазу (CYP11B2), ренин (REN), ангиотензинпревращающий фермент (ACE), ангиотензиноген (AGT), рецептор ангиотензина II 1-го типа (AT2R1). ACE превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин (вазодиллятор) и другие активные олигопептиды. Согласно современной информации, ген ACE включает порядка 100 полиморфизмов. Одним из наиболее функционально значимых является полиморфизм, заключающийся в отсутствии или наличии Alu-повторов 287 п.н. в интроне 16 [18].

Уровень ACE в организме примерно на 50 % находится под генетическим контролем. К настоящему времени накоплено множество данных об ассоциации полиморфизма гена с ИБС, инфарктом миокарда, артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка, гипертрофической кардиомиопатией, дисфункцией эндотелия. [19].

DD генотип I/D полиморфного маркера гена ангиотензинпревращающего фермента во многих популяциях мира указывает на повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. Аллель D является маркером гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией независимо от пола [20].

Обнаружена мутация в первом трансмембранном домене гена калиевого канала KCNQ1, выражающаяся в замене серина на глицин (S140G). Мутации в этом гене приводят к возникновению синдрома удлиненного интервала QT первого типа, что приводит к возникновению мерцательных аритмий (МА) в более раннем возрасте. Средний возраст возникновения МА при подобной мутации составляет около 45 лет.

Венозные, артериальные и внутрисердечные тромбозы, а также тромбоэмболии играют ключевую роль в патогенезе заболеваний, устойчиво занимающих ведущее место в структуре смертности и инвалидизации взрослого населения большинства развитых стран. В настоящее время методами молекулярной биологии выявлено значительное число лежащих в основе гематогенных тромбофилий генетических дефектов, среди которых наибольшее клиническое и прогностическое значение имеют однонуклеотидная замена С677Т в гене метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), точечная мутация гена фактора V свертывания крови, получившая название лейденская мутация, а также мутация G20210A в 3-нетранслируемой области гена фактора II (протромбин) свертывания крови [21, 22].

Результаты фундаментальных исследований в области поиска кандидатных генов широко распространенных болезней человека для практикующего врача важны, если они позволяют предсказать болезнь у пока здорового человека (предиктивное генетическое тестирование) или даже у будущего ребенка (пренатальная диагностика), а также эффективно проводить этиологическое лечение, включая генотерапию, предупреждать манифестацию болезни, зная тонкие механизмы взаимодействия в системе «генотип-среда».

Наряду с анализом ассоциаций полиморфизмов генов-кандидатов и болезней используется полное геномное сканирование для картирования новых генов подверженности заболеваниям. Надо отметить, что в исследовании генетики МФЗ предпочтение отдается анализу ассоциаций. Однако надежность устанавливаемых ассоциаций определяется несколькими «критическими элементами»: знанием общего числа функциональных полиморфизмов внутри гена; изученностью эффектов комбинаций полиморфизмов; наличием достоверной ин-

формации по аллельным частотам в обследуемой популяции; существованием неравновесия по сцеплению между ними [23].

Гены, аллельные варианты которых предрасполагают к определенным заболеваниям, получили название генов «предрасположенности». Это мутантные аллели, которые совместимы с рождением и жизнью в постнатальном периоде, но при определенных неблагоприятных условиях могут способствовать развитию того или иного заболевания. В зависимости от природы провоцирующих факторов (экзогенные или эндогенные) такие гены можно разделить на гены детоксикации, называемые также генами внешней среды, и гены-триггеры. Поломки генетических механизмов, приводящие к тяжелым МФЗ, могут быть спровоцированы не только функционально неполноценными аллелями генов внешней среды или мутациями в генах клеточных рецепторов, но и в генах, играющих ключевую роль в поддержании клеточного гомеостаза. Эту довольно полиморфную группу генов называют генами-триггерами МФЗ. Последние могут запускать патологический процесс только при сочетании в организме ряда неблагоприятных условий. И именно изучение генов-триггеров призвано помочь в поисках нового лечения и в оценке прогноза риска сердечно-сосудистых заболеваний [24, 25].

Тестирование аллельных вариантов генов позволит идентифицировать индивидуумов, предрасположенных к заболеваниям, провоцируемым неблагоприятными экзогенными факторами. Естественно, что досимптоматическое выявление лиц высокого риска принципиально важно для правильного медико-генетического консультирования, своевременной упреждающей терапии. Комплексное тестирование генов «внешней среды» позволяет не только идентифицировать индивидуумов с «быстрым» и «медленным» типами метаболизма, но и определять индивидуальную чувствительность к различным фармакологическим препаратам. Более того, именно таким образом можно подобрать индивидуальную дозировку различных лекарств. Тестирование генов «предрасположенности» позволяет создать индивидуальный банк ДНК-данных, так называемый генетический паспорт, являющийся основой современной предиктивной медицины. Аллельный полиморфизм некоторых генов обнаруживает ассоциацию с диабетом, атеросклерозом, гипертензией, ИБС (DQA1, DQB1, TNFA, ACE, AGT, AGTR1, NOS3, APOE). В настоящее время идентифицированы и пригодны для генетического тестирования около 130 генов «предрасположенности», анализ которых позволяет оценить для человека вероятный риск почти десятка различных тяжелых мультифакториальных заболеваний. Их своевременное предупреж-

дение является реальным подходом к продлению периода активного долголетия человека [4].

При оценке взаимосвязи генетических маркеров и патологических состояний человека очень важна прогностическая ценность обнаруженных ассоциаций в качестве основы для формирования групп риска. Наличие или отсутствие значимых корреляций может быть обусловлено характером распределения исследуемых полиморфных вариантов генов-кандидатов болезней в популяциях различного этнического происхождения, проживающих в различных географических регионах, имеющих особенности факторов популяционной динамики [11].

Следует отметить, что во многих популяциях проявляется значительная степень генетической гетерогенности, которая затрудняет проведение генетического анализа, поэтому при изучении наследственных заболеваний необходимы широкие эпидемиологические исследования, в которые должны быть включены большие выборки индивидуумов [26].

Эпидемиология наследственных болезней и врожденных пороков развития в отдельно взятом регионе является важным инструментом описания генетического здоровья популяции. В ходе выполнения генетико-эпидемиологического исследования реализуется возможность точного определения нозологического диагноза, важного условия для дальнейшего проведения пренатальной диагностики с использованием молекулярно-генетических и цитогенетических подходов. Подобного рода исследования, оценивающие груз болезней, позволяют наметить ряд профилактических мероприятий медико-генетической помощи населению [27].

Заключение

Итак, генетические технологии дали новый импульс в решении проблем лечения наследственных болезней и заболеваний мультифакториальной природы. Использование современных молекулярно-биологических методов в генетической кардиологии сделало возможным изучение генетических компонентов ССЗ, что позволило более точно определить молекулярные механизмы, лежащие в их основе. Наиболее значительные успехи отмечены в патогенетических подходах. Также наметился прогресс в фармакогенетике ССЗ. Знания о генетической составляющей могут быть использованы в поиске новых методов лечения и позволят наметить пути создания новых лекарственных средств.

Таким образом, знание молекулярно-генетических основ позволит идентифицировать генотипы лиц с ССЗ, что важно для проведения профилактики (с учетом особенностей конкретной популяции), ранней диагностики и выбора адекватного лечения (составление индивидуальных схем лечения, лечение препаратом, ко-

торый считается безопасным и эффективным на основании молекулярной диагностики), для предсказания терапевтического ответа, что в итоге скажется на улучшении качества жизни пациента. В связи с этим надо отметить, что проведение сравнительно-популяционных исследований генов-кандидатов, а также анализ ассоциаций полиморфизмов генов-кандидатов болезней дают новую информацию для обобщения роли факторов популяционной динамики в формировании структуры генофонда и дальнейшей профилактики сердечно-сосудистой патологии, что важно с медико-социальных, морально-этических и социально-экономических позиций.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бочков, Н. П. Вклад генетики в медицину / Н. П. Бочков // Неврология и психиатрия. — 2002. — Т. 102, № 2. — С. 3–15.
2. Бочков, Н. П. Генетические технологии в медицине / Н. П. Бочков // Вестник РАМН. — 1999. — № 10. — С. 3–5.
3. Пальцев, М. А. Введение в молекулярную медицину / М. А. Пальцев. — М.: Медицина, 2004.
4. Глотов, О. С. Генетический полиморфизм, мультифакториальные болезни и долголетие / О. С. Глотов, В. С. Баранов // Медицинская генетика. — 2007. — № 4. — С. 17–29.
5. Пузырев, В. П. Состояние и перспективы геномных исследований в генетической кардиологии / В. П. Пузырев // Вестник РАМН. — 2000. — № 7. — С. 28–33.
6. Бочков, Н. П. Современные генетические технологии в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев // Вестник РАМН. — 2003. — № 11. — С. 38–43.
7. Бочков, Н. П. Генетика в современной кардиологии / Н. П. Бочков // Вестник РАМН. — 2004. — № 5. — С. 7–13.
8. Stephens, J. W., Humphries S. E. // International Medicin. — 2003. — Vol. 253. — P. 120–127.
9. Баранов, В. С. Генетические основы предрасположенности к некоторым частым мультифакториальным заболеваниям / В. С. Баранов // Медицинская генетика. — 2004. — № 3. — С. 102–112.
10. Степанов, В. А. Этногеномика и наследственные основы широко распространенных болезней / В. А. Степанов // Вестник РАМН. — 2003. — № 12. — С. 85–88.
11. Генетический полиморфизм при ишемической болезни сердца / А. А. Зайкина [и др.] // Кардиология. — 2008. — Т. 48, № 1. — С. 62–64.
12. Генотипирование аполипопротеина Е (АРОЕ) в группах больных с различными формами профессиональной патологии и в контрольной группе этнических русских / Г. В. Пай [и др.] // Медицинская генетика. — 2007. — Т. 6, № 11. — С. 39–42.
13. Генетический полиморфизм при ишемической болезни сердца / А. А. Зайкина [и др.] // Кардиология. — 2008. — Т. 48, № 1. — С. 62–64.
14. Роль генетических факторов в развитии мерцательной аритмии / Е. С. Горшкова [и др.] // Кардиология. — 2007. — Т. 47, № 12. — С. 57–62.
15. Ассоциация полиморфного маркера С825Т гена GNB3 с ишемической болезнью сердца / А. Г. Никитин [и др.] // Генетика. — 2007. — Т. 43, № 8. — С. 1129–1133.
16. Полиморфные маркеры генов эндотелиальной NO-синтазы и сосудистого рецептора ангиотензина II и предрасположенность к ишемической болезни сердца / Д. А. Чистяков [и др.] // Генетика. — 2000. — Т. 36, № 12. — С. 1707–1711.
17. Полиморфизм генов NO-синтазы и рецептора ангиотензина II 1-го типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца / Д. А. Зайкичкиков [и др.] // Кардиология. — 2000. — № 11. — С. 28–32.
18. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, альфа-актина-3 и антропометрические характеристики / С. В. Макаров [и др.] // Медицинская генетика. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 43–47.

19. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Н. П. Дорофеева [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2005. — Т. 11, № 4. — С. 235–239.
20. Особенности распределения полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связь с гипертрофией левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности / Г. А. Хамидуллаева [и др.] // Кардиология. — 2007. — Т. 47, № 4. — С. 54–58.
21. Распределение частот генотипов и аллелей в генах II, V свертывания крови и метилентетрагидрофолат редуктазы среди населения г. Томска / О. Ф. Сибирева [и др.] // Медицинская генетика. — 2008. — № 5. — С. 35–37.
22. Предикторы внутрисердечного тромбоза у больных с мерцательной аритмией, факторы гемостаза, маркеры воспалений и генетические факторы / И. В. Зотова [и др.] // Кардиология. — 2007. — Т. 46, № 11. — С. 46–54.
23. Пузырев, В. П. Состояние и перспективы исследований в генетической кардиологии / В. П. Пузырев // Вестник РАМН. — 2000. — № 7. — С. 28–32.
24. Vargas Alarcón, G. Genetic polymorphisms in cardiovascular diseases. The experience in the National Institute of Cardiology «Ignacio Chávez» / G. Vargas Alarcón // Arch Cardiol Mex. — 2007. — Vol. 77, № 4. — P. 88–93.
25. Баранов, В. С. Программа «Геном человека» и научная основа профилактической медицины / В. С. Баранов // Вестник РАМН. — 2000. — № 1. — С. 27–36.
26. О необходимости популяционных исследований и учета этнической компоненты при изучении сложных генетически обусловленных патологий / И. В. Голденкова-Павлова [и др.] // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 8. — С. 1137–1142.
27. Генетико-эпидемиологические и социально-экономические аспекты наследственной этноспецифической патологии в Якутии / Н. Р. Максимова [и др.] // Медицинская генетика. — 2008. — № 10. — С. 35–43.

Поступила 25.04.2009

УДК 616.12-008.3-053.2:616.839-021.5]:613.163

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ КЛИМАТО-ПОГОДНЫХ УСЛОВИЙ

А. С. Рудницкая

Гомельский государственный медицинский университет

Установлена зависимость показателей синусового сердечного ритма от климато-погодных условий. Исходный вегетативный тонус и вегетативная реактивность у многих детей не соответствует норме.

Ключевые слова: сердечный ритм у детей, исходный вегетативный тонус, вегетативная реактивность, климат, параметры атмосферы.

STATE OF CARDIOVASCULAR AND VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM IN CHANGE OF CLIMATIC-WEATHER CONDITIONS

A. S. Rudnitskaya

Gomel State Medical University

Work of heart depends on climatic-weather conditions. The initial vegetative tone and vegetative reactance at many children.

Key words: rhythm at heart children, vegetative tone, vegetative reactance, climate, atmosphere conditions.

Введение

Проблема изменения климатических условий и их влияние на организм человека, проживающего в крупных промышленных городах, изучена недостаточно. Физиологические реакции у здоровых и больных людей связаны с отдельными климатическими параметрами. Каждый из метеоэлементов может усиливать или ослаблять действие другого фактора. Высокая влажность усиливает неблагоприятное действие высоких и низких температур, сильный ветер в сочетании с высокой влажностью и низкой температурой в одном случае способствует перегреванию, в другом — переохлаждению.

Проведенные рядом авторов исследования связи параметров атмосферы и показателей состояния здоровья человека свидетельствуют о наличии обострений сердечно-сосудистых заболеваний в определенные сезоны и зависимо-

сти внутрибольничной летальности сердечно-сосудистого генеза от типа погоды, периода солнечной активности [1, 2].

В крупных городах, где имеются климатические особенности, создаваемые спецификой промышленных зон, отмечается рост количества метеозависимого населения, что реально отражает снижение адаптивных возможностей человека.

По результатам исследований ряда авторов, в которых изучалось влияние природных сверхнизкочастотных колебаний атмосферного давления на способность человека к активной концентрации внимания, установлено, что нерегулярные хаотические колебания атмосферного давления затрудняли концентрацию внимания и дезорганизовывали перцептивную обработку информации, вызывая психофизиологическое напряжение, снижая устойчивость нервной системы к информационной нагрузке [3].

По многолетним (1993–2003 гг.) наблюдениям за природными факторами самого холодного месяца в году в г. Гомеле установлены следующие изменения: температура воздуха января медленно, но верно повышалась; достоверно увеличивалось атмосферное давление в январе; достоверно уменьшалась степень возмущенности магнитного поля; установлена тесная прямая связь между количеством осадков и температурой воздуха января; тесная прямая связь между температурой и влажностью воздуха; тесная обратная связь между продолжительностью солнечного сияния и от-

носительной влажностью воздуха января, а также увеличение междусуточной изменчивости метеоэлементов, перепады и контраст [4].

Например, в городе Гомеле изменение температуры воздуха января с 1928 по 2003 гг. свидетельствовало о медленном ее повышении (рисунок 1), где кривая *a* представляет средние значения температуры воздуха января по годам, кривая *b* отражает отсутствие цикличности протекающих изменений показателя температуры атмосферного воздуха за исследуемый период, прямая *c* отражает тенденцию к увеличению данного показателя за 75 лет.

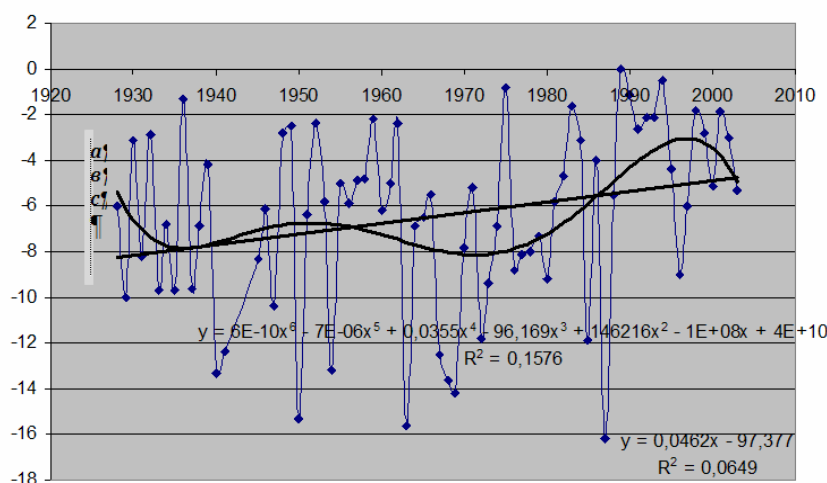


Рисунок 1 — Среднее значение температуры воздуха (°C) января 1928–2003 гг.

За последние 30 лет (1973–2003 гг.) связь между температурой воздуха января и временем измерения (рисунок 2) стала немного теснее: $R = 0,365$ (наличие данной связи с вероятностью 95 % не является следствием случайности), отмечалось наличие резких перепадов температуры воздуха в течение суток, частая смена температуры атмосферного воздуха со знаком «+» на температуру со знаком «-».

При построении регрессионной модели для показателя «атмосферное давление» за период 1993–2003 гг., коэффициент значимости

составил 61 %. Существует прямая линейная зависимость между показателем атмосферного давления и годом его измерения, что свидетельствует об увеличении значений данного фактора с каждым годом (рисунок 3).

В г. Гомеле установлена высокая влажность воздуха в зимний сезон. Сочетание высокой влажности воздуха с повышенным атмосферным давлением и с резким снижением температуры может приводить к изменению состояния регуляторных процессов в организме человека, метеопатии [5].

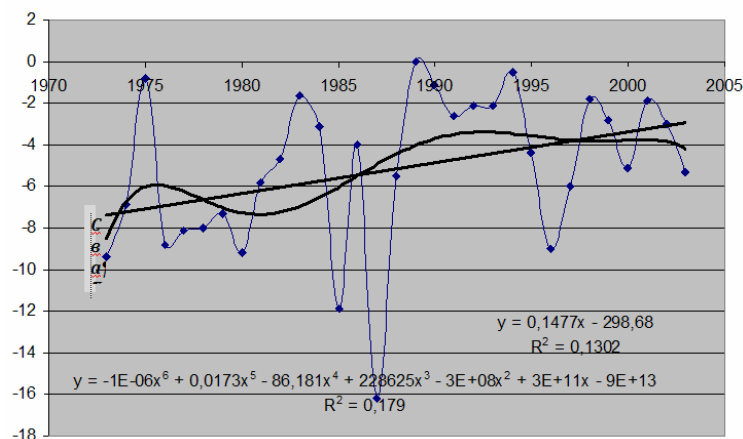


Рисунок 2 — Среднее значение температуры воздуха (°C) января 1973–2003 гг.

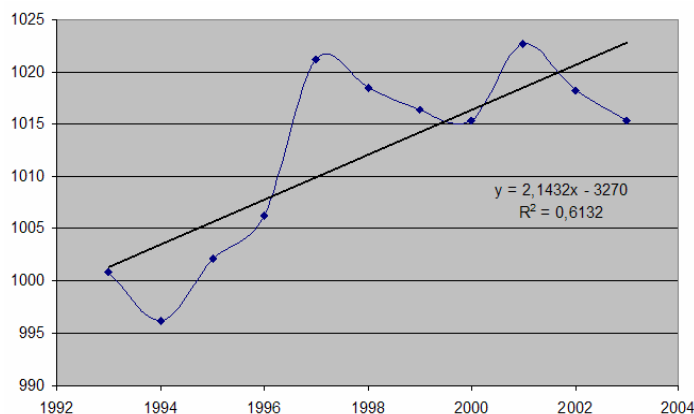


Рисунок 3 — Атмосферное давление (мбар) января 1993–2003 гг.

Крупное промышленное производство в городах становится источником влияния на климат города и приводит к изменению метеорологических факторов, влияние которых на организм человека рассматривается недостаточно.

Цель исследования

Изучить влияние климато-погодных условий на синусовый сердечный ритм у здоровых детей, исходный вегетативный тонус и вегетативную реактивность.

Материал и метод исследования

Всего обследовано 910 детей школьного возраста (8–13 лет) в период с 1993–2002 гг. Методом кардиоинтервалографии с применением клиноортостатической пробы (М. Б. Кубергер с соавт., 1985 г.) оценивался синусовый сердечный ритм у здоровых детей, а также исходный вегетативный тонус (ИВТ) и вегетативная реактивность (ВР) [6]. Анализ кардиоинтервалограммы производится в отведении, где хорошо выражены зубцы P и R, чаще это II стандартное отведение.

Показатели кардиоинтервалограмм детей, обследованных в разные годы, по датам проведения исследования сопоставлялись с показателями климато-погодных условий на момент обследования.

Для оценки наблюдений климатических показателей применялись методы анализа временных рядов.

Результаты исследований обработаны статистически с помощью программы SPSS с применением методов анализа временных рядов, использованием регрессионной и полиномиальной модели, корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования климатических и геофизических параметров в январе (1993–2002 гг.) указывали на наличие изменений, не характерных для отдельных показателей метеоэлементов в зимний сезон [4].

Метод кардиоинтервалографии, обладая высоким уровнем чувствительности, установил связь показателей наиболее часто встречающегося интервала R — R в положении лежа и положении стоя (соответственно Mo1 и Mo2) синусового сердечного ритма детей с метеорологическими элементами, возмущенностью магнитного поля. При построении корреляционной матрицы по данным обследования 910 школьников в месяце (1993–2002 гг.) отмечена зависимость синусового сердечного ритма (Mo1 и Mo2) от шести климатических параметров, где значение коэффициента корреляции Пирсона с вероятностью 95% не является следствием случайности (таблица 1).

Таблица 1 — Корреляционная матрица средних значений сердечного ритма группы детей и показателей климатических параметров

Показатели сердечного ритма	Осадки в границах изменения от min до max 0,37-1,4 мм/сут (среднее за месяц)	Ср. темп воздуха в границах изменения от min до max от -9,0 до -0,36°C (среднее за месяц)	Мин. темп. воздуха в границах изменения от min до max от -11,9 до -3,1°C (среднее за месяц)	Макс. темп. возд. в границах изменения от min до max от 6°C до 0°C (среднее за месяц)	Влажность в границах изменения от min до max от 79,7 % до 92,8 % (среднее за месяц)	Ветер макс. в границах изменения от min до max от 7 м/с до 9,6 м/с (среднее за месяц)	Солн. сияние в границах изменения от min до max от 0,6 до 2,1 (среднее за месяц)	Атм. давлен в границах изменения от min до max от 996 до 1023 мбар (среднее за месяц)	К-индекс в границах изменения от min до max от 1,6 до 2,5 (среднее за месяц)
Mo1 (с)	0,37	0,68	0,57	0,57	0,76	0,64	-0,9*	0,29	0,53
Mo1 (с) дев.	-0,27	0,05	0,02	-0,8	0,51	0,92*	-0,7	0,64	-0,26
Mo1 (с) мал.	0,53	0,55	0,74	0,58	0,89*	0,51	-0,62	0,16	0,42
Mo2 (с)	-0,94	-0,79	-0,98*	-0,87	-0,98*	0,33	0,73	0,44	-0,56
Mo2 (с) дев.	-0,95	-0,98*	-0,9	-0,98*	-0,68	0,8	0,97	0,86	-0,84
Mo2 (с) мал.	-0,74	-0,89	-0,63	-0,82	-0,31	0,91	0,92	0,96*	-0,99*
ЧСС (уд/мин)	0,66	0,25	0,46	0,44	0,01	-0,73	0,44	-0,57	0,32
ЧСС (уд/мин) дев.	0,69	0,29	0,47	0,47	-0,01	-0,76	0,44	-0,64	0,40
ЧСС (уд/мин) мал.	0,66	0,24	0,50	0,44	0,10	-0,63	0,39	-0,46	0,23

* С вероятностью 95 % значение коэффициента Пирсона не является следствием случайности.

У мальчиков и девочек не установлена связь между показателями частоты сердечных сокращений (ЧСС) и климатическими параметрами, вероятность значимо меньше (от 40 до 80 %). Для всех возрастных групп детей средние показатели Мо1, Мо2 составляют значения ниже нормы (таблица 2).

Дети на момент обследования были здоровы и соответственно составили группу условно здоровых детей. Показатели кардиоинтервало-

грамм детей, величины Мо1, Мо2 отличались от нормативных. Данные показатели, согласно методике кардиоинтервалографии, являются основными при оценке у детей исходного вегетативного тонуса, вегетативной реактивности. В целом, у обследованных детей выявлено больше половины случаев изменения исходного вегетативного тонуса, в несколько меньшем количестве случаев отмечено изменение вегетативной реактивности.

Таблица 2 — Средние показатели Мо1(с), Мо2(с) у детей по годам обследования

Год	Школа	Мо1 (с)	Мо1(с)		Мо2	Мо2(с)	
			девочки	мальчики		девочки	мальчики
1994	12	0,69	0,65	0,67	0,58	0,55	0,57
1995	22	0,63	0,61	0,65	0,56	0,54	0,58
1997	15	0,66	0,67	0,65	0,60	0,60	0,60
2002	12	0,66	0,65	0,67	0,58	0,57	0,6
2002	22	0,69	0,68	0,69	0,58	0,58	0,59

При проведении исследований данных сердечного ритма группы детей установлено, что климато-погодные условия выступают в роли стимулятора работы адаптационно-компенсаторных механизмов организма человека. Обеспечение адаптации к изменяющимся климато-погодным условиям происходит по основным физиологическим законам с участием нейро-гуморального механизма. Нагрузка на организм должна рассчитываться и осуществляться в соответствии с индивидуальными показателями исходного уровня сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы.

Выводы

1. В результате проведенных исследований установлена зависимость величины кардиоинтервала как показателя синусового сердечного ритма у детей от климатических показателей: атмосферного давления, температуры воздуха, относительной влажности, продолжительности солнечного сияния, скорости ветра, возмущенности магнитного поля земли.

2. Связь основного показателя кардиоинтервалографии, моды с климатическими показателями отмечает изменения исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности

под влиянием климато-погодных факторов и свидетельствует о напряжении адаптационно-компенсаторных механизмов.

3. Изменение климато-погодных условий является стимулятором работы адаптационно-компенсаторных механизмов организма человека.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Головина, Е. Г. Влияние состояния атмосферы на некоторые характеристики здоровья человека / Е. Г. Головина, В. Н. Колмыков, О. П. Сибилев // Климат и здоровье человека: Междунар. симпозиум: тез. докл. ВМО/ВОЗ/ЮНЕП. — Ленинград, 22–26 сент., 1986. — Л.: Гидрометеоздат, 1986. — С. 59.
2. Головина, Е. Г. Исследование связи параметров атмосферы и показателей состояния здоровья человека / Е. Г. Головина, В. Н. Колмыков // Прикладная климатология: сб. тр. Всесоюз. совещания по прикладной климатологии, Ленинград, апр., 1988. — Л., 1988. — С. 75–80.
3. Влияние инфранизких колебаний атмосферного давления на показатели произвольного внимания / Л. А. Дидык [и др.] // Физиология человека. — 2000. — Т. 26, № 4. — С. 55–60.
4. Рудницкая, А. С. Изменение январских климатических параметров в г. Гомеле / А. С. Рудницкая, Е. И. Князева // Проблемы здоровья и экологии. — 2008. — №2 (16). — С. 132–138.
5. Румянцев, Г. И. Гигиена: учеб. / под ред. акад. РАМН Г. И. Румянцева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — С. 197–205.
6. Кардиоинтервалография в оценке реактивности и тяжести состояния больных детей: метод. рекомендации / М. Б. Купергер [и др.]. — М., 1985. — С. 12.

Поступила 15.04.2009

УДК 612.43:612.64

СТАНОВЛЕНИЕ ЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ И ПРОЦЕССЫ ОРГАНОГЕНЕЗА У ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА

А. А. Артишевский¹, И. Л. Кравцова²

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

²Гомельский государственный медицинский университет

В работе прослежены процессы закладки, дифференцировки, формообразования, функциональной активности в надпочечных железах и тонкой кишке. Исследованы корреляционные связи между информационными показателями компонентов надпочечников и эндокринного аппарата тонкой кишки. Выявлена ди-

намика корреляционной структуры данных органов, заключающаяся в изменении числа, силы и направленности связей между признаками в биосистеме. Установлена причинно-следственная связь между эндокринным аппаратом диффузной и интегральной эндокринных систем.

Ключевые слова: надпочечники, эндокриноциты, тонкая кишка, зародыши человека, корреляционный анализ.

FORMATION OF ENDOCRINE REGULATION AND ORGANOGENESIS PROCESSES IN A HUMAN EMBRYO

A. A. Artishevsky¹, I. L. Kravtsova²

¹Belarusian State Medical University, Minsk

²Gomel State Medical University

The processes of rudiments, differentiation, morphogenesis, functional activity in adrenal glands and the small intestine have been retraced during the research work. The correlation between information indicators of the components of the adrenal glands and the endocrine apparatus of the small intestine has been analyzed. The dynamics of the correlative structure of the mentioned organs involving the change of value, strength and direction amend the factors in the biosystem has been revealed. The cause-relation has been introduced between endocrine apparatus of diffuse and integrated endocrine systems.

Key words: adrenal glands, endocrinocytes, small intestine, human embryo, correlative analysis.

Введение

Представления о наличии догормонального периода развития зародыша человека отошли в историю благодаря многочисленным фактам, установленным эмбриологами.

Получены убедительные данные о том, что уже с момента соединения гамет в зиготе начинают синтезироваться гормоны. Более того, их способны синтезировать даже отдельные лимфоциты, которые стимулированы комплиментарным антигеном. Сегодня сформировано четкое представление об аутокринии и процессе, когда клетки обладают наиболее автономной организацией и производят гормоны «для себя» [3, 7].

На следующем этапе развития, относящемся к эмбриогенезу и не только, широко представлена паракриния. В этот период часть клеток достигает высокого уровня дифференцировки (специализации), но теряет способность синтезировать и выделять гормоны. Их обеспечение гормональной регуляцией берут на себя соседние клетки, не утратившие такую способность.

В дальнейшем господствующее значение в организме приобретает интегральная эндокринная система во главе с гипоталамусом. Однако паракриния как «местный» способ управления не исчезает полностью и сохраняется на всю жизнь в тех структурах, где необходимо постоянное поддержание высокой пролиферативной активности клеток, например, в эпителиальной выстилке желудка и кишечника, в кроветворных органах. Одновременное существование и функционирование в организме двух эндокринных систем ставит перед исследователями целый ряд вопросов об их взаимодействии [2, 3]. Полученные на этот счет данные не могут считаться исчерпывающими и требуют дальнейших исследований.

Учитывая сказанное, нами на модели тонкой кишки и надпочечных желез у зародышей и плодов человека прослежены процессы закладки, дифференцировки, формообразования, функциональной активности в каждом из этих органов, исследованы корреляционные связи между информационными показателями компонентов надпочечников и эндокринного аппарата тонкой кишки.

Цель

Изучить цитометрические характеристики клеточных популяций тонкой кишки и надпочечных желез человека и установить корреляционные взаимосвязи между различными количественными параметрами.

Материал и метод

Для решения поставленных задач была изучена тонкая кишка и надпочечные железы 130 зародышей человека с 6-й недели эмбриогенеза до первых суток жизни. Материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине и после проводки через хлороформ заливали в парафин. Из участков кишки и надпочечников готовились последовательные срезы толщиной 5–7 мкм.

Срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Для выявления энтероэндокринных клеток использовались метод Гримелиуса, реакция серебрения по Массону-Гамперлю. С помощью рисовального аппарата РА-7 при увеличении 20×90 проводилась зарисовка клеток и ядер эпителиоцитов и эндокриноцитов с последующей цито- и кариометрией на устройстве ввода графической информации «Аргумент-1». Полученные данные обрабатывались методами вариационной статистики.

Методом точечного счета при увеличении 7×40 определялись относительные объемы слизистой (эпителия, собственной пластинки, мы-

шечной пластинки, капилляров), подслизистой и мышечной оболочек тонкой кишки, а также относительные объемы коркового, мозгового веществ и капилляров надпочечных желез [1]. Результаты обрабатывались методами альтернативной статистики. Проводился информационный анализ системы, представленной относительными объемами эндокриноцитов и остальных эпителиоцитов (вычислялись показатели энтропии и избыточности) [4, 9]. Проводился корреляционный анализ системы из признаков (возраст, площадь, логарифм площади, фактор формы, элонгация). Корреляционный анализ использовался для выявления взаимосвязей между морфометрическими и информационными показателями эндокриноцитов и других компонентов тощей кишки [10]. Рассчитывались парные прямые и обратные коэффициенты корреляции Пирсона (r), средние значения коэффициентов корреляции для разных объектов исследования (МСС), определялась достоверность их различий по коэффициенту асимметрии (АС), рассчитывался показатель интеграции в биосистеме (ПИ), индекс направленности связей (ИНС), индекс межуровневых связей (ИМС), показатель лабильности системы (ПЛ). Математическая обработка цифрового материала, сгруппированного по возрастным группам, проведена с помощью оригинальных программ, разработанных И. А. Мельниковым на кафедре гистологии и эмбриологии БГМУ.

Результаты исследования и их обсуждение

Обнаружено, что в слизистой оболочке тонкой кишки эндокринные элементы присутствуют начиная с 7-й недели развития [5]. Они развиваются из малодифференцированных клеток эпителиального пласта и на первых этапах представлены клетками, которые, как известно, вырабатывают гастрин, холецистокинин, энкефалин, соматостатин и др. полипептиды [8], способные стимулировать рост и пролиферацию клеток слизистой оболочки способом паракриинии. В тощей и подвздошной кишках такие клетки появляются на 8-й, 9-й неделях. Начи-

ная с этого времени, в клетках обнаруживаются признаки секреторной активности. Наряду с клетками «закрытого» типа, которые выделяют гормоны во внутреннюю среду организма и описаны и другими авторами [8], были обнаружены клетки «открытого» типа, выделяющие гормоны в просвет развивающейся кишки. В сочетании с эпителиальными «пробками», с помощью которых создается закрытое пространство на определенном отрезке органа, такой механизм местной стимуляции развития не только логичен, но и подтверждается результатами исследований с использованием количественных критериев оценки структур, интегральных критериев теории информации [5, 6].

Установлено, что по мере возрастания срока наблюдения число достоверных связей носит колебательный характер. Обнаружено, что к 38–40 неделям эмбриогенеза число корреляционных связей достигает максимума. При этом часть корреляционных связей прослеживается во все сроки: между количеством эндокринных клеток и количеством бокаловидных клеток, площадью эндокриноцитов и относительными объемами слизистой и мышечной оболочек, коэффициентом вариации эндокринных клеток и количеством каемчатых и бокаловидных клеток. Изучение функциональных взаимосвязей в системе двенадцатиперстной кишки в норме выявило существование сильных прямых корреляционных зависимостей между количеством эндокриноцитов и каемчатых эпителиоцитов ($+ 0,890 \pm 0,01$), а также между эндокриноцитами и бокаловидными клетками ($+ 0,924 \pm 0,05$), обратную сильную связь между эндокриноцитами и бескаемчатыми эпителиоцитами ($-0,945 \pm 0,01$). Эти зависимости объяснимы: за счет синхронизации функциональной деятельности — синтеза гормонов и влияния этих гормонов на дифференцировку эпителиоцитов. В других отделах тонкой кишки сохраняются такие же сильные прямые и обратные связи (таблица 1).

Таблица 1 — Коэффициент корреляции между показателями энтропии эндокриноцитов и других видов эпителиоцитов

Эндокриноциты	Каемчатые	Бокаловидные	Бескаемчатые
Двенадцатиперстная	$+ 0,890^{**}$	$+ 0,924^*$	$- 0,945^{**}$
Тощая кишка	$+ 0,698^{***}$	$+ 0,917^*$	$- 0,920^{**}$
Подвздошная кишка	$+ 0,786^{**}$	$+ 0,898^*$	$- 0,902^{**}$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Разнообразие в популяции эндокриноцитов совпадает с активными процессами функционирования тканевых компонентов. Повидимому, эта группа связей принадлежит к категории основных, обеспечивающих формирование корреляционной структуры органа

(таблица 2). Остальные связи из группы достоверных являются дополнительными, обеспечивающими системе возможности реагирования на изменение среды. Индекс направленности связей в системе свидетельствует о преобладании прямых зависимостей над обратными. По-

казатель лабильности (ПЛ) уменьшается до 27 недели развития, затем отмечается его увеличение на 28 неделе и значительное снижение к моменту рождения. Показатель интеграции (ПИ) увеличивается и достигает максимальных значений к 39 неделе эмбриогенеза. Показатель избыточности до 15 недели наблюдения соответствует вероятностным системам, затем на 16–21 и 28–35 неделях — вероятностно-

детерминированным, а на 36–39 неделях — детерминированным. Мощность системы связей (МСС) носит колебательный характер и значительно возрастает к 36–39 неделям эмбриогенеза. Уменьшение числа связей в норме отражает ее адаптированность к условиям существования. Динамические колебания корреляционной структуры системы могут отражать диапазон нормы ее реакции.

Таблица 2 — Количественная характеристика системы связей в двенадцатиперстной кишке

Признаки системы связей	Срок наблюдения, недель					
	6–8	9–15	16–21	22–27	28–35	36–39
Число достоверных связей (ЧДС)	8	19	16	14	9	24
Мощность системы связей (МСС)	0,481	0,496	0,485	0,528	0,478	0,753
Индекс межуровневых связей (ИМС)	0,066	0,059	0,051	0,071	0,125	0,020
Индекс направленности связей (ИНС)	+0,833	+1,129	+1,062	+1,538	+0,692	+1,129
Энтропия системы связей (Н)	4,157	4,126	4,063	4,076	4,100	3,193
Показатель интеграции системы (ПИ)	0,227	0,258	0,258	0,273	0,121	0,773
Показатель лабильности системы (ПЛ)	0,773	0,742	0,742	0,727	0,879	0,227
Избыточность	5,36	7,49	25,46	16,25	32,84	44,76

Примечание. Различия статистически достоверны при $p < 0,05$

Данные, полученные с помощью методов корреляционного анализа, позволяют утверждать, что между эндокриноцитами и компонентами стенки кишки в процессе ее развития существуют динамические взаимосвязи. Иными словами, возникают тесные морфо-функциональные связи между эндокринными клетками кишки и формообразовательными процессами оболочек органа. Прямые или обратные сильные корреляционные связи, обнаруженные между клет-

ками и другими компонентами эпителиального пласта, свидетельствуют о наличии зависимости процесса дифференцировки этих клеток от эндокриноцитов. Обнаружено также наличие прямых корреляционных связей между эндокриноцитами и всеми оболочками кишечной стенки, причем подъемы и снижения количественных параметров эндокриноцитов коррелируют с динамикой развития оболочек или их компонентов (таблица 3).

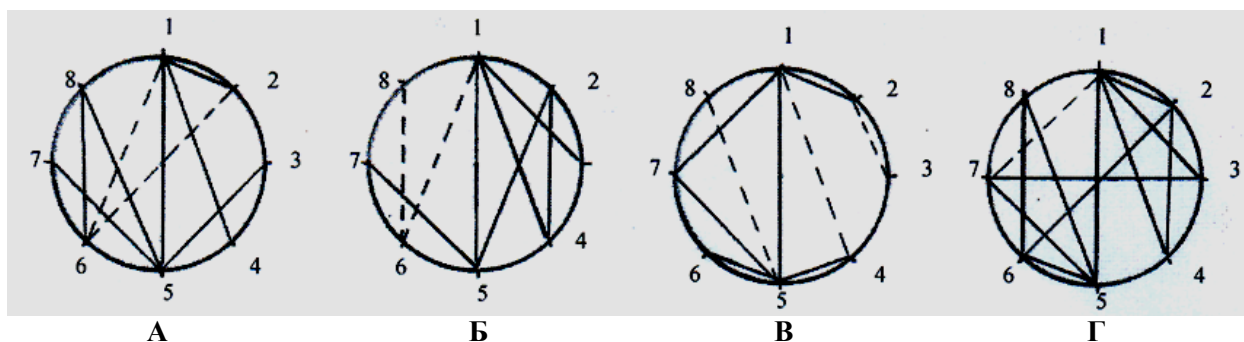
Таблица 3 — Корреляции между информационными параметрами (энтропия) клеток ДЭС и оболочек двенадцатиперстной кишки в эмбриогенезе человека

Оболочка, слой	Значение коэффициента корреляции, r	Ошибка, p
Эпителий	+ 0,924	0,05
Собственная пластинка	+ 0,890	0,05
Мышечная пластинка	+ 0,675	0,01
Подслизистая основа	+ 0,817	0,05
Мышечная оболочка	+ 0,624	0,001
Сосуды	+ 0,725	0,001

В литературе имеются сведения о том, что гормоны, секретируемые корой надпочечников зародышей, оказывают решающее влияние на развитие мозгового вещества органа, формирование сосудистого русла на «местном уровне», а также влияют на формирование оболочек кишки.

Нами обнаружено, что начиная с 7-й недели развития плода в его надпочечных железах отмечаются перестройки, которые совпадают

по времени и характеру с перестройками в тонкой кишке и могут рассматриваться как признаки функциональной активности. Такая активность подтверждена с помощью широкого спектра методов исследования, а полученные результаты проанализированы с использованием интегральных критериев теории информации, корреляционного анализа, включая метод корреляционных плеяд (рисунок 1).



А — 7 недель; Б — 12 недель; В — 28 недель; Г — 39 недель

1 — логарифм площади энтероэндокринных клеток тонкой кишки; 2 — элонгация эндокриноцитов тонкой кишки; 3 — относительный объем слизистой оболочки тонкой кишки; 4 — относительный объем капилляров слизистой оболочки; 5 — логарифм площади кортикоцитов надпочечных желез; 6 — элонгация кортикоцитов надпочечных желез; 7 — относительный объем коркового вещества надпочечников; 8 — относительный объем капилляров коркового вещества надпочечников

Рисунок 1 — Динамика корреляционных связей между морфометрическими параметрами тонкой кишки и надпочечных желез

Полученные результаты свидетельствуют о наличии тесных прямых связей между уровнем функциональной активности коры надпочечников и формообразовательными процессами в органе, в органах-мишенях тимусе и печени, а также в стенке тонкой кишки, включая процессы образования кишечных ворсин и крипт.

Наличие сильных прямых корреляционных связей между информационными показателями коры надпочечников и эндокринного аппарата системы крипта-ворсинка во временном аспекте позволяют рассматривать их как причинно-следственные отношения в процессе морфогенеза. Несомненно, требуются дальнейшие исследования с постановкой адекватных экспериментов на животных.

Заключение

1. Эндокринные клетки, выявляемые в органе, проявляют секреторную активность с момента обнаружения.

2. Наличие сильных прямых корреляционных связей между формирующимися структурами и эндокринным аппаратом органа свидетельствует о его важной роли в гисто- и органогенезе.

3. Существует причинно-следственная связь между эндокринным аппаратом диффузной и интегральной систем.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Артишевский, А. А. Надпочечные железы / А. А. Артишевский. — Мн.: Беларусь, 1977. — 127 с.
3. Артишевский, А. А. Закономерности становления эндокринных желез в эмбриогенезе человека и млекопитающих / А. А. Артишевский, В. С. Гайдук, И. Л. Кравцова // Функциональная морфология. Фундаментальные и прикладные исследования. — Мн., 2001. — С. 232–235.
4. Кадыров, Х. К. Синтез математических моделей биологических и медицинских систем / Х. К. Кадыров, Ю. Г. Антонов. — Киев: Наукова думка, 1974. — 224 с.
5. Кравцова, И. Л. Информационный анализ развития эндокриноцитов двенадцатиперстной кишки человека в эмбриогенезе / И. Л. Кравцова // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. статей Респ. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицины» и 17-й научной сессии ГГМУ. — Гомель: ГГМУ, 2008. — С. 144–147.
6. Кравцова, И. Л. Системный анализ морфометрических параметров двенадцатиперстной кишки в эмбриогенезе / И. Л. Кравцова // Актуальные вопросы морфологии: сб. тр. Междунар. науч.-практ. конф., посвященной 50-летию кафедры нормальной анатомии ГрГМУ / под ред. Е. С. Околулака. — Гродно: ГрГМУ, 2008. — С. 59–60.
7. Левина, С. Е. Формирование эндокринной системы в пренатальном развитии человека / С. Е. Левина. — М.: Наука, 1978. — 224 с.
8. Пузырев, А. А. Закономерности цитогенеза эндокринной гастроэнтеропанкреатической системы позвоночных / А. А. Пузырев, В. Ф. Иванова, С. В. Костюкевич // Морфология. — 2003. — Т. 124, Вып. 4. — С. 11–19.
9. Славин, М. Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / М. Б. Славин. — М.: Медицина, 1989. — 304 с.
10. Терентьев, П. В. Метод корреляционных плеяд / П. В. Терентьев // Вестник ЛГУ. — 1959. — № 9. — С. 137–141.

Поступила 13.03.2009

УДК 616.12:616.12-008.331.1

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Т. В. Алейникова

Гомельский государственный медицинский университет

В настоящее время установлено, что не только увеличение массы левого желудочка, но и тип его геометрических изменений определяет риск смертности больных от сердечно-сосудистых осложнений. Ремоделирование

левого желудочка сердца при артериальной гипертензии, возникающее в ответ на повреждающую перегрузку давлением и (или) объемом, включает в себя прогрессирующее увеличение массы миокарда, дилатацию полости, а также изменение его геометрических характеристик. Изучение этих процессов и инициируемых ими патогенетических механизмов имеет значение не только для дальнейшего прогресса кардиологии, но и для развития современных представлений о природе и механизмах кардиоваскулярной патологии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование, кардиоваскулярная патология.

HEART REMODELING AT THE PATIENTS, SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION

T. V. Aleynikova

Gomel State Medical University

At present it is established that not only increase of left ventricular mass, but also the type of its geometric changes determines the death risk of cardio-vascular complications. Remodeling of the left ventricle in arterial hypertension developing as a response to progressive increase of myocardial mass, dilation of the chamber and also change in its geometric characteristics.

Study of these processes and pathogenetic mechanisms initiated by them is of significance not only for further progress in cardiology but for the development of modern knowledge on nature and mechanisms of cardio-vascular diseases.

Key words: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, remodeling, cardio-vascular diseases.

Термин «ремоделирование сердца» был предложен N. Sharp в конце 70-х гг. XX в. для обозначения структурных и геометрических изменений, возникающих после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ). Затем он получил более широкое толкование.

Широкое изучение клинических аспектов ремоделирования сердца началось в 90-е гг. после публикации классических исследований Пфедфера и Браунвальда по ремоделированию левого желудочка (ЛЖ) после острого инфаркта миокарда. Изучение продолжилось после исследования SAVE, которое показало, что использование ингибитора АПФ каптоприла в комплексном лечении инфаркта миокарда способствует торможению процесса постинфарктного ремоделирования ЛЖ, что сопровождается значительным улучшением течения заболевания и улучшением прогноза для пациентов.

Динамическое изменение геометрии ЛЖ во время сердечного цикла от более эллипсоидной в систолу к более сферической в диастолу представляет собой обязательный компонент нормальной систолической и диастолической деятельности желудочка. Относительное удлинение ЛЖ в систолу является механизмом, посредством которого желудочек выбрасывает больший объем крови при меньшем миокардиальном стрессе. Обратный процесс — сферификация ЛЖ во время ранней диастолы — сопровождается увеличением объема желудочка и является дополнением к раннему диастолическому наполнению, в котором участвует только пассивное удлинение кардиомиоцитов.

Были предложены многочисленные описания геометрии ЛЖ. В качестве универсального показателя сферичности ЛЖ предложено использо-

вать соотношение его короткой и длинной осей. Нарушение геометрии ЛЖ присуще всем пациентам с дисфункцией ЛЖ и часто предшествует уменьшению фракции выброса, нарушениям системной гемодинамики и клиническим проявлениям [6, 14, 15].

Опасность повышенного артериального давления (АД) заключается в том, что оно, не всегда проявляя себя клинически, приводит в дальнейшем к развитию сердечно-сосудистых осложнений. Эпидемиологические прогностические исследования и внедрение новых методов диагностики привели к необходимости сформировать принципиально новый взгляд на понимание сути структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы при развитии артериальной гипертензии (АГ).

Ремоделирование сердца при АГ, по сути, является компенсаторной реакцией, которая дает возможность сердцу работать в условиях повышенного АД. С другой стороны, ремоделирование миокарда при АГ — это один из этапов прогрессирования изменений сердца, приводящих к формированию дисфункции левого желудочка и в дальнейшем, к развитию сердечной недостаточности [8, 13].

По современным представлениям, выделяют четыре типа ремоделирования ЛЖ, характерных для больных с АГ:

- 1) нормальная геометрия ЛЖ;
- 2) концентрическая гипертрофия (увеличение массы миокарда и относительной толщины стенки ЛЖ);
- 3) эксцентрическая гипертрофия (увеличение массы при нормальной относительной толщине);
- 4) концентрическое ремоделирование (нормальная масса и увеличенная относительная толщина стенки) [3].

Деление основано на индексе массы левого желудочка (ИМЛЖ) и значениях относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ (по отношению к диаметру полости).

Индекс относительной толщины стенки ЛЖ представляет собой чувствительный индикатор геометрической модели при гипертрофии и определяется отношением толщины стенки ЛЖ к поперечному размеру его полости в конце диастолы.

Различия в структурно-геометрической модели ЛЖ у пациентов с АГ связаны тесно с патофизиологией сердца и кровообращения. Пациенты с концентрической гипертрофией характеризуются почти нормальным конечным систолическим миокардиальным стрессом, нормальными размерами и формой ЛЖ, повышенным общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС) и небольшим увеличением сердечного индекса.

Для пациентов с концентрическим ремоделированием также характерны нормальный уровень конечного систолического миокардиального стресса и повышение ОПСС. Вместе с тем, они отличаются сниженными ударным и сердечным индексами. Стимул к увеличению относительной толщины стенки ЛЖ в этой группе не до конца понятен. Частично он может быть объяснен уменьшением податливости артерий, на что указывает субнормальный ударный объем при небольшом повышении уровня пульсового АД.

Пациенты с эксцентрической гипертрофией ЛЖ характеризуются высоким сердечным индексом, нормальным ОПСС, увеличением полости ЛЖ, конечного систолического миокардиального стресса, которые указывают на неадекватность гипертрофии ЛЖ. В качестве гемодинамических предпосылок, влияющих на формирование данной геометрической модели, выступает преимущественное увеличение венозного тонуса или объема циркулирующей крови (ОЦК).

Абсолютное большинство пациентов с АГ имеют нормальную геометрию ЛЖ, что характеризуется небольшим увеличением ОПСС, систолического и диастолического АД.

Даже незначительное изменение массы ЛЖ в пределах нормальных значений может служить прогностическим признаком повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений.

Многочисленные исследования показывают, что увеличение массы ЛЖ является более строгим предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности, чем уровень АД и другие факторы риска, кроме возраста. Эти данные поддерживают концепцию, согласно которой увеличение массы ЛЖ является общим финальным путем многих неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [1, 27].

В Фремингемском исследовании был проанализирован прогноз больных с различными типами геометрии ЛЖ и выявлено, что концентрическая гипертрофия имеет худший про-

гноз по сравнению с эксцентрической гипертрофией. Следующее место занимают больные с концентрическим ремоделированием, которые также имеют большее количество осложнений, чем больные с нормальной геометрией ЛЖ [3, 24]. Таким образом, определение ОТС и ИМЛЖ имеют значение в оценке прогноза.

Рядом авторов установлен факт, что ремоделирование ЛЖ, в особенности его концентрические формы, повышают риск развития аритмий у пациентов с АГ. В частности, концентрическая гипертрофия и асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки увеличивают риск развития желудочковых нарушений ритма. Замедление расслабления ЛЖ, его гипертрофия и концентрическое ремоделирование оказывают влияние на тяжесть пароксизма фибрилляции предсердий у больных с АГ [4, 7].

Характер ремоделирования ЛЖ, безусловно, влияет на отдаленный прогноз больных АГ. Наличие концентрической гипертрофии ЛЖ является самостоятельным фактором риска плохого прогноза, прежде всего в плане развития ИБС и ее осложнений. Выделение концентрической гипертрофии как фактора риска у больных с АГ в настоящее время еще не является общепринятым, однако, рекомендации ВОЗ по обследованию больных с АГ 2003 г. уже указывают на важность определения типа геометрии для стратификации риска у больных с АГ [6].

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — это начальный этап ремоделирования при артериальной гипертензии. У лиц с признаками ГЛЖ общая смертность в 4 раза выше, а смертность от сердечно-сосудистых причин увеличивает риск смерти в 7–8 раз по сравнению с лицами без признаков ГЛЖ. У мужчин в возрасте до 65 лет ГЛЖ увеличивает риск смерти в 7 раз по сравнению с общей популяцией. Среди лиц без клинических симптомов сердечно-сосудистой патологии, но с признаками ГЛЖ на ЭКГ, 33 % мужчин и 21 % женщин умирают в течение 5 лет. Влияние ГЛЖ на прогноз более значимо в молодом возрасте и при отсутствии других факторов риска, но оно также остается существенным и независимым от уровня АД у пациентов пожилого возраста. Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что ГЛЖ является более сильным предиктором плохого прогноза, чем другие известные факторы риска [30].

В крупном четырехлетнем эпидемиологическом исследовании, проведенном в Италии, включавшем 1925 пациентов, было установлено, что риск серьезных сердечно-сосудистых событий нарастает параллельно увеличению массы миокарда ЛЖ [27].

Гипертрофия ЛЖ, в том числе определяемая и по данным ЭхоКГ, является независимым фактором риска развития ишемической

болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ). ГЛЖ является фактором, ухудшающим прогноз, независимо от наличия у больного ИБС. Значимая же связь между наличием ГЛЖ и риском ишемических событий объясняется, прежде всего, снижением коронарного резерва на фоне ГЛЖ, сопутствующей эндотелиальной дисфункцией, относительной ишемией гипертрофированного миокарда при недостаточном его кровоснабжении и микроангиопатии коронарных сосудов [19, 31].

Гипертрофия миокарда сопровождается нарушением процессов расслабления миокарда желудочков в диастолу. У больных с АГ наблюдается сочетание гипертрофии миокардиоцитов с нарушением функционального состояния соединительнотканного матрикса. Снижение эластичности миокарда левого желудочка сопровождается гипертрофией и дилатацией левого предсердия (ЛП). Таким образом, образуется порочный круг, который способствует ремоделированию камер сердца. Развивается объемная перегрузка ЛП, нарастает вклад систолы предсердий в наполнение ЛЖ, как мера преодоления ригидности стенок левого желудочка [16]. Предполагается, что в этом случае основной гемодинамический удар принимает на себя ЛП с прогрессирующей гипертрофией и дилатацией под воздействием не перекачанного объема крови.

У пациентов с концентрическим ремоделированием левого желудочка (КРЛЖ) не в полной мере реализуются клеточные механизмы гипертрофии кардиомиоцитов как компенсаторной меры на повышенную нагрузку давлением со стороны большого круга кровообращения. Ограниченность реализации «гипертрофических возможностей» со стороны камер ЛЖ, возможно, играет «сохраняющую» роль для камеры ЛП, предотвращая или оттягивая дилатационные процессы во времени [16, 29, 32]. Следовательно, процессы ремоделирования затрагивают не только ЛЖ, но и ЛП.

Среди многих факторов, принимающих участие в ремоделировании миокарда при АГ, вызывают интерес медиаторы межклеточного взаимодействия: цитокины и факторы роста. Термин «факторы роста пептидной природы» используется для обозначения группы пептидов, которые обладают низкой молекулярной массой и оказывают эффект путем связывания со специфическими поверхностными рецепторами, расположенными на клетках-мишенях и обладающими высоким сродством к ним [11].

Факторы роста пептидной природы подразделяются на эпидермальные факторы роста, трансформирующие факторы роста, инсулиноподобные факторы роста (ИФР), факторы роста фибробластов, гепатоцитов и другие [11, 17]. Представителями семейства инсулиноподобных

факторов роста являются ИФР-1 и ИФР-2. Клетками-мишенями для них являются эпителиальные, эндотелиальные клетки и фибробласты.

Биологическая роль ИФР-2 мало изучена, основное внимание исследователей привлекает ИФР-1. Так, есть сведения о том, что плазма крови больных с АГ содержит повышенную концентрацию ИФР-1, по сравнению с концентрацией его в плазме лиц с нормальным артериальным давлением [21, 25].

Следует отметить, что разграничение между факторами роста пептидной природы и другими сигнальными молекулами пептидной природы, особенно цитокинами, часто является условным. Цитокины — маркеры хронической сердечной недостаточности (ХСН). Развитие ХСН сопровождается увеличением противовоспалительных цитокинов (интерлейкина 1,6) в плазме крови и в миокарде. Экспрессия цитокинов и их рецепторов на мембранах кардиомиоцитов подтверждает центральную роль цитокинов в патогенезе ХСН. Уровень фактора некроза опухоли (ФНО) прямо зависит от функционального класса ХСН.

ГЛЖ рассматривается сегодня как основное звено в развитии сердечной недостаточности. Ее признаки на ЭКГ сопровождаются увеличением частоты развития синдрома ХСН в 14 раз [14]. При этом такие осложнения АГ, как ИМ и инсульт, успешно предотвращаются на фоне адекватного контроля АД.

Ремоделирование сердца предшествует клиническим проявлениям сердечной недостаточности и сопровождает их, а также самостоятельно усугубляет проявления диастолической и систолической дисфункции желудочков, является фактором риска нарушений ритма, внезапной смерти [18, 22].

В патогенетических механизмах ремоделирования миокарда желудочков важная роль принадлежит нейрогуморальным факторам.

У больных с умеренной и тяжелой АГ была выявлена достоверная взаимосвязь между концентрацией альдостерона и массой миокарда ЛЖ, индексом массы миокарда ЛЖ [5].

Было зафиксировано, что развитие гипертрофии ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки, масса миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ) пропорционально связано с уровнем альдостерона в крови, причем у пациентов с высоким уровнем альдостерона степень ГЛЖ была выше [5].

Альдостерон, взаимодействуя с рецепторами эпителия барорефлекторных зон, способен уменьшить их чувствительность и снизить барорефлекторный контроль артериального давления. Это может быть механизмом, посредством которого альдостерон способен модулировать локальную симпатическую актив-

ность сердца и, возможно, оказывать косвенное влияние на развитие гипертрофии ЛЖ [28].

На скорость и степень развития ГЛЖ влияют наследственные факторы. Так, у темнокожих больных артериальной гипертензией гипертрофия миокарда отмечается достоверно более часто, нежели с белой кожей (Charman J. N. et al., 1999). Ген, ответственный за синтез альдостерона, принадлежит группе генов, экспрессия которых определяет полигенный характер наследования гипертрофии левого желудочка [12, 20].

Способность антагонистов альдостерона замедлять темпы ремоделирования миокарда показана в клинических и многоцентровых рандомизированных исследованиях: спиронолактон, альдактон в недуретических дозах (12, 5; 25; 50 мг/сут) способствуют уменьшению гипертрофии и дилатации ЛЖ, увеличению фракции выброса (ФВ), толерантности к физической нагрузке, уменьшают количество желудочковых экстрасистол высоких градаций, снижают частоту суправентрикулярной тахикардии [2].

Учитывая факт, что повышенная концентрация альдостерона при сердечно-сосудистой патологии ассоциируется с появлением и развитием часто необратимых осложнений, максимальная блокада негативных последствий повышенной продукции альдостерона должна рассматриваться в качестве важного терапевтического подхода в предупреждении ремоделирования миокарда и профилактике прогрессирования хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма, внезапной смерти.

Увеличение гипертрофии миокарда и нарастание дисфункции миокарда левого желу-

дочка достоверно коррелирует с выраженностью инсулинорезистентности, уровнем глюкозы крови. Это, в определенной мере, связано с активацией симпато-адреналовой системы (Jain A. и др., 1996) [23].

Многочисленные экспериментальные клинические исследования подтверждают концепцию о том, что ремоделирование миокарда — это прогрессирующий процесс. Несмотря на то, что ремоделирование может продолжаться медленно и прогрессировать на протяжении длительного времени, раннее медикаментозное вмешательство может благоприятно влиять на процесс ремоделирования и исходы.

Геометрия ЛЖ играет центральную роль в нормальной его функции и в процессе ремоделирования миокарда при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Утрата нормальной эллипсоидной формы ЛЖ является ранним признаком повреждения миокарда, который предшествует и может стать пусковым стимулом к развитию хронической сердечной недостаточности [9, 10].

В настоящее время для выявления ремоделирования миокарда наиболее часто используются двухмерная эхокардиография, магнитно-резонансная томография и радионуклидная вентрикулография. Появились данные и о возможности применения однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии, так как этот метод позволяет одновременно оценить перфузию миокарда.

Нами обследованы 54 больных артериальной гипертензией I степени (ВОЗ, 1999), 236 больных артериальной гипертензией II степени, 38 — III степени. Частота выявления гипертрофии миокарда представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Частота выявления гипертрофии миокарда с помощью ЭКГ и эхокардиографии (ЭхоКГ)

Степень АГ	Количество больных	Частота выявления ЭКГ (случаи, %)	Частота выявления ЭхоКГ (случаи, %)
I	54	5 (9,26)	8 (14,81)
II	236	132 (55,9)	148 (62,7)
III	38	19 (50,0)	36 (94,7)

Ремоделирование миокарда предшествует клиническим проявлениям сердечной недостаточности и сопутствует им, оно может самостоятельно усугубить систолическую и диастолическую дисфункцию желудочков.

На определенном этапе «синдром ремоделированного миокарда» («структурная кардиопатия») отводит на второй план важность этиологического повреждающего механизма и определяет качество жизни и прогноз больных.

Изучение и понимание физиологической и патогенетической роли ремоделирования в каждом конкретном случае позволит избежать не-

обоснованных терапевтических вмешательств и тем самым оптимизировать подход к лечению сердечно-сосудистых заболеваний [26].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бражник, В. А. Наследственные факторы и гипертрофия левого желудочка / В. А. Бражник, Д. А. Затеишиков, Б. А. Сидоренко // Кардиология. — 2003. — № 1. — С. 78–88.
2. Гиляревский, С. Р. Новые клинические перспективы использования спиронолактона при хронической сердечной недостаточности / С. Р. Гиляревский, В. А. Орлов // Российский кардиологический журнал. — 2000. — № 1. — С. 73–77.
3. Масса миокарда левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца / А. В. Грачев [и др.] // Кардиология. — 2000. — № 3. — С. 31–38.

4. Гуревич, М. А. Практические аспекты этиологии, систематизации и лечения мерцательной аритмии / М. А. Грачев // Кардиология. — 2001. — № 7. — С. 14–18.
5. Дзяк, Г. В. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью под влиянием различных схем лечения / Г. В. Дзяк, Л. И. Васильева, А. А. Ханоков // Украинский кардиологический журнал. — 2002. — № 1. — С. 58–60.
6. Ремоделирование миокарда и крупных сосудов при гипертонической болезни / А. О. Конради [и др.] // Сб. науч. тр., посвященных 100-летию кафедры факультетской терапии им. Г. Ф. Ланга. — СПб., 2000. — С. 56–60.
7. Кушаковский, М. С. Аритмии сердца / М. С. Кушаковский. — СПб.: Фолиант, 2004. — 672 с.
8. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия при эссенциальной гипертензии / Р. Д. Курбанов [и др.] // Кардиология. — 2003. — № 7. — С. 61–64.
9. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда и их прогностическое значение / Н. П. Никитин [и др.] // Кардиология. — 1999. — № 1. — С. 54–58.
10. Попов, В. В. Электрофизиологическое ремоделирование при ишемической болезни сердца: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.06 / В. В. Попов; Московский государственный медико-стоматологический университет. — М., 2007. — 50 с.
11. Содержание в крови гормонов, нейромедиаторов и гипертрофия левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Е. В. Парфенова [и др.] // Кардиология. — 1995. — № 7. — С. 18–23.
12. Генетические аспекты гипертрофии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии и артериальной гипертензии / М. Д. Смирнова [и др.] // Терапевтический архив. — 2008. — № 1. — С. 77–84.
13. Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертензии: механочувствительность эндотелия / В. М. Хаютин [и др.] // Физиол. Журнал им. И. М. Сеченова. — 1993. — № 8. — С. 1–21.
14. Agabiti-Rosei, E. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues / E. Agabiti-Rosei, M. L. Muiesan // Blood Pressure. — 2001. — № 10. — P. 98–288.
15. Balogun, M. Systolic and diastolic function following regression of left ventricular hypertrophy in hypertension / M. Balogun, F. Dunn // J. Hypertens. — 1991. — Vol. 9, № 15. — P. 21–26.
16. Brilla, C. G. The concept of cardioreparation: Part 1. Pathophysiology of remodeling / C. G. Brilla, R. R. Murphy // J. Cardiovasc. rick. — 1996. — Vol. 3. — P. 281–285.
17. Differential cardiac effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in rat / A. Cittadini [et al.] // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 800–809.
18. Cohn, J. N. Structural basis of heart failure: ventricular remodeling and its pharmacological inhibition / J. N. Cohn // Circulation. — 1995. — Vol. 91. — P. 2504–2507.
19. Relation between Electrocardiography and Echocardiography for Left Ventricular Mass in Mild Systemic Hypertension (Results from treatment of Mild Hypertension Study) / R. S. Crow [et al.] // Am. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 75. — P. 1233–1238.
20. Ethnic Differences in the Identification of Left Ventricular Hypertrophy in the Hypertensive Patient / J. N. Chapman [et al.] // A J H. — 1999. — Vol. 12. — P. 437–442.
21. Insulin-like growth factor binding protein in arterial hypertension: relationship to left ventricular hypertrophy / J. Diez [et al.] // J. Hypertension. — 1995. — Vol. 13. — P. 349–355.
22. Falk, R. H. Atrial Fibrillation / R. H. Falk // The New England Journal of Medicine. — 2001. — Vol. 344, № 14. — P. 1067–1078.
23. Left Ventricular Diastolic Function in Hypertension and Role of Plasma Glucose and Insulin / A. Jain [et al.] // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 1396–1402.
24. Pattern of left ventricular hypertrophy in essential hypertension / M. G. Ganau [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. — 1992. — Vol. 12. — P. 1550–1558.
25. Inverse association between free insulin-like growth factor-1 and isovolemic relaxation in arterial systemic hypertension / M. Galderisi [et al.] // J. Hypertension. — 2001. — Vol. 19 (Suppl. 2). — P. 1–89.
26. Correlates of Pulse Pressure Reduction during Antihypertensive Treatment (Losartan or Atenolol) in Hypertensive Patients with Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy (The LIFE Study) / E. Gerds [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2002. — Vol. 89. — P. 399–402.
27. Kannel, W. B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor / W. B. Kannel // J. Hypertens. — 1991. — Vol. 9 (suppl. 2). — P. 3–9.
28. Lee, I. Role of cardiac renin angiotensin system in hypertensive cardiac hypertrophy / I. Lee, I. Lindpainter // Europ. Heart J. — 1993. — Vol. 14 (Suppl. 7). — P. 42–48.
29. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation / J. A. Panza [et al.] // New Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323. — P. 22–27.
30. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinic and public health practice. A statement for health-care professionals from the centers for disease control and prevention and American Heart Association / T.A. Pearson [et al.] // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 499–511.
31. Exercise effects on cardiac size and left ventricular diastolic function: relationships to changes in fitness, fatness, blood pressure and insulin resistance / K. J. Stewart [et al.] // Heart. — 2006. — Vol. 92, № 7. — P. 893–898.
32. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy / B. Vakili [et al.] // American Heart J. — 2001. — № 141. — P. 334–341.

Поступила 12.02.2009

УДК 616.61-002.3-053.2

ПИЕЛОНЕФРИТЫ У ДЕТЕЙ (обзор литературы)

А. А. Козловский

Гомельский государственный медицинский университет

Микробно-воспалительные заболевания почек у детей продолжают быть актуальной темой не только для клиницистов, но и для исследователей. Актуальность темы обусловлена высокой распространенностью и частым рецидивированием данной патологии. В связи с этим своевременная диагностика острого пиелонефрита и адекватное лечение позволит улучшить прогноз заболевания и снизить частоту хронизации процесса.

Ключевые слова: дети, микробно-воспалительные заболевания почек, пиелонефрит, лечение.

CHILD PYELONEPHRITISES (literature review)

A. A. Kozlovsky

Gomel State Medical University

Microbial-inflammatory diseases of kidneys among children are still an important topic not only for the clinical physicians but for the researchers as well. The urgency of the subject is caused by high prevalence and frequent re-

lapsing of the given pathology. In this connexion timely diagnostics of an acute pyelonephritis and adequate treatment will allow to improve the forecast of disease and reduce the frequency of synchronisation process.

Key words: children, microbial-inflammatory diseases of kidneys, pyelonephritis, treatment.

Среди бактериальных инфекций у детей инфекция мочевых путей занимает второе место по частоте после инфекции верхних дыхательных путей. Распространенность инфекции мочевой системы составляет 10–18 случаев на 1000 детского населения: в периоде новорожденности — 1,4–2,4 %, у детей дошкольного возраста — 0,5 %, в препубертатном периоде — 0,1 %. В структуре заболеваний органов мочевой системы пиелонефрит занимает первое место, составляя 60–65 % нефрологической патологии [1].

По данным А. В. Сукало, распространенность заболеваний органов мочевой системы у детей по результатам скрининг-обследования в 15 раз выше показателя заболеваемости, рассчитанного по обращаемости [2].

В России за последние 10 лет отмечен рост патологии мочевой системы в 2 раза, а у подростков — в 2,8 раза. Следует особо отметить, что сочетание воспалительных заболеваний мочевых путей и гениталий у девочек составляет 25–71 % [3].

Пиелонефрит — это неспецифическое микробно-воспалительное заболевание почек, характеризующееся преимущественным поражением тубулоинтерстициальной ткани почек и чашечно-лоханочной системы, относящееся к заболеваниям с наследственной предрасположенностью.

Этиология. Причинами развития пиелонефрита могут быть бактерии, вирусы, простейшие, грибы рода кандиды и другие инфекты. Ведущая роль в инфицировании принадлежит условно патогенным бактериям микрофлоры кишечника семейства *Enterobacteriaceae*. Кишечная палочка встречается в 80–90 % случаев внебольничной неосложненной инфекции мочевых путей. В частности, у пациентов с острым пиелонефритом с частотой до 80 % выделяют штаммы *E. coli* O — 8, 12, 6, 2, 75, 4, 1; K — 1, 2, 3, 5, 12, 13. Для острого и первичного хронического пиелонефрита характерна монофлора. В оставшихся 10–20 % инфекция вызывается синегнойной палочкой, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterococci*, *Staph. aureus*, *Staph. saprophyticus*, грибами, вирусами, а также ассоциацией из двух и более возбудителей с проявлением полирезистентности к антибиотикам [4]. Такой спектр возбудителей в основном выявляется при осложненной инфекции мочевых путей и ее рецидивах, а также при внутрибольничной инфекции, особенно у детей, перенесших инструментальные исследования, манипуляции или оперативные вмешательства на органах мочевой системы.

При отрицательном результате бактериологического исследования, особенно у лиц с осложненной инфекцией мочевых путей и (или) получивших длительный курс антибактериальной терапии, следует помнить о возможности трансформации микроорганизмов с потерей клеточной стенки в L-формы, выявление которых возможно при посеве на специальные среды. Такое состояние бактерий позволяет сохранять им патогенные свойства и лекарственную резистентность. С прекращением действия антибактериальных препаратов или появлением благоприятных для L-форм условий они регенерируют клеточную стенку и превращаются в бактерии.

Патогенез. Выделяют восходящий, гематогенный и лимфогенный пути распространения инфекции мочевых путей. В период новорожденности преобладает гематогенный путь инфицирования. В последующем на первое место выходит уриногенный (восходящий) путь, особенно у девочек. Этому способствует короткая уретра и относительная близость наружного отверстия уретры к анусу, что предрасполагает к большему по сравнению с мальчиками контакту с фекальной флорой и более частому попаданию ее в парауретральную область.

Важную роль в уриногенном пути инфицирования имеет феномен бактериальной адгезии, т. е. способности определенных микроорганизмов фиксироваться (прилипать) к рецепторам эпителия слизистой оболочки мочевых путей с помощью специальных органелл-фимбрий (пили) и продвигаться по ней против естественного потока мочи, выделяя эндотоксин, противодействуя опсонизации и фагоцитозу.

Наиболее понятен восходящий (уриногенный) путь инфицирования при наличии у детей пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), который среди причин развития вторичного пиелонефрита составляет 40–60 %. В процессе мочеиспускания повышается внутрипузырное давление, которое посредством рефлюкса передается на лоханку и ее чашечки [5].

Защитными механизмами, предотвращающими размножение бактерий в мочевых путях, являются полное и регулярное опорожнение мочевого пузыря, низкая и высокая рН мочи, высокая осмолярность мочи, высокая концентрация сывороточных антител и отсутствие предрасполагающих факторов.

Пиелонефрит у детей относится к заболеванию, развитию которого способствуют многочисленные факторы риска. Среди эндоген-

ных факторов риска ведущая роль в развитии инфекции мочевых путей у детей первых 2 лет жизни принадлежит аномалии развития мочевых путей, особенно ПМР. С возрастом увеличивается роль экзогенных факторов риска, таких, как экологическое неблагополучие окружающей среды (создающее повышенную нагрузку на иммунную систему ребенка и функции почек), нерациональное питание, хронические инфекции в семье и в окружении ребенка, стрессовые ситуации. Для каждого возрастного периода имеет значение определенная группа факторов, способная сыграть решающую роль в развитии и прогрессировании инфекции мочевой системы. Задачей врача-педиатра является не только выявление факторов риска, но и оценка их значимости в каждой конкретной ситуации, сведение к минимуму их отрицательного воздействия.

Классификация. Общепринятой классификации пиелонефрита у детей на сегодняшний день не существует. Наиболее часто используется классификация, предложенная М. Я. Студеникиным в 1980 г. (таблица 1). Под первичным пиелонефритом следует понимать микробно-

воспалительный процесс в почечной паренхиме, когда при использовании современных методов исследования не удается выявить факторы и условия, способствующие фиксации микроорганизмов и развитию воспаления в тубуло-интерстициальной ткани почек. Первичный пиелонефрит встречается достаточно редко — не более 10 % от всех случаев, и доля его в структуре заболевания снижается по мере совершенствования методов обследования пациента.

Вторичный пиелонефрит характеризуется возникновением бактериально-воспалительных изменений почек у детей, имеющих аномалии органов мочевой системы, нарушения уродинамики и (или) обменные нефропатии. Вторичный пиелонефрит подразделяется на обструктивный и необструктивный. Вторичный обструктивный развивается на фоне органических (врожденных, наследственных, приобретенных) или функциональных нарушений уродинамики; вторичный необструктивный — на фоне дисметаболических нарушений, расстройств гемодинамики, иммунодефицитных состояний, эндокринных нарушений и др.

Таблица 1 — Классификация пиелонефрита у детей

Формы пиелонефрита	Течение	Активность болезни	Функция почек
Первичный	Острое	1. Активная стадия 2. Период обратного развития симптомов 3. Полная клинико-лабораторная ремиссия	1. Сохранение функций почек 2. Нарушение функций почек
Вторичный: обструктивный, необструктивный	Хроническое: латентное; рецидивирующее	1. Обострение 2. Неполная клинико-лабораторная ремиссия 3. Полная клинико-лабораторная ремиссия	1. Сохранение функций почек 2. Нарушение функций почек 3. Хроническая почечная недостаточность

Острый пиелонефрит характеризуется переходом активной стадии заболевания (лихорадка, лейкоцитурия, бактериурия) в период обратного развития симптомов с развитием полной клинико-лабораторной ремиссии при длительности воспалительного процесса в почках менее 6 месяцев.

Хронический пиелонефрит характеризуется сохранением симптомов заболевания более 6 месяцев от его начала или наличием в этот период не менее двух рецидивов.

Рецидивирующее течение характеризуется периодами обострения, протекающими с клиникой острого пиелонефрита (мочевой и болевой синдромы, симптомы общей интоксикации), и ремиссиями.

Латентное течение характеризуется только мочевым синдромом различной степени выраженности.

В зависимости от выраженности признаков заболевания можно выделить обострение хронического пиелонефрита, частичную клинико-лабораторную ремиссию и полную клинико-

лабораторную ремиссию. Обострение хронического пиелонефрита характеризуется совокупностью клинических симптомов и изменений в анализах крови и мочи. Частичная клинико-лабораторная ремиссия характеризуется отсутствием клинических проявлений при сохраняющемся мочевом синдроме. На стадии полной клинико-лабораторной ремиссии не выявляется ни клинических, ни лабораторных признаков заболевания.

Клиника. Наиболее подвержена инфицированию мочевая система новорожденных и детей раннего возраста. Это связано с анатомо-физиологическими особенностями и иммунодефицитным состоянием, характерным для данного возраста, так как синтез IgG полностью формируется к 2–3, а IgA — только к 5–7 годам жизни.

В клинической картине пиелонефрита у новорожденных и детей раннего возраста преобладают неспецифические симптомы интоксикации: лихорадка, бледность или мраморность кожных покровов, вялость, снижение аппетита, рвота и срыгивание, недостаточная при-

бавка массы тела или ее потеря, диарея. Иногда единственным симптомом заболевания у детей раннего возраста может быть повышение температуры тела. Эквивалентом дизурии у детей первого года жизни могут быть беспокойство или плач перед, во время и (или) после мочеиспускания, покраснение лица, напряжение надлобковой области, мочеиспускание малыми порциями, слабость, прерывистость струи мочи.

У детей старшего возраста наряду с симптомами интоксикации выявляются локальные симптомы: боли в животе и поясничной области, болезненность в реберно-позвоночном углу при поколачивании и пальпации, болезненность над лоном и дизурия [6].

Острый пиелонефрит характеризуется преобладанием симптомов общего инфекционного заболевания, к которому в последующем присоединяются и местные признаки.

Хронический пиелонефрит у большинства детей является следствием перенесенного острого пиелонефрита. Клинические проявления заболевания напрямую зависят от степени активности процесса и его течения. Бессимптомное течение наблюдается в периоде клинико-лабораторной ремиссии и при латентном течении. При обострении хронического пиелонефрита степень выраженности основных синдромов и общая клиническая картина напоминают манифестацию острого неосложненного пиелонефрита. Наиболее непредсказуемо латентное течение пиелонефрита: отсутствие клинических проявлений не вызывает чувства тревоги не только у пациентов и их родителей, но и у врачей, в связи с чем не проводится патогенетически обоснованное лечение. А это прямой путь к развитию необратимых изменений в почках — нефросклерозу, что проявляется артериальной гипертензией, клиническими и лабораторными признаками хронической почечной недостаточности.

Диагностика. Диагностика пиелонефрита включает в себя тщательно собранный анамнез, клиническую картину, данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

При обследовании больного врач всегда должен стремиться более точно установить локализацию возможного очага инфекции: от этого зависит вид лечения и прогноз заболевания. Для уточнения топика поражения мочевого тракта необходимо хорошо знать клиническую симптоматику инфекций нижних и верхних мочевых путей.

Однако основу диагностики пиелонефрита составляют данные анализов мочи, в которых главное значение имеют микробиологические методы. Выделение микроорганизма в посеве мочи служит основанием для постановки диагноза. Существует несколько способов забора мочи: забор из средней порции струи, забор мочи в

мочеприемник (как правило, у детей первого года жизни), катетеризация через уретру, надлобковая аспирация (в Беларуси не используется).

Критериями диагностически значимой бактериурии у детей являются:

- 100000 и более микробных тел/мл (колониеобразующих единиц/мл) мочи, собранной в стерильную емкость при свободном мочеиспускании;
- 10000 и более микробных тел/мл мочи, собранной с помощью катетера;
- любое число колоний в 1 мл мочи, полученной при надлобковой пункции мочевого пузыря;
- для детей первого года жизни при исследовании мочи, собранной при свободном мочеиспускании, диагностически значима бактериурия: 50000 микробных тел/мл мочи *E.coli*, 10000 микробных тел *Proteus vulgaris*.

Необходимым условием достоверности результатов бактериологического исследования мочи является сбор анализов до начала антибактериальной терапии.

Отсутствие бактериурии при проведении посевов может быть связано с влиянием антибактериальной терапии, образованием L-форм, наличием микроорганизмов, не выявляемых при обычном микробиологическом исследовании.

К другим методам исследования мочи относятся сбор общего анализа мочи, проба Нечипоренко и Аддис-Каковского. Лейкоцитурия наблюдается во всех случаях инфекции мочевой системы, однако необходимо помнить, что она может быть, например, и при вульвите, вульвовагините, баланите и др.

Большинство педиатров считает, что для выявления лейкоцитурии достаточно проведения общего анализа мочи с подсчетом количества лейкоцитов в поле зрения [7].

Критериями лейкоцитурии у детей являются:

- в общем анализе мочи не более 3–4 лейкоцитов в поле зрения у мальчиков и не более 4–5 — у девочек;
- в пробе по Нечипоренко не более 2000 лейкоцитов в 1 мл мочи у мальчиков и не более 4000 — у девочек;
- в пробе по Аддис-Каковскому не более 2000000 лейкоцитов в сутки независимо от пола ребенка.

Инструментальные обследования проводятся детям в период ремиссии процесса с целью уточнения локализации инфекции, причины и степени повреждения почек [8]. На сегодняшний день обследование детей с инфекцией мочевой системы включает:

- ультразвуковое сканирование;
- микционную цистоуретрографию;
- цистоскопию;
- экскреторную урографию;
- радиоизотопную ренографию.

Для выявления активности микробно-воспалительного процесса при хроническом пиелонефрите рекомендуются следующие обязательные лабораторные исследования:

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, С-реактивный белок);
- общий анализ мочи;
- количественные анализы мочи (проба по Нечипоренко, по Аддис-Каковскому);
- морфология осадка мочи (уроцитогамма);
- посев мочи на флору с количественной оценкой степени бактериурии;
- антибиотикограмма мочи.

К дополнительным лабораторным исследованиям относятся:

- исследование мочи на хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, грибы, вирусы, микобактерии;
- исследование иммунологического статуса (секреторный иммуноглобулин А, состояние фагоцитоза).

Для оценки функционального состояния почек и канальцевого аппарата при хроническом пиелонефрите рекомендуются следующие обязательные лабораторные исследования:

- уровень креатинина, мочевины в крови;
- проба Зимницкого;
- клиренс эндогенного креатинина;
- контроль диуреза.

К дополнительным лабораторным исследованиям относятся:

- экскреция с мочой β_2 -микроглобулина (мг);
- осмолярность мочи;
- ферменты мочи;
- проба Зимницкого с сухоядением.

Лечение. Лечебные мероприятия при пиелонефрите должны быть направлены на ликвидацию микробно-воспалительного процесса в почках и мочевыводящих путях, симптомов интоксикации, нормализацию уродинамики, предупреждение развития процессов склерозирования. Терапевтическая тактика зависит от возраста, степени активности, длительности заболевания, характера течения и этиологии инфекционного процесса, наличия аномалий развития мочевой системы.

Вопрос о госпитализации решается в зависимости от тяжести состояния ребенка, риска развития осложнений и социальных условий семьи.

Большое значение в лечении больных с пиелонефритом имеет соблюдение режима, физической активности в зависимости от тяжести состояния больного. Постельный режим необходим только в остром периоде заболевания, при выраженных симптомах интоксикации. По мере исчезновения экстрауренальных симптомов болезни двигательный режим постепенно расширяется.

Диетические ограничения преследуют цель уменьшить нагрузки на транспортные системы канальцев и скорректировать обменные нарушения. В активной стадии назначается стол № 5 по Певзнеру без ограничения соли, но с повышенным питьевым режимом (на 50 % больше возрастной нормы). Количество соли и жидкости ограничивается только при нарушении функции почек. Рекомендуется чередовать белковую и растительную пищу. Выявляемые обменные нарушения требуют назначения специальных корригирующих диет.

Основой медикаментозного лечения пиелонефрита является антибактериальная терапия. В лечении больных выделяют три этапа [9].

Первый этап предусматривает подавление активного микробно-воспалительного процесса с использованием этиологического подхода. Условно данный этап можно разделить на 2 периода. Первый период направлен на элиминацию возбудителя до получения результатов посева мочи и включает в себя назначение стартовой (эмпирической) антибактериальной терапии, диуретической терапии (при необструктивном варианте), инфузионно-корригирующей терапии при выраженном синдроме эндогенной интоксикации и гемодинамических расстройств.

Второй период (этиотропный) заключается в коррекции антибактериальной терапии с учетом результатов посева мочи и определения чувствительности микроорганизма к антибиотикам. Второй этап направлен на патогенетическое лечение на фоне стихания процесса с использованием антиоксидантной защиты и иммунокоррекции.

Третий этап предусматривает противоречивое лечение.

При выборе антибактериальных препаратов необходимо учитывать следующие правила:

- препарат должен быть активен в отношении наиболее часто встречающихся возбудителей инфекции мочевой системы;
- препарат не должен быть нефротоксичным;
- препарат должен создавать высокие концентрации в очаге воспаления;
- препарат должен обладать, в основном, бактерицидным действием;
- препарат должен обладать активностью при значениях pH мочи больного;
- при сочетании нескольких препаратов должен наблюдаться синергизм.

Длительность антибактериальной терапии должна быть оптимальной, обеспечивающей полное подавление активности возбудителя. При остром пиелонефрите и обострении хронического антибактериальные препараты обычно назначаются непрерывно в течение 4 недель со сменой препарата каждые 7-10-14 дней или заменой их на уросептик.

Стартовая антибактериальная терапия назначается эмпирически, исходя из наиболее вероятных возбудителей инфекции (таблица 2). При отсутствии клинического и лабораторного эффекта через 2–3 дня необходимо сменить антибиотик. При манифестном тяжелом и средне-тяжелом течении пиелонефрита рекомендуется «ступенчатая» антибактериальная терапия. В период уменьшения активности пиелонефрита предпочтение отдается пероральному приему препаратов.

При тяжелом септическом течении, микробных ассоциациях, полирезистентности микрофлоры к антибиотикам, при воздействии на внутриклеточные микроорганизмы, а также для расширения спектра антимикробного действия при отсутствии результатов посевов используется комбинированная антибактериальная терапия.

В остром периоде пиелонефрита при выраженном синдроме эндогенной интоксикации показана инфузионно-корректирующая терапия. Состав и объем инфузионной терапии зависят от

состояния больного, показателей гомеостаза, диуреза и других функций почек. На фоне повышенной водной нагрузки применяют быстродействующие диуретики (фуросемид, верошпирон), которые способствуют усилению почечного кровотока, обеспечивают элиминацию микроорганизмов и продуктов воспаления и уменьшают отечность интерстициальной ткани почек.

После курса антибактериальной терапии лечение следует продолжить уросептиками.

Препараты налидиксовой кислоты (невиграмон, неграм) назначают детям старше 2 лет. Эти препараты обладают бактериостатическим и бактерицидным действием в зависимости от дозы по отношению к грамотрицательной флоре. Препараты нельзя комбинировать с нитрофуранами из-за антагонистического эффекта.

Грамурин, производное оксолиновой кислоты, обладает широким спектром действия на грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы и может назначаться детям после 2 лет.

Таблица 2 — Эмпирическая стартовая антибактериальная терапия пиелонефрита

<p>Манифестное течение пиелонефрита, тяжелое и средне-тяжелое течение (парентеральное введение препаратов — в/в, в/м). Возможная «ступенчатая» терапия</p>	<p>«Защищенные» пенициллины: амоксиклав, аугментин, уназин, тиментин Цефалоспорины 2 поколения: цефуроксим, цефамандол Цефалоспорины 3 поколения: цефотаксим, цефоперазон, цефтазидим, цефтриаксон, Цефалоспорины 4 поколения: цефепим Аминогликозиды: гентамицин, нетромицин, амикацин Карбапенемы: имипенем, меропенем</p>
<p>Период стихания активности (преимущественно пероральный путь введения)</p>	<p>«Защищенные» пенициллины: амоксиклав, аугментин, уназин, тиментин, Цефалоспорины 2 поколения: цефуроксим, аксетил, цефаклор Цефалоспорины 3 поколения: цефтибутен Нитрофурановые препараты: фурадонин, фурагин, фурамаг Препараты группы нефторированных хинолонов: пипемидиновой кислоты, налидиксовой кислоты, 8-оксихинолина</p>

Препараты пипемидиновой кислоты (палин, пимидель) оказывают влияние на большинство грамотрицательных микроорганизмов и на стафилококки.

Нитрофурановые препараты (фурадонин, фурагин) и производные 8-оксихинолина (нитроксалин, 5-НОК) обладают широким бактерицидным действием.

Офлоксацин (таривид, заноксин) является препаратом резерва и обладает широким спектром действия, в том числе и на внутриклеточную флору. Детям назначается в исключительных случаях — при неэффективности других уросептиков.

Этап патогенетической терапии начинается при стихании микробно-воспалительного процесса на фоне антибактериальных препаратов (как правило, на 5–7 день от начала заболевания). Патогенетическая терапия включает в себя нестероидные противовоспалительные

препараты, антиоксиданты, иммунокорректирующую и антисклеротическую терапию.

Комбинация с нестероидными противовоспалительными препаратами используется для подавления активности воспаления и усиления эффекта антибактериальной терапии. Курс лечения составляет 10–14 дней.

В комплекс терапии пиелонефрита включают препараты с антиоксидантной и антирадикальной активностью: токоферола ацетат (1–2 мг/кг/сут в течение 3–4 недель), β-каротин (по 1 капле на 1 год жизни 1 раз в день в течение 3–4 недель).

Из препаратов, улучшающих микроциркуляцию почек, назначаются трентал, курантил, эуфиллин, циннаризин.

Имунокорректирующая терапия при пиелонефрите назначается после консультации врача-иммунолога строго по показаниям. В качестве иммуностропных средств при пиелонеф-

ритах и инфекции мочевой системы у детей используют иммунал, левамизол, ликопад, реаферон, виферон и др.

При наличии у больных признаков склерозирования паренхимы почек необходимо включать в комплекс лечения препараты, обладающие антисклеротическим действием (делагил, плаквенил) курсом 4–6 недель.

Противорецидивная терапия пиелонефрита проводится в амбулаторно-поликлинических условиях и предполагает длительное лечение антибактериальными препаратами в малых дозах. Наиболее эффективным, на наш взгляд, является метод использования антимикробных средств в субингибирующих дозах (20 % от терапевтической дозы) [2]. Антибактериальные препараты, назначаемые в субингибирующих дозах, обладают следующими преимуществами:

- в низких концентрациях сохраняют способность нарушать адгезию бактерий;
- не влияют на микрофлору кишечника;
- назначаются 1 раз в сутки, вечером;
- создают постоянную концентрацию в мочевом пузыре ночью;
- хорошо переносятся пациентами;
- достоверно уменьшают частоту рецидивов заболевания.

Чаще всего в педиатрической практике в качестве противорецидивной терапии назначаются нитроксолин, 5-НОК, фурамаг, «защитные» пенициллины.

Продолжительность противорецидивной терапии составляет при остром пиелонефрите — 3–6 месяцев, при хроническом пиелонефрите — от 6 месяцев до 1 года.

В период ремиссии в амбулаторно-поликлинических условиях наряду с противорецидивной терапией назначается фитотерапия, которая способствует улучшению пассажа мочи,

снижению воспалительных проявлений, улучшению кровоснабжения в почках.

Рекомендуется применять отвары и настои отдельных трав и сборов (зверобой, листья брусники, крапива, кукурузные рыльца, толокнянка, шиповник, березовые почки, шалфей, ромашка) курсами по 10 дней каждого месяца.

В последние годы в Беларуси появился галеновый препарат «Канефрон», в состав которого входят трава золототысячника, корень любистока и листья розмарина.

Физиотерапевтические методы лечения (ЭВТ, ультразвук, аппликации озокерита, парафина, электрофорез 1 % раствора фурадонина, фурагина на область почек, лечебные ванны, прием минеральной воды слабой минерализации) используются в период стихания активности процесса, в стадии клинико-лабораторной ремиссии, для профилактики рецидивов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Малкоч, А. В. Пиелонефрит у детей: классификация, течение, диагностика и лечение / А. В. Малкоч, В. А. Гаврилова, Ю. Б. Юрасова // Лечащий врач. — 2006. — № 7. — С. 20–24.
2. Клиника, диагностика и лечение инфекции мочевой системы у детей: учеб.-метод. пособие / З. А. Станкевич [и др.]. — Мн.: Технопринт, 2005. — 35 с.
3. Папаян, А. В. Клиническая нефрология детского возраста / А. В. Папаян, Н. Д. Савенкова. — СПб: Сотис, 1997. — 712 с.
4. Пиелонефрит / под ред. И. Е. Тареевой. — М.: Медицина, 2000. — 420 с.
5. Основы нефрологии детского возраста / А. Ф. Возианов [и др.]. — Киев: Книга плюс, 2002. — 348 с.
6. Папаян, А. В. Особенности течения и лечения инфекционных заболеваний мочевой системы у детей раннего возраста / А. В. Папаян, И. С. Стяжкина // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2002. — № 4. — С. 47–51.
7. Эрман, М. В. Нефрология детского возраста в схемах и таблицах. — СПб: Специальная литература, 1997. — 414 с.
8. Беляева, Л. М. Воспалительные заболевания мочевой системы у детей. Диагностика и лечение / Л. М. Беляева, Е. А. Колупаева // Медицинские новости. — 2007. — № 5. — С. 35–40.
9. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей / Н. А. Коровина [и др.]. — М., 2000. — 48 с.

Поступила 16.12.2008

УДК 616.39- 008.46-071.3

МАЛЬНУТРИЦИЯ: ВЕРИФИКАЦИЯ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

С. А. Василевская, Ю. Х. Мараховский, В. П. Калачик

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Синдром мальнотриции часто сопровождается острыми и хроническими гастроэнтерологическими заболеваниями, усугубляя течение патологического процесса и повышая смертность. Низкое качество жизни, характерное для большинства больных, страдающих доброкачественными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, еще более ухудшается при наличии мальнотриции. Имеется ряд трудностей в выявлении и адекватной оценке пациентов с синдромом мальнотриции. В статье рассматривается современное состояние проблемы, методы скрининга, а также подходы к лечению.

Ключевые слова: мальдигестия, мальнотриция, мальабсорбция, мальассимиляция, пациенты, классификация, смертность, осложнения, профилактика и контроль, статус питания, биоэлектрический импедансный анализ.

MALNUTRITION: VERIFICATION, LABORATORY AND ANTHROPOMETRIC METHODS OF ASSESSMENT**S. A. Vasilevskaya, U. H. Marahovsky, V. P. Kalachik****Belarussian Medical Academy of Post-graduation Education, Minsk**

Malnutrition is common in chronic and acute gastrointestinal disease affecting both morbidity and mortality. Quality of life is generally low in benign gastrointestinal disease and is further reduced in patients who are classified as malnourished. There are a lot of difficulties for diagnosing and appropriate assessment of patients with this malnutrition. This article dedicated to the current issues such as: screening methods and ways of correction and care of this syndrome.

Key words: maldigestion, malnutrition, malabsorption, malassimilation, patients, classification, mortality, complications, prevention and control, nutritional state, bioelectrical impedance analysis.

Понятие «недостаточности питания» (malnutrition) появилось в медицине в 40–50-е гг. XX в. при описании состояний, возникающих в результате неполноценного питания у детей в странах Азии, Африки и Латинской Америки [2]. По вопросам развития, распространенности, лечения и профилактики мальнутриции были опубликованы сотни статей, десятки инструкций и методических рекомендаций, в которых детально рассмотрены особенности данной патологии, врачебная тактика, проведение мероприятий по устранению возникновения риска развития данных заболеваний [3].

Существует несколько определений мальнутриции. Наиболее современным и универсальным является определение, данное M. Elia и R. Stratton в 2003 г., согласно которому «Мальнутриция — это состояние питания, при котором недостаток, избыток или дисбаланс энергии, белков и других нутритивных компонентов приводит к выраженным негативным эффектам в тканях и органах, нарушает процесс их нормального функционирования» [10].

Цель

На основании данных научной литературы оценить значение мальнутриции при хронических диффузных заболеваниях печени. Определить наиболее характерные симптомы данного синдрома, провести сравнительный анализ различных диагностических методов и выявить те из них, которые имеют реальную ценность с точки зрения доказательной медицины.

Материал и метод

Поиск осуществлен в электронных базах данных PubMed, MedLine, EMBASE с использованием базовых ключевых слов — maldigestion, malnutrition, malabsorption, malassimilation и дополнительных (в разном сочетании): syndromes, patients, classification, mortality, complications, prevention and control, body cell mass; nutritional state, bioelectrical impedance analysis.

Результаты и их обсуждение

С введением ключевых слов: malnutrition обнаружено 4440 тыс. публикаций, из них в медицинских научных источниках более 100 тыс., «Mal-

nutrition Syndromes/patients» обнаружено 472 публикаций и 27 обзоров, «Malabsorption/cirrhosis liver patients» — 195 публикаций и 39 обзоров. Акцент в анализе сделан на мета-аналитические публикации и обзоры.

Недостаточное поступление пищевых веществ, нарушение процессов переваривания пищевых веществ (макро- и микронутриентов), как и уменьшение их всасывания, сопровождаются развитием целого спектра различных состояний и патологических процессов, для обозначения которых используются разные термины — мальнутриция, мальдигестия, мальабсорбция, мальассимиляция. Нарушение переваривания — нарушение процессов превращения пищевых продуктов (углеводов, белков, жиров) в absorbируемые продукты расщепления (моно-, ди- олигосахариды; аминокислоты, олигопептиды, жирные кислоты, моноглицериды). Мальабсорбция — нарушение всасывания слизистой оболочкой и транспорта адекватно переваренных пищевых продуктов, включая витамины и микроэлементы. Процессы переваривания и всасывания настолько сложны и связаны между собой, что используется и третий термин — мальассимиляция, который предложен для отражения этой ситуации. Несмотря на это, каждый термин отражает различные аспекты патофизиологии, термин «мальабсорбция» до сих пор широко употребляется как наиболее общий термин для определения всех проблем переваривания и всасывания. Термин «мальассимиляция» используется значительно реже, но отражает те же проблемы, что и два вышеуказанных термина [5].

Убедительно доказано, начиная с 1990 г., что мальнутриция при хронических диффузных заболеваниях печени отмечается практически у каждого второго пациента и имеются различные варианты самой мальнутриции: энергетическая, белковая, белково-энергетическая и парциальная. Мальнутриция при хронических диффузных заболеваниях печени в настоящее время является основным фактором, приводящим к неблагоприятному течению хрониче-

ских диффузных заболеваниях печени и смерти. Мальнутриция обусловлена рядом механизмов: 1) физиологическими или анатомическими нарушениями поступления пищи, 2) расстройствами переваривания или всасывания питательных веществ, 3) метаболическими нарушениями и 4) катаболическими процессами при некоторых заболеваниях [4]. В основе питательного статуса пациента лежат три основных составляющих: 1) энергетический и белковый баланс, 2) степень стрессового метаболизма, 3) функциональное состояние органов [1, 4]. Больные, страдающие данным синдромом, имеют повышенный риск развития инфекционных и прочих осложнений, более длительные сроки пребывания на стационарном лечении, что, в свою очередь, приводит к более высокой смертности и повышению стоимости лечения данной группы больных (Waitzberg D. L. et al. 2001; Corgeria M. I. et al. 2003; Ockenga J. et al. 2005). Корреляция степени мальнутриции с выживаемостью дает основание для использования статуса питания в качестве одного из основных прогностических критериев (McCullough A. et al., 1989; Morigaki N. et al., 2004). Хронические диффузные заболевания печени без цирроза редко связаны с белково-энергетической мальнутрицией, но витаминная и минеральная недостаточность всегда присутствует, в особенности при холестазах [12]. Мальнутриция и недостаточность микроэлементов — обычное явление у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Патогенез белково-энергетической недостаточности при циррозе является мультифакторным и включает недостаточное потребление, мальабсорбцию и метаболические нарушения, подобные стрессу.

Установлено, что успешная компенсация мальнутриции при хронических диффузных заболеваниях печени обеспечивает продление жизни и эффективное нивелирование основных синдромных проявлений даже при циррозе печени.

Исследования показали тесную взаимосвязь между мальнутрицией и снижением качества жизни [10]. Во-первых, мальнутриция отрицательно влияет на физические и психологические функции (Elia 2000; Stratton et al. 2003), а также препятствует восстановлению пациентов после болезней и травм, в результате чего повышается заболеваемость и смертность. Такие неблагоприятные последствия являются дорогостоящими для общества, повышаются затраты на медико-санитарную помощь (Stratton et al. 2002). Во-вторых, несмотря на то, что это общая проблема (Stratton Elia, 2000; Stratton et al. 2003), мальнутриция часто не распознается и не лечится во многих лечебных учреждениях, в том числе сестринского ухода и других учреждениях общей практики и больницах (Consumers Association, 1996, 1999; Elia, 2000). Внедрению

обычных скринингов для выявления мальнутриции препятствовало отсутствие универсальных согласованных критериев для ее определения [10].

Существует множество методов определения мальнутриции. «Универсальный инструмент скрининга мальнутриции» («MUST») для взрослых был разработан недавно для широкого использования многопрофильной Группой Консультантов по мальнутриции Британской ассоциацией парентерального и энтерального питания (рисунок 1). Инструмент скрининга разработан для применения у взрослых пациентов всех лечебных учреждений. В отсутствие определенного метода диагностики мальнутриции «MUST» был предложен для определения белково-энергетической мальнутриции и риска развития мальнутриции путем использования базово-доказательных критериев (Elia 2003).

Применение «MUST»:

- различные лечебные учреждения — поликлиники, госпитали, дома ухода, амбулатории общей практики, хирургии;
- различные группы пациентов, в том числе пожилые, хирургические, ортопедические, требующие интенсивного ухода и умственно отсталые, беременные и кормящие;
- для выявления мальнутриции, обусловленной различными причинами (психосоматические и физические причины, включая тех пациентов, у которых есть проблема с питанием и умственным здоровьем);
- для использования различными работниками здравоохранения и социальной сферы (медсестры, врачи, диетологи, помощники по уходу за больными, социальные работники, студенты);
- для выявления нарушений в белково-энергетическом статусе (как для недокормленных), даже когда вес и рост не могут быть измерены;
- для клинических целей здравоохранения.

Для использования в соответствии с местной организацией системы охраны здоровья [10].

Используются три независимых критерия:

1. Индекс массы тела (ИМТ). Берутся крайние значения ИМТ, соответствующие рекомендациям национальных и международных организаций.

2. Незапланированная потеря веса. Используются крайние значения, которые отражают практические и почти пограничные между нормой и не нормой индивидуальные изменения веса. Часто присутствует подлежащее лечению заболевание, которое, если не определяется, то может привести к дальнейшей потере веса и мальнутриции. Также определено, что потеря 5–10 % веса может вызвать физически значимые изменения функций организма (Shetty&James, 1994; Elia, 2003).

3. Острое заболевание, которое может привести и обычно приводит к прекращению питания более чем на 5 дней. Например, инсульт [10].

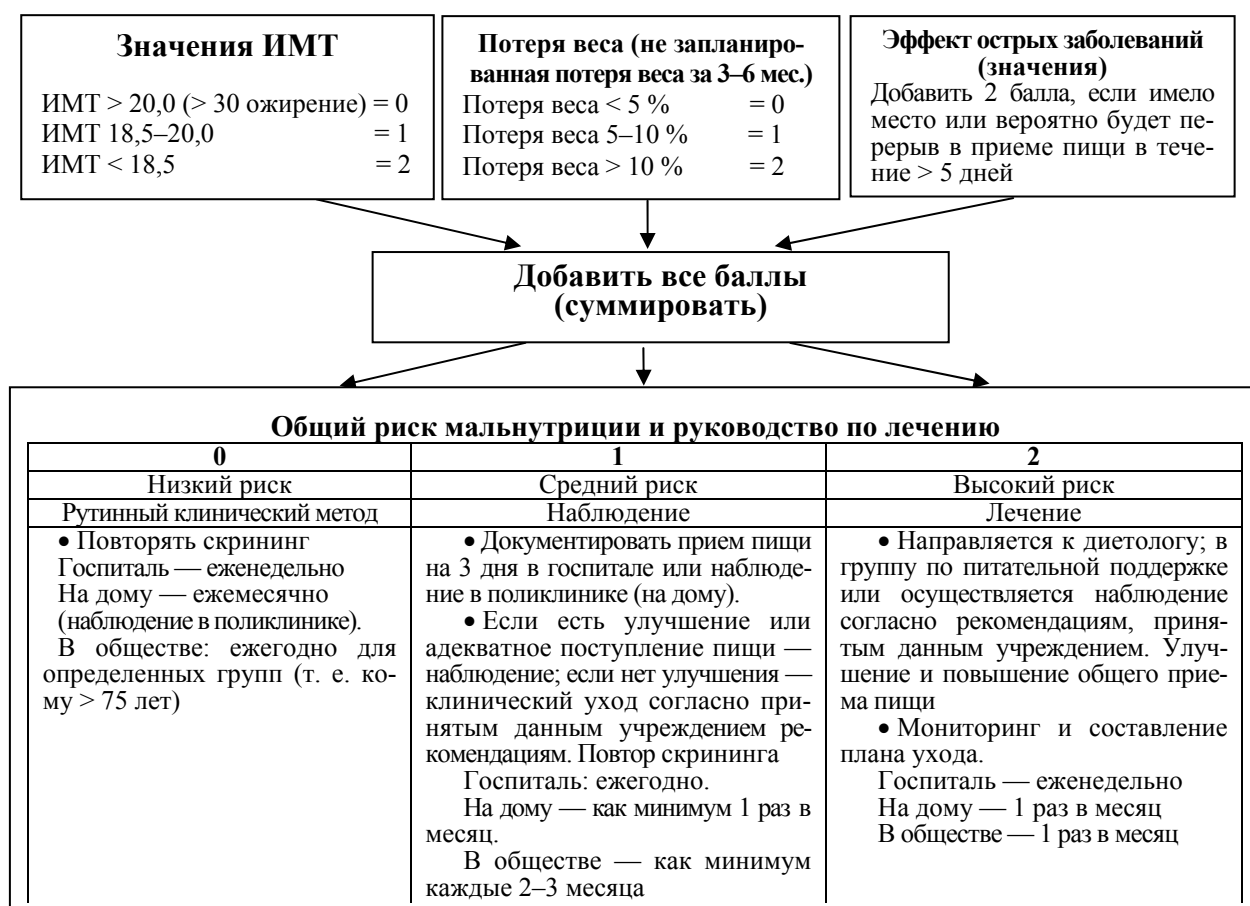


Рисунок 1 — Универсальный метод оценки мальнyтpиции («MUST») для взрослых[10]

В отсутствии «золотого стандарта» для мальнyтpиции трудно определить ценность методов скрининга питания. Существуют другие методы оценки: MEREC, NH, NRS, MST, MNA-tool, SGA, URS. NRS создан для оценки статуса питания в госпиталях; SGA — для оценки в хирургических госпиталях, MST — для определения статуса питания тяжелых острых состояний. Однако «MUST» имеет ряд преимуществ перед остальными: простота использования и внутренняя логичность «MUST» имеет предсказательную ценность, например, определение продолжительности госпитализации, риска смерти, определение времени выписки групп пациентов (King et al. 2003; Wood et al. 2004). «MUST» хорошо согласуется с диетической оценкой мальнyтpиции (Elia, 2003) [10].

Белково-энергетическая недостаточность при различных заболеваниях и тесная ее связь с развитием осложнений обуславливает потребность в надежных методах диагностики и коррекции, когда еще можно предотвратить необратимые дистрофические изменения в органах. Оценка питательного статуса — первостепенный шаг в лечении пациента с любым заболеванием и коррекции белково-энергетической недостаточности. Прежде чем приступить к коррекции

мальнyтpиции, необходимо осуществить оценку статуса питания. Статус питания — это объективный критерий состояния организма пациента; его использование при назначении лечения позволит оптимизировать лечебный процесс и в целом сократить сроки выздоровления.

Существующие методы оценки статуса питания можно условно разделить на 4 группы:

- антропометрические (индекс массы тела, толщина кожной складки над трехглавой мышцей плеча, окружность мышц средней трети плеча, расчет тощей массы тела, окружность живота и т. д.);
- лабораторные (уровень сывороточного альбумина, трансферрина, преальбумина, ретинолсвязывающего белка, холинэстеразы, основных электролитов и глюкозы, экскреция с мочой креатинина, мочевины, креатинин-ростовой индекс, азот мочевины в моче и баланс азота и др.);
- иммунологические (общее количество лимфоцитов, кожные тесты гиперчувствительности замедленного типа и др.);
- клинические (состояние кожи и волосяного покрова, наличие отеков, показатель умственной и физической работоспособности, морфофункциональные изменения органов пищеварения, функциональное состояние различных органов и систем) [4].

Центральное место в разнообразных патогенетических и клинических проявлениях мальнутриции, как правило, занимает белково-энергетическая недостаточность. В диагностике белково-энергетической недостаточности выделяют 3 этапа[3].

I. Изучение жалоб и анамнеза пациента — период времени, в течение которого произошло похудание; снизилась ли масса тела внезапно или незаметно для больного; насколько снизилась масса тела; характер и особенности питания пациента до начала похудения; диетические привычки; состояние аппетита до снижения массы тела и в процессе ее снижения; анамнез вредных привычек; предшествующие эпизоды снижения массы тела или невозможности набрать вес на фоне лечения.

II. Физикальное исследование.

На этом этапе проводят антропометрические измерения. Правильная оценка больных с заболеваниями печени с мальнутриций несет свои собственные проблемы, но некоторые из наиболее легко применяемых методов, такие, как антропометрия, могут быть сопоставимы с точностью до более сложных измерительных.

Наиболее распространенными и доступными являются антропометрические методы, к числу которых относятся определение роста, массы тела, измерение окружностей живота. В клинической практике для оценки мальнутриции как наиболее простые и доступные используются следующие показатели: индекс

массы тела (ИМТ), окружность живота (ОЖ). Однако, известно, что ИМТ с успехом применяется для диагностики избыточного веса и ожирения, для сравнения популяционных данных. При этом, не менее хорошо известно, что ИМТ имеет ограничения, в виде существенной проблемы интерпретации величины индекса на индивидуальном уровне, а также у пациентов с различными заболеваниями. Иначе говоря, ИМТ, особенно без окружности талии, не может быть использован для верификации мальнутриции и мальабсорбции в клинической практике[3].

Масса тела является основной мерой накопления жира в организме и мерой пищевого статуса. Однако абсолютные величины массы тела зависят в значительной степени от роста человека и размеров частей тела. Предложен ряд антропометрических показателей для оценки состояния преимущественно соматического пула белков (белков скелетных мышц) и запасов жира. В этом отношении используют индекс массы тела — индекс Кетле (отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах); его широко используют для оценки степени мальнутриции, отражающей изменение состояния питания как в сторону истощения, так и в сторону ожирения:

Индекс Кетле (масса/рост) = масса тела (кг)/квадрат роста (м²);

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{МТ факт (кг)} / \text{Р}^2 \text{ (м}^2\text{)},$$

где МТ факт — фактическая масса тела (кг), Р² — рост (м²).

Таблица 1 — Международная классификация взрослых по истощению, избыточному весу и ожирению в соответствии с ИМТ

Классификация	ИМТ (кг/м ²)	
	основной диапазон	дополнительный диапазон
Истощение	< 18,50	< 18,50
Тяжелое истощение	< 16,00	<16,00
Среднее истощение	16,00–16,99	16,00–16,99
Легкое истощение	17,00–18,49	17,00–18,49
Нормальный вес	18,50–24,99	18,50–22,99
		23,00–24,99
Избыточный вес	≥ 25,00	≥ 25,00
		25,00–27,49
Предварительное ожирение	25,00–29,99	27,50–29,99
		≥ 30,00
Ожирение I класс	30,00–34,99	30,00–32,49
		32,50–34,99
Ожирение II класс	35,00–39,99	35,00–39,99
		35,00–37,49
Ожирение класс III	≥ 40,00	≥ 40,00

Примечание. В таблице отражены данные ВОЗ (1995, 2000, 2004) [12].

Таблица 2 — Классификация индекса массы тела с учетом возраста (А. Л. Костюченко и соавт., 2001; А. С. Ермолов, М. М. Абакумов, 2001; И. Е. Хорошилов, В. М. Луфт, 2000.)

Характеристика состояния питания	Значение ИМТ, кг/м ²	
	18–25 лет	26 лет и старше
Нормальное (эйтрофия)	19,5–22,9	20,0–25,9
Повышенное питание	23,0–27,4	26,0–27,9
Ожирение I степени	27,5–29,9	28,0–30,9
Ожирение II степени	30,0–34,9	31,0–35,9
Ожирение III степени	35,0–39,9	36,0–40,9
Ожирение IV степени	40,0 и больше	41,0 и больше
Пониженное питание	18,5–19,4	19,0–19,9
Гипотрофия I степени	17,0–18,4	17,5–18,9
Гипотрофия II степени	15,0–16,9	15,5–17,4
Гипотрофия III степени	Менее 15,0	Менее 15,5

Снижение ИМТ до 17 кг/м² свидетельствует о значительном, а меньше 16 кг/м² — о предельном истощении. При ИМТ < 18 кг/м² выявляется четкая взаимосвязь с летальностью. Выживание пациента с ИМТ < 10 кг/м² у женщин и < 12 кг/м² у мужчин наблюдается крайне редко. Следует помнить, что нормальное значение ИМТ зависит от пола и возраста человека.

Считается, что мальнутриция при циррозе печени встречается часто, но не диагностируется. Исследователи данной проблемы обращают внимание на наличие трудностей в оценке статуса питания при циррозе печени, обусловленных целым рядом причин, прежде всего, чисто практических: наличие специфических осложнений (асцита, отеков), а также вынужденного лежачего положения, когда не удается использовать наиболее простой метод — оценку ИМТ.

ИМТ может быть интерпретирован неправильно при наличии отеков или при сильно развитой мускулатуре. Поэтому для окончательного установления диагноза ожирения необходимо привлекать другие методы оценки отложения жира, например измерение толщины жировых складок, окружности талии и бедер. Окружностный метод определения процента жира в организме основан на измерении окружности различных частей тела (в см) с последующим расчетом по специальным формулам в зависимости от пола.

Окружность талии должна измеряться с точностью до 0,1 см мерной лентой, размещенной в средней точке между нижней грани-

цей ребер и верхней границей таза. Субъекты должны быть разделены в соответствии с половыми признаками окружности талии на три категории [12].

Окружность талии как индекс абдоминального жира:

«не повышенный»: < 80 см женщины, < 94 см мужчины;

«повышенный»: 80–87,9 см женщины, 94–101,9 см мужчины;

«значительно повышенный»: ≥ 88 см женщины, ≥ 102 см мужчины.

Метод биоэлектрического импеданса. Метод впервые предложен в 1880 г. У. Томсоном, определяет способность организма проводить электрический ток и характеризует общее количество воды в организме. Существует большое количество приборов на основе биоимпедансного метода. Базовая модель массы тела для этого метода — трехкомпонентная: масса тела = жировая масса тела + общая вода организма (внеклеточная часть) + сухая масса безжировой массы тела (клеточная часть). Преимущества метода: относительно невысокая цена, компактность и переносимость соответствующих приборов, простота применения. Отметим, что вообще 3-компонентная модель массы тела оказалась более точной по сравнению с 2-компонентной моделью, особенно при определении % ЖМТ у здоровых и больных взрослых людей и подростков. Однако применение 3-компонентной модели у пациентов со сниженной белковой массой или минеральной массой костей дает неадекватные результаты (таблицы 3–5) [5].

Таблица 3 — Процентное содержание жировой ткани в организме взрослого человека

Возраст, лет	Мужчины			Женщины		
	плохо	удовлетворительно	хорошо	плохо	удовлетворительно	хорошо
15–19	> 22,1 %	12–22 %	< 12 %	> 27,1%	16–26 %	< 16 %
20–29	> 23,1 %	13–23 %	< 13 %	> 28,1%	18–28 %	< 18 %
30–39	> 24,1 %	14–24 %	< 14 %	> 29,1%	19–29 %	< 19 %
40–49	> 25,1 %	15–25 %	< 15 %	> 30,1%	20–30 %	< 20 %
50–59	> 26,1 %	16–26 %	< 16 %	> 31,1%	21–31 %	< 21 %
60–69	> 27,1 %	17–27 %	< 17 %	> 32,1%	22–32 %	< 22 %
70–100	> 28,1 %	18–28%	< 18 %	> 33,1%	23–33 %	< 23 %

Таблица 4 — Процентное содержание воды в организме взрослого человека

Возраст, лет	Мужчины			Женщины		
	плохо	удовлетворительно	хорошо	плохо	удовлетворительно	хорошо
15–100	< 50 %	50–65 %	>65 %	<45 %	45–60 %	>60 %

Таблица 5 — Процентное содержание мышечной ткани в организме взрослого человека

Возраст, лет	Мужчины			Женщины		
	плохо	удовлетворительно	хорошо	плохо	удовлетворительно	хорошо
15–19	< 43 %	43–56 %	> 56 %	< 35 %	35–41 %	> 41 %
20–29	< 42 %	42–54 %	> 54 %	< 34 %	34–39 %	> 39 %
30–39	< 41 %	41–52 %	> 52 %	< 33 %	33–38 %	> 38 %
40–49	< 40 %	40–50 %	> 50 %	< 31 %	31–36 %	> 36 %
50–59	< 39 %	39–48 %	> 48 %	< 29 %	29–34 %	> 34 %
60–69	< 38 %	38–47 %	> 47 %	< 28 %	28–33 %	> 33 %
70–100	< 37 %	37–46 %	> 46 %	< 27 %	27–32 %	> 32 %

III. Клиническая оценка состояния питания пациента. На этом этапе определяют класс нарушения питания. Безусловно, кроме антропометрии и физикальных данных, необходимо лабораторно-инструментальное обследование. Простейшие лабораторные тесты, помогающие оценить степень недостаточности питания, представлены в таблице 6. В эту таблицу включены параметры, характеризующие неспецифическую резистентность организма, так как белковая недостаточность является одним из ведущих факторов риска в снижении резистентности организма к инфекциям [14].

В таблице 6 упоминаются также показатель адекватности белкового питания (ПАБП) и креатининово-ростовой индекс (КРИ). Эти показатели рассчитывают по формуле:

ПАБП = Азот мочевины (г) / Общий азот мочи (г) × 100 %.

Величина ПАБП 85–90 % соответствует адекватному белковому питанию. При белково-энергетической недостаточности ПАБП снижается [14]:

Оценка баланса азота используется для установления необходимого для организма количества белка и (или) калорий.

Азот поступления пересчитывают из расчета его содержания в белке пищи, доля которого составляет около 0,15 (или 15 %), поэтому коэффициент пересчета равен 6,25. Азот потерь состоит из азота, выделяемого с мочой, через кожу и стул. Потери азота через кожу и стул составляют 4 г в день (по 2 г соответственно). Азот мочи состоит преимущественно (80–90 %) из азота мочевины и других азотистых продуктов (мочевой кислоты, аммиака, креатинина и других малых компонентов). Определение уровня общего азота в суточной моче предпочтительнее по сравнению с исследованием азота мочевины, особенно при увеличении потерь немочевинного азота — во

время ожогов, при обезвоживании [5]. Общий азот мочи рассчитывается по формуле:

Мочевина мочи (г) × 0,466 × 1,25.

Положительный баланс азота указывает на развитие анаболических процессов в тощей ткани тела и адекватность потребления белка и энергии, что и является целью коррекции питания. Для увеличения массы тела необходим положительный баланс азота не менее 4–6 г в сутки.

Концентрация креатинина отражает не только адекватность функции почек, но и состояние мышечной массы. Креатинин ежедневно продуцируется в мышечной ткани с постоянной скоростью: 1 г креатинина мочи соответствует 18–20 г скелетных мышц [10]. В случае физических нагрузок она выше, а у истощенных пациентов — ниже. Количество креатинина, выделенного за 24 часа, используется для расчета индекса креатинина по росту (ИКР):

ИКР % = ФЭК(мг/сут) / ИЭК(мг/сут) × 100 %,

где ФЭК — фактическая экскреция креатинина; ИЭК — идеальная экскреция креатинина.

Идеальная экскреция креатинина с суточной мочой составляет 23 мг/кг для мужчин и 18 мг/кг для женщин [7].

Полученное значение ИКР (%) может использоваться для характеристики степени истощения мышечной массы. Дефицит в 5–15 % классифицируется как легкое истощение, в 15–30 % — как среднее, более 30 % — как тяжелое.

Лабораторные критерии оценки мальнутриции

Предложено множество лабораторных критериев оценки статуса питания, однако в клинической практике обычно используется определение содержания альбумина, преальбумина, трансферрина и лимфоцитов крови, уровень снижения которых градируется по степени мальнутриции (таблица 6) [4].

Таблица 6 — Лабораторные критерии оценки мальнотриции

Лабораторные показатели	Норма	Степень мальнотриции		
		легкая	средняя	тяжелая
Альбумин, г/л	< 35	30–35	25–30	< 25
Преальбумин, г/л	0,18–0,24	0,16–0,18	0,14–0,16	< 0,14
Трансферрин, г/л	2,0–2,5	1,7–2,0	1,4–1,7	< 1,4
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,6–4,0	1,2–1,6	0,8–1,2	< 0,8
ПАБП, %	90–85	85–80	80–70	< 70
КРИ, %	100–90	90–80	80–70	< 70

Альбумин имеет следующие характеристики:

- период полураспада 18–20 суток;
- является слабым показателем быстрого изменения общего количества альбуминов и белков в целом;
- концентрация может изменяться независимо от характера питания;
- к увеличению уровня альбумина могут приводить: инфузия препаратов, содержащих альбумин, дегидратация, почечная недостаточность, применение анаболических гормонов;
- уменьшение концентрации альбумина могут вызывать беременность, отеки, печеночная недостаточность, онкологические заболевания, тяжелые инфекции, травмы, операции.

Хотя альбумин как маркер нутритивного статуса имеет ряд ограничений, тем не менее показано, что низкий его уровень коррелирует с увеличением заболеваемости и смертности, в частности, исходами хирургических операций; поэтому альбумин остается главным лабораторным тестом для оценки статуса питания [4].

Преальбумин характеризуется следующими особенностями [15]:

- период полураспада 1 сутки;
- более чувствительный показатель оценки быстрых изменений в питании по сравнению с альбумином, однако, также может варьировать независимо от характера питания;
- уровень преальбумина повышается при почечной недостаточности;
- содержание преальбумина снижается при печеночной недостаточности;
- используется преимущественно при оценке общего белкового статуса организма.

Трансферрин имеет следующие свойства [15]:

- период полураспада 7 суток;
- наблюдается тесная связь между концентрацией трансферрина в сыворотке крови и состоянием питания;
- содержание трансферрина может повышаться при железодефицитной анемии, воспалительных процессах (как белок острой фазы), беременности и применении оральных контрацептивов;
- может снижаться при почечной и печеночной недостаточности при адекватном общем уровне белка.

Общее количество лимфоцитов может понижаться независимо от характера питания в результате химио-, лучевой терапии, приема глюкокортикостероидов и на фоне вирусных инфекций.

Следствием белково-энергетической недостаточности, как правило, является анемия различной степени выраженности. Однако, так как в развитии анемии могут играть роль многочисленные факторы (уровень сывороточного железа, кровотечения, дефицит витамина В₁₂ и т. д.), то как критерий мальнотриции уровень гемоглобина в крови практически не используют.

Функциональные тесты

Применительно к пациентам с мальнотрицией следует обязательно упомянуть необходимость оценки сакропении, т. е. проведение оценки кистевой силы сжатия. Ручная динамометрия измеряет произвольную силу сжатия кисти руки и хорошо отражает нутриционный статус, предсказывая результат хирургического вмешательства. Она является полезным методом в арсенале врачебного осмотра, отражающим ранние измерения в мышечной функции как при голодании и возобновленном кормлении, так и в случае изменений, появляющихся после восстановления мышечной массы [1].

Заключение

Синдром мальнотриции широко распространен в современной гастроэнтерологической практике. Он имеет важное значение, так как ухудшает прогноз при целом ряде заболеваний желудочно-кишечного тракта. Диагностика синдрома затруднена из-за широкого спектра клинических, биохимических признаков и симптомов, которыми он проявляется, а также отсутствия адекватных алгоритмов диагностики. Таким образом, разработка универсального инструмента, позволяющего своевременно выявлять мальнотрицию у пациентов, страдающих хроническими диффузными заболеваниями печени, является актуальной для клиники, так как позволит улучшить результаты лечения и снизить риск смерти пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Основы клинического питания: матер. лекций для курсов Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания / под ред. Л. Сobotка; пер. с англ. — 2-е изд. — Петрозаводск: «ИнтелТек», 2003. — 416с.

2. Батюнина, Н. Ф. Профилактика и лечение хронических расстройств питания у детей / Н. Ф. Батюнина, Л. Г. Кузьменко, Н. А. Тюрин. — М.: Изд. универ. дружбы народов, 1989. — С. 651–657.
3. Губерниц, Н. Б. Трофическая недостаточность при заболеваниях поджелудочной железы: клиника и диагностика / Н. Б. Губерниц // Современная гастроэнтерология. — 2008. — № 1 (39). — С. 16–28.
4. Адаменко, Е. И. Оценка статуса питания у больных циррозом печени / Е. И. Адаменко // Рецепт. — 2005. — № 1. — С. 51–55.
5. Актуальные вопросы амбулаторной практики: матер. I съезда врачей амбулаторной практики Республики Беларусь. Минск. 27–28 нояб. 2008 г. Минск; Мин. здр. РБ, БелМАПО, Бел. гос. мед. ун-т; под ред. В. И. Жарко [и др.]. — Мн., 2008. — 225 с.
6. Chandra, R. K. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future / R. K. Chandra // Am. J. Clin. Nutr. — 1991. — Vol. 53, № 5. — P. 1087–1101.
7. Black, R. E. Malnutrition is a determining factor in diarrheal duration, but not incidence, among young children in longitudinal study in rural Bangladesh / R. E. Black, K. H. Brown, S. Becker // Am. J. Clin. Nutr. — 1984. — Vol. 37. — P. 87.
8. Systemic cytokine response after major surgery / R. J. Baigrie [et al.] // Br. J. Surg. — 1992. — Vol. 79. — P. 757–760.
9. Mullen, F. L. Implications of malnutrition in surgical patients / F. L. Mullen, M. Dooden, P. Frank // Arch. Surg. — 1995. — Vol. 130, № 2. — P. 148–156.
10. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults / R. J. Stratton [et al.] // Br. J. Nutr. — 2004. — P. 92, 799–808.
11. Malnutrition affects quality of life in gastroenterology patients / K. Norman [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, № 21. — P. 3380–3385.
12. World Health Organization. In: Report of a WHO consultation on Obesity WHO Technical Report Series No 894. WHO: Geneva; 1998. Obesity preventing and managing the global epidemic.
13. Nompleggi, D. J. Nutritional supplementation in chronic liver disease: an analytical review / D. J. Nompleggi, H. L. Bonkovsky // Hepatology. — 1994. — Vol. 192. — P. 518–533.
14. Serum proteins and outcome in surgical patients / M. Borass [et al.] // JPEN. — 1982. — № 1(6). — P. 585–590.
15. Ryan, J. A. Jr. Intra jejunal feeding development and current status / J. A. Jr. Ryan // JPEN. — 1984. — Vol. 8. — P. 523–528.

Поступила 24.04.2009

УДК 615.9 (035):616.89-008 (021)

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПОРАЖЕНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, ВЫЗВАННЫХ ВЕЩЕСТВАМИ РАЗЪЕДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

И. И. Конахович¹, М. М. Сачек¹, А. Б. Дыбаль²

¹Витебский государственный медицинский университет

²Витебская областная клиническая больница

Целью исследования было оценить затраты и эффективность антисекреторной терапии при острых отравлениях веществами разъедающего действия (ООВРД). Исследуемую группу составили 60 пациентов с эрозивно-язвенным поражением желудочно-кишечного тракта, получавшие фамотидин или омепразол. Эффективность антисекреторной фармакотерапии при эрозивно-язвенных поражениях пищевода и желудка зависит от лекарственных средств: заживление эрозий и язв пищевода и желудка на $20 \pm 0,6$ сутки: омепразол — эпителизация у всех пациентов, фамотидин — у 87,5 и 93,8 % пациентов соответственно ($p < 0,05$). Затраты на единицу эффективности при включении в схему лечения омепразола меньше, чем при применении фамотидина. Омепразол способствует экономии финансовых средств за счет сокращения сроков эпителизации эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: острые отравления веществами разъедающего действия, эпителизация, анализ «затраты-эффективность».

CLINIKO-ECONOMIC ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF THE TOP DEPARTMENTS DEFEATS OF THE GASTROENTERIC PATH CAUSED BY SUBSTANCES OF CORRODING ACTION

I. I. Konahovich¹, M. M. Sachek¹, A. B. Dybal²

¹Vitebsk State Medical University

²Vitebsk Regional Clinical Hospital

The purpose was estimate expenses and efficiency antisecretory therapies at acute poisoning with corrosive substances (APCS). The investigated group was made by 60 patients with APCS. Groups of patients with erosion and ulcer defeat of a gastroenteric path receiving Famotidini or Omeprasole have been allocated. Efficiency antisecretory pharmacotherapy at erosion and ulcer defeats of a gullet and a gastric depends on medical products: on $20 \pm 0,6$ days: Omeprasole — regeneration at all patients, Famotidini — at 87,4 and 93,7 % of patients accordingly ($p < 0,05$). At inclusion in the treatment scheme Omeprasole it is less than expense for efficiency unit, than at application Famotidini. Omeprasole promotes economy of financial assets at the expense of reduction of terms regeneration the erosion and ulcer defeats of the top departments of a gastroenteric path.

Key words: acute poisoning with corrosive substances, epithelisation, the analysis «expense-efficiency».

Введение

Острые отравления веществами разъедающего действия (ООВРД) представляют серьезную медико-социальную проблему и являются одними из наиболее частых бытовых отравлений [1]. ООВРД вызывают развитие ожоговой болезни химической этиологии вследствие прижигающего действия веществ на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, что в 3,2–22,6 % случаев сопровождается кровотечением [2, 3]. При повреждениях желудка, вызванных ООВРД, развивается глубокая ишемия слизистой оболочки желудка, нарушается кислотопродуцирующая функция, характеризующаяся в большинстве случаев гиперацидностью [4]. Благодаря исследованиям, проведенным в начале 90-х гг. прошлого века в соответствии с принципами медицины, основанной на доказательствах, было установлено, что эффективное и быстрое заживление поврежденных (эрозий и язв) пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки зависит от уровня интрагастрального pH и продолжительности его сохранения (pH должно быть $> 3,0$ и сохраняться на протяжении 16–18 часов [5]. В соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь «Протоколами диагностики и лечения больных с острыми экзогенными отравлениями в палатах интенсивной терапии и реанимации ЦРБ, городских, областных больницах и в центрах по лечению острых отравлений», для проведения антисекреторной терапии рекомендуется применение блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов [6]. Вместе с тем, известно, что ингибиторы протонной помпы (ИПП) оказывают более выраженный и продолжительный эффект в отношении снижения желудочной кислотности, более выраженное, по сравнению с H_2 -блокаторами, положительное влияние на морфофункциональное состояние пораженной слизистой оболочки желудка (СОЖ) в отношении темпа репарации, снижают частоту рецидивов гастродуоденальных кровотечений [5, 7, 8]. На современном этапе особенно актуальным вопросом в лечении ООВРД является профилактика кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Известно, что экономические затраты на лечение язвенных кровотечений значительно превышают показатели лечения неосложненных форм заболевания [9]. В связи с этим, применение ИПП у пациентов с поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, вызванных веществами разъедающего действия, улучшает прогноз заболевания. В настоящее время особую значимость в развитии системы здравоохранения Республики Беларусь имеет как оптимизация фармакотерапии различных заболеваний, так и рациональное распределение материальных затрат на лекарственные средства (ЛС).

Цель исследования

Оценить затраты и эффективность антисекреторной терапии при ООВРД.

Материал и метод

Исследуемую группу составили 60 пациентов обоего пола, получавших лечение по поводу ООВРД в отделении острых отравлений УЗ «Витебская областная клиническая больница» в период с сентября 2005 г. по март 2009 г. Средний возраст больных составил $45 \pm 2,0$ года (от 15 до 89 лет). Исключение составляли пациенты, которые были выписаны из отделения по настоянию.

Для изучения данных реальной практики использовался метод анализа медицинских карт стационарных больных. Фиксировались все применяемые ЛС и сроки их назначения. При анализе эффективности фармакотерапии ООВРД ИПП и блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов (использовались парентеральные и пероральные формы омепразола и фамотидина) учитывались степень поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта веществами разъедающего действия, которая устанавливалась по данным фиброгастродуоденоскопии (исследование проводилось при поступлении на $2 \pm 0,8$ сутки и затем с периодичностью в $10 \pm 0,4$ суток), результаты кодировались цифрами: 0 — отсутствие поражения, 1 — эритематозное поражение слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (гиперемия, отек), 2 — эрозии, 3 — язвы верхних отделов желудочно-кишечного тракта [10]. Статистическая обработка проводилась в программе «Statistica» 6,0 с использованием U-критерия Манна-Уитни: различия сравниваемых показателей расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Пациенты с эрозиями и язвами пищевода и желудка были разделены на группы в зависимости от уровня поражения желудочно-кишечного тракта: больные только с поражением пищевода ($n = 33$ человек), только с поражением желудка ($n = 13$ человек), с поражением пищевода и желудка ($n = 14$ человек). В каждой из групп были выделены пациенты, получавшие фамотидин (группа 1, $n = 35$ больных) или омепразол (группа 2, $n = 25$ больных). Различий в группах пациентов, по результатам эндоскопического исследования, до начала антисекреторной терапии не установлено ($p = 0,6$ в обеих группах) (таблица 1).

Лекарственные средства назначались парентерально (внутривенно) при отсутствии возможности приема лекарственного средства внутрь (бессознательное состояние, нарушение глотания) и перорально при сохраненном глотании. Критериями перехода с парентерального введения антисекреторных средств на пероральный прием являлись стабилизация общего состояния больного и восстановление глотания. Антисекреторная терапия проводилась больным

вплоть до выписки из стационара. При эрозивно-язвенном поражении верхних отделов желудочно-кишечного тракта критериями эффективно-

сти фармакотерапии являлись результаты эндоскопического исследования: полное заживление эрозий и язв пищевода и желудка.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика пациентов с эрозиями и язвами верхних отделов желудочно-кишечного тракта, вызванными веществами разъедающего действия, до лечения

Отдел ЖКТ	Макроскопические черты внутренней поверхности отдела пищеварительного тракта	Результаты эндоскопии		<i>p</i>
		Группа 1 (<i>n</i> = 27), %	Группа 2 (<i>n</i> = 23), %	
Пищевод (<i>n</i> = 50)	Гиперемия, отек	3,7	0	0,6
	Эрозии	81,5	82,6	
	Язвы	14,8	17,4	
Желудок (<i>n</i> = 37)		Группа 1 (<i>n</i> = 21), %	Группа 2 (<i>n</i> = 16), %	0,6
	Гиперемия, отек	19,0	12,5	
	Эрозии	62,0	62,5	
	Язвы	19,0	25,0	

Примечание. Группа 1 — пациенты, которым в последующем назначался фамотидин; группа 2 — пациенты, которым в последующем назначался омепразол; *p* — статистическая значимость различий между группами.

Экономическая составляющая антисекреторной терапии оценивалась по показателю соотношения «затраты-эффективность», который рассчитывался по формуле 1 [11]:

$$CER = DC + IC / Ef, \quad (1)$$

где CER (cost-effectiveness ratio) — соотношение «затраты-эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC — прямые затраты (показатель затрат на лекарственные средства в белорусских рублях); IC — не прямые затраты (при проведении анализа не учитывались); Ef — эффективность применения медицинской технологии (удельный вес пациентов, у которых при контрольной эндоскопии произошло заживление эрозий и язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта).

Учитывая, что и фамотидин, и омепразол способствуют эпителизации эрозий и язв нами использован также анализ «минимизации затрат». Расчет «минимизации затрат» производился по формуле 2 [11]:

$$CMR = DC_1 - DC_2, \quad (2)$$

где CMR — показатель разницы затрат; DC₁ — прямые затраты при применении 1-й технологии (фамотидин): показатель затрат на лекарственные средства и затраты на пребывание больных в стационаре (стоимость койко-дня); DC₂ — прямые затраты при применении 2-й технологии в расчете на одного больного (омепразол): показатель затрат на лекарственные средства и затраты на пребывание больных в стационаре (стоимость койко-дня).

При проведении клинико-экономического анализа всегда есть достаточно большая неопределенность в расчете показателей эффективности, показателей стоимости ЛС. Для анализа чувствительности нами выбран показатель прямых затрат на антисекреторные лекарственные средства. В

качестве цен на ЛС при проведении анализа использованы средние цены, рассчитанные по данным прайс-листа ЗАО «Фармсервис» по состоянию на 02.04.2009 г. [12]. Средняя стоимость 1 суток лечения внутривенным омепразолом по 40 мг 1 раз в сутки составила 10434 ± 0 бел. рубля, пероральным омепразолом по 20 мг 2 раза в сутки — 419 ± 63,4 бел. рубля (минимальная стоимость суток лечения ЛС в указанной дозе составляет 205,8 бел. рублей, максимальная — 1166,4), внутривенным фамотидином по 20 мг 2 раза в сутки составляет 6122 ± 0 бел. рубля, пероральным фамотидином по 20 мг 2 раза в сутки — 251 ± 86,6 бел. рубля (минимальная стоимость суток лечения ЛС в указанной дозе составляет 138,0 бел. рублей, максимальная — 940,6). Для расчета затрат использовалась средняя стоимость 1 койко-дня пребывания больного в стационаре по данным планово-экономического отдела УЗ «Витебская областная клиническая больница», составившая 45540 бел. рублей (по состоянию на 01.01.2009). Другие компоненты затрат при использовании различных стратегий антисекреторной терапии были приняты равными и при проведении анализа не учитывались.

Результаты и обсуждение

При сравнении результатов эндоскопии пищевода и желудка у пациентов на 10 ± 0,4 сутки, было выявлено, что использование омепразола при эрозиях и язвах, вызванных веществами разъедающего действия, приводило к эпителизации эрозий и язв в большем проценте случаев: эрозии и язвы пищевода к 10 ± 0,4 суткам заживали у 59,1 % пациентов, желудка — у 68,8 % пациентов, в сравнении с применением фамотидина, где к этому сроку эрозии и язвы пищевода эпителизовались у 40,7 % пациентов (*p* = 0,3), желудка — у 47,6 % пациентов (*p* = 0,09) (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты эндоскопии пациентов с эрозиями, язвами пищевода и желудка на $10 \pm 0,4$ сутки в зависимости от антисекреторной терапии

Отдел желудочно-кишечного тракта	Макроскопические черты внутренней поверхности отдела желудочно-кишечного тракта	Результаты эндоскопии		<i>p</i>
		группа 1 (n = 27), %	группа 2 (n = 23), %	
Пищевод	Норма	25,9	31,8	0,3
	Гиперемия, отек	14,8	27,3	
	Эрозии	51,9	40,9	
	Язвы	7,4	0	
Желудок	Норма	9,5	25,0	0,09**
	Гиперемия, отек	38,1	43,8	
	Эрозии	19,1	31,2	
	Язвы	33,3	0	

Примечание. Группа 1 — пациенты, которым назначался фамотидин; группа 2 — пациенты, которым назначался омепразол; *p* — статистическая значимость различий между группами, ** статистическая значимость приближается к критической (0,05).

Более высокая эффективность омепразола в отношении регенераторных процессов в слизистой оболочке пищевода и желудка отражалась на объеме финансовых средств, затраченных на лечение (таблица 3). Так, использование омепразола при эрозивно-язвенных поражениях пищевода и желудка, вызванных веществами разъедающего действия, являлось фармакоэкономически предпочтительной стратегией: за-

траты, приходящиеся на 1 % заживших эрозий и язв пищевода, в итоге, меньше ($CER_{\text{пищевод}} = 433,1$ бел. руб.), чем затраты на единицу эффективности при использовании фамотидина ($CER_{\text{пищевод}} = 880,2$ бел.руб.), а также затраты на 1 % заживших эрозий и язв желудка, меньше ($CER_{\text{желудок}} = 392,3$ бел.руб.), чем затраты на единицу эффективности при использовании фамотидина ($CER_{\text{желудок}} = 843,7$ бел. руб.).

Таблица 3 — Анализ «затраты-эффективность» антисекреторной фармакотерапии при эрозиях, язвах пищевода и желудка при контроле на $10 \pm 0,4$ сутки

Показатель	Группы пациентов	
	группа 1 (n = 27)	группа 2 (n = 23)
Эрозии и язвы пищевода		
Средняя стоимость курса, бел. р.	35823,4	26375,4
Эффективность (% пациентов с положительным эффектом)	40,7	60,9
$CER_{\text{пищевод}}$	880,2	433,1
Эрозии и язвы желудка		
Средняя стоимость курса, бел.р.	40159,1	27032,9
Эффективность (% пациентов с положительным эффектом)	47,6	68,8
$CER_{\text{желудок}}$	843,7	392,3

Примечание. Группа 1 — пациенты, которым назначался фамотидин; группа 2 — пациенты, которым назначался омепразол

Омепразол продемонстрировал более высокую эффективность, в сравнении с фамотидином: на 20-е сутки регенерация эрозий, язв пищевода и желудка на фоне применения омепразола наблюдалась во всех случаях, в то время как при включении в схему лечения фамотидина эрозии и язвы пищевода эпителизировались в 87,5 % случаев ($p = 0,01$), желудка — у 93,8 % больных ($p = 0,003$) (таблица 4).

Одновременно с этим использование омепразола при эрозивно-язвенных поражениях пищевода и желудка являлось фармакоэкономиче-

ски предпочтительным ($CER_{\text{пищевод}} = 527,4$ бел. р., $CER_{\text{желудок}} = 494,3$ бел. р.), в сравнении с фамотидином ($CER_{\text{пищевод}} = 583,9$ бел. р., $CER_{\text{желудок}} = 696,0$ бел. р.) (таблица 5).

При сравнении продолжительности эпителизации эрозий и язв пищевода и желудка, в зависимости от проводимой антисекреторной терапии, было установлено, что включение в схемы лечения омепразола приводило к более быстрому восстановлению поврежденной слизистой оболочки ($p = 0,07$, $p = 0,01$ соответственно) (таблица 6).

Таблица 4 — Результаты эндоскопии пациентов с эрозиями, язвами пищевода и желудка на $20 \pm 0,6$ сутки в зависимости от антисекреторной терапии

Отдел желудочно-кишечного тракта	Макроскопические черты внутренней поверхности отдела желудочно-кишечного тракта	Результаты эндоскопии		<i>p</i>
		группа 1 (n = 16), %	группа 2 (n = 10), %	
Пищевод	Норма	56,2	90,0	0,01*
	Гиперемия, отек	31,2	10,0	
	Эрозии	6,3	0	
	Язвы	6,3	0	
Желудок	Норма	25,0	40,0	0,003*
	Гиперемия, отек	68,7	60,0	
	Эрозии	0	0	
	Язвы	6,3	0	

Примечание. Группа 1 — пациенты, которым назначался фамотидин; группа 2 — пациенты, которым омепразол; *p* — статистическая значимость различий между группами; * различия статистически значимы.

Таблица 5 — Анализ «затраты-эффективность» антисекреторной фармакотерапии при эрозиях, язвах пищевода и желудка при контроле на $20 \pm 0,6$ сутки

Показатель	Группы пациентов	
	группа 1 (n = 16)	группа 2 (n = 10)
Эрозии и язвы пищевода		
Средняя стоимость курса, бел. р.	51087,6	52742
Эффективность (% пациентов с положительным эффектом)	87,5	100
CER _{пищевод}	583,9	527,4
Эрозии и язвы желудка		
Средняя стоимость курса, бел. р.	65285,0	49429,2
Эффективность (% пациентов с положительным эффектом)	93,8	100
CER _{желудок}	696,0	494,3

Примечание. Группа 1 — пациенты, которым назначался фамотидин; группа 2 — пациенты, которым назначался омепразол

Таблица 6 — Сроки эпителизации эрозий и язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ООВРД в зависимости от антисекреторной терапии по результатам эндоскопии (медиана, верхний квартиль, нижний квартиль)

Отдел ЖКТ	Сутки заживления эрозий и язв		<i>p</i>
	Группа 1 (n = 27)	Группа 2 (n = 23)	
Пищевод	12,0 (10,0; 18,0)	10,0 (8,0; 13,0)	0,07**
	Группа 1 (n = 21)	Группа 2 (n = 16)	
Желудок	14,0 (11,0; 15,0)	8,0 (6,0; 9,5)	0,01*

Примечание. Группа 1 — пациенты, которым фамотидин; группа 2 — пациенты, которым назначался омепразол; *p* — статистическая значимость различий между группами; * различия статистически значимы ($p < 0,05$); ** статистическая значимость различий приближается к критической.

Проведенный анализ чувствительности показал, что колебания стоимости лекарственных средств (таблица 7) изменяют результаты (CER),

но, несмотря на это, использование омепразола при эрозивно-язвенных поражениях пищевода и желудка остается менее затратным.

Таблица 7 — Анализ чувствительности антисекреторной фармакотерапии при эрозиях и язвах пищевода

Показатель	Группы пациентов	
	группа 1 (n = 16)	группа 2 (n = 10)
Эрозии и язвы пищевода		
Средняя стоимость курса, бел. руб.	50660,8	53274,6
Эффективность (% пациентов с положительным эффектом)	87,5	100
CER _{пищевод}	579,0	532,7
Эрозии и язвы желудка		
Средняя стоимость курса, бел. руб.	64938,6	46801,2
Эффективность (% пациентов с положительным эффектом)	93,8	100
CER _{желудок}	692,3	468,0

Примечание. Группа 1 — пациенты, которым назначался фамотидин; группа 2 — пациенты, которым назначался омепразол

Учитывая, что оба лекарственных средства (фамотидин и омепразол) привели в итоге к заживлению эрозий нами проведен анализ «минимизации затрат».

Расчет показателя разницы затрат для пациентов с эрозиями и язвами пищевода (CER_{пищевод}), получавших фамотидин (DC₁) или омепразол (DC₂):

$$CER_{\text{пищевод}} = DC_1 - DC_2 = 462550,1 \text{ бел. р.} - 333275,4 \text{ бел. р.} = 129274,7 \text{ бел. р.}$$

Расчет показателя разницы затрат для пациентов с эрозиями и язвами желудка (CER_{желудок}), получавших фамотидин (DC₁) или омепразол (DC₂):

$$CER_{\text{желудок}} = DC_1 - DC_2 = 340097,2 \text{ бел. р.} - 209192,9 \text{ бел. р.} = 130904,3 \text{ бел. р.}$$

Таким образом, экономия финансовых средств при лечении эрозивно-язвенного поражения пищевода и желудка омепразолом составляет 129274,7 бел. р. и 130904,3 бел. р. соответственно (в расчете на одного пациента), что свидетельствует о фармакоэкономической предпочтительности данной стратегии, в сравнении с применением фамотидина.

Заключение

1. Эффективность антисекреторной фармакотерапии при эрозивно-язвенных поражениях пищевода и желудка веществами разъедающего действия определяется лекарственным средством: на $10 \pm 0,4$ сутки на фоне применения омепразола заживление эрозий и язв пищевода и желудка наблюдается у 60,9 % и 68,8 % пациентов соответственно, в сравнении с использованием фамотидина, при котором заживление отмечается у 40,7 и 47,6 % пациентов ($p = 0,3$, $p = 0,09$ соответственно); на $20 \pm 0,6$ сутки омепразола ведет к 100 % регенерации эрозивно-язвенных поражений пищевода и желудка у всех пациентов, в сравнении с фамотидином, при использовании которого эпителизация эрозий и язв пищевода наблюдается в 87,5 % случаев, а желудка — в 93,8 % ($p = 0,01$, $p = 0,003$ соответственно).

2. Затраты на единицу эффективности при включении в схему лечения омепразола меньше (на $10 \pm 0,4$ сутки: CER_{пищевод} = 433,1 бел. р.; CER_{желудок} = 392,3 бел. р.; на $20 \pm 0,6$ сутки: CER_{пищевод} = 527,4 бел. р.; CER_{желудок} = 494,3 бел. р.), чем при применении фамотидина (CER_{пищевод} = 880,2 бел. р.; CER_{желудок} = 843,7 бел. р.; на $20 \pm 0,6$ сутки: CER_{пищевод} = 583,9 бел. р.; CER_{желудок} = 696,0 бел. р.), что демонстрирует оптимальную экономическую и клиническую эффективность омепразола. Колебания стоимости лекарственных средств изменяют результаты (CER), однако, несмотря на это использование омепразола при эрозивно-язвенных поражениях пищевода и желудка остается предпочтительным, в сравнении с применением фамотидина.

3. Использование омепразола способствует экономии финансовых средств за счет сокращения сроков эпителизации эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, вызванных веществами разъедающего действия: регенерация эрозивно-язвенных поражений пищевода и желудка при включении в схему лечения омепразола наблюдается на 10,0 (8,0; 13,0) ($p = 0,07$) и 8,0 (6,0; 9,5) сутки ($p = 0,01$) соответственно, в сравнении с фамотидином, при котором заживление отмечается на 12,0 (10,0; 18,0) и 14,0 (11,0; 15,0) соответственно.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Борис, А. И. Ожоги и отравления кислотами и щелочами / А. И. Борис // Здравоохран. Беларуси. — 1994. — № 8 — С. 54.
2. Лужников, Е. А. Острые отравления: рук-во для врачей / Е. А. Лужников, Л. Г. Костомарова. — М.: Медицина, 2000. — 308 с.
3. Massive Upper Gastrointestinal Bleeding after Acid-corrosive Injury / Y.-L. Tseng [et al.] // World J. Surg. — 2004. — № 28. — P. 50–54.
4. Состояние кислотообразующей функции желудка у больных с отравлениями прижигающими жидкостями / Е. А. Песня-Просолова [и др.] // Тез. VI съезда науч. общества гастроэнтерологов России. 1–3 фев. 2006 г. — М., 2006. — 290 с.
5. Wolfe, R. P. Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome / R. P. Wolfe, G. Sachs // Gastroenterology. — 2000. — № 118. — P. 9–31.

6. Протоколы обследования и лечения больных с острыми экзогенными отравлениями в палатах интенсивной терапии и реанимации ЦРБ, городских, областных больницах и в центрах по лечению отравлений: утв. Приказом Министерства Здравоохранения Республики Беларусь 12.08.2004, № 200.

7. Пиманов, С. И. Ингибиторы протонной помпы в лечении язвенных кровотечений: обзор метаанализов / С. И. Пиманов // Справочник поликлинического врача. — 2007. — № 13. — С. 51–56.

8. Effect of Programmed Endoscopic Followup Examinations on the Rebleeding Rate of Gastric or Duodenal Peptic Ulcers Treated by Infection Therapy: A Prospective Randomized Controlled Trial / H. Messmann [et al.] // Endoscopy. — 1998. — Vol. 7, № 30. — P. 583–589.

9. Щербаков, П. Л. Использование инъекционных форм кислотоподавляющих препаратов в гастроэнтерологии / П. Л. Щербаков, О. М. Михеева, О. С. Васнев // Лечащий врач. — 2008. — № 6. — С. 27–30.

10. Дельво, М. Минимальная стандартная терминология 2.0h / М. Дельво, Л. Корман, Е. Федоров // [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.endoscopy.ru/doctor/mst.html>. — Дата доступа: 19.05.2009.

11. Клинико-экономический анализ / П. А. Воробьев [и др.]; под общ. ред. П. А. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2008. — 778 с.

12. Тематический выпуск для фармацевтов, провизоров и руководителей медицинских учреждений № 302 / Эксперс-информация и анализ рынка. — 2009. — № 7. — 52 с.

Поступила 02.06.2009

УДК 616.12–008.3–073.96: 616.126.422–053.2

МОДИФИКАЦИЯ НАГРУЗОЧНОЙ ПРОБЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ДЕТЕЙ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Н. А. Скуратова, А. Г. Ижаковская, В. М. Слепакова, Н. Л. Бильская

Гомельская областная детская клиническая больница

В статье представлены результаты исследования 20 детей, обследовавшихся в кардиоревматологическом отделении по поводу пролапса митрального клапана. Пациентам проводилась нагрузочная проба в виде теста 6-минутной ходьбы при проведении стресс-эхокардиографии. Установлено, что тест 6-минутной ходьбы может использоваться в качестве нагрузочной пробы у детей с пролапсом митрального клапана с целью оценки динамики пролабирования и регургитации в условиях физической нагрузки. Данный метод позволяет индивидуализировать физические нагрузки в амбулаторных условиях и определять дальнейшую тактику ведения пациентов с пролапсом митрального клапана.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, тест 6-минутной ходьбы, стресс-эхокардиография.

6-MINUTE WALKING TEST AS LOADING ASSAY AT STRESS-ECHOCARDIOGRAPHY CARRYING OUT AMONG CHILDREN WITH PROLAPSE OF MITRAL VALVE

N. A. Skuratova, A. G. Izhakovskaja, V. M. Slepakova, N. L. Bilskaia

Gomel Regional Children's Hospital

In the article findings of investigation of 20 children surveyed in cardiological department apropos prolapse of mitral valve are presented. To patients loading assay in the form of the 6-minute walking test was spent at stress-echocardiography carrying out. It is established, that the 6-minute walking test can be used as loading assay at children with prolapse of mitral valve for the purpose of dynamics assessment prolapse and regurgitations in the conditions of an exercise stress. The given method allows to individualise exercise stresses in out-patient conditions and to define further tactics of conducting patients with prolapse of mitral valve.

Key words: prolapse of mitral valve, 6-minute walking test, stress-echocardiography.

Введение

Пролапс митрального клапана (ПМК) — это симптомокомплекс, в основе которого лежат структурно-функциональные нарушения митрального клапана сердца, приводящие к прогибанию створок клапана в полость левого предсердия в момент систолы левого желудочка. Наиболее характерными аускультативными проявлениями феномена ПМК является наличие систолических щелчков в сочетании с систолическим шумом или без него. Значительная распространенность этого синдрома у детей и взрослых привлекает внимание ученых и в настоящее время. Нередко выявляются феноме-

ны пролабирования одновременно нескольких клапанов, чаще митрального и трикуспидального. Это ведет к серьезным гемодинамическим нарушениям в сердце и подтверждается методом стресс-эхокардиографии [1, 2, 7]. Популяционная частота ПМК, по данным разных авторов, (от 1,8 до 38 %), существенно колеблется в зависимости от используемых критериев диагностики, однако большинство авторов считают, что она составляет 10–15 % [11]. По причинам возникновения выделяют первичные (идиопатические) и вторичные ПМК. Идиопатический (первичный) ПМК в настоящее время является самой распространенной патологией кла-

панного кольца сердца. По мнению абсолютного большинства авторов, основой патогенеза идиопатического ПМК являются генетически детерминированные нарушения различных компонентов соединительной ткани, что приводит к «слабости» соединительной ткани створок митрального клапана и поэтому их пролабированию в полость предсердия под давлением крови в систолу [3, 7]. Вегетативная нервная система (ВНС) играет важную роль в интеграции функционирования митрального клапана. Пролабирование клапанов, в частности митрального, — достаточно частое проявление нейроциркуляторной дистонии. Наличие изолированных голосистолических щелчков, выслушиваемых при аускультации сердца, из-за их значительной распространенности у пациентов в подростковом возрасте следует относить к нейровегетативным дисфункциям со стороны сердца. Общий вегетоневроз с его локальными очагами развивается на фоне определенных фенотипических признаков функционального состояния ВНС (ваготонической или симпатической ее направленности). Благодаря широкому внедрению ультразвуковых методов диагностика ПМК значительно упростилась. Основным методом диагностики ПМК является эхокардиография (ЭхоКГ) [2, 8, 12]. В настоящее время считается, что для диагностики необходимо использовать несколько ЭхоКГ-режимов, так как выявление только одного признака приводит к большому количеству ложноположительных результатов. Причем заключение о пролабировании створок должно производиться при наличии не менее двух основных ЭхоКГ-признаков.

Основные ЭхоКГ-признаки ПМК:

- М-режим — позднесистолическое провисание створок МК;
- В-режим — пролабирование по длинной оси;
- Д-режим — эксцентрическая или позднесистолическая митральная регургитация.

Ненадежные ЭхоКГ-признаки ПМК:

- М-режим — голосистолическое провисание створок МК;
- В-режим — 4-камерная позиция.

В зависимости от глубины пролабирования створок принято делить ПМК на 3 степени (1-я — 3–6 мм ниже клапанного кольца, 2-я — 6–9 мм и 3-я — более 9 мм). При ПМК 1 и 2 степени (пролабирование 2–9 мм без регургитации) признаки снижения сократительной функции миокарда левого желудочка не определяются. Однако при синдроме дисплазии соединительной ткани имеется повышенный риск развития таких осложнений, как внезапная смерть, нарушения ритма и проводимости, инфекционный эндокардит [4, 5, 10].

Однако стационарной (в покое) констатации факта пролабирования клапана с оценкой

степени его прогибания в полость левого желудочка в момент систолы, недостаточно. Необходимо оценить характеристику функциональной способности структур клапана после нагужочной пробы. Такое исследование проводится с применением стресс-ЭхоКГ. Этот метод диагностики дает полную информацию о функциональной способности миокарда и о внутрисердечной гемодинамике у пациента с ПМК в физиологических условиях (т.е. при минимальной нагрузке на сердце). Сопоставление полученных данных при стресс-ЭхоКГ и в покое позволяет оценить и рекомендовать пациенту уровень его индивидуальной физической нагрузки [2]. Многими отечественными авторами установлено, что ПМК глубиной до 10 мм прогностически благоприятен. При этом лица с 1-й и 2-й степенью пролабирования практически не отличаются друг от друга по клинической симптоматике и частоте осложнений [10]. Регургитация на митральном клапане обычно имеет место, начиная со второй степени ПМК. Важно оценить ее объем при использовании доплерографии. Возрастные нагрузки на сердечно-сосудистую систему, действие специфических нагрузок (прыжки, подскоки) в момент интенсивного роста и развития организма могут увеличить степень пролапса. В то же время рациональные физические нагрузки способствуют улучшению внутрисердечной гемодинамики с уменьшением или исчезновением потока регургитации [7, 10, 11]. Регулярные высокоинтенсивные физические нагрузки, особенно в сенситивном для сердца периоде (11–16 лет), предполагают дополнительные требования к аппарату кровообращения. Главной задачей является недопущение развития перенапряжения сердечно-сосудистой системы, активации патогенетических механизмов ПМК на фоне больших объемов физических нагрузок и формирования осложнений [10].

Несмотря на значительный интерес к проблеме ПМК в медицине, многие вопросы в отношении индивидуализации физической нагрузки остаются нерешенными. Однотипная тактика в отношении ведения пациентов с ПМК обуславливает, с одной стороны, недооценку развития серьезных осложнений (инфекционный эндокардит, митральная недостаточность, жизнеугрожаемые аритмии и др.), а с другой — потенциальную опасность роста необоснованных ограничений к занятиям физкультурой. Поэтому метод стресс-эхокардиографии дает возможность оценить их функциональный класс и индивидуализировать физическую нагрузку [1, 2].

Нагужочная эхокардиография, или стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ), представляет собой слияние двухмерной эхокардиографии и нагужочного теста. В настоящее время при ис-

следовании сердца используют три основных режима работы аппарата УЗИ: М-режим (одномерная эхокардиография), В-режим (двухмерная эхокардиография, секторальное сканирование) и доплеровский режим (доплер-ЭхоКГ). Каждый из этих режимов имеет свои преимущества. Проведение стресс-эхокардиографии активно используется в терапии у взрослых с целью выявления ишемии миокарда, выявления причин атипичных болей в области сердца при таких заболеваниях, как пролапс митрального клапана, гипертрофическая кардиомиопатия и других. Описано несколько видов нагрузок, используемых при проведении стресс-ЭхоКГ:

- физические нагрузки: вертикальная и горизонтальная велоэргометрия, бег на тредмиле, работа на ручном велоэргометре, изометрическая нагрузка;
- электрическая стимуляция предсердий: прямая и чреспищеводная;
- фармакологические нагрузки: пробы с добутамином, дипиридамолом, аденозином, АТФ и др.;
- другие виды нагрузок: холодовая, ментальная, гипервентиляция.

Каждая из нагрузок имеет свои преимущества и недостатки. При разных клинических состояниях рекомендованы разные виды нагрузок. Физические нагрузки являются физиологическими, хорошо переносятся пациентами, имеется возможность оценить реакцию сердечно-сосудистой системы на нагрузку. Нормальный ответ миокарда на нагрузку (отрицательная проба) состоит в следующем: все стенки левого желудочка в состоянии гиперкинеза; повышение фракции изгнания; прирост систолического утолщения стенок; снижение систолического объема. Патологический ответ (положительная проба), в основном, проявляется снижением систолического утолщения стенок; увеличением конечного систолического объема левого желудочка; снижением фракции выброса до 35 % и менее или ее увеличение менее чем на 5 %; увеличением размеров правого желудочка [8, 13].

Нагрузочные пробы, выполняемые в виде ходьбы, с точки зрения технического оснащения являются самым простым видом нагрузочного тестирования. В начале 1960-х гг. Valke создал простой тест для оценки функциональных возможностей, измеряя расстояние, пройденное в течение определенного периода времени [9]. Обычно для практически здоровых лиц общая продолжительность тестирования составляет от 8 до 15 минут. При обследовании детей продолжительность теста может быть несколько короче. Недавний обзор функциональных испытаний ходьбой показал, что тест с 6-минутной ходьбой (6-minute walking test, 6MWT) легок в применении, хорошо переносится и более полно отражает действия из повседневной жизни, чем любые другие тесты. Тест с 6-

минутной ходьбой рекомендуется проводить по стандартному протоколу. Пациенту объясняют, что нужно ходить по коридору протяженностью 100 шагов (около 30 м) в своем обычном темпе, пытаясь пройти как можно большее расстояние за 6 минут. Время на вынужденный отдых (в том числе и при изменении темпа ходьбы) входит в отведенные 6 минут. В конце пройденного расстояния определяется общее пройденное расстояние и регистрируются симптомы, которые почувствовал пациент. Нагрузки, получаемые в этом тесте, являются субмаксимальными. Проведение теста позволяет оценить ответ на физическую нагрузку организма в целом, объективно определить функциональное состояние, оптимальную интенсивность и длительность выполнения упражнений, выявить факторы, ограничивающие режим двигательной активности [9]. В терапии тест 6-минутной ходьбы используется для объективизации функционального класса хронической сердечной недостаточности (ФК ХСН) как простейший метод оценки толерантности к физическим нагрузкам. В итоге врач получает информацию о функциональных возможностях пациента, его способности переносить физические нагрузки (дистанция 6-минутной ходьбы в метрах). Оценивая физические возможности больного в процессе наблюдения на фоне лечения, врач получает возможность определить динамику его состояния. В исследованиях показана значимая корреляция теста 6-минутной ходьбы с ФК ХСН [6, 14, 15, 16]. В зависимости от пройденного расстояния за 6 минут выделяют следующие ФК ХСН [6]:

I ФК — обычная физическая нагрузка не вызывает одышки, усталости, сердцебиения; проходимая дистанция при тесте 6-минутной ходьбы — 425–550 м.

II ФК — небольшое ограничение физической активности, обычные физические нагрузки вызывают одышку, усталость, сердцебиение; тест 6-минутной ходьбы — 300–425 м.

III ФК — значительное ограничение физической активности, минимальные физические нагрузки вызывают одышку, усталость, сердцебиение; тест 6-минутной ходьбы — 150–300 м.

IV ФК — появление одышки, сердцебиения, слабости в покое с усилением их при минимальной физической нагрузке; тест 6-минутной ходьбы менее 150 м.

Значение нагрузочного тестирования, проводимого с целью подбора оптимального режима двигательной активности, трудно переоценить [9].

Однако в литературе не описано проведение теста с 6-минутной ходьбой в качестве нагрузочной пробы при стресс-эхокардиографии у детей с пролапсом митрального клапана.

Цель работы

Оценить возможности проведения теста 6-минутной ходьбы в качестве нагрузочной про-

бы при стресс-эхокардиографии у детей с пролапсом митрального клапана.

Материал и метод

Обследовано 20 детей в возрасте от 8 до 15 лет (средний возраст составил 13,2 года), находившихся на обследовании и лечении в кардиологическом отделении Гомельской областной детской клинической больницы. При поступлении пациенты предъявляли жалобы вегетативного характера; преобладающей жалобой являлась кардиалгия на фоне эмоционального напряжения или после физических нагрузок. При проведении эхокардиографии в покое у пациентов был диагностирован пролапс митрального клапана 1–2 ст. В исследование не включались дети с пролабированием митрального клапана на фоне врожденных пороков сердца и воспалительных заболеваний миокарда. С целью оценки динамики пролабирования митрального клапана и регургитации на клапанах всем детям проводилась стресс-эхокардиография. В качестве нагрузочной пробы использовался тест с 6-минутной ходьбой. Учитывая, что в данном нагрузочном тесте нагрузка считается субмаксимальной, это позволяет использовать ее в детском возрасте. Тест с 6-минутной ходьбой (6MWT) проводился в закрытом помещении (коридоре) протяженностью 25 метров с разметками по 3 метра. До проведения теста у пациентов оценивалось самочувствие, проводился объективный осмотр, измерялось артериальное давление, частота сердечных сокращений. Полученные результаты измерений заносились в протокол пробы. К исследованию не допускались пациенты, у которых имелись относи-

тельные противопоказания к проведению нагрузочного тестирования (повышение артериального давления на момент проведения теста, реконвалесценция после острых респираторных заболеваний). Обследуемым объяснялась методика проведения теста и его цель. В проведении нагрузочного тестирования участвовало два врача и медсестра. Во время тестирования проводилось наблюдение за пациентом и подсчитывалось количество пройденных отрезков отмеченной дистанции. По истечении времени отмечалось место, где пациент закончил дистанцию, сразу после завершения тестирования пациенту проводилось УЗИ сердца, при котором в течение 3 минут оценивались следующие параметры:

- степень пролабирования митрального клапана;
- объем регургитации на клапанах;
- фракция выброса;
- кинетика стенок миокарда.

После пробы измерялся пульс и артериальное давление, оценивались жалобы. Гемодинамические показатели, а также расстояние, пройденное пациентом за 6 минут, заносилось в протокол пробы.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов теста 6-минутной ходьбы у 18 (90 %) детей пройденная дистанция 6MWT составила 580 ± 25 м, что соответствовало ФК-0. У 2 (10 %) детей пройденное расстояние составило 435 м, в процессе пробы у этих пациентов регистрировались незначительная одышка и жалобы на боли в ногах, что может быть связано с относительно малым возрастом пациентов (8 лет) и низкой физической работоспособностью (таблица 1).

Таблица 1 — Функциональный класс пациентов с ПМК при проведении 6MWT

Функциональный класс	Дистанция 6MWT, м	Число пациентов	
		абс.	%
ФК-0	> 550	18	90
ФК-1	425–550	2	10
ФК-2	300–425	—	—
ФК-3	150–300	—	—
ФК-4	< 150	—	—

Систолическое артериальное давление после пробы составило 135 ± 12 мм рт. ст., диастолическое — 70 ± 7 мм рт.ст. Артериальное давление восстановилось к 4-й минуте и соответствовало нормотонической реакции на физическую нагрузку.

Жалобы на появление кардиалгии после проведения нагрузочной пробы предъявил 1 (5 %) пациент, у данного ребенка при стресс-ЭхоКГ выявлены более значимые изменения в виде увеличения степени пролабирования МК с 1-й до 2-й степени и возрастания объема регургитации на митральном клапане. Остальные пациенты достаточно хорошо перенесли физиче-

скую нагрузку, у них значительно улучшился эмоциональный фон, жалоб на боли в сердце они не предъявляли.

При проведении стресс-ЭхоКГ уменьшение или полное исчезновение пролабирования створок с уменьшением объема регургитации или полным ее исчезновением зарегистрировано у 9 (45 %) детей. Увеличение размера ПМК с увеличением объема регургитации зарегистрировано у 3 (15 %) детей, увеличение размеров ПМК без сопутствующего увеличения объема регургитации у 2 (10 %) детей. Отсутствие изменений в степени пролабирования и регургитации отмечалось у 6 (30 %) детей (рисунок 1).

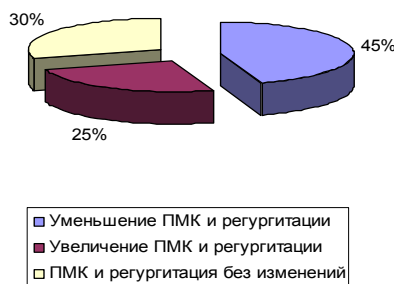


Рисунок 1 — Динамика ПМК при проведении стресс-ЭхоКГ

Нарушение кинетики стенок миокарда не зарегистрировано ни в одном случае, так как в детском возрасте нарушения коронарного кровотока на фоне пролабирования митрального клапана являются казуистическими. Фракция выброса после нагрузочного теста возросла в среднем на 10–11 % у всех пациентов, что свидетельствует об адекватной систолической функции левого желудочка в ответ на пробу с физической нагрузкой.

Выводы

1. Тест 6-минутной ходьбы может использоваться в качестве нагрузочной пробы при проведении стресс-эхокардиографии в детском возрасте как в стационарах, так и в условиях поликлиники. Данный метод является альтернативой другим пробам с физической нагрузкой, что при отсутствии велоэргометра и тредмилла может помочь врачу в определении дальнейшей тактики ведения пациента.

2. Пациенты, у которых выявлено увеличение размеров пролабирования или объема регургитации, имеют более серьезный прогноз течения заболевания и требуют ограничения и индивидуализации физических нагрузок. Эти пациенты нуждаются в более динамичном наблюдении кардиологом.

3. Пациентам с нормальной реакцией на физическую нагрузку (уменьшением или полным исчезновением пролабирования створок и регургитации) необходимо рекомендовать систематические дозированные физические нагрузки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клиническое значение проблемы ПМК у детей / Н. А. Белоконь [и др.] // Педиатрия. — 1989. — № 2. — С. 71–76.
2. Беляева, Л. М. Проблемы детской кардиологии (пролапсы сердечных клапанов, малые аномалии развития сердца, миокар-

диодистрофия): учеб. пособие / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева. — Мн.: БелМАПО, 2007. — 48 с.

3. Гуревич, М. В. Принципы терапии хронических обструктивных болезней легких у пожилых / М. В. Гуревич, К. Г. Гуревич // Кардиология, гастроэнтерология, ревматология. — 2008. — № 10. — С. 33–38.

4. Земцовский, Э. В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э. В. Земцовский. — СПб.: Политекс, 1998. — 94 с.

5. Земцовский, Э. В. Спортивная кардиология / Э. В. Земцовский. — СПб.: Гиппократ, 1995. — 447 с.

6. Лишута, А. С. Кардиогемодинамика, фармакоэкономика и качество жизни больных хронической сердечной недостаточностью при лечении в поликлинике ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.25 / А. С. Лишута; ММА им. И. М. Сеченова. — М., 2007. — 27 с.

7. Руководство по кардиологии / Н. А. Манак [и др.]. — Мн.: Беларусь, 2003. — 624 с.

8. Митьков, В. В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В. В. Митькова, В. А. Сандрикова. — М.: Видар, 1998. — Т. 5. — 360 с.

9. Михайлов, В. М. Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ: велоэргометрия, тредмилл-тест, степ-тест, ходьба / В. М. Михайлов. — Иваново: ООО ИИТ «А-Гриф», 2005. — 440 с.

10. Особенности врачебного контроля за спортсменами с пролабированием митрального клапана: методические рекомендации / А. Г. Мрочек [и др.]. — Мн., 2007. — 28 с.

11. Переполчина, А. П. Оптимизация диагностики внутрисердечных дисплазий и выделение групп риска / А. П. Переполчина, В. Ф. Антофьев // Спортивно-медицинская наука и практика на пороге XXI в.: сб. тез. I Московского междунар. форума. — М., 2000. — С. 134–136.

12. Струтынский, А. В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация: учебн. пособ. / А. В. Струтынский. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 208 с.

13. Шиллер, Н. С. Клиническая эхокардиография / Н. С. Шиллер, М. А. Осипов. — М., 1993. — 347 с.

14. Bayoumi, A. M. Interpreting small differences in functional status: six minute walk test in chronic lung disease / A. M. Bayoumi, R. S. Goldstein // Am J Respir Crit Care Med. — 1997. — P. 1278–82.

15. Two, six and twelve minute test walking, tests in respiratory disease / E. R. Gross [et al.] // RJA, PANG J. — BMJ 1982; 284. — P. 1607–08.

16. Singer, J. Measurement of health status: ascertaining the minimally clinically important difference / J. Singer, G. Guayatt // Control Clin Trials. — 1989; 10. — P. 407–15.

Поступила 20.05.2009

УДК 616.89-008.454:616.133-089.8-071

УЛУЧШЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ИЗВИТОСТЬЮ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Е. М. Агеева¹, Т. В. Гугешавили¹, В. В. Аничкин²

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

²Гомельский государственный медицинский университет

Хроническая ишемия мозга, вследствие патогенной извитости сонных артерий вызывает серьезные нарушения когнитивных функций. Хирургическое восстановление адекватного кровоснабжения головного

мозга сопровождается значительным улучшением показателей, что может служить объективным критерием эффективности реабилитации больных после реконструктивных операций на сонных артериях.

Ключевые слова: когнитивные функции, сонная артерия, патологическая извитость, цереброваскулярная недостаточность, хирургия.

COGNITIVE FUNCTIONS OF THE BRAIN BEFORE AND AFTER RECONSTRUCTING OPERATIONS AMONG THE PATIENTS WITH A PATHOLOGICAL CRIMPINESS OF CAROTID ARTERIES

E. M. Ageeva¹, T. V. Gugeshashvili¹, V. V. Anichkin²

¹Republican Research Centre of Radiation Medicine and Human Ecology

²Gomel State Medical University

Chronic ischemia of the brain, as a result of pathogenous crimpiness of carotid arteries causes serious disorder of cognitive functions. Surgical restoration of adequate blood supply to the brain is accompanied with a considerable improvement of parameters which can serve as an objective criterion for effectiveness of patients' rehabilitation after reconstructing operations at the carotid arteries.

Key word: cognitive functions, carotid artery, pathological crimpiness, cerebrovascular insufficiency, surgery.

Введение

При обычных обстоятельствах здоровый индивидум функционирует как целостная система с хорошо интегрированными и отчетливо выраженными подсистемами. Тем не менее, в поврежденном мозге интеграция системы нарушена, и индивидум не способен справляться со сложными, требующими нестандартных и быстрых решений, проблемами. Большой интерес в связи с вышесказанным представляет изучение когнитивных функций. Процессом, обеспечивающим построение всестороннего образа мира, связывающим разрозненные впечатления в целостную картину, прошлое с настоящим и будущим, является память. Без процессов памяти не может быть ни предметного чувственного, ни отвлеченного умственного образа окружающего мира [1].

В каждый конкретный момент на человека воздействует ряд объектов внешнего и внутреннего мира. Человек не в состоянии одинаковым образом одновременно реагировать на все виды раздражителей. Концентрация психической деятельности на объекте способствует более глубокому проникновению в суть явления, предмета. Эту функцию выполняет внимание. Внимание является отражением аналитико-синтетических процессов интегративной деятельности головного мозга [6]. Способность с легкостью переключаться от одной активности к другой требует сложной нейронной инфраструктуры, которая зависит от функционирования лобных долей. Гибкость мышления, способность к творчеству, оригинальность, — в большой степени зависят от состояния лобных долей. Когда лобные доли повреждены, устанавливается некая «неподвижность ума» и это может быть очень ранним проявлением деменции, в том числе сосудистого генеза [3].

При сосудистой мозговой недостаточности наиболее уязвимыми являются подкорковые ба-

зальные ганглии и глубокие отделы серого вещества головного мозга. Поражение указанных структур приводит к когнитивным нарушениям нейродинамического характера с вторичной дисфункцией лобных долей головного мозга; такой же характер нарушений когнитивных функций характерен для процесса старения в целом.

Особое место среди причин, приводящих к нарушениям мозгового кровообращения, занимает патологическая извитость сонных артерий. С одной стороны, это связано с ее высокой распространенностью в качестве причины недостаточности мозгового кровообращения, уступающей только распространенности атеросклеротического поражения каротидных артерий.

Ткань головного мозга является самой чувствительной к нарушению метаболизма и гипоксии. В головной мозг человека по внутренним сонным и позвоночным артериям поступает от 750 до 1000 мл крови в минуту. Внезапное тотальное прекращение кровообращения в мозге вызывает истощение запасов кислорода и развитие бессознательного состояния уже через 7–10 секунд, через 20–30 секунд на электрокортикограмме исчезает спонтанная активность коры мозга, а по прошествии 5–10 минут развивается некроз ткани мозга [4]. В результате так называемого «обкрадывания» кровоснабжения в головном мозге возникают изменения в метаболизме питательных веществ. Результатом этого процесса является нарушение наиболее сложных когнитивных функций головного мозга, с помощью которых происходит процесс познания мира и обеспечивается взаимодействие с ним.

Исследования последних лет показали, что церебральная ишемия, или циркуляторная гипоксия мозга, является динамическим процессом и предполагает потенциальную обратимость функциональных и морфологических

изменений мозговой ткани, не являясь тождественным понятию «инфаркт мозга», отражающему формирование необратимого морфологического дефекта — структурной деструкции и исчезновения нейрональной функции [10]. Выявлены стадии гемодинамических и метаболических изменений, происходящих в ткани мозга на различных этапах недостаточности его кровообращения.

Патогенез клинических проявлений хронической ишемии головного мозга определяется двумя основными факторами. Первый — очаговое повреждение тех или иных корковых и субкортикальных зон, что сопровождается возникновением в клинической картине ряда довольно хорошо изученных синдромов. Вторым фактором является так называемый феномен корково-подкоркового разобщения, который обусловлен нарушением связей как корковых зон друг с другом, так и коры мозга с субкортикальными структурами. Существует целый ряд клинических синдромов, которые могут возникать у пациентов с этим феноменом. Среди них следует упомянуть и нарушения когнитивных функций. Важную роль в возникновении феномена разобщения играет нарушение связей передних (фронтальных) отделов головного мозга [8].

Основные клинические признаки столь же многообразны, сколь многообразны и варианты поражения головного мозга сосудистого генеза. В настоящий момент не вызывает сомнений, что локальное повреждение специфических структур мозга, а также неспецифических образований, не влечет за собой полного, необратимого выпадения функций. После вовлечения в патологический процесс образований центральной нервной системы, сопровождающегося нарушением психических функций, следует постепенное их восстановление. Хотя восстановление достигает исходного уровня не во всех случаях, тем не менее, бывает достаточно высоким. Иногда нервные элементы, принимающие участие в обеспечении какой либо функции, остаются разрушенными и не замещаются иными (перифокальными или симметричными) структурами. Несмотря на это, через некоторое время выполнение заданной функции становится возможным. В таком случае речь идет о восстановлении путем перестройки функциональной системы.

Спонтанное восстановление высших психических функций происходит несколькими механизмами. Во-первых, если патологический процесс вызывает лишь временное угнетение участков мозга, при его исчезновении функция практически полностью восстанавливается. Вторым механизмом является перемещение функции по принципу викарирования, либо посредством перестройки. И, наконец, механизм перемещения

может быть не только по горизонтали в соседнее полушарие, но и по вертикали — к системе подкорковых и даже стволовых образований данной половины мозга [6].

В связи с высокой распространенностью среди причин смерти населения развитых стран заболеваний головного мозга сосудистого генеза, представляется целесообразным проведение мер, способствующих профилактике и предупреждению развития необратимых последствий этих заболеваний. Одним из таких факторов видится оперативное устранение патологической извитости сонных артерий.

Анализ литературных источников позволяет сделать вывод о недостаточной изученности динамики когнитивных функций у пациентов с патологической извитостью сонных артерий, как одного из факторов хронического нарушения мозгового кровообращения [7].

Цель исследования

Оценить взаимосвязь хирургического лечения и динамики восстановления когнитивных функций у пациентов, являющихся группой риска в отношении инсульта в связи с патологической извитостью сонных артерий, приводящей к хронической ишемии головного мозга.

Задачи исследования

1. Проанализировать теоретические подходы к проблеме изучения когнитивных функций, их связь с деятельностью головного мозга.

2. Изучить динамику когнитивных процессов в период средней зрелости, особенности их протекания у пациентов с хронической ишемией головного мозга.

3. Оценить показатели, характеризующие когнитивные функции у пациентов, отказавшихся от операции и перенесших операцию по устранению патологической извитости сонных артерий.

4. Сравнить результаты исследования когнитивных функций в опытной и контрольной группах.

Материал и метод

В ходе выполнения работы использовали:

Методы исследования:

1) организационные:

— лонгитюдный (в течение года);

— сравнительный (экспериментальная и контрольная группы);

2) эмпирические:

— психодиагностические (тесты результативности деятельности);

3) методы обработки результатов:

— качественные;

— количественные (статистическая обработка данных);

4) методы интерпретации;

— структурная интерпретация.

Методики исследования:

— таблицы Шульце для определения свойств внимания;

- корректурная проба Бурдона для диагностики умственной работоспособности;
- методика Н. Н. Корж для оценки продуктивности памяти;
- задачи Лачинса для определения ригидности мышления.

Результаты и обсуждение

Исследование проводилось на базе Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека (г. Гомель) в отделении эндокринной и реконструктивной хирургии. В процессе поступления пациентов на обследование в связи с неврологической симптоматикой, характерной для хронического нарушения мозгового кровообращения, была выделена группа людей с патологической извитостью сонных артерий, подтвержденная ультразвуковым исследованием.

Часть группы ответила отказом на предложение хирургического метода лечения, остальным было назначено время операции по желанию пациентов, в различные временные сроки.

На *первом этапе* согласно запрограммированным возрастным критериям (пациенты периода средней зрелости — 45–60 лет) были выделены две группы по 30 человек в каждой. Экспериментальная группа — пациенты, пожелавшие оперироваться и контрольная — отказавшиеся от операции. Средний возраст испытуемых: 52,6 (контрольная группа) и 53,1 (экспериментальная группа).

Специального деления испытуемых по половому признаку не предусматривалось, тем не менее, количество мужчин и женщин оказалось следующим: 13 мужчин и 17 женщин в контрольной группе; 16 мужчин и 14 женщин — в экспериментальной.

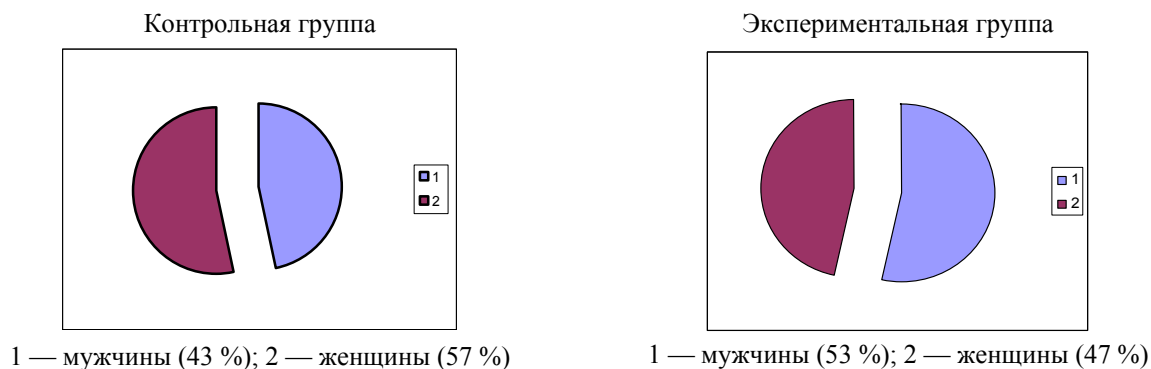


Рисунок 1 — Распределение испытуемых по полу

В группе пациентов, давших согласие на операцию, преобладают лица с высшим и средним специальным образованием, преимущественно занятые умственным трудом.

Участие пациентов в исследовании было добровольным, подтвержденным письменным согласием. Наряду с анализом литературных источников по данной проблеме, изучением аналогичных исследований, сбором анамнестических данных в результате беседы с пациентами и лечащим врачом, основным источником получения данных явилось психодиагностическое исследование.

Решено проводить диагностику в удобное для пациентов время в индивидуальном порядке с составлением плана обследования.

На *втором этапе* непосредственно проводилось психодиагностическое исследование. Пациенты контрольной группы проходили тестирование в день обращения и повторно через три месяца. В экспериментальной группе — в день поступления на лечение и повторно через три месяца после операции.

Для изучения свойств внимания и умственной работоспособности использовались таблицы Шульте и корректурная проба Бурдона. Проба

Шульте проводилась с использованием пяти специальных таблиц, в которых расположены цифры в произвольном порядке от 1 до 25. Обследуемый должен отыскивать числа по порядку, показывая каждое число указкой и называя вслух. С помощью секундомера отмечалось время, затраченное на каждую таблицу. Клиническое значение имеет общее время и кривая истощаемости. Проба Шульте позволяет оценить не только внимание, но и темп сенсомоторных реакций испытуемого.

Корректурная проба Бурдона проводится при помощи специальных бланков с рядами букв, расположенных в случайном порядке. Испытуемый получает задание вычеркивать или подчеркивать заданные исследователем буквы, при этом каждые 60 секунд исследующий делает отметки для учета выполненной за это время работы. Регистрируется время выполнения задания и количество ошибок.

Для изучения продуктивности памяти использовалась методика Н. Н. Корж. Необходимо последовательно запоминать 4 блока информации, представленной в виде не связанных между собой слов, чисел, графических символов и смысловых частей текста. Клиническое значение имеет как общее число воспроизведенных эле-

ментов, количество допущенных при этом ошибок, так и свойства различных видов памяти.

Для изучения свойств мышления использовалась методика «Задачи Лачинса». Она представляет собой 10 задач, для решения которых необходимо выполнить элементарные арифметические действия. Критерием рациональности служит использование наименьшего числа арифметических действий. Задачи 1–5 — действия по образцу (имеют единственно верное решение). Задачи 6–9 предполагают поиск решения. Задача 10 вообще не требует вычисления, но предполагает иной подход, способность изменить тактику, требует гибкости мышления.

На *третьем этапе* проводилась систематизация и обработка полученных данных с помощью графических и статистических методов.

Сравнивались данные, полученные в контрольной группе на начальном этапе исследования и через три месяца после первичного обращения пациентов. В экспериментальной группе сравнивались исходные данные и полученные через три месяца после операции.

Исследование не предполагало сравнение полученных результатов с нормой для здоровых людей. Из участия в эксперименте заведомо исключены пациенты, чье физическое состояние не позволяло им полноценно выполнять задания. Наиболее значимым представляли возможность подтвердить желательность операции для улучшения когнитивного статуса каждого пациента, в сравнении с его индивидуальными показателями.

В целях повышения достоверности проводили корреляционный анализ данных, полученных с помощью корректурной пробы и методики исследования «таблицы Шульце». Статистическая обработка данных позволила выявить достоверность полученных различий.

В процессе проведения исследования, во время беседы с пациентами, выявлены жалобы на снижение памяти, рассеянность, затрудне-

ние некоторых мыслительных операций, повышенную утомляемость. Характерно аналогичное предъявление жалоб в экспериментальной и контрольной группах.

При оценке свойств внимания учитывали время, затраченное на поиск цифр от 1 до 25 последовательно в каждом из пяти квадратов, общее время выполнения задания и средняя скорость выполнения по каждому квадрату.

Сравнивали данные, полученные на начальном этапе в контрольной группе с данными, полученными через три месяца после первичного обследования. Аналогично, в экспериментальной группе сравнивали данные первичного обследования и полученные через три месяца после операции (рисунок 2).

В результате проведенных исследований отмечали улучшение показателей при исследовании свойств внимания (снижение общего времени выполнения пробы и среднего времени выполнения отдельных операций) у пациентов экспериментальной группы в результате реконструктивных операций. Графическое отображение изменений показательно характеризует стабилизацию психических процессов и снижение неравномерности в выполнении задания, характерной для первичного этапа обследования.

В контрольной группе показатели внимания незначительно ухудшились по сравнению с исходным уровнем. Отмечается неравномерность в выполнении задания, графическое отображение показывает усугубление неравномерности выполнения на 3-й минуте испытания (рисунок 3).

Умственную работоспособность, тесно связанную с показателями внимания, памяти и скоростью протекания нервно-психических процессов, исследовали с помощью корректурной пробы. Учитывали общее количество ошибок и просмотренных символов, и продуктивность выполнения по каждой минуте.

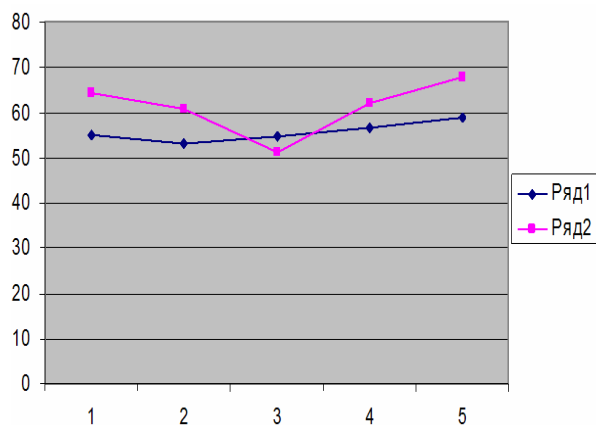


Рисунок 2 — График усредненных значений времени нахождения чисел по таблицам Шульце (экспериментальная группа) (после операции — 1; до операции — 2)

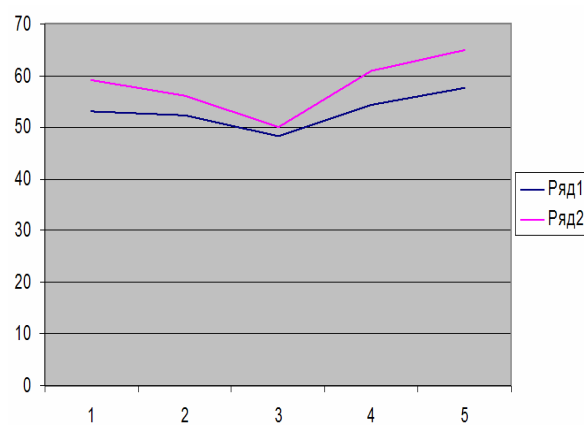


Рисунок 3 — График усредненных значений времени нахождения чисел по таблицам Шульце (контрольная группа) (1 — первичное исследование; 2 — через три месяца)

В контрольной группе увеличилось количество ошибок при выполнении задания, их распределение по ходу выполнения носит неравномерный характер, что может свидетельствовать о нарастании явлений ишемии в результате сосудистой патологии головного мозга. Диаграмма продуктивности отражает снижение качества выполнения корректурной пробы в связи с увеличением количества ошибок (рисунок 4).

В экспериментальной группе уменьшилось количество допущенных ошибок; их распределение по ходу выполнения пробы носит более равномерный характер, увеличилась общая продуктивность выполнения задания (количество обработанных букв при уменьшении общего количества ошибок) при одинаковом времени выполнения задания.

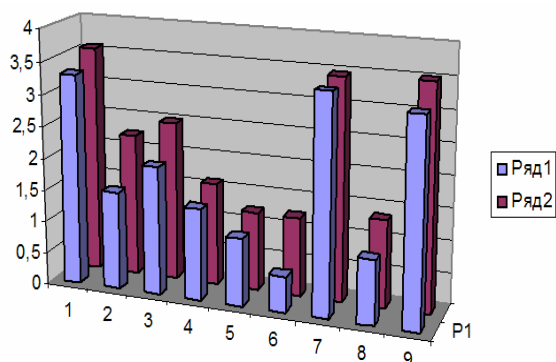


Рисунок 4 — Усредненное количество ошибок по каждой минуте выполнения теста (1 — первичное обследование контрольной группы; 2 — через три месяца)

Значительно снизился показатель вработаемости, пик непродуктивных действий приходится на 2–3 минуту, затем показатели стабилизируются.

При графическом изображении соотношение кривой истощаемости в экспериментальной группе до и после операции свидетельствует о снижении неравномерности протекания психических процессов и увеличении коэффициента продуктивности (рисунок 5).

Исследование памяти проводили по методике Н. Н. Корж. Результаты исследования подтверждают улучшение кратковременной памяти у испытуемых после операции и незначительное ухудшение показателей в контрольной группе (таблица 1).

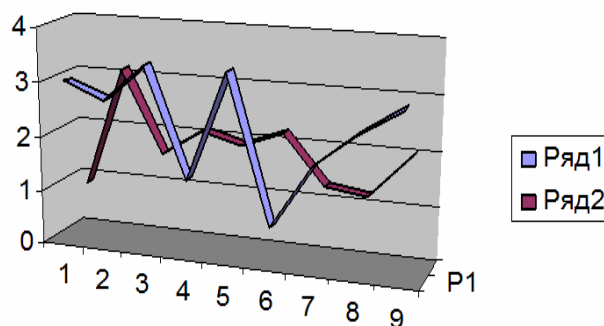


Рисунок 5 — Качество выполнения корректурной пробы по каждой минуте до операции (1) и после операции (2)

Таблица 1 — Исследование продуктивной памяти

Контрольная группа		Экспериментальная группа	
<i>первично</i>	<i>через 3 месяца</i>	<i>до операции</i>	<i>после операции</i>
40,7 балла	37,5 балла	41,7 балла	50,4 балла

Субъективно отмечали связь между особенностями профессиональной деятельности испытуемых и модальностью сохранности процессов запоминания и воспроизведения материала. Пациенты, по роду деятельности связанные с общением, руководящие и творческие работники, демонстрируют лучшую сохранность семантически организованного материала. Пациенты, работающие в технической сфере, демонстрируют лучшую сохранность цифрового материала.

Исследование особенностей мышления проводилось с помощью задач Лачинса. Контрольная группа выполняла задание более качественно на начальном этапе исследования, через три месяца результаты незначительно ухудшились. В экспериментальной группе через три месяца после операции показатели улучшились (увеличилось общее количество задач, решенных продуктивным способом). Особенно показательным является выполнение испытуемыми задачи на ригидность (№ 10) (таблица 2).

Таблица 2 — Выполнение испытуемыми задачи № 10

Контрольная группа		Экспериментальная группа	
<i>первично</i>	<i>через 3 месяца</i>	<i>до операции</i>	<i>после операции</i>
20 человек	18 человек	17 человек	25 человек

При сравнении результативности выполнения задач 6–10, когда от испытуемых требовалось изменение образа мышления, способность отойти от установочного способа действий, становится очевидным положительное влияние улучшения мозгового кровотока на динамику мыслительных процессов.

В контрольной группе результативность выполнения задач составила 80 % на начальном этапе и 66 % через три месяца. Это говорит о снижении темпов мыслительных операций и необходимости своевременного лечения. Это подтверждают данные исследования экспериментальной группы (72 % — до операции и 90 % — после оперативного лечения).

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют дать комплексную оценку состояния и динамики некоторых когнитивных функций и процессов у пациентов с патологической извитостью сонных артерий в возрастной группе периода средней зрелости. Установлено, что оперативное лечение данной патологии способствует устранению когнитивного дефицита и восстановлению нарушенных функций в результате улучшения метаболических процессов ткани головного мозга. Следовательно, хирургический метод лечения является эффективным средством для улучшения качества жизни этой категории пациентов. Достоверность изученных показателей подтверждается статистически.

В результате хирургического лечения патологической извитости сонных артерий улучшаются показатели произвольного внимания, продуктивности памяти, повышается умственная работоспособность, снижается ригидность мышления.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Ананьев, Б. Г.* О проблемах современного человекознания. — СПб.: Питер, 2001. — 272 с.
2. Высшие психические функции в норме и при цереброваскулярных заболеваниях / А. А. Айрапетян [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. — 2001. — № 5. — С. 9–11.
3. *Голдберг, Э.* Управляющий мозг: лобные доли, лидерство и цивилизация / Э. Голдберг; пер. с англ. Д. Бугакова. — М.: Смысл, 2003. — 335 с.
4. *Гусев, Е. И.* Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
5. *Корж, Н. Н.* Исследование памяти / Н. Н. Корж. — М.: Наука, 1990. — 216 с.
6. Корсакова, Н.К. Московичюте, Л.И. Клиническая нейропсихология / Н. К. Корсакова, Л. И. Московичюте. — М.: Академия, 2003. — 144 с.
7. *Левин, О. С.* Динамика когнитивных функций у больных с атеросклеротическим стенозом сонных артерий после каротидной эндартеректомии / О. С. Левин, В. В. Ахметов, Л. В. Голубева // Неврологический журнал. — 2006. — № 4. — 98 с.
8. *Лурия, А. Р.* Основы нейропсихологии / А. Р. Лурия. — М.: МГУ, 1973. — 374 с.
9. *Павлов, И. П.* Мозг и психика / И. П. Павлов. — М.: Наука, 1996. — 320 с.
10. *Покровский, А. В.* Ангиологическая служба в системе практического здравоохранения России / А. В. Покровский // Ангиология и сосудистая хирургия. — 1997. — № 2. — С. 12–18.
11. *Трошин, В. Д.* Сосудистые заболевания головного мозга / В. Д. Трошин, А. В. Густов, А. А. Смирнов. — Н. Новгород: НГМА, 2006. — 538 с.

Поступила 25.05.2009

УДК 616.713:616.12-089

МЕТОДИКА И КОМПЬЮТЕРНАЯ СИСТЕМА ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Ю. Г. Кузьминский¹, С. В. Шилько¹, С. П. Саливончик², В. В. Аничкин³

¹ИММС НАНБ им. В. А. Белого, г. Гомель

²Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

³Гомельский государственный медицинский университет

Разработана методика анализа состояния сердца и артериальных сосудов, основанная на гидродинамической модели кровотока и реализованная в виде компьютерной диагностической программы.

Ключевые слова: сердце и сосуды, вязкое трение, гемодинамика, давление, адаптивность, компьютерное моделирование, диагностическая система.

TECHNIQUE AND COMPUTER SYSTEM OF DIAGNOSTICS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM PATHOLOGY

Yu. G. Kuzminsky¹, S. V. Shilko¹, S. P. Salivonchik², V. V. Anichkin³

¹The MPSI named after V. A. Belyi of Belarus NAC, Gomel

²Gomel's Regional Clinical Cardiological Dispensary

³Gomel Stat Medikal University

The technique and computer system for heart and vascular diagnostics based on hydrodynamic model of blood flow and realized in computer diagnostic system has been proposed.

Key words: heart and vasculars, viscous friction, hemodynamics, pressure, adaptivity, computer modeling, diagnostics system.

Исследования по моделированию течения в кровеносных сосудах на основе гидродинамики вязких жидкостей представляют собой актуальное научное направление на стыке механики и медицины и лишь частично отражены в списке цитируемой литературы [1–14]. Дополняя используемые в медицинской прак-

тике методы диагностики, биомеханическое моделирование позволяет получить полезную информацию о наличии патологии сердца и сосудов, прогнозировать результаты протезирования в кардиохирургии, а также выявить адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы человека (рисунок 1).



Рисунок 1 — Схема кровообращения и направления движения крови

Градиент давления крови, обусловленный вязким трением, можно рассчитать по известной зависимости Пуазейля для ламинарного режима течения [12]:

$$\Delta p = 336 \frac{\nu q}{d^4} l,$$

где ν — кинематическая вязкость крови (сСт); q — секундный объем кровотока (л); d — диаметр сосуда (мм); l — длина сосуда (см).

Стенки кровеносных сосудов являются эластичными, а их дилатация при действии внутреннего давления описывается формулой Пуазейля

$$d_p = d_0 / \sqrt{1 + \frac{1330 \cdot \Delta p}{r \cdot c^2}}, \quad (1)$$

где d_0 — первоначальный диаметр сосуда.

Номинальные значения параметров кровеносных сосудов различного уровня, используемые в дальнейшем для гидродинамического расчета, приведены в таблице 1. Здесь же даны коэффициенты, характеризующие «участие» сосудов в процессе кровоснабжения. Коэффициент использования равен числу соответствующих сосудов, которые не заблокированы стрессовой нагрузкой в процессе кровообращения, коэффициент дилатации показывает соотношение диаметра сосуда под давлением и без него, а коэффициент деформации равен отношению диаметра сосуда конкретного пациента и его номинального значения.

Таблица 1 — Характеристики моделируемых кровеносных сосудов

Наименование сосуда	Диаметр	Длина	Число	Коэффициент использования	Коэффициент дилатации	Коэффициент деформации
Аорта	20	40	1	1	(1)	к
Артерии крупные и средние	4	20	40	1	(1)	к
Артерии мелкие	0,9	10	600	1	(1)	к
Артериолы	0,46	1	1800	1	1	к
Сфинктеры	0,035	0,2	4×10^7	(2)	1	1/к
Капилляры	0,0187	0,1	12×10^8	(2)	(1)	1

Диастолическое давление, как следует из рисунка 2, равно максимуму необходимого давления в артериолах. Практика расчетов свидетельствует о том, что максимум градиента давлений достигается в мелких артериях, артериолах и сфинктерах [3].

Минимальное давление крови, необходимое для течения крови, определяется условием

$$p_{min} - \sum \Delta p \geq p_0,$$

где p_0 — давление на конце капилляра, принимаемое равным 15 мм рт. ст. (рисунок 2); $\sum \Delta p$ — градиент давления на пути от сердца

до конца капилляра; секундный объем кровотока в сосуде

$$q = \frac{V_s \cdot n}{60 \cdot k},$$

где q , V_s — секундный и систолический объем; n — частота сердечных сокращений (ЧСС); k — общее число активированных сосудов данного диаметра; линейная скорость кровотока

$$w = 2123 \frac{q}{d^2},$$

где w — линейная скорость.

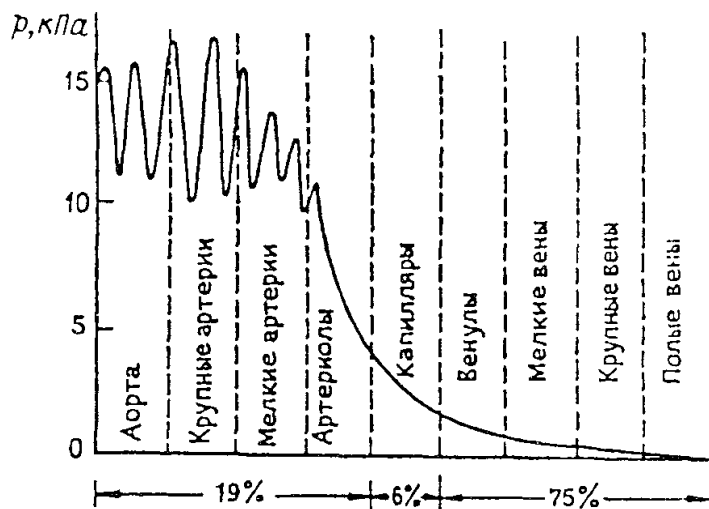


Рисунок 2 — Характерные давления крови для различных сосудов

Компьютерная модель, построенная на основе указанных выше соотношений в предположении ламинарного режима течения, позволяет проводить анализ кровотока в реальном времени [6]. Относительное число активированных сфинктеров и капилляров определялось по формуле (2) из соотношения текущей (таблица 2) и стандартной нагрузки [4].

$$n_{sfk} = \min\left(1, 1 - 0,2 \frac{w/w_0 - 1}{2}\right) \quad (2)$$

Соотношение времени систолического периода к фактическому задавалось как $n_1 / n_2 = 1 / 4$.

Плотность и вязкость крови выбирались равными $1,08 \text{ г/см}^3$ и 14 сСт . Геометрические характеристики модельного кровяного русла, включая расчетный коэффициент k расширения (сужения) сосудов по отношению к исходному состоянию, определяющий фактический диаметр сосуда, приведены в таблице 1.

В качестве исходных используются следующие данные обследования пациента: систолический объем крови, ЧСС, соотношение систолического и диастолического периода, плотность и вязкость крови, скорость распространения звука в кровеносной системе.

Таблица 2 — Нагрузка при движении человека массой 70 кг

Вид движения (км/ч)	Нагрузка (кДж/мин)	Вид движения (км/ч)	Нагрузка (кДж/мин)	Мощность (Вт)	Работа (кДж/мин)
Ходьба 3	13	Велосипед 9	23	50	14
6	21	20	41	100	28
Бег 6	34	Плавание 0,6	15	150	42
9	45	3,0	51	200	56

Вторая возможная группа данных включает ориентировочные значения максимальной ЧСС и показатель сужения (расширения) сосудов, позволяющие получить графики скорости кровотока, артериального давления и диаметра сосудов в некоторый период времени в сосудах определенного типа. Задавалась линейная аппроксимация сердечного цикла на основании соотношения длительности систолы (диастолы) и необходимого максимума давления для обеспечения поступления крови в капилляры.

В качестве примера характеристик кровотока в норме, преуремическом состоянии и апластической анемии приведем значения изменения исходных диаметров, минимума и макси-

мума давления, коэффициента дилатации для аорты и артериолы (таблица 3). С использованием предложенной гидродинамической модели рассчитывали минутный объем кровообращения, минимальное и максимальное давление крови, диаметр сосуда и скорость течения крови в заданном сечении. В качестве исходных параметров использовались: ЧСС, систолический объем, плотность и вязкость крови, скорость распространения пульсовой волны и коэффициент расширения сосудов. Оценивались изменение давления, диаметра и скорости течения во времени либо распределение указанных параметров по длине сосуда в определенный момент времени [11].

Таблица 3 — Результаты моделирования

Состояние субъекта	Литературные данные [5]							Данные моделирования					
	ЧСС	Максимальная ЧСС	Систолический объем	Скорость звука	Минимальное давление	Максимальное давление	Предполагаемый коэффициент диаметров	аорта			артериола		
								Поправка коэффициента диаметров	Минимальное давление	Максимальное давление	Поправка коэффициента диаметров	Минимальное давление	Максимальное давление
Анемия апластическая	100	180	0,025	355	45	90	1,2	0,87	59	86	0,86	52	77
Норма	60	180	0,047	280	100	120	1,0	0,99	104	127	0,98	49	70
Преуремическое состояние	70	180	0,042	405	145	250	0,8	0,97	154	256	0,96	32	133

В частности, на рисунке 3 сопоставлены расчетные данные давления и скорости кровотока в сосудах двух типов для нормы и патологии (апластической анемии и гипертонии).

На основе изложенных методов моделирования кровотока в артериальной части кровеносной системы была разработана система автоматизированной диагностики состояния сосудов, которая может быть использована при оценке параметров сосудистой системы в медицине и спорте. Примеры использования системы приведены на рисунке 4 и в таблице 4.

Исходными данными диагностики являются возраст, рост, вес, ЧСС, систолическое и диа-

столическое давление, нагрузка. Диагностируемыми параметрами являются число гемоглобина, эластичность сосудов, систолический объем сердечного выброса, коэффициент деформации сосудов. Важнейшим параметром диагностики является также вязкость крови, зависящая от содержания гемоглобина, воды, кислотных компонент, адреналина и т. д. В настоящем примере при помощи разработанной модели оценивается только содержание гемоглобина.

Изменение протяженности сосудов при различном росте обследуемого компенсируется соответствующими изменениями диаметров сосудов.

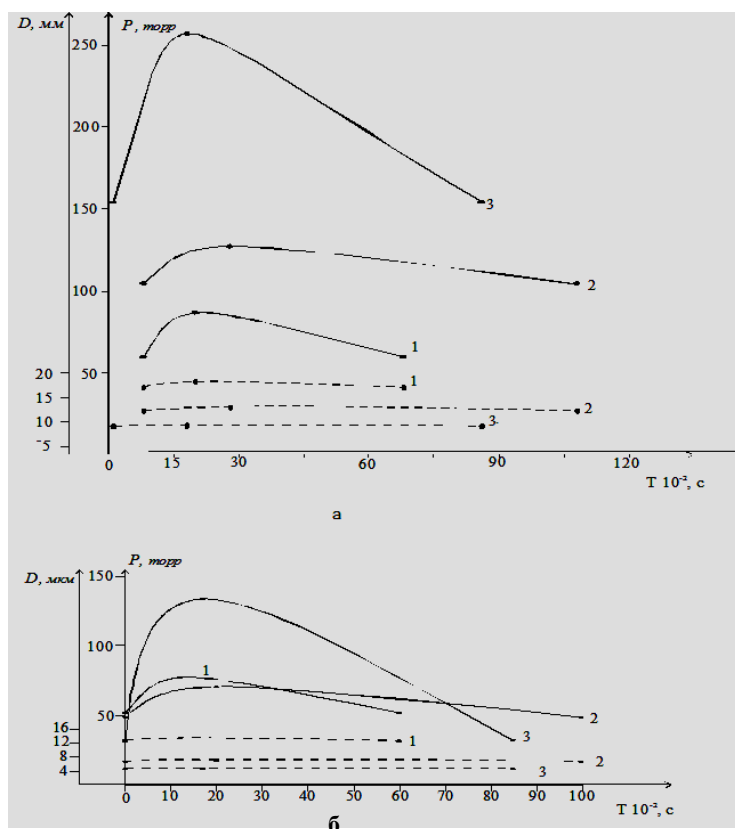


Рисунок 3 — Распределения давления p (а) и просвета сосудов D (б) аорты: 1 — преуремия; 2 — норма; 3 — апластическая анемия

Таблица 4 — Результаты диагностики аномальных пациентов

Пациент	Пол	Возраст	Рост	Вес	Аортальный клапан				Систолический объем			Гемоглобин	Вязкость	Эластичность сосудов	Скорость звука	Коэффициент дисфункции	
					ЧСС	Р _{мин}	Р _{макс}	Нагрузка	ОЦК	МОК	V _{sys}					кд	кд дилатации
Спортсмен	м	40	180	80	80	120	160	40	6	9,2	0,115	180	6,2	2,32	259	1,327	1,43
Выраженная гипотония		40	170	58	88	15	35	10	4,1	4,2	0,048	50	2,8	2,29	468	0,232	0,232
					60	50	85		4,9	2,7	0,046	135	4,5	1,969	302	0,972	1,09
					58	52	90				2,6	140	4,8	1,64	443	0,972	1,06
Норма					60	80	120		2,5	0,042	145	5	1,55	283	0,99	1,21	
Гипертония					60	140	260		2,5			145	4,7	1,92	404	0,774	0,91
					62	142	255		2,6			140	4,9	2,63	473	0,774	0,92
Пациент К	м	40	180	85	92	100	160		4,4			101	4,1	1,62	281	1,022	1,22
					82	82	136		3,9			113	3,9	1,62	279	1,03	1,18
					64	73	112		6	3	0,047	145	5	1,55	273	1,03	1,24

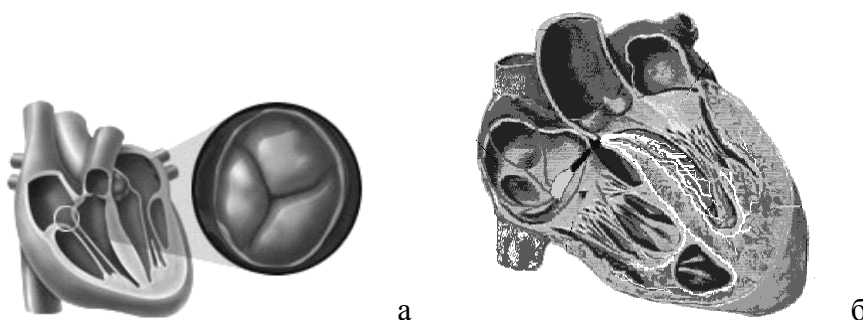


Рисунок 4 — Аортальный клапан (а) и схема коронарных артерий (б) сердца

Преимуществами предлагаемого подхода являются использование доступных входных данных; компактность расчетных зависимостей и высокая скорость вычислений на персональном компьютере, допускающая диагностику в режиме реального времени при достаточной точности.

Предлагаемая методика диагностики артериальной части кровеносной системы на основе математической модели кровотока предполагает наличие следующей информации:

1. Базы данных опорных (имя, возраст, рост, вес, пол), входных (ЧСС, минимальное и максимальное давления, нагрузка, гемоглобин, вязкость) и результирующих параметров (гемоглобин, вязкость, систолический объем, объем циркулирующей крови, минутный объем крови, эластичность сосудов, скорость звука, коэффициент изменения диаметра сосудов, коэффициент изменения диаметров под давлением).

2. Программы, обеспечивающей интернет-доступ к базе данных для ввода опорных и входных параметров, получения расчетных данных и минимальных аналитических выводов, просмотра графиков изменения расчетных параметров во времени.

3. Программы расчетов и формирования аналитических выводов о степени отклонения расчетных параметров от существующих норм.

Представляется, что такая методика полезна поликлиническому персоналу, студентам-медикам и пациентам.

Дисфункция аортального клапана приводит к сбросу части систолического объема крови V_{sys} обратно в сердце. Объем сброса V_{out} зависит от систолического и диастолического давлений p_s, p_d и площади S_{out} = S_a × k_{dak} незакрытого отверстия клапана сердца. Площадь аортального сечения S_a зависит от диаметра аорты d_a. При прочих сохраняющихся параметрах кровотока (давление, гемоглобин и т. д.) это приводит к увеличению частоты сердечных сокращений от N₀ к N₁ по формулам:

$$N_1 = N_0 \frac{V_{sys}}{V_{sys} - V_{out}},$$

$$V_{out} = 60 \frac{4}{5} \frac{1}{g \cdot N_0} \left[2,76 \cdot 10^4 k_{dak}^3 \sqrt{p_s + p_d} d_a^2 \right]$$

Применение обратных зависимостей позволяет вычислять коэффициент дисфункции аортального клапана сердца k_{dak} по величине изменений частоты сокращений сердца.

Стеноз коронарных артерий с параметром k_{dah} = S_o / S_{ah} соотношения площади просвета и площади сечения коронарной артерии приводит к снижению исходного коронарного давления p_s на величину Δp, равную местному сопротивлению на внезапном сужении и внезап-

ном расширении коронарной артерии. Это местное сопротивление зависит от объемной скорости течения в артерии. Снижение давления приводит к изменению градиента давления в артериальной части коронарной системы кровообращения с сопутствующим снижением объемной скорости течения в системе в пропорции $kdqh = qdh / q0$ и ухудшением кровоснабжения сердца, обычно потребляющего 5 % общего кровотока в течение диастолического периода. Для вычисления потерь давления в стенозированной части сосуда применима формула:

$$\Delta p(k_{dah}, k_{dqh}) = \frac{1}{2g} \cdot \frac{\rho_b}{\rho_r} \cdot \frac{\left(\frac{0,05 \cdot k_{dqh} \cdot V_m}{n_{ak} \cdot 0,8 \cdot 60} \right)^2}{(d_{ak} \cdot k_{dl}(p_s))^4} \cdot \frac{16}{\pi^2} \left(\frac{k_{dah}^2}{2} (1 - k_{dah}) + \left(\frac{1}{k_{dah}} - 1 \right)^2 \right)$$

где d_{ak} — диаметр коронарной артерии, n_{ak} — число моделируемых артерий, V_m — минутный объем крови, ρ_b — плотность крови и ρ_r — ртути.

При заданном параметре k_{dah} искомый коэффициент потерь коронарного кровотока в отдельной артерии $kdqh$ определяется из уравнения:

$$\Delta p(k_{dah}, k_{dqh}) + p_{k_{min}} + \Delta p_{lbz} \left(\frac{k_{dqh}}{n_{ak}}, d_{ak} \cdot k_{dl}(p_s), l_{ak} \right) - p_s = 0,$$

где Δp_{lbz} — функции определения потерь давления при обычном течении крови в сосудах, k_{dl} — изменения диаметров сосудов под давлением, предел минимального давления в конце артериальной части коронарной системы.

$$\Delta p_{lbz} \left(\frac{k_{dqh}}{n_{ak}}, d_{ak} \cdot k_{dl}(p_s), l_{ak} \right) = \frac{\rho_b}{\rho_r} \cdot 4,15 \cdot \frac{0,05 \cdot k_{dqh} \cdot V_m \cdot v_b}{n_{ak} \cdot 0,8 \cdot 60 \cdot (d_{ak} \cdot k_{dl}(p_s))^4} l_{ak},$$

$$k_{dl}(p_s) = \sqrt{1 + \frac{1330 p_s}{\rho_b \cdot c_b(K_s)}}.$$

Расчет коэффициента дилатации сосудов зависит от плотности крови, скорости звука c_b давления и коэффициента напряжения стенок сосудов K_s . Скорость звука зависит от плотности, диаметра сосуда и толщины его стенок, коэффициента напряжения крови и стенок сосудов

$$c_b(K_b) = \frac{1}{\sqrt{\rho_b \left(\frac{1}{K_b} + \frac{1}{K_s} \frac{d_{ak}}{2\delta_{ak}} \right)}}.$$

Проведенная серия расчетов показала практически линейную связь коэффициентов k_{dah} и $kdqh$.

При коронарном шунтировании важными параметрами шунта, влияющими на потери давления и, как следствие, на кровоснабжение сердца, являются диаметр сосуда, его длина и площадь соединения с коронарной артерией или аортой.

Скорость изменения давления может оказаться одним из параметров, регулирующих частоту импульсов электрокардиостимулятора. Первые модели ЭКС работали в асинхронном режиме и проводили стимуляцию с фиксиро-

ванной частотой. В 1965 г. появились первые модели ЭКС, способные определять собственную деятельность сердца и работать в режиме «по требованию». Ряд зарубежных фирм используют или использовали сенсоры, реагирующие на механические сотрясения, частоту дыхания и минутный объем дыхания, коэффициент dp/dt правого желудочка и изменение температуры центральной венозной крови, вызванный интервал Q-T и другие параметры. В последнее время появились ЭКС, имеющие по два сенсора в одном устройстве, что позволяет нивелировать недостатки односенсорного ЭКС [15].

Дальнейшее развитие диагностической модели предполагает сопоставление с литературными и клиническими данными для уточнения модели, учет воздействий на вязкость крови; увеличение числа параметров, диагностируемых автоматически.

Заключение

Разработанная биомеханическая модель, дополняющая используемые в медицинской практике методы диагностики, позволяет получить полезную информацию о причинах патологии сердца и сосудов, прогнозировать результаты протезирования в кардиохирургии, а также выявить адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы. Проведение нагрузочных тестов и обследование пациентов с гемодинамическими патологиями способствует уточнению модели.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Корнелик, С. Е. Вычислительная гемодинамика / С. Е. Корнелик, А. М. Бубенчиков. — Томск: Томский государственный университет, 2003. — 412 с.
2. Методика математического моделирования сердечно-сосудистой системы / М. В. Абакумов [и др.] // Математическое моделирование. — 2000. — Т. 12, № 2. — С. 106–117.
3. Бегун, П. И. Биомеханика / П. И. Бегун, Ю. А. Шукейло. — СПб., 2000.
4. Дубровский, В. И. Биомеханика / В. И. Дубровский, В. Н. Федорова. — М., 2003.
5. Савицкий, Н. Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики / Н. Н. Савицкий. — Л.: Медицина, 1963. — 403 с.
6. Розанова, И. Б. Гидродинамика искусственных клапанов сердца / И. Б. Розанова // Механика полимеров. — 1975. — № 4. — С. 748–752.
7. Gadkari, T. Mathematical modeling of blood flow in the presence of atherosclerosis / T. Gadkari, A. Jeremic // Proc. of the COMSOL Users Conference. Boston. — 2006. — P. 223–229.
8. Rinderu, P. L. Bratianu A FEM study of aortic hemodynamics in the case of stenosis / P. L. Rinderu, E. T. Rinderu, L. C. Gruionu // Acta of Bioengineering and Biomechanics. — 2003. — Vol. 5, № 2.
9. Gijssen, F. J. H. The influence of the non-Newtonian properties of blood on the flow in large arteries: steady flow in a carotid bifurcation model / F. J. H. Gijssen, F. N. van de Vosse, J. D. Janssen // J. Biomechanics. — 1999. — Vol. 32. — P. 601–608.
10. Zhang, J. B. Study on blood constitutive parameters in different blood constitutive equations / J. B. Zhang, Z. B. Kuang // J. Biomechanics. — 2000. — Vol. 33. — P. 355–360.
11. Shilko, S. V. Calculation of pulse wave parameters with account of blood vessel deformation / S. V. Shilko, S. P. Salivonchik, Yu. G. Kuzminsky // Russian J. of Biomechanics. — 2001. — Vol. 5, № 1. — P. 88–94.

12. Шилько, С. В. Моделирование гидродинамического трения: аналогия системы кровообращения и трубопроводного транспорта нефти / С. В. Шилько, Ю. Г. Кузьминский // Матер. 2 междунар. конф. совр. информ. и телекомун. технол. для здравоохран. — Мн., 2008. — С. 338–343.

13. Hydrodynamics of new generation cardiac valve prostheses / V. N. Yurechko [et al.] // Russian J. Biomechanics. — 2002. — Vol. 6, № 1. — P. 56–68.

14. The analysis of heart valve dysfunction and effectiveness of disc-designed prostheses / S. V. Shilko [et al.] // Acta of bioengineering and biomechanics. — 2003. — Vol. 5, № 2. — P. 53–62.

15. Рекомендации по имплантации электрокардиостимуляторов и антиаритмических устройств / Л. А. Бокерия [и др.] — М., 2007. — 237 с.

Поступила 16.03.2009

УДК 577.175.14: 616.36-002 ДИНАМИКА УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Е. Л. Красавцев

Гомельский государственный медицинский университет

Изучено содержание цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 в сыворотках крови 85 больных хроническим гепатитом С с различным спектром антител к вирусу гепатита С и у 42 с различными морфологическими изменениями в ткани печени. У пациентов, у которых антиNS5 не выявлялись и одновременно отсутствовали антиHCV IgM и антиNS5 HCV, уровень ИЛ-1 β был достоверно выше, чем у больных ХГС, у которых эти антитела регистрировались. Содержание цитокинов возрастало с увеличением гистологической активности. У больных с признаками склероза в биоптате печени уровни исследованных цитокинов в сыворотке также были выше, чем у доноров. Достоверные отличия от доноров отмечались у пациентов с различной степенью склероза при определении ИЛ-1 β и у больных с тяжелой степенью склероза также и при исследовании уровней ИЛ-2 и ФНО- α . Показано значение определения цитокина ФНО- α перед началом лечения для прогнозирования раннего вирусологического ответа.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, вирусологический ответ, биопсия печени, антитела к вирусу гепатита С, цитокины, интерферонотерапия.

CYTOKINES AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

E. L. Krasavtsev

The Gomel State Medical University

The serum levels of cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4 in 85 patients with chronic hepatitis C with various antibodies spectrum to hepatitis C virus (HCV) and in 42 with different morphological changes in liver tissue were studied. In patients with antiNS5 negative and also antiHCV IgM and antiNS5 HCV both negative, IL-1 β levels were significantly higher vs. those patients with these antibodies positive. The cytokines levels increased with raise of histological activity. In patients with sclerosis signs in liver bioplates the levels of investigated cytokines were higher than in healthy blood donors. Significant differences of IL-1 β from donors were revealed in patients with various degree of sclerosis. Also the levels of IL-1 β , IL-2 and TNF- α were higher in patients with heavy sclerosis degree. The prognostic value for early virologic response of cytokine TNF- α before the beginning of treatment was shown.

Key words: chronic viral hepatitis C, the virologic response, liver biopsy, antibodies to hepatitis C virus, cytokines, interferonotherapy.

Вирус гепатита С (HCV) оказывает прямое цитопатическое действие, вызывающее цитоллиз и клиренс инфицированных гепатоцитов. Это способствует активации клеток макрофагально-фагоцитарной и Т-эффекторной систем иммунитета. Т-лимфоциты-хелперы (Тх) играют существенную роль в регуляции иммунного ответа. Тх клетки дифференцируются на 2 группы, разделяемые в зависимости от профиля вырабатываемых ими цитокинов: Тх1 и Тх2. Тх1 стимулируют Т-клеточный ответ и цитотоксичность Т лимфоцитов и вырабатывают интерферон- γ (ИФН- γ), интерлейкин-2 (ИЛ-2), фактор некроза опухоли (ФНО- α) и др. Тх2 стимулируют гуморальное звено иммунитета и вырабатывают ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10

и др. [1, 2]. Нарушение баланса продукции цитокинов Тх1/Тх2 клетками имеет большое значение в патогенезе хронизации и прогрессировании HCV-инфекции. Иммунный ответ по Тх1 типу способствует элиминации вируса, а по Тх2 типу — персистенции инфекции [3–6]. По функциональной активности цитокины разделяют на провоспалительные (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФН- γ) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10) [1, 2].

ФНО- α и ИЛ-1 β способны активировать звездчатые клетки печени, играющие ключевую роль в фиброгенезе печени [7]. Кроме того, ФНО- α и ИЛ-1 β способствуют развитию жировой инфильтрации печени и могут подавлять регенерацию печеночной ткани [5].

Цитокины крови инактивируются в печени. Нарушение этой инактивации при болезнях печени может служить причиной иммунных нарушений [5].

Геном HCV кодирует структурные (С, Е1, Е2) и неструктурные (NS2, NS3, NS4, NS5) белки. К структурным белкам относятся сердцевидный (core-protein) и два гликопротеина оболочки (Е1, Е2 — envelope proteins). К неструктурным — ферменты, играющие роль в репликации вируса (в частности, NS3 — протеаза/геликаза, NS5 — РНК-полимераза). К каждому из этих белков вырабатываются антитела, циркулирующие в крови [8].

Целью исследования было изучение содержания некоторых цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4) в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом С с различным спектром антител к вирусу гепатита С и морфологическими изменениями и выявление его значения для прогнозирования интерферонотерапии.

Материал и метод

Исследовалось содержание цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 в сыворотках крови больных хроническим гепатитом С (ХГС). Диагноз у всех больных был подтвержден обнаружением антител к HCV (анти-HCV) методом иммуноферментного анализа и РНК HCV методом полимеразной цепной реакции. Всего из 85 обследованных сывороток в 82 образцах (96,5 %) были выявлены антитела к core-протеину (анти-core), в 84 образцах (98,8 %) — антитела к NS3 (анти-NS3), в 81 образце (95,3 %) — антитела к NS4 (анти-NS4), в 48 образцах (56,5 %) — антитела к NS5 (анти-NS5). Анти-HCV IgM выявлялись у 48 больных

(56,5 %). 42 больным проводилась прижизненная биопсия печени с последующим определением гистологического индекса степени активности (ГИСА) и гистологического индекса стадии хронизации (ГИСХ) [9]. По результатам морфологического исследования у 30 пациентов была минимальная гистологическая активность и у 12 умеренная, у 5 больных ХГС признаков склероза не было обнаружено, у 27 он был слабым, у 7 — умеренным, у 2 — тяжелым и у одного выявлялся цирроз. Изучение цитокинов проводилось с использованием иммуноферментных тест-систем, производимых фирмой «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). В качестве контроля использовались 10 образцов сыворотки доноров, постоянно проживающих в Гомеле и Гомельской области и не имеющих хронических заболеваний и маркеров инфицирования вирусом парентеральных вирусных гепатитов.

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с помощью программы «Statistica» v. 5.5. Учитывая отсутствие нормального распределения уровней цитокинов, при статистическом анализе был использован непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования у больных ХГС в зависимости от выявления (антиHCV IgM +) или отсутствия (антиHCV IgM-) антиHCV IgM представлены в таблице 1 (указано здесь и далее медиана (Me) и межквартильный интервал между 25 и 75 % перцентилем (МКИ) концентрации цитокинов в пг/мл).

Таблица 1 — Уровни цитокинов в сыворотке при ХГС в зависимости от выявления анти HCV IgM

Цитокин	Доноры n = 10 (Me, МКИ)	Больные ХГС с анти HCV IgM+ n = 43 (Me, МКИ)	Больные ХГС с анти HCV IgM- n = 35 (Me, МКИ)
ИЛ-2, пг/мл	20,6 15,3–24,4	22,82 12,42–50,68	27,01 17,17–61,85
ИЛ-4, пг/мл	19,55 15,3–51,6	16,2 13,5–70,7	30,83 16,72–81,61
ИЛ-1 β , пг/мл	3,2 0–20,1	98,3* 42,28–177,46	177,09* 56,08–332,93
ФНО- α , пг/мл	26,0 5–50,1	53,95* 45,62–67,09	54,57* 43,73–72,8

Примечание. Достоверные различия между группами доноров и больных ХГС с анти HCV IgM+ и анти HCV IgM- отмечены * ($p < 0,05$).

У пациентов ХГС как с обнаруженными антиHCV IgM, так и с их отсутствием уровни ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-1 β , ФНО- α были выше, чем у доноров, но достоверность была лишь при исследовании ИЛ-1 β ($p < 0,001$) и ФНО- α ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что содержание ИЛ-4, ИЛ-1 β , ФНО- α было выше у больных с отсутствием антиHCV IgM (отличия недостоверны, $p > 0,05$).

Уровни цитокинов в сыворотке при ХГС у больных с обнаруженными антиNS5 HCV+) и без (антиNS5 HCV-) антиNS5 представлены в

таблице 2. Также содержание всех исследованных цитокинов в этих группах было выше, чем у доноров (достоверно для ИЛ-1 β). У пациентов, с выявленными антиNS5, уровень ИЛ-1 β был достоверно ниже, чем у больных ХГС, у которых эти антитела не регистрировались. Также несколько выше было содержание и ФНО- α у пациентов с антиNS5 HCV.

Выявление антиHCV IgM и антиNS5 HCV свидетельствует о вирусной репликации и активности процесса в печени, а сравнение уровня ци-

токинов у пациентов ХГС с раздельным обнаружением этих антител и с их отсутствием показало разнонаправленные изменения. В связи с этим нами проведено изучение уровня цитокинов у больных ХГС, у которых одновременно регистрировались антиНСV IgM и антиNS5 HCV или эти антитела отсутствовали (таблица 3). У больных ХГС с одновременным обнаружением антиНСV IgM и антиNS5 HCV достоверно выше, чем у доноров, было содержание ИЛ-1 β . У пациентов с одновременным обнаружением антиНСV IgM и антиNS5 HCV и с их отсутствием выше был уровень в сыворотке крови ФНО- α по сравнению с донорами. Необходимо отметить, что у больных с выявленными антиНСV IgM и антиNS5 HCV достоверно меньше был уровень ИЛ-1 β , чем у пациентов, у которых эти антитела не были обнаружены.

Результаты определения уровня цитокинов сыворотки в зависимости от гистологической активности представлены в таблице 4.

Следует отметить, что уровни всех исследованных цитокинов сыворотки были выше у больных ХГС с различным уровнем гистологической активности (исключение — уровень ИЛ-4 у пациентов со слабой активностью), чем у доноров, но достоверность была лишь при исследовании ИЛ-1 β , ФНО- α , и возрастали с увеличением активности. Также необходимо отметить, что уровень ИЛ-1 β в сыворотке у больных с умеренной активностью ХГС был достоверно выше ($p = 0,014$), чем у больных со слабой активностью. Повышение уровня ИЛ-1 β , ФНО- α свидетельствует об активном воспалении печеночной ткани у больных ХГС и об его увеличении с возрастанием гистологической активности.

Таблица 2 — Уровни цитокинов в сыворотке при ХГС в зависимости от выявления антиNS5 HCV

Цитокин	Доноры n = 10 (Ме, МКИ)	Больные ХГС с антиNS5 HCV+ n = 42 (Ме, МКИ)	Больные ХГС с антиNS5 HCV- n = 35 (Ме, МКИ)
ИЛ-2, пг/мл	20,6 15,3–24,4	31,01 17,1–60,66	20,6 11,26–55,56
ИЛ-4, пг/мл	19,55 15,3–51,6	20,4 14,48–90,21	17,23 14,35–40,49
ИЛ-1 β , пг/мл	3,2 0–20,1	85,55 28,92–176,72 $p = 0,017$	166,95 77,15–332,93
ФНО- α , пг/мл	26,0 5–50,1	55,37 43,8–63,4	53,17 45,69–76,70

Примечание. Достоверные различия между группами больных ХГС с антиNS5 HCV + и антиNS5 HCV – отмечены уровнем p .

Таблица 3 — Уровни цитокинов в сыворотке при ХГС в зависимости от сочетанного выявления антиНСV Ig M и антиNS5 HCV

Цитокин	Доноры n = 10 (Ме, МКИ)	Больные ХГС с антиНСV IgM+ и антиNS5 HCV+ n = 21, (Ме, МКИ)	Больные ХГС с антиНСV IgM- и антиNS5 HCV- n = 12, (Ме, МКИ)
ИЛ-2, пг/мл	20,6 15,3–24,4	26,36 18,35–50,57	21,19 17,04–49,35
ИЛ-4, пг/мл	19,55 15,3–51,6	20,25 14,35–81,93	31,49 24,83–61,05
ИЛ-1 β , пг/мл	3,2 0–20,1	96,04 28,9–141,28 $p = 0,00867$	275,25 194,14–349,43
ФНО- α , пг/мл	26,0 5–50,1	56,01 43,8–63,19	62,76 46,48–80,02

Примечание. Достоверные различия ($p < 0,05$) между группами больных ХГС с антиНСV IgM+ и антиNS5 HCV+ и антиНСV IgM- и антиNS5 HCV- отмечены уровнем p .

Таблица 4 — Уровни цитокинов в сыворотке при ХГС в зависимости от гистологической активности

Цитокин	Доноры n = 10, (Ме, МКИ)	Слабая активность n = 30, (Ме, МКИ)	Умеренная активность n = 12, (Ме, МКИ)
ИЛ-2, пг/мл	20,6 15,3–24,4	22,37 12,19–60,66	23,54 16,11–31,01
ИЛ-4, пг/мл	19,55 15,3–51,6	15,95 12,83–31,71	28,29 13,68–160,73
ИЛ-1 β , пг/мл	3,2 0–20,1	59,23 31,62–148,77 ($p = 0,000733$)	200,96 62,41–547,18 ($p = 0,000772$)
ФНО- α , пг/мл	26,0 5–50,1	51,37 43,8–69,33 ($p = 0,045613$)	54,83 21,66–145,34

Примечание. Достоверные различия ($p < 0,05$) между группами доноров и больных ХГС различной гистологической активности отмечены уровнем p .

Результаты определения уровня цитокинов сыворотки в зависимости от степени склероза представлены в таблице 5.

У больных с признаками склероза в биоптате печени уровни исследованных цитокинов в сыворотке также были выше, чем у доноров.

Достоверные отличия от доноров отмечались у пациентов с различной степенью склероза при определении ИЛ-1β и у больных с тяжелой степенью склероза также и при исследовании уровней ИЛ-2 и ФНО-α. Статистический анализ не проводился при сравнении уровней исследованных цитокинов у больного с циррозом печени в связи с тем, что это было единичное наблюдение. Также достоверные отличия были получены при сравнении уровня ИЛ-1β (p = 0,04636) и ИЛ-4 (p = 0,04540) у

больных со слабым и умеренным склерозом. Уровни ИЛ-1β и ИЛ-4 у пациентов с умеренным склерозом были выше. Повышение уровня ИЛ-1β и ФНО-α свидетельствует об активации звездчатых клеток печени, играющих ключевую роль в фиброгенезе печени. Возрастание уровня ИЛ-2 у больных с тяжелым фиброзом и ИЛ-4 у пациентов с умеренным фиброзом может указывать на развитие аутоиммунных и аллергических реакций при прогрессировании степени склероза в ткани печени.

При проведении однофакторного корреляционного анализа с расчетом непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена rs и его уровней значимости p выявлена умеренная положительная связь (r = 0,44, p = 0,004) между уровнем ИЛ-1β и степенью склероза.

Таблица 5 — Уровни цитокинов в сыворотке при ХГС в зависимости от степени склероза

Цитокин	Доноры n = 10 (Me, МКИ)	Склероз отсутствует n = 5, (Me, МКИ)	Слабый n = 27, (Me, МКИ)	Умеренный n = 7, (Me, МКИ)	Тяжелый n = 2, (Me, МКИ)
ИЛ-2, пг/мл	20,6 15,3–24,4	12,19 10,04–43,14	22,6 14,13–50,47	17,24 15,52–112,43	58,12 55,57–60,66 (p = 0,031694)
ИЛ-4, пг/мл	19,55 15,3–51,6	13,5 13,02–16,21	15,9 13,34–31,71	81,93 12,6–389,94	51,10 20,57–81,62
ИЛ-1β, пг/мл	3,2 0–20,1	19,24 5,24–77,15	64,43 39,97–153,63 (p = 0,000472)	202,83 55,2–4328,67 (p = 0,0003417)	367,82 148,77–586,87 (p = 0,031694)
ФНО-α, пг/мл	26,0 5–50,1	53,17 0,00–62,88	49,57 43,52–67,88	60,47 43,52–125,23	100,94 73,76–128,11 (p = 0,031694)

Примечание. Достоверные различия (p < 0,05) между группами доноров и больных ХГС с различной степенью склероза отмечены уровнем p.

Результаты исследования уровня цитокинов до начала терапии у больных ХГС в зависимости от вирусологического ответа в различные сроки от начала терапии представлены в таблице 6 (указано медиана (Me) и межквартильный интервал между 25 и 75 % перцентилем (МКИ), концентрации цитокинов в пг/мл). У лиц с ранним вирусологическим ответом (через 3 месяца от начала лечения) уровни всех исследованных цитокинов были выше, чем у пациентов с отсутствием этого ответа (достоверно только для ФНО-α, p = 0,032).

Более высокие уровни провоспалительного цитокина ФНО-α в группе ответивших на терапию через 3 месяца лечения, чем у не ответивших свидетельствуют о значении активации макрофагов вследствие персистенции в организме HCV у этих больных перед началом лечения для прогнозирования раннего вирусологического ответа.

У лиц с устойчивым или длительным вирусологическим ответом или не-ответом уровни исследованных цитокинов перед началом лечения были примерно одинаковыми.

Таблица 6 — Уровни цитокинов в сыворотке крови до начала терапии при ХГС у больных с различным вирусологическим ответом

Цитокин	Ранний вирусологический ответ		Устойчивый или длительный вирусологический ответ	
	ответ n = 9, (Me, МКИ)	не-ответ n = 14, (Me, МКИ)	ответ n = 10, (Me, МКИ)	не-ответ n = 19, (Me, МКИ)
ИЛ-2, пг/мл	57,62 26,11–114,02	21,2 14,12–50,47	21,13 15,52–114,2	26,11 13,39–60,66
ИЛ-4, пг/мл	101,47 22,52–275,1	15,17 12,82–20,57	23,08 12,83–150,32	18,95 13,34–52,65
ИЛ-1β, пг/мл	309,08 81,49–1851,92	57,66 27,62–153,63	85,32 27,62–177,46	100,16 42,29–289,77
ФНО-α, пг/мл	141,03* 52,31–372,89	48,22 43,8–77,7	49,21 43,52–217,5	49,57 43,52–73,76

Примечание. Достоверные различия между группами больных ХГС с вирусологическим ответом и его отсутствием отмечены * (p < 0,05)

Заключение

У пациентов, у которых антиNS5 не выявлялись и одновременно отсутствовали антиHCV IgM и антиNS5 HCV, уровень ИЛ-1 β (Ме 166,95 пг/мл и Ме 275,25 пг/мл соответственно) был достоверно выше ($p = 0,017$ и $p = 0,00867$), чем у больных ХГС, у которых эти антитела регистрировались (Ме 96,04 пг/мл), что отражает активность процесса воспаления в печеночной ткани и свидетельствует об активации процессов фиброгенеза. У больных ХГС отмечается увеличение уровня исследованных цитокинов сыворотки при сравнении с донорами (достоверно при исследовании ИЛ-1 β , ФНО- α) и их содержание возрастало с увеличением гистологической активности. Уровень ИЛ-1 β в сыворотке у больных с умеренной активностью ХГС (Ме 200,96 пг/мл) был достоверно выше ($p = 0,014$), чем у больных со слабой активностью (Ме 59,23 пг/мл), что отражает активность процесса воспаления в печеночной ткани. У больных с признаками склероза в биоптате печени уровни исследованных цитокинов в сыворотке также были выше, чем у доноров. Достоверные отличия от доноров отмечались у пациентов с различной степенью склероза при определении ИЛ-1 β и у больных с тяжелой степенью склероза также и при исследовании уровней ИЛ-2 и ФНО- α , что свидетельствует о выраженности процессов фиброгенеза в ткани печени. Достоверно выше ($p < 0,05$) были уровни ИЛ-1 β (Ме 202,83 пг/мл) и ИЛ-4 (Ме 81,93 пг/мл) у больных с умеренным склерозом при сравнении с пациентами, у которых определялся слабый склероз (Ме 64,43 пг/мл и 15,9 пг/мл, соответственно). При проведении однофакторного корреляционного анализа с расчетом непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена r_s и его уровней значимости p вы-

явлена умеренная положительная связь ($r = 0,44$, $p = 0,004$) между уровнем ИЛ-1 β и степенью склероза. Более высокие уровни ($p = 0,032$) провоспалительного цитокина ФНО- α (Ме 141,03 пг/мл) в группе ответивших на терапию через 3 месяца лечения, чем у не ответивших (Ме 48,22 пг/мл), свидетельствуют о значении активации макрофагов вследствие персистенции в организме HCV у этих больных перед началом лечения, что может быть использовано для прогнозирования раннего вирусологического ответа. У лиц с устойчивым или длительным вирусологическим ответом или не-ответом уровни исследованных цитокинов перед началом лечения были примерно одинаковыми.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кетлинский, С. А. Иммунология для врача / С. А. Кетлинский, Н. М. Калинина. — СПб.: «Гиппократ», 1998. — 156 с.
2. Содержание цитокинов T α 1 и T α 2 типа в сыворотке крови больных гепатитом С / Д. Х. Курамшин [и др.] // Журн. микробиол. — 2001. — № 1. — С. 57–61.
3. Абдукадырова, М. А. Прогностические маркеры хронизации вирусного гепатита С / М. А. Абдукадырова // Иммунология. — 2002. — № 1. — С. 47–54.
4. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / В. Т. Ивашкин [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — № 3. — С. 24–29.
5. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: практич. рук. / Ш. Шерлок, Дж. Дули; пер. с англ. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 864 с.
6. Справочник по иммунотерапии для практического врача / под ред. А. С. Симбирцева. — М.: Диалог, 2002. — 480 с.
7. Пинцани, М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к фиброзу / М. Пинцани // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 5. — С. 4–9.
8. Спектр антител к различным антигенам HCV при разных вариантах течения хронической HCV-инфекции / И. В. Круглов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2002. — № 2. — С. 11–16.
9. Серов, В. В. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусных хронических гепатитах В и С / В. В. Серов, Л. О. Севергина // Архив патологии. — 1996. — № 4. — С. 61–64.

Поступила 24.04.2009

УДК 616.98:578.828 HIV:615.281

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Е. И. Козорез¹, С. В. Жаворонок², В. М. Мицура¹, Е. Л. Красавцев¹

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Определена вероятность летального исхода в течение 12 месяцев у 331 ВИЧ-инфицированного пациента, принимающего антиретровирусную терапию. С помощью регрессионной модели выбраны пять параметров, влияние которых на риск летального исхода доказано: пол, стадия заболевания, уровень CD4 клеток, уровень гемоглобина, наличие диагностированного туберкулеза. Согласно разработанной модели были определены вероятности смерти через 3, 6, 9 и 12 месяцев от начала антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, летальный исход, регрессионная модель.

THE LETHAL OUTCOME PROBABILITY FORECASTING AT HIV-INFECTED PATIENTS IN VIEW OF ANTIRETROVIRAL THERAPY

E. I. Kozorez¹, S. V. Zhavoronok², V. M. Mitsura¹, E. L. Krasavtsev¹¹Gomel State Medical University²Byelorussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

The probability of a lethal outcome within 12 months in 331 HIV-infected of the patients accepting antiretroviral therapy (ART) is defined. With the help of regression model were chosen five parameters which influence on risk of a lethal outcome is proved: sex, disease stage, CD4 cells level, haemoglobin level, presence of the diagnosed tuberculosis. According to the developed model probabilities of death in 3, 6, 9 and 12 months from the beginning of ART have been defined.

Key words: HIV-infection, antiretroviral therapy, lethal outcome, regression model.

Введение

ВИЧ-инфекция имеет не только медицинское, но и огромное социальное, экономическое значение в мире [1]. Ситуация по ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь является весьма сложной. По состоянию на 1 ноября 2008 г. кумулятивное число выявленных случаев ВИЧ-инфекции составило 9423, или 97,2 на 100 тысяч населения. При этом за 10 месяцев 2008 г. вновь инфицировано 686 человек. Вспышка ВИЧ-инфекции, начавшись с Гомельской области, в настоящее время распространилась практически на все регионы РБ. Основная масса инфицированных — молодые люди в возрасте 15–29 лет (69,8 %), т. е. наиболее трудоспособная и активная часть населения. Число случаев лиц с терминальной стадией ВИЧ-инфекции по состоянию на 01.11.08 достигло 1267, кумулятивное число умерших — 1479.

Появление антиретровирусной терапии (АРТ) существенно улучшило прогноз выживаемости пациентов с ВИЧ-инфекцией [1, 2]. Но ВИЧ-инфицированные пациенты по-прежнему имеют более высокий риск смерти по сравнению с неинфицированными пациентами. В современной литературе с помощью методов математического моделирования были описаны различные независимые предикторы развития СПИДа и смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов. К ним относятся низкое содержание CD4+ Т-лимфоцитов, наличие оппортунистических заболеваний [3–11]. Разноречивые данные описаны по влиянию начальной вирусной нагрузки, истории употребления наркотических веществ и уровню гемоглобина [4, 12–14]. Определение вероятности смерти важно не только для отдельно взятого пациента, но и для мониторинга и прогнозирования развития эпидемии ВИЧ/СПИД, а также планирования затрат на медицинское обслуживание ВИЧ-инфицированных пациентов в целом. Проведение интенсивных мероприятий по профилактике и раннему выявлению групп риска смерти позволит значительно повысить выживаемость пациентов на антиретровирусной терапии.

Материал и метод

Факторы риска смерти изучены у 331 ВИЧ-инфицированного пациента, состояще-

го на учете в Гомельской областной инфекционной клинической больнице, на фоне АРТ. Из них мужчин — 194 (58,6 %) человека, женщин — 137 (41,4 %) человек, медиана возраста больных была 31 (28–35) лет. На фоне терапии умерли 54 человека. 28 человек (51,8 %) умерли в течение первых трех месяцев терапии, 39 (72,3 %) — в течение первых шести месяцев, 48 (88,9 %) — в течение одного года. Из 54 умерших пациентов причинами смерти у 46 (85,2 %) были оппортунистические заболевания, у 4 (7,4 %) — цирроз печени, у 1 (1,9 %) — пневмония, у 1 (1,9 %) — сепсис, у 2 (3,7 %) — несчастные случаи. Среди причин смерти от оппортунистических заболеваний большую часть составлял туберкулез (63 %), на втором месте — вастинг-синдром (17,4 %).

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica 6.0» с применением метода Каплан-Мейера, определения логрангового критерия, регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Статистически значимым считался уровень значимости $p < 0,05$.

В течение 2006–2008 гг. среди лиц, находящихся на диспансерном учете в консультативно-диспансерном кабинете ВИЧ/СПИД УЗ «Гомельская областная инфекционная клиническая больница» был обследован 331 пациент в возрасте 17 лет и старше, начавших получать АРТ с июля 2003 по август 2007 гг. Большинство (72,8 %) пациентов получали первую схему АРТ, включавшую два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) и один ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ), 26,2 % — два НИОТ и один ингибитор протеазы (ИП). Показанием к началу АРТ явились или клинические симптомы СПИДа, или иммуносупрессия (менее 350 клеток в мкл), или высокий уровень вирусной нагрузки (более 100000 копий в мл). Пациенты наблюдались до сентября 2008 г. Из них умерло 54 человека (16,3 %). Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристики групп пациентов на АРТ (n = 331)

Признаки		Умершие (%)	Всего
Пол	Мужской	42 (77,8)	194 (58,6)
	Женский	12 (22,2)	137 (41,4)
Путь	Внутривенный	43 (79,6)	207 (62,5)
	Половой	9 (16,7)	114 (34,4)
	Не уточнен	2 (3,7)	10 (3,1)
Возраст	Медиана (IQR), лет	33,2 (30,5–35,3)	31 (28–35)
	До 30 лет	15 (27,8)	140 (42,3)
	30 лет и старше	39 (72,2)	191 (57,7)
Стадия	1	0 (0,0)	19 (5,7)
	3	11 (20,4)	206 (62,3)
	4	43 (79,6)	106 (32,0)
CD4 клетки в мкл (n = 328)	Медиана (IQR)	60,5 (26,7–134,7)	154 (89–250)
	Менее 50	22 (40,7)	46 (14,1)
	51–200	23 (42,6)	168 (51,2)
	Более 200	9 (16,7)	114 (34,7)
ВН коп/мл (n = 185)	Медиана (IQR)	588437 (146459–800000)	319899 (116144–701549)
	Более 200000	19 (70,4)	111 (60,0)
	Менее 200000	8 (29,6)	74 (40,0)
Гемоглобин, г/л	Медиана (IQR)	124,5 (103–142)	135 (120–150)
	Более 110	39 (72,2)	294 (88,8)
	Менее 110	15 (27,8)	37 (11,2)
ВГС		50 (92,6)	253 (76,4)
ТВС		19 (35,2)	49 (14,8)
Режим АРТ	ННИОТ	39 (75,0)	257 (77,6)
	ИП	13 (25,0)	74 (22,4)

Среди умерших преобладали мужчины с внутривенным путем передачи ВИЧ и клинической стадией СПИДа, CD4 клетками менее 200 клеток в мкл и вирусной нагрузкой (ВН) более 200000 копий на мл, инфицированные вирусом гепатита С (ВГС). У 35 % умерших до начала АРТ был диагностирован туберкулез (ТВС).

Результаты и обсуждение

Кумулятивная доля выживших пациентов в течение трех месяцев, шести месяцев, одного года, принимающих АРТ, равна 0,911; 0,875; 0,844 (95 % доверительный интервал 0,94–0,88, 0,91–0,84, 0,81–0,88 соответственно) (рисунок 1).

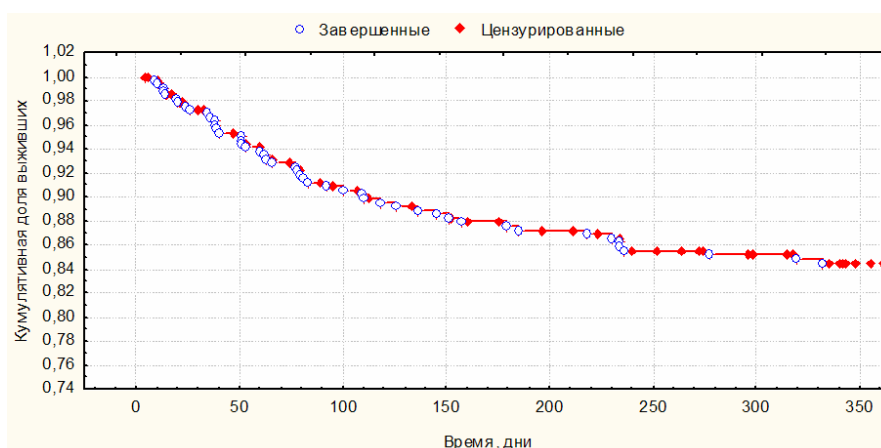


Рисунок 1 — Кумулятивная доля выживаемости пациентов на антиретровирусной терапии (метод Каплан-Мейера)

На первом этапе был осуществлен анализ десяти наиболее значимых факторов риска летального исхода, определенных кодами по порядковой шкале. Было изучено влияние на время

наступления летального исхода таких факторов, как возраст начала терапии: до 30 лет — 0, более 30 лет — 1; пол: мужской — 1, женский — 0; путь заражения: внутривенное введение нарко-

тических веществ — 1, половой — 0; стадия заболевания по классификации CDC 1993 г.: А — 1, В — 2, С — 3; уровень CD4 клеток: более 200 клеток в мкл — 1, 51–200 — 2, менее 50 клеток в мкл — 3; уровень вирусной нагрузки: менее 200000 копий в мл — 0, более 200000 копий в мл — 1; уровень гемоглобина: менее 110 г/л — 1, более 110 г/л — 0; наличие вирусного гепатита С — 1, отсутствие — 0; режим терапии: с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы — 0, с ингибиторами протеазы — 1; диагностированный туберкулез на момент начала лечения — 1, отсутствие туберкулеза — 0. При сравнении выживаемости в двух группах использован логранговый критерий z , в трех группах — критерий χ^2 .

В результате были выявлены различия во времени до наступления летального исхода между следующими группами: возраст начала терапии, пол, путь заражения, стадия заболевания, уровень CD4-лимфоцитов, уровень гемоглобина, наличие вирусного гепатита С и туберкулеза. Кумулятивная доля выживших среди лиц старше 30 лет была ниже, чем у пациентов до 30 лет (логранговый критерий $z = 2,34$, $p = 0,02$). Кумулятивная доля выживших среди мужчин была ниже, чем у женщин (логранговый критерий $z = -2,99$, $p = 0,003$). У лиц с внутривенным путем заражения кумулятивная доля выживших была ниже, чем у лиц, заразившихся половым путем (логранговый критерий $z = 3,09$, $p = 0,002$). При сравнении кумулятивной доли выживших в зависимости от стадии заболевания (В или С по классификации CDC 1993 г.) к моменту начала терапии выявлено, что выживаемость

лиц со стадией С была значительно ниже (метод Каплан-Мейера, логранговый критерий $z = 7,82$, $p = 0,00001$). Кумулятивная доля выживших уменьшалась при снижении уровня CD4 клеток ($\chi^2 = 39,51$, $p = 0,00001$). Уровень гемоглобина до начала лечения также влиял на выживаемость пациентов: при уровне гемоглобина ниже 110 г/л кумулятивная доля выживших была ниже (логранговый критерий $z = -4,37$, $p = 0,00001$). Наличие сопутствующего вирусного гепатита С (что чаще всего наблюдалось у лиц, заразившихся путем внутривенного введения психоактивных веществ) также снижало выживаемость пациентов (логранговый критерий $z = 3,28$, $p = 0,001$). Кумулятивная доля выживших была ниже у лиц с наличием диагностированного туберкулеза к моменту начала терапии (логранговый критерий $z = 4,69$, $p = 0,00001$). Не выявлены различия в кумулятивной доле выживших в зависимости от начальной вирусной нагрузки и схемы лечения.

Для определения независимых предикторов выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов была построена регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, основанная на формуле:

$$h(t;x) = h_0(t;x) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_k x_k),$$

где $h(t;x)$ — интенсивность срыва жизни на время t при воздействии факторов x_1, x_2, \dots, x_3 ; $h_0(t;x)$ — интенсивность срыва жизни на время t при воздействии того же множества факторов, задаваемых средними значениями, т. е. $x_1 = x_2 = \dots = x_k = 0$.

В модель были включены факторы, коэффициенты которых имели уровень значимости $p \leq 0,05$ (таблица 2). Модель оценена по критерию χ^2 максимального правдоподобия как достоверная ($\chi^2 = 90,62$, $p < 0,00001$).

Таблица 2 — Оценки параметров регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса

Параметры	Beta	p
Пол	0,95	0,004
Стадия заболевания	1,44	0,0001
Уровень CD4 клеток	0,72	0,001
Уровень гемоглобина	1,13	0,002
Диагностированный ТВС	0,73	0,05

$$h(t;x) = h_0(t;x) \exp(0,95x_1 + 1,44x_2 + 0,72x_3 + 1,13x_4 + 0,73x_5),$$

где x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 — разности текущих и средних значений факторов.

Была построена функция вероятности сохранения жизни при средних значениях факторов (рисунок 2).

Вероятность летального исхода при средних значениях факторов через 3 месяцев равна 0,038, через 6 месяцев — 0,057, через 9 месяцев — 0,068, через 12 месяцев — 0,075.

Для прогноза ожидаемого результата лечения по задаваемым значениям факторов,

определяющих продолжительность жизни, были построены функции вероятности сохранения жизни при различных параметрах, определены вероятности смерти через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Уровни факторов для построения функции сохранения жизни для средних, благоприятных и неблагоприятных условий представлены в таблице 3.

Согласно разработанной модели были определены вероятности смерти через 3, 6, 9 и 12 месяцев от начала антиретровирусной терапии. Данные представлены в виде таблиц 4, 5, 6, 7.

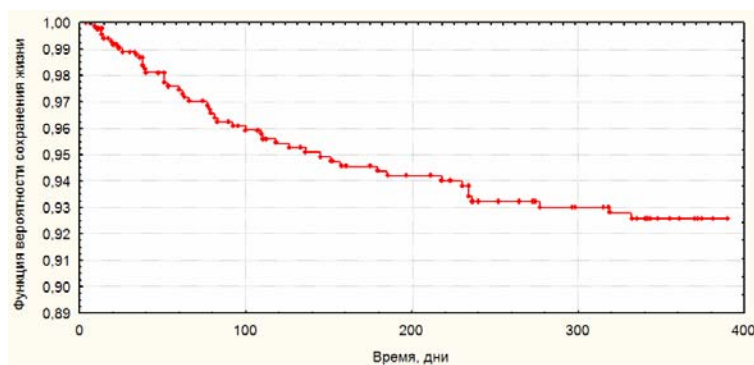


Рисунок 2 – Функция вероятности сохранения жизни при средних значениях, включенных в модель факторов

Таблица 3 — Уровни факторов для построения функции сохранения жизни для средних, благоприятных и неблагоприятных условий

Параметры	Среднее значение	Благоприятные	Неблагоприятные
Пол	0,58	0	1
Стадия заболевания	2,25	1	3
Уровень CD4 клеток	1,79	1	3
Уровень гемоглобина	0,11	0	1
Диагностированный ТВС	0,14	0	1

Таблица 4 — Вероятность летального исхода у ВИЧ-инфицированных больных в стадии А (по классификации CDC) на фоне АРТ

CD4-лимфоциты	Уровень гемоглобина	До 50 клеток в мкл		От 51 до 200 клеток в мкл		От 201 и более клеток в мкл	
		Менее 110 г/л	Более 110 г/л	Менее 110 г/л	Более 110 г/л	Менее 110 г/л	Более 110 г/л
Мужчины	3 месяца	0,053	0,018	0,026	0,009	0,013	0,005
	6 месяцев	0,079	0,027	0,039	0,013	0,019	0,007
	9 месяцев	0,095	0,032	0,048	0,016	0,024	0,008
	12 месяцев	0,104	0,035	0,052	0,017	0,026	0,009
Женщины	3 месяца	0,021	0,007	0,011	0,004	0,005	0,002
	6 месяцев	0,032	0,011	0,016	0,005	0,008	0,003
	9 месяцев	0,038	0,013	0,019	0,006	0,009	0,003
	12 месяцев	0,042	0,014	0,021	0,007	0,009	0,004

Таблица 5 — Вероятность летального исхода у ВИЧ-инфицированных больных в стадии В (по классификации CDC) на фоне АРТ

CD4-лимфоциты	Уровень гемоглобина	До 50 клеток в мкл		От 51 до 200 клеток в мкл		От 201 и более клеток в мкл	
		Менее 110 г/л	Более 110 г/л	Менее 110 г/л	Более 110 г/л	Менее 110 г/л	Более 110 г/л
Мужчины	3 месяца	0,207	0,072	0,106	0,036	0,053	0,018
	6 месяцев	0,296	0,107	0,156	0,053	0,079	0,027
	9 месяцев	0,346	0,128	0,186	0,064	0,095	0,032
	12 месяцев	0,373	0,139	0,202	0,069	0,104	0,035
Женщины	3 месяца	0,085	0,029	0,043	0,014	0,021	0,007
	6 месяцев	0,126	0,043	0,063	0,021	0,031	0,011
	9 месяцев	0,151	0,052	0,076	0,026	0,038	0,013
	12 месяцев	0,164	0,056	0,083	0,028	0,042	0,014

Таблица 6 — Вероятность летального исхода у ВИЧ-инфицированных больных в стадии С (по классификации CDC) без диагностированного туберкулеза на фоне АРТ

CD4-лимфоциты	Уровень гемоглобина	До 50 клеток в мкл		От 51 до 200 клеток в мкл		От 201 и более клеток в мкл	
		Менее 110 г/л	Более 110 г/л	Менее 110 г/л	Более 110 г/л	Менее 110 г/л	Более 110 г/л
Мужчины	3 месяца	0,643	0,272	0,379	0,143	0,207	0,072
	6 месяцев	0,775	0,381	0,515	0,208	0,295	0,107
	9 месяцев	0,837	0,442	0,584	0,246	0,346	0,128
	12 месяцев	0,863	0,472	0,618	0,266	0,372	0,139
Женщины	3 месяца	0,315	0,119	0,168	0,058	0,085	0,029
	6 месяцев	0,436	0,169	0,243	0,086	0,126	0,043
	9 месяцев	0,501	0,201	0,286	0,103	0,151	0,051
	12 месяцев	0,534	0,218	0,309	0,112	0,164	0,056

Таблица 7 — Вероятность летального исхода у ВИЧ-инфицированных больных в стадии С (по классификации CDC) с диагностированным туберкулезом на фоне АРТ

CD4-лимфоциты		До 50 клеток в мкл		От 51 до 200 клеток в мкл		От 201 и более клеток в мкл	
Уровень гемоглобина		Менее 110 г/л	Более 110 г/л	Менее 110 г/л	Более 110 г/л	Менее 110 г/л	Более 110 г/л
Мужчины	3 месяца	0,883	0,498	0,629	0,274	0,382	0,144
	6 месяцев	0,956	0,632	0,778	0,384	0,517	0,209
	9 месяцев	0,977	0,703	0,839	0,444	0,587	0,247
	12 месяцев	0,984	0,736	0,865	0,475	0,619	0,268
Женщины	3 месяца	0,546	0,233	0,317	0,116	0,169	0,058
	6 месяцев	0,697	0,319	0,439	0,169	0,244	0,086
	9 месяцев	0,765	0,372	0,504	0,202	0,288	0,104
	12 месяцев	0,796	0,399	0,536	0,219	0,311	0,113

Заключение

Определена вероятность летального исхода в течение 12 месяцев у 331 ВИЧ-инфицированного пациента, принимающего антиретровирусную терапию. Проведен анализ десяти факторов риска летального исхода. С помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса выбраны пять параметров, влияние которых на риск летального исхода доказано: пол, стадия заболевания, уровень CD4 клеток, уровень гемоглобина, наличие диагностированного туберкулеза. Модель оценена по критерию χ^2 максимального правдоподобия как достоверная ($\chi^2 = 90,62$, $p < 0,00001$). Согласно разработанной модели, были определены вероятности смерти через 3, 6, 9 и 12 месяцев от начала антиретровирусной терапии. Данные представлены в виде таблицы для удобства пользования. Прогнозирование вероятности летального исхода ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на антиретровирусной терапии, необходимо для повышения эффективности профилактических мероприятий; планирования затрат на медицинское обслуживание, мониторинга и прогнозирования развития эпидемии ВИЧ/СПИД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. ВИЧ-инфекция клиника, диагностика, лечение / В. В. Покровский [и др.]; под общ. ред. В. В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 488 с.
2. Еремин, В. Ф. Антиретровирусная терапия: прошлое, настоящее, успехи и проблемы / В. Ф. Еремин, И. А. Карпов // Рецепт. — 2001. — № 4 (18). — С. 66–80.

3. Bartlett, J. Medical Management of HIV infection 2005–2006 / J. Bartlett, J. Gallant. — Johns Hopkins University School of Medicine, 2006. — 455 p.

4. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies / M. Egger [et al.] // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 119–129.

5. Prognostic importance of initial response in HIV-1-infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies / G. Chene [et al.] // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 679–686.

6. Plasma viral load and CD4-lymphocytes as prognostic markers of HIV-1-infection / J. W. Mellors [et al.] // Annals of Internal Medicine. — 1997. — Vol. 126. — P. 946–954.

7. Risk factors for high mortality in patients on antiretroviral treatment in a rural district of Malawi / R. Zachariah [et al.] // AIDS. — 2006. — Vol. 20, № 18. — P. 2350–2360.

8. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies / The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration // AIDS. — 2007. — Vol. 21, № 8. — P. 1185–1197.

9. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy / S. Grabar [et al.] // Annals of Internal Medicine. — 2000. — Vol. 133. — P. 401–410.

10. Outcome and predictors of failure of highly active antiretroviral therapy: one-year follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected persons / F. W. Wit [et al.] // Journal of Infectious Diseases. — 1999. — Vol. 179. — P. 796–798.

11. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis / M. T. May [et al.] // Lancet. — 2006. — Vol. 368. — P. 451–458.

12. Agonist-like, replacement pharmacotherapy for stimulant abuse and dependence / J. Grabowski [et al.] // Addictive Behaviors. — 2004. — Vol. 29. — P. 1439–1464.

13. Mortality and causes of death in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Senegal: a 7-year cohort study / J. F. Etard // AIDS. — 2006. — Vol. 20, № 8. — P. 1181–1189.

14. Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1 infected adults in Africa / DART Virology group and Trial Team // AIDS. — 2006. — Vol. 20. — P. 1391–1399.

Поступила 16.03.2009

УДК 612.017:616.36–002

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С (HCV) И ВИРУСНОЙ НАГРУЗКОЙ

В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, О. Ю. Баранов, А. Н. Кондрачук

Гомельский государственный медицинский университет

Генотипы вируса гепатита С (HCV) и вирусной нагрузки HCV были исследованы у 54 больных хроническим гепатитом С (ХГС); параметры клеточного иммунитета (уровни CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD3-/CD16+, CD3-/CD19+, CD3+/HLA-DR+ клеток, отношение CD4/CD8) изучены у 20 пациентов. Не было выявлено

различий в уровнях вирусной нагрузки HCV в зависимости от генотипа вируса. Вирусная нагрузка снижается при лечении альфа-интерфероном и ронколейкином. Шанс ответа на интерферонотерапию у больных с генотипом 1 HCV в 3,75 раза выше, чем у больных с генотипом 3. Имелась тенденция к повышению CD3+/CD8+ и CD3+/HLA-DR+ клеток и снижению CD3-/CD19+ и отношения CD4/CD8. Не выявлено различий в параметрах клеточного иммунитета в зависимости от пола и возраста больных, вирусной нагрузки HCV и генотипа вируса ($p > 0,10$).

Ключевые слова: вирус гепатита С, генотип, вирусная нагрузка, клеточный иммунитет, хронический гепатит С.

THE CORRELATION BETWEEN CELLULAR IMMUNITY PARAMETERS AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C WITH DIFFERENT GENOTYPES OF HEPATITIS C VIRUS (HCV) AND HCV VIRAL LOAD

V. M. Mitsura, E. V. Voropaev, O. Yu. Baranov, A. N. Kondrachuk

Gomel State Medical University

We studied the genotypes of hepatitis C virus (HCV) and viral load HCV in 54 of patients with chronic hepatitis C, and the levels of CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD3-/CD16+, CD3-/CD19+, CD3+/HLA-DR+, CD4/CD8 ratio in 20 patients. There was no difference in HCV viral load in persons with genotype 1 vs. non-1 ($p = 0,093$). Interferon therapy as well as recombinant interleukin-2 (Roncoleukin) therapy declines viral load. The chance of response to interferon therapy is 3.75 fold higher in patients with genotype 3 HCV vs. those with genotype 1. There was a trend to increase of CD3+/CD8+ and CD3+/HLA-DR+ cells and decrease of CD3-/CD19+ cells and CD4/CD8 ratio. We found no significant differences in cellular immunity parameters in patients depending on their sex and age. Also there was no correlation between HCV viral load, HCV genotype and cellular immunity parameters ($p > 0,10$).

Key words: hepatitis C virus (HCV), genotype, viral load, cellular immunity, chronic hepatitis C.

Введение

Проблема гепатита С — вирусной инфекции (HCV-инфекции) стала, особенно в последние годы, одной из самых актуальных в современной медицине. Основной процент всех хронических поражений печени приходится на HCV-инфекцию, т. к. более чем у 50–75 % инфицированных HCV людей, в конечном итоге, возникает хронический гепатит С (ХГС) [1]. В Республике Беларусь проживает около 100 тыс. инфицированных лиц, у большинства из которых обнаруживается ХГС [2].

Согласно принятой в настоящее время номенклатуре, выделяют по крайней мере 6 больших групп (генотипов), внутри генотипов выделяют подтипы (описано более 100) [1]. Генотипы HCV были пронумерованы от 1 до 6 в порядке их открытия. В Беларуси преобладают 1 и 3 генотипы HCV. Считается, что больные, инфицированные генотипом HCV 1b, имеют более тяжелое течение инфекции и хуже отвечают на лечение препаратами альфа-интерферона [3]. Заражение в результате гемотрансфузий чаще происходит генотипом 1b, а генотип 3a чаще выявляется у лиц, заразившихся в результате внутривенных введений психоактивных веществ [1]. Кроме того, при ХГС, обусловленном HCV генотипа 1b, зачастую концентрация РНК HCV в крови больных выше, что также способствует неэффективности интерферонотерапии [4]. Снижение вирусной нагрузки в 100 раз и более после 12 недель терапии интерфероном (ИФН) считается хорошим прогностическим признаком ответа на лечение [5].

В последние годы доказана возможность репликации HCV не только в гепатоцитах, но и в периферических мононуклеарных клетках крови, в нейтрофилах, эритроцитах, тромбоцитах, в клетках костного мозга, селезенки и лимфатических узлов [4]. Частота выявления РНК HCV в лимфоцитах периферической крови у больных ХГС составляет 64 % [6]. По данным ряда исследователей, репликация вируса возрастает по мере прогрессирования болезни [7] и более высокий уровень вирусемии коррелирует с более серьезным повреждением печени [8].

Для определения инфицированности, а также контроля эффективности лечения необходимо использовать метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с качественным и количественным учетом.

Наибольшее значение в защите организма хозяина имеет клеточный вирусспецифический иммунный ответ [9]. В патогенезе хронического гепатита С (ХГС) большое значение имеет состояние иммунной системы, в частности, ее Т-клеточного звена [10]. Т-лимфоциты (CD3+ клетки), Т-хелперы (CD4+ клетки) и цитотоксические лимфоциты (CD8+) играют существенную роль в регуляции иммунного ответа. Большое значение имеет не только количественное содержание CD4+ и CD8+ клеток, но и их соотношение (CD4/CD8), так называемый иммунорегуляторный индекс [9, 11]. Для выбора правильного курса терапии, а также контроля ее эффективности необходимо исследовать иммунный статус организма [10, 11].

Данные о роли генотипа вируса, вирусной нагрузки и изменений параметров клеточного иммунитета в патогенезе инфекции противоречивы. Необходимы дальнейшие исследования по комплексному анализу обоих компонентов иммунного распознавания: вируса (структурных и неструктурных белков) и иммунной системы хозяина (антител к HCV, Т-клеток, цитокинов). Эти знания необходимы для разработки эффективных средств профилактики и специфических препаратов для лечения гепатита С, что позволит контролировать это широко распространенное тяжелое заболевание человека.

Цель исследования

Изучить частоту встречаемости различных генотипов HCV у больных ХГС, их взаимосвязь с уровнем вирусной нагрузки, оценить изменения уровней вирусной нагрузки и роль генотипа HCV при терапии альфа-интерфероном и ронколейкином, а также изучить взаимосвязь параметров клеточного иммунитета с генотипом вируса гепатита С и вирусной нагрузкой.

Материал и метод

Обследовано 54 больных ХГС, находившихся на лечении в Гомельской областной инфекционной клинической больнице. Среди обследованных — 31 мужчина (57,4%) и 23 женщины (42,6%). Возраст больных колебался от 10 до 75 лет, средний возраст $34,8 \pm 2,1$ года. У 10 больных ХГС был в стадии цирроза печени. Генотип HCV определялся методом ПЦР с помощью тест-систем фирмы «АмплиСенс». Сыворотки крови этих больных исследовались методом Real-Time ПЦР на наличие РНК HCV с использованием тест-систем фирмы «АмплиСенс HCV-МОНИТОР-FRT».

У 20 больных проводилось иммунологическое обследование, которое включало определение процентного отношения различных субпопуляций лимфоцитов с помощью проточного цитофлуориметра FacScan (Becton Dickinson, США). Определялись относительные значения иммунных клеток и соотношение CD4/CD8, так называемый иммунорегуляторный индекс (таблица 1).

Таблица 1 — Исследованные параметры клеточного иммунитета

Субпопуляции лимфоцитов	Названия клеток	Норма (фенотип здорового донора)
CD3+/CD4+	Т-лимфоциты-хелперы	$45 \pm 10 \%$
CD3+/CD8+	Цитотоксические Т-лимфоциты	$27 \pm 8 \%$
CD3-/CD16+	Естественные киллеры (НК-клетки)	$13 \pm 5 \%$
CD3-/CD19+	В-лимфоциты	$12 \pm 5 \%$
CD3+/HLA-DR+	Т-клетки активированные	$3 \pm 3 \%$
CD4/CD8	Имунорегуляторный индекс	1,5–2,6

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы «Statistica» v.6.0. При оценке нормальности распределения значений вирусной нагрузки по критерию Колмогорова-Смирнова получены значения $K-S d = 0,308$, $p < 0,01$. Таким образом, данные не соответствуют нормальному распределению, поэтому использовались непараметрические критерии: критерий Манна-Уитни для сравнения в независимых группах, критерий Вилкоксона для сравнения в зависимых группах, точный критерий Фишера для сравнения частот в квадратах 2×2 , ранговый корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты и обсуждение

Проанализирована встречаемость различных генотипов HCV у 54 больных ХГС, из них генотип 1 выявлен у 39 (72,2%), 3 — у 13 (24,1%), 2 — у 1 (1,9%), два генотипа 1+3 — у 1 (1,9%). Среди 39 лиц с генотипом 1 мужчин и женщин было почти поровну: 20 и 19 больных соответственно (51,3 и 48,7%). Среди 13 больных с генотипом 3 преобладали мужчины — 9 чел. (69,2%). При сравнении частот с помощью точного критерия Фишера не выявлено значимых различий по полу в зависимости от генотипа HCV ($p = 0,21$).

Известно, что до начала 1990-х гг. наиболее часто инфицирование происходило генотипом 1 HCV, поэтому можно предположить, что среди лиц с 1 генотипом будут преобладать пациенты более старшего возраста. Нами сравнивался возраст больных ХГС в зависимости от генотипа: 1 (40 чел.) или не 1 (14 чел.) с помощью непараметрического теста Манна-Уитни. Медиана возраста у лиц с 1 генотипом HCV составила 31 год, а у лиц с генотипами 2 и 3 — 39 лет. Значимых различий не выявлено ($p = 0,333$). В настоящее время генотип 1 распространяется и у молодых лиц.

Далее оценивалось количество РНК HCV у 54 больных ХГС. Значения вирусной нагрузки колебались от 8192 МЕ/мл до 52 172 889 МЕ/мл (медиана 263104 МЕ/мл, интерквартильный размах 1 413 736 МЕ/мл). У 12 человек уровень вирусной нагрузки был менее 100 000 МЕ/мл (22,2%), у 20 — в пределах 100 000–500 000 МЕ/мл (37,0%), у 22 — более 500 000 МЕ/мл (40,7%). У 17 человек (31,5%) вирусная нагрузка была выше 1 000 000 МЕ/мл. Среди лиц с высокой вирусной нагрузкой было 13 мужчин и 4 женщины в возрасте от 24 до 56 лет; 11 лиц с генотипом 1, 1 — с генотипом 2 и 5 — с генотипом 3а.

Проанализированы значения вирусной нагрузки в зависимости от генотипа HCV с помощью критерия Манна-Уитни. У лиц с 1 генотипом медиана вирусной нагрузки составила 213 206 МЕ/мл, у лиц со 2 и 3 генотипами — 729 280 МЕ/мл. Статистически значимых различий уровней вирусной нагрузки в зависимости от генотипа HCV не выявлено ($p = 0,093$).

Определялась вирусная нагрузка РНК HCV в лимфоцитах периферической крови. Проведено 4 исследования, вирусная нагрузка РНК HCV в лимфоцитах периферической крови сравнивалась с вирусной нагрузкой в сыворотке крови. Результаты приведены в таблице 2.

Установлено, что при низких значениях вирусной нагрузки (120 683,9 и 144 678,9 МЕ/мл) выявить РНК HCV в ЛПК не удастся, при больших значениях ВН в сыворотке крови выявляется РНК

HCV в ЛПК, но в более низких концентрациях. Проведен линейный регрессионный анализ между ВН РНК HCV в ЛПК и СК. Выявлено, что зависимость ВН HCV в ЛПК от ВН РНК HCV в сыворотке крови описывается уравнением:

$$\text{ВН РНК HCV в СК} = 8,4786 \times (\text{ВН РНК HCV в ЛПК}) + 145149.$$

Коэффициент аппроксимации $R^2 = 0,9957$. Таким образом, положительные значения определения ВН РНК HCV в ЛПК следует ожидать в случае, если ВН РНК HCV превышает порог, примерно равный 145 149 МЕ/мл.

Оценивалось количество РНК HCV у 51 больного ХГС до назначения специфического лечения. Значения вирусной нагрузки колебались от 759 МЕ/мл до 30 948 625 МЕ/мл. Медиана вирусной нагрузки составила 252 926 МЕ/мл, интерквартильный размах 1 053 088,0 МЕ/мл.

Таблица 2 — Результаты сравнения вирусной нагрузки (ВН) РНК HCV в лимфоцитах периферической крови (ЛПК) и сыворотке крови (СК)

Пациент, пол, возраст	Генотип HCV	ВН в СК, МЕ/мл	ВН в ЛПК, МЕ/мл
Х., жен., 60 лет	1	120 683,9	0,0
К., жен., 31 год	1	144 678,9	0,0
П., жен., 32 года	1	172 048,3	220,8
Ч., муж., 56 лет	3	762 268,1	72 794,6

В процессе терапии обследовались 38 пациентов, которые получали терапию интерфероном и 13 — лечение рекомбинантным интерлейкином-2 (ронколейкин).

До начала лечения интерфероном уровни вирусной нагрузки составляли от 10813 МЕ/мл до 30948625 МЕ/мл, медиана — 252926 МЕ/мл. В процессе лечения уровни РНК HCV были ниже: от неопределяемого уровня до 7026118 МЕ/мл, медиана — 9386 МЕ/мл (по критерию Манна-Уитни $p = 0,004$). Мы сравнили вирусную нагрузку в динамике у одних и тех же 26 пациентов через 1–3 месяца от начала терапии. У 14 из них (53,8 %) значения РНК HCV в ПЦР снижались более чем в 100 раз или были ниже порога чувствительности, у 4 (15,4 %) уровни РНК HCV снижались, но в последующем вновь повышались, у 8 (30,8 %) — снижения уровней РНК HCV не происходило, что свидетельствовало о неэффективности терапии. С помощью критерия Вилкоксона выявлено статистически значимое снижение уровней РНК HCV через 1–3 месяца интерферонотерапии ($p = 0,009$).

Из 26 пациентов 14 (53,8 %) ответили на терапию (снижение ВН более чем в 100 раз либо до неопределяемого уровня). У 18 пациентов был 1 генотип HCV, у 8 пациентов — 3 генотип. Из 18 пациентов с генотипом 1 ответ на терапию был у 8, неответ — у 10. У 6 из 8 пациентов с генотипом 3 зарегистрирован ответ на лечение. Для прогнозирования веро-

ятности ответа на терапию в зависимости от генотипа HCV нами использовано отношение шансов (ОШ). Шанс ответа у больных с 1 генотипом равен 0,8; шанс ответа у больных с 3 генотипом равен 3. $\text{ОШ} = 3/0,8 = 3,75$ (95 % доверительный интервал 0,59–23,87). Таким образом, шанс ответа у больных с 3 генотипом HCV в 3,75 раза выше, чем у больных с генотипом 1.

Нами определялись уровни вирусной нагрузки у 13 больных ХГС, получавших ронколейкин. До начала терапии медиана вирусной нагрузки у них составила 871598 МЕ/мл, после курса лечения — 125649 МЕ/мл. Всего из 13 больных после курса у 3 человек вирусная нагрузка осталась такой же или повысилась (23,1 %), у 10 — титры РНК HCV снижались (76,9 %), причем у 2 из них стали ниже порога чувствительности ПЦР (отрицательные результаты, 15,4 %). С помощью критерия Вилкоксона установлено, что в динамике терапии у одних и тех же лиц происходит снижение вирусной нагрузки ($p = 0,027$). Учитывая, что лечение ронколейкином значительно дешевле, чем лечение интерфероном и не имеет столь выраженных побочных реакций, можно считать его применимым для лечения больных ХГС.

Проанализированы параметры клеточного иммунитета у 20 больных ХГС. Оценивалось количество сниженных, нормальных и повышенных абсолютных значений показателей иммунограммы. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Количество сниженных, нормальных и повышенных значений показателей иммунограммы у больных ХГС

Показатель	Ниже нормы, абс. (%)	Норма, абс. (%)	Выше нормы, абс. (%)
CD3+/CD4+	4 (20 %)	14 (70 %)	2 (10 %)
CD3+/CD8+	0 (0 %)	15 (75 %)	5 (25 %)
CD3-/CD16+	4 (20 %)	14 (70 %)	2 (10 %)
CD3-/CD19+	17 (85 %)	3 (15 %)	0 (0 %)
CD3+/HLA-DR+	0 (0 %)	13 (65 %)	7 (35 %)
CD4/CD8	11 (55 %)	7 (35 %)	2 (10 %)

У больных ХГС выявляется тенденция к повышенному содержанию цитотоксических лимфоцитов и активированных Т-лимфоцитов, снижению уровня В-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса.

Сравнивались параметры клеточного иммунитета и вирусной нагрузки РНК HCV в зависимости от пола больных ХГС: у 12 мужчин и 8 женщин. Статистически достоверных различий в параметрах клеточного иммунитета и

вирусной нагрузки в зависимости от пола с использованием теста Манна-Уитни не выявлено ($p > 0,20$).

Далее нами сравнивались те же параметры иммунитета в зависимости от возраста больных. Для этого больные были разделены на две группы по возрасту: до 30 лет включительно и старше 30 лет. Результаты представлены в таблице 4. Для исследованных значений приведены медианы и интерквартильный размах (ИКР).

Таблица 4 — Параметры клеточного иммунитета в зависимости от возраста больных ХГС

Показатель	Возраст больных		p
	до 34 лет (n = 10)	35 лет и старше (n = 10)	
CD3+/CD4+, Ме (ИКР)	47,0 (9,0)	39,0 (17,5)	0,151
CD3+/CD8+, Ме (ИКР)	27,0 (8,0)	27,3 (12,0)	0,850
CD3-/CD16+, Ме (ИКР)	12,5 (9,8)	14,0 (4,0)	0,273
CD3-/CD19+, Ме (ИКР)	3,7 (3,5)	4,0 (3,5)	0,734
CD3+/HLA-DR+, Ме (ИКР)	3,6 (3,2)	5,8 (4,7)	0,385
CD4/CD8, Ме (ИКР)	1,5 (0,7)	1,3 (0,9)	0,364
Вирусная нагрузка, МЕ/мл, Ме (ИКР)	2374855,5 (4693400)	1370539 (1489890)	0,545

При сравнении параметров клеточного иммунитета в зависимости от возраста больных ХГС (до 34 лет и 35 лет и старше) выявлена тенденция к более высоким значениям относительного содержания Т-хелперов у лиц более молодого возраста ($p = 0,15$), остальные параметры не имели значимых различий ($p > 0,25$).

Для обнаружения связи между возрастом больных и количеством иммунных клеток проведен корреляционный анализ по Спирмену. Значимых различий не выявлено ($p > 0,2$).

Затем проводился корреляционный анализ для выявления взаимосвязи между параметрами клеточного иммунитета и вирусной нагрузкой (таблица 5).

Таблица 5 — Корреляционная взаимосвязь между параметрами клеточного иммунитета и вирусной нагрузкой

Показатели	Коэффициент корреляции rs	p
Кол. РНК, МЕ/мл — CD3+/CD4+, %	0,229	0,331
Кол. РНК, МЕ/мл — CD3+/CD8+, %	-0,102	0,667
Кол. РНК, МЕ/мл — CD3-/CD16+, %	-0,342	0,140
Кол. РНК, МЕ/мл — CD3-/CD19+, %	0,130	0,584
Кол. РНК, МЕ/мл — CD3+/HLA-DR+, %	-0,054	0,820
Кол. РНК, МЕ/мл — CD4/CD8	0,242	0,303

Не было выявлено значимой корреляционной взаимосвязи между вирусной нагрузкой и относительным содержанием иммунных кле-

ток, а также отношением CD4/CD8 ($p > 0,10$). Возможно, это связано с небольшим количеством наблюдений.

Проводилось сравнение параметров клеточного иммунитета в зависимости от генотипа вируса HCV (1 и не 1). Результаты пред-

ставлены в таблице 6, указаны медианы (Me) и интерквартильный размах (ИКР), сравнение проводилось методом Манна-Уитни.

Таблица 6 — Параметры клеточного иммунитета в зависимости от генотипа HCV

Показатель	Генотип HCV		p
	1 (n = 14)	не 1 (n = 6)	
CD3+/CD4+, Me (ИКР)	45,0 (12,5)	44,0 (23,0)	0,998
CD3+/CD8+, Me (ИКР)	27,5 (6,4)	25,8 (22,0)	0,934
CD3-/CD16+, Me (ИКР)	13,0 (6,5)	12,5 (6,0)	0,987
CD3-/CD19+, Me (ИКР)	4,1 (3,5)	3,6 (3,0)	0,902
CD3+/HLA-DR+, Me (ИКР)	4,3 (3,3)	4,6 (5,0)	0,967
CD4/CD8, Me (ИКР)	1,45 (0,74)	1,65 (1,11)	0,934

В результате сравнения параметров клеточного иммунитета в зависимости от генотипа HCV (1 и не 1) значимых различий не выявлено ($p > 0,9$). Содержание исследованных иммунных клеток у лиц с генотипом 1 HCV и генотипами 2 и 3 у больных ХГС не различается.

Заключение

В результате исследования установлено, что среди обследованных больных преобладали генотипы 1 HCV (72,2 %) и генотип 3 (24,1 %), причем генотип 1 HCV распространяется и среди молодых лиц. Значения вирусной нагрузки у больных ХГС колебались в широком пределе: от 8192 МЕ/мл до 52 172 889 МЕ/мл (медиана 263104 МЕ/мл, интерквартильный размах 1 413 736 МЕ/мл). Нами не подтверждаются данные о более высокой вирусной нагрузке у больных с 1 генотипом HCV, напротив, медиана вирусной нагрузки была выше у больных с 3 генотипом вируса, однако различия не были статистически значимы ($p = 0,093$). Согласно данным линейного регрессионного анализа, РНК HCV можно выявить в лимфоцитах периферической крови при значениях вирусной нагрузки РНК HCV в сыворотке крови, примерно превышающих 145 149 МЕ/мл. Необходимо увеличить количество наблюдений для более точного построения линейной регрессионной модели.

Наши данные подтверждают тот факт, что в процессе лечения препаратами интерферона уровни РНК HCV снижаются ($p < 0,01$). Шанс ответа на интерферонотерапию у больных с 3 генотипом HCV в 3,75 раза выше, чем у больных с генотипом 1. При лечении ронколейкином происходило снижение количества РНК HCV ($p = 0,027$), у 76,9% уровни вирусной нагрузки снижались, причем у 15,4% стали ниже порога чувствительности ПЦР. Это позволяет рекомендовать ронколейкин для лечения ХГС при невозможности интерферонотерапии или наличии противопоказаний к ней.

У больных ХГС выявляется тенденция к повышенному содержанию цитотоксических лимфоцитов и активированных Т-лимфоцитов,

снижению уровня В-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса, однако статистически значимых различий в параметрах клеточного иммунитета в зависимости от пола и возраста больных не выявлено. Не было выявлено значимой корреляционной взаимосвязи между вирусной нагрузкой, генотипом вируса и относительным содержанием иммунных клеток, а также отношением CD4/CD8 ($p > 0,10$). Необходимо увеличить количество наблюдений для выявления возможных различий либо исследовать HCV-специфический клеточный иммунитет у больных ХГС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шахгильдян, И. В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, Г. Г. Онищенко. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. — 2003. — 384 с.
2. Система диагностики диффузных паренхиматозных поражений печени у различных групп населения с повышенным риском инфицирования вирусными гепатитами В, С, D, G: метод. рекомендации / С. В. Жаворонок [и др.]. — Мн., 1998. — 52 с.
3. Лечение вирусных гепатитов / А. А. Ключарева [и др.]; под ред. А. А. Ключаревой. — Мн.: ООО «ДокторДизайн», 2003. — 216 с.
4. Хронический вирусный гепатит / под ред. В. В. Серова, З. Г. Апросиной. — М.: Медицина, 2002. — 384 с.
5. Гепатит С: консенсус 2002 / Национальный институт здоровья (США) // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы: инф. бюл. — 2002. — № 2. — С. 3–11.
6. Лакина, Е. И. РНК вируса гепатита С в организме больных хроническим гепатитом С / Е. И. Лакина, А. А. Куц // Вопросы вирусологии. — 2002. — № 2. — С. 4–11.
7. In situ detection of hepatitis C virus RNA in liver tissue using a digoxigenin-labeled probe created during a polymerase chain reaction / S. W. Cho [et al.] // J. Med. Virol. — 1996. — Vol. 48, № 3. — P. 327–333.
8. Assessment of hepatitis C virus RNA levels by quantitative competitive RNA polymerase chain reaction: high-titer viremia correlates with advanced stage of disease / D. Gretch [et al.] // J. Infect. Dis. — 1994. — Vol. 169. — P. 1219–1225.
9. Справочник по иммунотерапии для практического врача / А. С. Симбирцев [и др.]; под ред. А. С. Симбирцева. — М.: Диалог, 2002. — 480 с.
10. Изменения показателей гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с хроническим гепатитом С / О. В. Масалова [и др.] // Вопр. вирусол. — 2003. — № 3. — С. 15–19.
11. Клинико-иммуногенетические аспекты хронической HCV-инфекции / А. Л. Бондаренко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 2. — С. 37–39.

УДК 616.98:579–091.8

**АНАЛИЗ ВСКРЫТИЙ ПАЦИЕНТОВ, УМЕРШИХ ОТ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ
В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2006–2008 ГГ.****Е. Л. Красавцев¹, Э. А. Надыров³, Д. А. Зиновкин²,
Р. А. Логинов², Р. В. Дорошенко¹, В. Н. Тищенко³**¹Гомельский государственный медицинский университет²Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро³Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель

В данной статье обобщены данные аутопсий умерших от ВИЧ-инфекции в стадии СПИД за период с 1 января 2006 по 1 сентября 2008 гг. в Гомельской области. Проанализирована структура форм и проявлений туберкулеза и оппортунистических инфекций.

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

**ANALYSIS OF AUTOPSIES OF THE HIV-INFECTED DIED
IN GOMEL REGION IN THE PERIOD OF 2006–2008****E. L. Krasavtsev¹, E. A. Nadyrov³, D. A. Zinovkin²,
R. A. Loginov², R. V. Doroshenko¹, V. N. Tischenko³**¹Gomel State Medical University²Gomel Region Clinical Pathology Bureau³Republican Research Centre of Radiation Medicine and Human Ecology

In this article were generalized facts of autopsies died from HIV-infection in AIDS for period from 1st January 2006 to 1st September 2008 year in Gomel region. The manifestation and forms of tuberculosis and opportunistic infections were analyzed.

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

Введение

ВИЧ-инфекция вызывает тяжелый дефект клеточного иммунитета, подготавливая благоприятную почву для развития вторичных заболеваний — опухолей и оппортунистических инфекций, которые наиболее часто являются причиной смерти данных больных [1]. В отечественной литературе вопросам анализа смертности от вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции и их морфологическим проявлениям не уделялось достаточного внимания, что, вероятно, объясняется необходимостью накопления соответствующего аутопсийного материала. В Республике Беларусь лидирующее место по количеству заболевших ВИЧ-инфекцией занимает Гомельская область. Наибольшее количество умерших от ВИЧ-инфекции в стадии СПИД регистрируется в Светлогорском и Гомельских районах и г. Гомеле. Государственным учреждением здравоохранения «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро» на сегодняшний день накоплен обширный материал по аутопсиям умерших от ВИЧ-инфекции в стадии СПИД. Многими авторами отмечается, что характерной чертой для больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является генерализованный характер оппортунистических за-

болеваний, частое наличие нескольких видов тяжелой инфекционной патологии, сочетание вторичных инфекционных заболеваний с неопластическими процессами. [2]

Цель

Определить и проанализировать структуру патологии среди умерших от ВИЧ-инфекции в Гомельской области за 2006–2008 гг.

Материал и метод

В данном исследовании использовались материалы патологоанатомических заключений и гистологические препараты умерших с диагнозом ВИЧ-инфекция в стадии СПИД с 1 января 2006 по 1 сентября 2008 гг. Материалы патологоанатомических заключений и гистологические препараты были взяты в Светлогорском филиале и отделении инфекционной патологии ГУЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро». Гистологические препараты были окрашены гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, по Цилю-Нильсену, по ШИК.

Результаты и обсуждения

В период с 2006 по 2008 гг. произошло 215 случаев смерти ВИЧ-инфицированных, из них 71 (33 %) — в 2006 г., 86 (40 %) — в 2007 г. и 58 (27 %) — в 2008 г. При этом туберкулез легких был обнаружен в 162 (75,3 %) случаях. При ги-

стологическом исследовании легких отмечалось преобладание альтеративно-экссудативных изменений при отсутствии или минимальных

проявлениях продуктивного компонента. Распределение случаев основных форм туберкулеза по годам представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Структура форм и проявлений туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД

Формы туберкулеза	Год		
	2006	2007	2008
Фиброзно кавернозный туберкулез и казеозная пневмония	15 (7 %)	15 (7 %)	16 (7,4 %)
Гематогенно-диссеминированный туберкулез	40 (18,6 %)	39(18,1 %)	37 (17,2 %)
Туберкулез лимфатических узлов	15 (7 %)	33 (15,3 %)	37 (17,2 %)
Туберкулезный плеврит	13 (6 %)	12 (5,6 %)	8 (3,7 %)
Туберкулезный менингит	23 (11 %)	18 (8,4 %)	19 (8,8 %)
Туберкулез других локализаций	7 (3,3 %)	5 (2,3 %)	5 (2,3 %)

Основные клиничко-анатомическими формами туберкулеза легких, которые были выявлены — фиброзно-кавернозный туберкулез и казеозная пневмония в 28,4 % (46 случаев) и гематогенно-диссеминированные формы в 71,6 % (116 случаях). Туберкулез внутригрудных, брюшных и периферических лимфатических узлов был отмечен в 85 (39,5 %) случаях. В лимфатических узлах наблюдалось гнойное расплавление, в сохранившихся участках наблюдали редукцию фолликулярных структур, лимфоидное истощение. Туберкулезный плеврит был найден на 33 (15,3 %) аутопсиях. Туберкулез-

ный менингит обнаружен у 60 (27,9 %). Туберкулез других локализаций (гортань, кишечник, среднее ухо, почки) был обнаружен у 17 (7,9 %) больных. Следует отметить, что в местах поражений эпителиоидные и гигантские клетки Лангханса отсутствовали. Часто, вместо типичной казеификации, в гранулемах наблюдали обширные коагуляционные некрозы и расплавление, где обнаруживали большое количество микобактерий.

Спектр оппортунистических заболеваний вызванной вирусами, грибами и простейшими представлен в таблице 2.

Таблица 2 — Микробиологический спектр возбудителей, встречающихся при ВИЧ-инфекции в стадии СПИД

Виды возбудителей	Год		
	2006	2007	2008
Кандидоз	48 (22,3 %)	59 (27,4 %)	54 (25,1 %)
Онихомикоз	4 (2 %)	6 (3 %)	7 (3,5 %)
Вирусные гепатиты В и С	45 (21 %)	53 (24,7 %)	34 (15,8 %)
Цитомегаловирусная инфекция	2 (1 %)	—	1 (0,5 %)
Вирус Эпштайн-Барр	2 (1 %)	—	—
Криптококкоз	3 (1,5 %)	3 (1,5 %)	1 (0,5 %)
Пневмоцистоз	4 (2 %)	8 (4 %)	9 (4,5%)
Альвеококкоз	—	—	1 (0,5 %)

Кандидозная инфекция была обнаружена у 161 (75 %) человека. Орофарингоэзофагальное поражение было у 158 (73,5 %) больных, 1 больной умер от абсцесса мозга кандидозной этиологии и еще 2 больных умерло от кандидозного сепсиса, что составило 0,5 и 1,0 % соответственно. Кандидозная инфекция характеризовалась большой площадью поражения тканей, возникающей на фоне гипореактивности организма, попадание спор в кровоток приводило к генерализации процесса и развитию кандидозного менингита и сепсиса. На гистологических срезах при проведении ШИК-реакции хорошо выявлялся

псевдомицелий грибов рода *Candida*. Онихомикоз наблюдался у 17 (8,5 %) умерших.

Оппортунистические инфекции вирусной этиологии были выявлены у 137 (63,7 %) умерших. Наиболее часто, в 132 (61,4 %) случаях, вирусная инфекция была представлена вирусными гепатитами В и С, что связано с общими путями заражения ВИЧ и гепатитов, наиболее часто, с инъекционным употреблением наркотиков. Гепатиты В и С у больных ВИЧ-инфекцией текут более злокачественно, и срок от заражения вирусом до развития цирроза печени составляет не более 9 лет [4]. Цито-

мегаловирусная инфекция была выявлена у 3 (1,5 %) больных и протекала как интерстициальная пневмония, сопровождающаяся продуктивным альвеолитом, а также отмечалось поражение надпочечников [3]. Следует обратить особое внимание на часто выявляемое обширное поражение надпочечников у больных цитомегаловирусной инфекцией на аутопсии. Во всех случаях патологический процесс имел двусторонний характер, в ряде наблюдений захватывая все слои коры и мозговое вещество с полным разрушением ткани органа. Несмотря на высокую частоту и тяжесть поражения надпочечников, клинический диагноз надпочечниковой недостаточности не был поставлен ни в одном случае. Поражение вирусом Эпштейна-Барра обнаружено в 2 (1 %) случаях. Криптококкоз был определен на 7 (3,5 %) аутопсиях. Посмертно отмечали криптококковое поражение головного мозга, легких, печени, почек, селезенки, надпочечников, сердца, поджелудочной железы, костного мозга и лимфатических узлов с обширной площадью патологических изменений перечисленных органов. При проведении ШИК-реакции на гистологических срезах наблюдались криптококковые скопления округлой формы. Пневмоцистная пневмония была обнаружена у 21 (9,8 %) умершего. Микроскопически пневмоцистная пневмония характеризовалась пенистым эозинофильным экссудатом в альвеолах, на гистологических срезах обнаруживались овальные, круглые и спавшиеся пневмоцисты. В 2008 г. был отмечен 1 (0,5 %) случай альвеококкоза легких. Онкологическая патология была выявлена только у 2 больных (1 случай саркомы Капоши и 1 случай астро-

цитомы) в 2006 г., в 2007 г. было трое умерших с онкопатологией: 1 случай недифференцированного рака носоглотки, 1 случай плоскоклеточного ороговевающего рака шейки матки и 1 случай В-лимфомы желудка. На 1 сентября 2008 г., только на одной аутопсии ВИЧ-инфицированного больного была обнаружена онкопатология: билатеральная мультифокальная первичная лимфома головного мозга.

Выводы

Представленный материал свидетельствует, что в структуре патологии умерших от ВИЧ-инфекции в стадии СПИД ведущее место занимает туберкулезная инфекция, преимущественно ее гематогенно-диссеминированные формы, с высоким удельным весом специфических осложнений (туберкулезных менингитов и менингоэнцефалитов, туберкулезных плевритов). Отмечается высокая частота поражений внутригрудных, брюшных и периферических лимфатических узлов. Кандидозная инфекция также имеет высокий удельный вес и проявляет тенденцию к его росту.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Патоморфологические изменения в легких при туберкулезе у умерших от ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа / Ю. Г. Пархоменко [и др.] // Архив патологии. — 2007. — № 3. — С. 26–28.
2. Пархоменко, Ю. Г. Анализ аутопсий при ВИЧ-инфекции / Ю. Г. Пархоменко, О. А. Тишкевич, В. И. Шахгильдян // Архив Патологии. — 2003. — № 3. — С. 24–29.
3. Пато- и морфогенез цитомегаловирусного поражения легких при ВИЧ-инфекции / Ю. Г. Пархоменко [и др.] // Архив патологии. — 2004. — № 4. — С. 20–23.
4. Treatment of hepatitis C HIV-coinfected patients with interferon / A. Seqane [et al.] // Hepatology. — 2000. — № 32 (suppl. 2). — P. 186.

Поступила 24.04.2009

УДК 616.31+616.12 – 005.4] – 07

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Н. А. Юдина, Е. Н. Остапенко

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Одним из актуальных вопросов на сегодняшний день является вопрос о сопряженности стоматологических заболеваний с патологией сердечно-сосудистой системы.

Целью исследования было оценить стоматологический статус пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и определить его взаимосвязь с лабораторными показателями.

Стоматологический статус пациентов с ишемической болезнью сердца по ряду показателей статистически достоверно отличается от статуса пациентов без данной патологии. Кроме этого у пациентов с ИБС, имеющих неудовлетворительный уровень гигиены и выраженные проявления болезней пародонта, зарегистрировано повышение биомаркеров воспаления и дислипидемий в сыворотке крови. Установленная взаимосвязь лабораторных показателей (фибриногена, холестерина и глюкозы в сыворотке крови) с тяжестью болезней пародонта (количество секстантов с пародонтальными карманами) обуславливает необходимость внедрения эффективных программ профилактики и лечения стоматологических болезней для пациентов с ИБС.

Ключевые слова: болезни пародонта, холестерин, ишемическая болезнь сердца, стоматологический статус, лабораторные показатели.

THE DENTAL STATUS OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASES

N. A. Yudina, E. N. Ostapenko

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

There is growing evidence of relationship between dental diseases and cardiovascular diseases.

The aim of this study was to assess the dental status of patients with ischemic heart diseases (IHD) and its relationship with laboratory dates.

The patients with IHD had statistically insignificant poorer level of oral health. In patients group with periodontal diseases increased level of laboratory dates such as fibrinogen, cholesterol and glucose. This work has demonstrated a relationship between dental diseases and IHD and needed in preventive program for patients with IHD.

Key words: periodontal diseases, cholesterol, dental status, ischemic heart diseases, laboratory dates.

Одним из актуальных вопросов на сегодняшний день является вопрос о сопряженности стоматологических заболеваний с патологией сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Всемирная организация здравоохранения в 2003 г. поставила перед стоматологами задачу снижения стоматологической заболеваемости и тем самым уменьшения влияния стоматологических заболеваний на соматическую патологию.

Возрастающая заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в значительной мере отражает негативные явления в медико-демографической ситуации всех стран мира и, к сожалению, РБ не является исключением. Крайне неблагоприятным для Республики Беларусь является факт роста уровня смертности от болезней системы кровообращения, несмотря на планомерную работу по повышению эффективности профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (А. К. Цыбин, 2004) [3].

Смертность от болезней системы кровообращения (БСК) в структуре общей смертности населения Беларуси в 2005 г. составила 55,9 %. В трудоспособном возрасте от БСК умирает каждый третий (в 2005 г. — 30,3 %). За последние годы вырос и стандартизированный показатель смертности от БСК. В основном он определяется ишемической болезнью сердца, доля в смертности от которой составляет 67,2 %. Болезни системы кровообращения занимают первое место и в структуре первичной инвалидности населения (в 2005 г. — 43 %). Социальная значимость проблемы болезней системы кровообращения определяется не только высоким уровнем трудопотерь и смертности, но и большой распространенностью патологии: среди взрослого населения артериальной гипертензией страдает 1,1 млн человек (17 %), ИБС — 675 тыс. населения (13–15 %) [4].

Целью программы демографической безопасности РБ является снижение заболеваемости и смертности населения. В задачи программы входит профилактика основных социально-значимых болезней, 1 место среди кото-

рых занимают болезни системы кровообращения и в частности ИБС. К 2010 г. планируется повысить выживаемость и продолжительность жизни пациентов с ИБС на 60 % [4].

Воспалительные процессы в ротовой полости и тканях периодонта чаще носят хронический характер и могут бессимптомно протекать в течение многих лет, являясь очагами хронической хроническо-инфекционной инфекции. Ряд проспективных и ретроспективных исследований подтвердили увеличение риска сердечно-сосудистой патологии у лиц, имеющих заболевания маргинального периодонта. Mattila, 1999, установил взаимосвязь между основными параметрами стоматологического статуса, уровня холестерина, триглицеридов и частотой проявления коронарной болезни сердца [5]. Крупномасштабные эпидемиологические исследования, проведенные Kolltveit и Eriksen в 2001 г., показали статистически достоверную взаимосвязь между распространенностью заболеваний периодонта (процент лиц с глубокими периодонтальными карманами (CPITN 4)) и смертностью от ишемической болезни (инфаркта миокарда) в странах Европы [6]. В том же 2001 г. E. V. Fowler и L. G. Breault доказали увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза у пациентов с заболеваниями периодонта [7]. J. Kats (2002) [8] сообщил о взаимосвязи между гиперхолестеринемией и болезнями периодонта среди мужского контингента. Автор установил достоверные различия по уровню общего холестерина и его фракций низкой плотности для пациентов с периодонтитами и отметил, что высокий уровень холестерина совпадает с данными о наличии периодонтальных карманов (индекс CPITN).

W. J. Loesche (2000) [9] обнаружил такую же разницу по уровню триглицеридов. Повышенные уровни триглицеридов в крови у пациентов с болезнями периодонта при присутствии *Porphyromonas gingivalis* установил Memon (1993) [10].

Анализ литературных источников показал противоречивость полученных данных, кроме этого существуют потенциальные погрешности в интерпретации указанных исследований.

В большей их части отсутствуют контрольные группы, репрезентативность выборок вызывает сомнения (широкий возрастной диапазон), исследователями не учитываются другие факторы риска развития ИБС.

Целью исследования было оценить стоматологический статус пациентов с ИБС и определить его взаимосвязь с лабораторными показателями.

Материал и метод

Произведено стоматологическое обследование 630 пациентов (291 пациент без соматической патологии, 309 больных с ИБС и 30 больных с ИБС и сахарным диабетом) трудоспособного населения в возрасте 45–54 года. Интенсивность кариеса оценивалась с помощью индекса КПУ зубов (Klein, Palmer, 1936), гигиена рта определялась с помощью Упрощенного индекса Грина-Вермиллиона (ОНИ-S, Green-Vermillion, 1964); состояние десны регистрировалось с помощью десневого индекса (GI, Loe, Silness, 1963); состояние тканей периодонта оценивалось с помощью периодонтального индекса СРITN, (Ainamo et al., 1982), также учитывалась рецессия десны и подвижность зубов.

Больные с ИБС (339 человек) проходили лечение в кардиологическом отделении БСМП по поводу впервые возникшей стенокардии, прогрессирующей стенокардии с исходом в стабильную (функциональный класс I–II), постинфарктного и атеросклеротического кардиосклероза. Для верификации диагноза ИБС использованы данные клинического, инструментального (ЭКГ, ВЭП, Эхо-кардиография) и лабораторного обследования больных. Диагноз регистрировался в специализированную карту в соответствии с классификацией ИБС НПЦ «Кардиология» АМН России и МКБ-10 (шифр 120–125). Пациентам с ИБС проводилось анкетирование по факторам риска ИБС, в которое были включены вопросы наличия сопутствующих заболеваний, АГ и ее длительности, гормональных нарушений, приема лекарственных препаратов, отягощенной наследственности, стресса, вредных привычек, особенно курения, для женщин отмечалось наличие менопаузы. Для количественной оценки степеней ожирения использовали классификацию ожирения по индексу массы тела (ИМТ) в связи с тем, что объем талии не входил в стандарт обследования пациентов в период, который подлежал анализу. Данные гематологических (лейкоцитарная формула, фибриноген, ПТИ, МНО, СОЭ) и биохимических исследований (глюкоза, общий холестерин, мочевины, билирубин, АСТ, АЛТ) были внесены в 255 карт пациентов с ИБС (данные выписывались из карты стационарного больного БСМП).

Статистическая обработка клинико-лабораторных результатов исследования выполнена

на PC Pentium IV при помощи лицензированных пакетов прикладных программ Excel, программы обработки данных ANOVA, многофакторного анализа с определением значимых коэффициентов корреляции SPSS.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении стоматологического статуса пациентов с ИБС и практически здоровых лиц выявлен неудовлетворительный и плохой уровень гигиены, средние значения упрощенного индекса гигиены ОНИ-S в контрольной группе составили $3,36 \pm 0,06$, в группе пациентов с ИБС — $3,53 \pm 0,07$. Высших значений показатели гигиены достигали в группе пациентов, у которых кроме ИБС наблюдался сахарный диабет 2-го типа (СД) — $3,89 \pm 0,16$. Из 309 пациентов с ИБС только 32 человека (10,36 %) имели хороший уровень гигиены (ОНИ-S до 0,6). На наш взгляд, это обусловлено низким уровнем мотивации и фаталистическим отношением к собственному здоровью. Различия между группами по уровню гигиены не были статистически достоверны, за исключением показателя зубного камня между контрольной группой и пациентами с ИБС и СД (таблица 1).

Во всех группах пациентов наблюдалась воспалительная реакция десны, которая интерпретировалась как гингивит средней степени тяжести (таблица 1). Воспаление было статистически достоверно выше в группе пациентов с ИБС и СД и составляло по индексу GI $1,57 \pm 0,58$ ($p < 0,05$). Данные индекса воспаления десны коррелировали с показателями гигиенического индекса ($r = 0,53$; $P < 0,05$).

Анализ данных периодонтологического статуса показал высокую распространенность и интенсивность болезней периодонта у пациентов с ИБС и контрольной группы.

У всех обследованных пациентов отсутствовали секстанты здорового периодонта (СРITN «0»).

Достаточно информативными были показатели выраженных изменений в тканях периодонта — количество секстантов с глубокими периодонтальными карманами (более 6 мм, СРITN «4»). Этот показатель был выше в группе пациентов с ИБС — $0,14 \pm 0,03$ и у пациентов с ИБС и сахарным диабетом — $0,5 \pm 0,22$. В контрольной группе среднее количество секстантов с глубокими периодонтальными карманами составило $0,10 \pm 0,03$ (таблица 2).

Рецессия десны была значительно более выражена в группе с ИБС и ИБС+СД. Для пациентов, страдающих ИБС и СД, различия были достоверны как по среднему количеству зубов с рецессией десны, так и по ее интенсивности в мм.

Стоматологический статус пациентов с различными нозологическими формами ИБС статистически достоверно не различался. Тенденция к увеличению проявлений болезней пе-

риодонта наблюдалась в группе пациентов (35 человек) с постинфарктным кардиосклерозом (в анамнезе инфаркт миокарда), которые имели разли-

чия в среднем количестве секстантов с периодонтальными карманами и среднем количестве зубов с рецессией десны (рисунок 1).

Таблица 1 — Гигиена ротовой полости и воспаление десны в группах пациентов с ИБС и практически здоровых лиц (M ± SE)

Группы	Показатели			
	гигиена ОНI-S ± SD	зубной камень CI-S	зубной налет DI-S	воспаление десны GI ± SD
Контроль 45–54 (291)	3,36 ± 0,06	1,86 ± 0,04	1,50 ± 0,04	1,22 ± 0,03
ИБС 45–54 (309)	3,53 ± 0,07	1,84 ± 0,03	1,69 ± 0,04	1,28 ± 0,03
ИБС+СД (30)	3,89 ± 0,19	2,21 ± 0,08*	1,68 ± 0,13	1,57 ± 0,11*

Таблица 2 — Сравнительный анализ периодонтального статуса пациентов с ИБС и группы контроля (M ± SE)

Показатели	Группы пациентов		
	контроль (n = 291)	ИБС (n = 309)	ИБС+СД (n = 30)
Глубокие карманы CPITN «4»	0,10 ± 0,03	0,14 ± 0,03	0,50 ± 0,12*
Среднее количество зубов с рецессией	3,08 ± 0,24	3,53 ± 0,24	5,81 ± 1,08*
Средняя интенсивность (в мм)	1,10 ± 0,08	1,43 ± 0,08*	2,09 ± 0,23*

* Различия статистически достоверны в сравнении с группой без соматической патологии (p < 0,05)

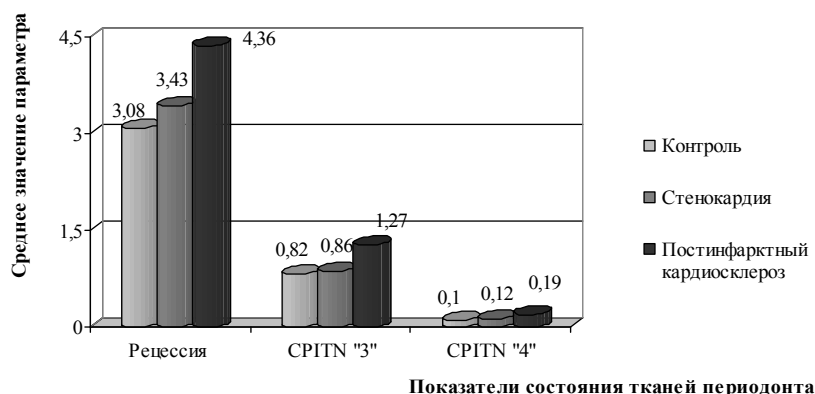


Рисунок 1 — Болезни периодонта в группах пациентов с ИБС при различных клинических диагнозах

Анализ влияния длительности ИБС на стоматологический статус (таблица 3) выявил достоверные различия по ряду критериев. Показатели состояния десны статистически достоверно отличались в группе пациентов с длительностью ИБС более 5 лет, что может быть связано с длительным приемом лекарственных препаратов (антагонистов кальция: верапамил, дилтиазем). Различия также наблюдались по количеству удаленных зубов и связанных с ними исключенных из обследования секстантов периодонта.

Пациенты группы контроля и групп наблюдения имели высокий уровень интенсивности кариеса зубов при высокой нуждаемости в лечении. Статистически достоверных различий по состоянию твердых тканей зубов в группах наблюдения и контроля не наблюдалось.

Для пациентов с ИБС произведено сопоставление данных стоматологического обследования и лабораторных анализов (гематологических и биохимических показателей).

Таблица 3 — Зависимость стоматологического статуса от длительности основного заболевания (ИБС) (M ± SE)

Группы	Показатели	
	воспаление десны GI	удаленные зубы, компонент «У»
ИБС до 5 лет (n = 134)	1,30 ± 0,05	9,26 ± 0,58
ИБС более 5 лет (n = 108)	1,48 ± 0,07*	11,78 ± 0,67*

* Различия статистически достоверны (p < 0,05)

По полученным результатам корреляционного анализа выявлена сопряженность биохимических параметров и очагов хронической инфекции в ротовой полости (зубного налета и периодонтальными карманами). Обнаружена положительная корреляция индекса гигиены ОНI-S с фибриногеном ($r = 0,53$ $p < 0,05$), отрицательная корреляционная связь установлена между уровнем гигиены и протромбиновым индексом ($r = -0,55$ соответственно, $p < 0,05$). Связующим звеном между хроническими воспалительными заболеваниями в тканях периодонта и атеросклерозом могут быть показатели липидного обмена. Высокая концентрация холестерина, особенно его фракции низкой плотности, является одним из основных факторов в патогенезе атеросклероза и риска ИБС. Количество глубоких периодонтальных карманов (более 6 мм — СРITN «4») имело статистически значимую связь с общим холестерином сыворотки крови ($r = 0,55$, $p < 0,05$).

Анализ таблиц сопряженности, наряду с известными показателями индекса массы тела, уровня холестерина, гликемии, курения, пола (мужчины), определил роль очагов инфекции в маргинальном периодонте. Была выявлена прямая значимая взаимосвязь между выраженными заболеваниями маргинального периодонта при наличии 2-х и более секстантов с периодонтальными карманами (СРITN «3+4») с холестерином. При наличии выраженных проявлений болезней периодонта, неудовлетворительной гигиене и очагах хронической инфекции в ротовой полости нарушается гликемический контроль. При 3-х и более секстантах с периодонтальными карманами отмечался повышенный уровень глюкозы в сыворотке крови.

Заключение

Стоматологический статус пациентов с ишемической болезнью сердца по ряду показателей статистически достоверно отличается от статуса пациентов без данной патологии. Кроме этого, у пациентов с ИБС, имеющих неудовлетворительный уровень гигиены и выраженные проявления болезней периодонта, зарегистрировано повышение биомаркеров воспаления и дислипидемий в сыворотке крови.

Среди пациентов одной возрастной группы (45–54 года) с учетом других факторов риска ИБС при помощи многофакторного анализа установлена взаимосвязь лабораторных показателей (фибриногена, холестерина и глюкозы в сыворотке крови) с тяжестью болезней периодонта (количество секстантов с периодонтальными карманами). Результаты исследования, указывающие на наличие существенной взаимосвязи между болезнями периодонта и ИБС, подтвердили необходимость внедрения эффек-

тивных программ профилактики и лечения стоматологических болезней для пациентов с ИБС.

Пациентам с ИБС при поступлении в стационар требуется плановый стоматологический осмотр, а при необходимости — проведение лечебных мероприятий. Исключение составляют пациенты с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией, осмотр которых производится после перехода пациента в стабильное состояние. Врач-стоматолог должен предоставлять сведения о наличии очагов одонтогенной инфекции лечащему врачу стационара и по согласованию с ним проводить лечение пациента. Учитывая низкий уровень гигиены, перед осмотром и лечением пациентов необходимы антимикробные полоскания, а группе риска развития инфекционного эндокардита и прием антибактериальных препаратов. Перед выпиской из стационара пациенту с ИБС требуются рекомендации по устранению очагов одонтогенной инфекции и срокам лечения стоматологических заболеваний.

Лечение стоматологических заболеваний, протекающих на фоне ИБС, в амбулаторных условиях требует консультаций у специалистов (кардиолога, эндокринолога). Стоматологи и кардиологи должны работать рука об руку, чтобы повысить уровень здоровья и улучшить качество жизни населения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The relationship between blood serum lipids and periodontal condition. *Stomatologija*. / G. Valentaviciene [et al.] // *Baltic Maxillofacial J.* — 2005. — № 8. — P. 96–100.
2. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group / S. G. Thompson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 635–641.
3. Цыбин, А. К. Анализ показателей смертности от болезней системы кровообращения / А. К. Цыбин // *Здравоохранение*. — 2004. — № 3. — С. 5–10.
4. Национальная программа демографической безопасности Республики Беларусь на 2007–2010 гг. — Мн., 2007. — 98 с.
5. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease / K. J. Mattila [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 1995. — Vol. 20. — P. 588–592.
6. Kolltveit, K. M. Eriksen. Is the observed association between periodontitis and atherosclerosis causal / K. M. Kolltveit // *Eur. J. Oral. Sci.* — 2001. — Vol. 109. — P. 2–7.
7. Fowler, E. B. Periodontal disease and its association with systemic disease / E. B. Fowler, L. G. Breault, M. F. Cuenin // *Mil. Med.* — 2001. — Vol. 166, № 1. — P. 85–89.
8. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular diseases and severe periodontal disease / J. Kats [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* — 2001. — № 9. — P. 865–868.
9. Loesche, W. J. Periodontal disease: link to cardiovascular disease / W. J. Loesche // *Compend. Contin. Educ. Dent.* — 2000. — Vol. 21. — P. 463–482.
10. Tumor necrosis factor mediates the effects of endotoxin on cholesterol and triglyceride metabolism in mice / R. A. Memon [et al.] // *Endocrinology*. — 1993. — Vol. 132, № 5. — P. 2246–2253.

УДК 616.216.1-002:616.992282-08

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ГРИБКОВЫХ РИНОСИНОСИТОВ**И. Д. Шляга¹, Д. Д. Редько¹, Н. И. Шевченко², О. П. Логинова²**¹Гомельский государственный медицинский университет²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Представлены сведения о спектре и антимикотикочувствительности возбудителей грибковых риносинуситов. Установлено доминирующее этиологическое значение плесневой микофлоры (85,3 %). Предложено использование итраконазола для системной и амфотерицина В для местной антимикотической терапии грибковых риносинуситов.

Ключевые слова: микофлора, чувствительность к азолам, грибковый риносинусит, антимикотическая терапия, итраконазол.

ETYOTROPIC THERAPY OF FUNGAL RHINOSINUSITIS**I. D. Shlyaga¹, D. D. Redko¹, N. I. Shevchenko², O. P. Loginova²**¹Gomel State Medical University²Republican scientific-practical center of Radiating medicine and ecology of the person, Gomel

In this research work the results of monitoring spectrum and resistance of mycobiota of fungal rhinosinusitis are given. The main pathogens on mycotic sinusitis are — *Aspergillus*, *Penicillium* (85,3 %). Remedy choice for treatment fungal rhinosinusitis are itraconazol, amphotericin B.

Key words: mycobiota, fungal rhinosinusitis, sensitiveness to azoles, antimycotic therapy.

В настоящее время наблюдается рост числа воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух (ОНП) [1]. При этом остается неоспоримым феномен постоянного роста заболеваемости микозами данной локализации [2–5]. Внедрение в клиническую практику новых медицинских технологий (трансплантация органов, высокодозная иммуносупрессивная терапия, инвазивные диагностические и лечебные процедуры), пандемия ВИЧ-инфекции и широкое применение антибактериальных препаратов привели к увеличению популяции иммуносупрессированных пациентов с высоким риском развития инвазивных микозов [6, 7]. Возросли не только число и тяжесть грибковых инфекций в оториноларингологии, но также отмечается тенденция к расширению и изменению спектра микофлоры [8]. При диагностике микозов врачи-практики и работники лабораторной службы часто испытывают большие затруднения [9, 10]. Основу лечения микозов составляет применение противогрибковых препаратов (антимикотиков). При этом у различных видов грибов имеется первичная (природная) резистентность к тем или иным антимикотикам, а в последние годы широкое применение этих препаратов в целях профилактики и терапии микозов привело к росту вторичной устойчивости (в первую очередь к флуконазолу) [11]. Для эффективной терапии микозов необходимым условием является проведение видовой идентификации и определение чувствительности возбудителей к про-

тивогрибковым препаратам [8–11]. Но отсутствие доступной (простой в исполнении, экономичной и легко воспроизводимой) методики определения чувствительности грибов не позволяет проводить их в каждой лаборатории клинической микробиологии. Таким образом, изучение спектра возбудителей микозов носа и ОНП и чувствительности к противогрибковым препаратам является актуальной проблемой оториноларингологии и медицинской микологии в целом. Это в дальнейшем позволит разработать рекомендации для рациональной эмпирической антимикотической терапии грибковых риносинуситов.

К сожалению, в нашей республике наблюдается дефицит информации по медицинской микологии в целом. Зачастую встречаемся с тем, что у многих оториноларингологов (и врачей других специальностей) диагнозы «микоз» ассоциируется с назначением нистатина и флуконазола. С тех пор как флуконазол был разрешен для клинической практики в 1989 г., он занял достойное место в качестве наиболее широко применяемого антимикотика системного действия. Для специфического противогрибкового лечения в настоящее время используется целый ряд эффективных препаратов как системного, так и местного применения. Впервые в микологии были применены полиеновые антибиотики: нистатин, натамицин, амфотерицин В. Первые два препарата для системной терапии не используются, так как имеют низкую биодоступность (3–5 %). Более 40 лет использу-

ется и не потерял своей значимости в лечении глубоких микозов амфотерицин В. Его главное преимущество — наиболее широкий спектр противогрибковой активности. Но его использование ограничено высокой токсичностью препарата, отсутствием пероральной формы. Наиболее действенным методом снижения токсичности амфотерицина В является применение его липосомальных форм [12]. Сейчас в России зарегистрирован препарат «Амбизон», значительным его недостатком является высокая цена.

Внедрение триазолов (итраконазол, флуконазол) можно справедливо назвать причиной настоящей революции в терапии микозов. Следует отметить, что первый из предложенных «системных» азолов — кетоконазол — после введения в клиническую практику итраконазола свое значение практически утратил ввиду высокой токсичности и в последнее время чаще используется местно. Впервые стали возможны безопасное лечение и профилактика ряда глубоких микозов. Иногда это создает у лечащих врачей впечатление о клинической равноценности и даже идентичности этих препаратов. Однако итраконазол, флуконазол отличаются по основным характеристикам друг от друга и имеют свои показания и особенности назначения. Механизм действия азолов основан на угнетении синтеза эргостерина за счет действия на зависимый от системы цитохрома Р-450 фермент 14а-деметилазу, что обуславливает фунгицидный эффект. Флуконазол наиболее активен в отношении большинства дрожжевых грибов: возбудителей кандидоза (*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae* и др.), криптококка и кокцидиоиды, но неактивен в отношении плесневых и некоторых дрожжевых грибов (*C.krusei*, *C.glabrata*, *C.norvegensis*), которые часто являются возбудителями глубоких микозов, особенно в группе иммуносупрессированных больных. В последнее десятилетие довольно остро встает проблема вторичной резистентности *Candida* spp. к флуконазолу в связи с широким и бессистемным его применением [7, 11]. Из двух рассматриваемых препаратов итраконазол отличается самым широким спектром действия (дрожжевые + плесневые грибы) *in vitro* и *in vivo*. Спектр действия итраконазола включает *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., дерматофиты, *Malassezia furfur*, грибы *Dematiaceae*, *Pseudallescheria boydii* и всех диморфных возбудителей микозов. Устойчивость к итраконазолу развивается крайне медленно [9].

Флуконазол и итраконазол хорошо всасываются в ЖКТ. При этом для всасывания итраконазола необходим достаточный уровень кислотности в желудке, поскольку, реагируя с соляной кислотой, он превращается в хорошо

растворимые гидрохлориды. Биодоступность итраконазола, назначаемого в виде капсул, выше при приеме с пищей. Препараты азолов при приеме внутрь следует запивать достаточным количеством воды. При пониженной кислотности в желудке эти препараты рекомендуется принимать с напитками, имеющими кислую реакцию (например, с колой). Во время лечения системными азоломи нельзя принимать терфенадин, астемизол. При лечении итраконазолом — ловастатин и симвастатин. Пиковые концентрации в крови флуконазола достигаются через 1–2 часа, итраконазола — через 2–4 часа. Итраконазол, будучи высоко липофильным, распределяется преимущественно в органы и ткани с высоким содержанием жира: печень, почки, большой сальник. Способен накапливаться в тканях, которые особо предрасположены к грибковому поражению, таких как кожа (включая эпидермис), ногтевые пластинки, легочная ткань, слизистая верхних дыхательных путей (ВДП), где его концентрации почти в 7 раз выше, чем в плазме. В воспалительных экссудатах уровни итраконазола в 3,5 раза превышают плазменные. В то же время, в «водные» среды — слюну, внутриглазную жидкость, спинномозговую жидкость — итраконазол практически не проникает. Пациентам с нейтропенией и большим СПИДом может потребоваться увеличение дозы [6, 7]. Побочные явления для всех системных азолов — это, в первую очередь, со стороны ЖКТ (боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор), печени (повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха). По данным литературы, частота возникновения побочных реакций на итраконазол составляет 18–25 % [6, 7, 13]. Такие препараты, как гризеофульвин и тербинафин при назначении внутрь эффективны только при дерматофитии.

В последнее время в Беларуси зарегистрированы новейшие антимикотики: вориконазол (триазолы) и каспофунгин (эхинокандины), отличающиеся широчайшим спектром действия [12]. Они уже успешно применяются в онкогематологических стационарах республики, но более широкое внедрение в практику ограничено высокой стоимостью препаратов.

Таким образом, необходимо выдвинуть ряд критериев при выборе препарата для системной антимикотической терапии (АМТ) хронического грибкового риносинусита:

- действие на наиболее вероятных возбудителей риносинусита;
- хорошая переносимость;
- биодоступность и проникновение в очаг поражения (ВДП, ОНП);
- доступная стоимость курса лечения (фармакоэкономические показатели).

В связи с этим целью нашей работы явилось изучение спектра микобиоты при хронических грибковых синуситах и уровня резистентности к основным антимикотическим препаратам для проведения рациональной терапии, а также оценка эффективности применения итраконазола при данной патологии.

Материал и метод

В исследование включены 35 пациентов, которые находились на лечении в ЛОР-клинике Гомельского государственного медицинского университета в 2006–2008 гг. Из них мужчин 12 (34,3 %), женщин 23 (65,7 %), в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст — $35 \pm 7,1$ лет). Во всех случаях подтверждена грибковая или грибково-бактериальная этиология синусита. В работе использовали классификацию грибковых риносинуситов (Лопатин А. С., 1999, 2002; de Shazo R. D. et al., 1998) [3, 4, 5]:

- острый (молниеносный) инвазивный риносинусит — риноцеребральный мукоороз;
- хронический грибковый инвазивный риносинусит;
- неинвазивный синусит (мицетома ОНП);
- аллергический (эозинофильный) грибковый риносинусит.

Диагностика базировалась на комплексе методов: ЛОР-осмотр, оптическая риноскопия, рентгенологическое исследование (компьютерная и магнитно-резонансная томография), гистологическое, иммунологическое и, особенно важно, микробиологическое исследование. Забор материала из ОНП производился при пункции или интраоперационно до начала антибактериальной и антимикотической терапии. Транспортировка осуществлялась в течение 2–4 часов в пробирках на угольной среде Амиеса (Nema-Medica, Индия). Идентификация, определение чувствительности грибов и анализ полученных данных проводились с помощью микробиологического анализатора miniAPI (bioMerieux, Франция). Исключены культуры, не имеющие клинического значения. Определение чувствительности к противогрибковым препаратам (амфотерицину В, флуконазолу, итраконазолу и вориконазолу) проводилось на стрипах (ATB FUNGUS-3) (bioMerieux, Франция) в полужидкой среде, адаптированной к требованиям стандартного метода разведений Института клинических лабораторных стандартов (CLSI)-NCCLS M-44, (США). Для контроля качества определения чувствительности использовались контрольные штаммы американской коллекции микроорганизмов (АТСС). Лечение включало целый комплекс методов: хирургическое, антимикотическая и антибактериальная терапия, муколитики, антигистаминные препараты, иммунокоррекция, физиотерапевтическое лечение. При проведении системной АМТ исполь-

зовали итраконазол в капсулах по 100 мг. Длительность динамического наблюдения за группой пациентов составила от 6 месяцев до 2-х лет с кратностью — 2 недели, 1–3 месяца, затем однократно в полгода. Оценка клинической эффективности лечения осуществлялась по следующим критериям:

— излечение констатировали при полном исчезновении симптомов синусита на момент окончания лечения, отсутствие обострений в течение года;

— улучшение (ремиссия) — при исчезновении (уменьшении) симптомов синусита на момент окончания лечения;

— отсутствие эффекта — при сохранении основных симптомов заболевания по окончании курса лечения;

— рецидив — при нивелировании всех исходных симптомов к концу лечения с последующим появлением их в течение 12 месяцев.

Критерии микологической эффективности были следующие: эрадикация — полное отсутствие грибов при микроскопии и культуральном 3-кратном исследовании мазков из носа и ОНП; отсутствие эрадикации — выделение хотя бы одной колонии микромицетов. Анализ нежелательных реакций проводился у всех пациентов, независимо от длительности применения итраконазола (контроль ОАК, БАК ежемесячно).

Результаты и обсуждение

По нашим данным, наиболее часто диагностируемая форма грибкового синусита — мицетома ОНП — 25 (71,3 %). При этом локализация мицетомы чаще наблюдалась в верхнечелюстной пазухе (ВЧП) — 21, ВЧП + клетки решетчатого лабиринта — 4. Хроническая инвазивная форма грибкового синусита отмечена в 8 (23 %) случаях. Аллергический грибковый риносинусит — в 2 (5,7 %) случаях. Что касается особенностей микологических методов, то, к сожалению, до настоящего времени во многих лабораториях клинической микробиологии этим аспектам не уделяется должное внимание. В наших исследованиях микробиологическое подтверждение микотической природы синусита отмечено в 24 (68,5 %) случаях, гистологическое — в 8 (23 %), микологическое + гистологическое — в 2 (5,7 %). В 1 (2,8 %) случае диагноз хронического инвазивного грибкового риносинусита выставлен только клинически (*ex uvantibus*).

Анализируя результаты микологического и гистологического исследований мы выявили, что при грибковых риносинуситах большее значение имеет мицелиальная (плесневая) микобиота: *Aspergillus* spp. (*fumigatus*, *niger*, *flavus*) (18), *Penicillium* spp. (6), *Mucor* (4), *Alternaria* (1); значительно реже встречаются дрожжевые микромицеты: *C. albicans* (3) и *C. non-albicans* (*krusei*) (2) (рисунки 1).

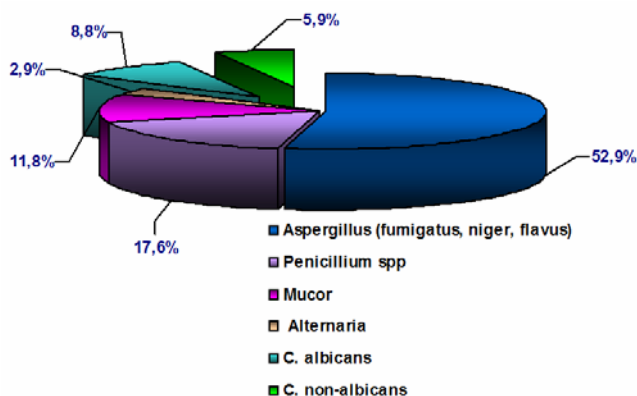


Рисунок 1 — Спектр микобиоты ОНП при хронических риносинуситах

Суммарная оценка чувствительности к противогрибковым препаратам выделенных 26 штаммов микромицетов представлена на рисунке 2. Необходимо отметить, что все плесневые грибы (100 %) (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*) и *C. non-albicans* резистентны к флуконазолу. Только *C. albicans* сохраняет высокую чувствительность к флуконазолу (100 %). Резистентность к итраконазолу выявлена у *C. krusei* в 1 случае (2,9 %). К сожалению, грибки рода *Mucor*

культуральным методом выделить не удалось, соответственно мы не получили данных по их антимикотикорезистентности. Таким образом, исходя из полученных результатов по антимикотикочувствительности выделенных штаммов, препаратами выбора при лечении грибковых риносинуситов являются итраконазол, амфотерицин В, вориконазол. Назначение флуконазола оправдано только при подтверждении этиологической роли *C. albicans*.

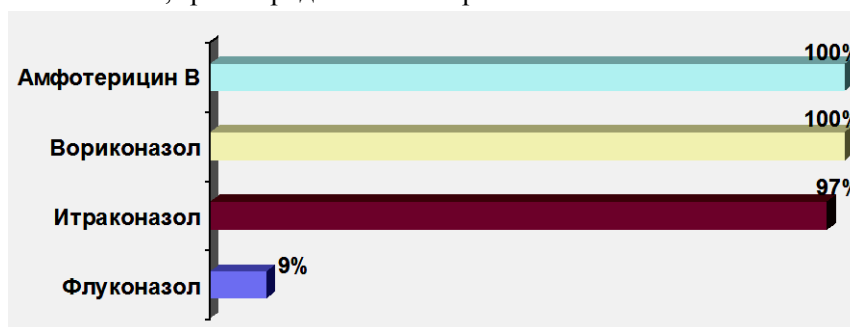


Рисунок 2 — Суммарная антимикотикочувствительность микромицетов (26), выделенных из ОНП

Но даже чувствительность к препарату *in vitro* не всегда означает успех в лечении, так как необходимо учитывать локализацию патологического очага и фармакокинетику, наличие тяжелой сопутствующей патологии и иммунодефицита. ВЧП — полость, труднодоступна для любого препарата из системного кровотока. Поэтому вполне обоснованно местное применение Амфотерицина В (раствор в 5 % глюкозе 250000 ЕД однократно в сутки) в виде ингаляций и промывания ОНП. В большинстве случаев грибковых синуситов необходимо сочетание хирургического лечения с системной и (или) местной АМТ. Так, в нашей клинике при мицетоме ОНП лечение заключалось в гайморотомии по Калдвелл-Люку (8), радикальной операции на ВЧП (3), эндоскопической гайморотомии (10), гайморозтомидотомии (4). В постоперационном периоде проводилось промывание пазухи раствором амфотерицина В, ингаля-

ции через нос с этим же препаратом (7–10 процедур). Отмечено излечение в 100 % случаев. Рецидивов не наблюдалось, что подтверждает мнение других авторов о нецелесообразности назначения системной АМТ при мицетоме ОНП [2–5]. На наш взгляд, оправдано назначение системной АМТ (минимальный курс 14 дней) при синус-мицетоме (2) в случае отсутствия уверенности в неинвазивности процесса (нет данных КТ, МРТ, интраоперационная макрокартина). При инвазивной форме (8) микотического синусита в 100 % случаев выполнена радикальная операция на ВЧП, решетчатом лабиринте, с последующей системной и местной АМТ. Длительность АМТ определяли индивидуально — от 1 до 6 месяцев. Ремиссия достигнута в 91,7 % случаев, рецидив синусита отмечен в 16,7 %. Мы придерживались консервативной тактики лечения аллергического грибкового риносинусита: итраконазол 200 мг в су-

тки 1 месяц, ингаляции с амфотерицином В, антигистаминные препараты, назальные кортикостероиды. В обоих случаях удалось добиться ремиссии, в течение 6 месяцев обострений синусита не было (динамическое наблюдение продолжается). Во всех 12 случаях (100 %) системной терапии итраконазолом удалось добиться микологической эффективности по окончании курса лечения. При местном применении амфотерицина В побочные явления минимальны — першение и сухость в глотке (4 случая), тошнота (1). Следует отметить хорошую переносимость итраконазола 9 (75 %) больных; только у 2 (16,7 %) пациентов в первую неделю лечения появились тошнота и неустойчивый стул, но эти симптомы нивелированы коррекцией диеты без уменьшения дозы препарата. В 1 (8,3 %) случае пациент отмечал тяжесть в области правого подреберья и горечь во рту после месячного курса лечения (суточная доза 400 мг), при этом отклонений в общем и биохимических анализах крови не зафиксировано (в частности АлТ, АсТ). После уменьшения суточной дозы итраконазола до 200 мг и назначения гепатопротекторов побочные явления купированы. Ни в одном из 3 случаев не потребовалось полной отмены препарата. Аллергических реакций не было.

На основании проведенного нами исследования можно сделать вывод, что всем вышеизложенным критериям системной АМТ соответствует итраконазол и является препаратом выбора при хронических грибковых риносинуситах.

Представляем случай из практики. Больная Г., 75-и лет поступила в клинику с жалобами на ноющую боль и припухлость в области правой щеки, гнойные зловонные выделения из правой половины носа. Из анамнеза стало известно, что болеет около 3,5 мес., лечилась амбулаторно (антибиотикотерапия, пункции и промывание правой ВЧП) с незначительным временным улучшением. В связи с неэффективностью амбулаторного лечения и ухудшением состояния направлена в ЛОР-клинику. Объективно: общее состояние удовлетворительное, небольшая инфильтрация и болезненность при пальпации в области передней стенки правой ВЧП, при риноскопии — искривление носовой перегородки вправо, гнойные выделения в ОНХ справа, отек и гиперемия слизистой ННР и СНР, зубы — протезирована. Остальные ЛОР-органы без патологии. На рентгенограмме ОНП — тотальное негетогенное затемнение правой ВЧП, остальные пазухи воздушны. При пункции ВЧП — жидкий гной. На фоне антибактериальной и противовоспалительной терапии, ежедневных пункций и промывании правой ВЧП больная отмечает значительное улучшение — выделения из носа прекратились, боль в области правой щеки не беспокоит, но сохраняется инфильтрация в этой же области. Больной произведена компьютерная томография лицевого черепа — в правой ВЧП негетогенное затемнение, содержимое, с фрагментами костной плотности, разрушение по нижней стенке (рисунок 3).

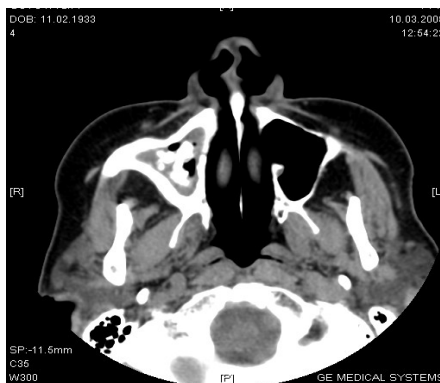


Рисунок 3 — КТ-картина инвазивного грибкового поражения правой ВЧП

Выставлен клинический диагноз: хронический гнойный верхнечелюстной синусит справа, обострение. Вторичная невралгия I–II ветвей N.trigeminus справа. Органическое заболевание правой ВЧП? (адамантинома верхней челюсти?). Для уточнения диагноза произведена гайморотомия (РО) по Калделл-Люку справа: в пазухе обнаружена полипозно-измененная слизистая, по передней и нижней кариозно-измененной стенке казеозно-некротические массы с костными фрагментами. Произведена ради-

кальная операция на правой ВЧП, тщательно удалено все патологическое содержимое.

Патогистологическое заключение: остеомиелит верхней челюсти, некротический дедрит, нити мицелия *Aspergillus*, данных за новообразование нет. Микробиологическое исследование: получен рост *Fusobacterium* (анаэробы) 10^7 , S-метронидазол, клиндамицин; роста грибов не получено. Выставлен заключительный диагноз: хронический инвазивный грибково-бактериальный верхнечелюстной синусит

справа, обострение. Вторичная невралгия I–II ветвей N.trigeminus справа. В послеоперационном периоде получала клиндамицин 300 мг и итраконазол 200 мг в сутки, ежедневное промывание ВЧП растворами мирамисцина, амфотерицина В, ингаляции через нос с амфотерицином В. Выписана с улучшением, рекомендовано продолжить лечение амбулаторно: клиндамицин 300 мг в сутки 10 дней, итраконазол 200 мг в сутки в течении 2 месяцев. Через 2 месяца больная поступает повторно со схожей клиникой обострения верхнечелюстного синусита справа. Как выяснилось позже — лечение амбулаторно не принимала (по социальным причинам). Объективно: при оптической риноскопии скудное гнойное отделяемое в ОНХ и ВЧП справа, искусственное соустье свободно проходимо, на дне ВЧП грибковые массы черного цвета. При повторном микробиологическом исследовании — роста не получено. Назначено консервативное лечение (ежедневное промывание растворами антисептиков, амфотерицина В, метронидазол 500 мг 3 раза в день, итраконазол 200 мг в сутки). Динамика положительная, через 10 дней выписана с улучшением, даны рекомендации по амбулаторному лечению (продолжить прием итраконазола 200 мг в сутки 1 месяц). При дальнейшем динамическом наблюдении в течение 3 месяцев обострения заболевания не отмечено, жалоб со стороны ЛОР-органов нет. Таким образом, данный клинический пример подтверждает тот факт, что грибковые синуситы не имеют патогномичных симптомов, протекают под маской других заболеваний (в частности новообразования ВЧП), поэтому диагностика их сложна и требует комплексного подхода. Также наглядно показана обоснованность и эффективность применения итраконазола при инвазивных формах грибкового синусита.

Заключение

Доминирующее этиологическое значение (85,3 %) при грибковых риносинуситах имеет плесневая микобиота (*Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.*).

Для проведения системной антимикотической терапии синусита препаратами выбора являются итраконазол. Препаратами резерва в

современных условиях являются вориконазол и амфотерицин В.

Итраконазол является эффективным и безопасным препаратом при лечении синуситов микотической этиологии.

С целью повышения эффективности лечения хронических грибковых риносинуситов показано использование методов идентификации и определения антимикотикочувствительности возбудителей микозов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Семак, Л. И.* Синуситы в структуре госпитальной ЛОР-патологии / Л. И. Семак, А. Р. Сакович // Новые технологии в оториноларингологии: матер. VI съезда оториноларингологов РБ, Гродно, 15–16 мая 2008 г. / Грод. гос. мед. ун-т, редкол.: А. Ч. Буцель [и др.]. — Мн., 2008. — С. 131–132.
2. *Заболотный, Д. И.* Роль грибов в патологии верхних дыхательных путей и уха / Д. И. Заболотный, И. С. Зарицкая, О. Г. Вольская // Журн. ушн. нос. и горл. бол. — 2002. — № 5. — С. 2–15.
3. *Лопатин, А. С.* Грибковые заболевания околоносовых пазух / А. С. Лопатин // Российская ринология. — 1999. — № 1. — С. 46–48.
4. *deShazo, R. D.* Fungal Sinusitis / R. D. deShazo, K. Chapin, R. E. Swain // New England J. of Med. — 1997. — Vol. 337. — P. 254–259.
5. *Metson, M. D.* Fungal sinusitis // M. D. Metson, S. N. Mardon, B. Ralph // The Harvard medical school guide to healing your sinuses. — New York, 2005. — P. 153–157.
6. *Климко, Н. Н.* Принципы лечения микозов / Н. Н. Климко // Микозы: диагностика и лечение: рук-во для врачей. — М., 2007. — Гл. 3. — С. 35–87.
7. *Сергеев, А. Ю.* Современные антимикотики и принципы противогрибковой терапии / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев // Грибковые инфекции: рук-во для врачей. — М., 2004. — Гл. 2. — С. 55–143.
8. *Тастанбекова, Л. К.* К вопросу изучения плесневых грибов при микозах ЛОР-органов / Л. К. Тастанбекова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. — 2004. — № 1(23). — С. 78–80.
9. *Аравийский, Р. А.* Диагностика микозов / Р. А. Аравийский, Н. Н. Климко, Н. В. Васильева. — СПб: СПбМАПО, 2004. — 186 с.
10. *Елинов, Н. П.* Аспергиллезная инфекция: подходы к диагностике и лечению / Н. П. Елинов, В. С. Митрофанов, Р. М. Чернопяткова // Проблемы медицинской микологии. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 1–14.
11. *Веселов, А. В.* Эпидемиология возбудителей кандидозов и их чувствительность к азолам: результаты исследования ARTEMIS Disk / А. В. Веселов [и др.] // Клини. микробиол. антимикроб. химиотерапия, 2005. — Т. 7, № 1. — С. 68–76.
12. *Климко, Н. Н.* Новые препараты для лечения инвазивных микозов / Н. Н. Климко, А. В. Веселов // Клини. микробиология и антимикроб. химиотерапия. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 342–353.
13. *Martin, M. V.* The use of fluconazole and itraconazole in the treatment of *Candida albicans* infections: a review / M. V. Martin // J. Antimicrob. Chemother. — 1999. — Vol. 44. — P. 429–437.

Поступила 02.02.2009

УДК 616.9-036.2(476.2)

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЛАЙМ-БОРРЕЛИОЗА В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Л. П. Мамчиц¹, Е. Ю. Нараленкова², М. А. Чайковская¹

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья

Работа посвящена актуальной на сегодняшний день и мало изученной теме — распространенности Лайм-боррелиоза в нашей стране. Широкое распространение данной патологии и отсутствие методов специфической профилактики обуславливает бесспорную актуальность глубокого изучения этого заболевания.

Ключевые слова: эпидемиологические закономерности, Лайм-боррелиоз, Гомельская область.

EPIDEMIOLOGICAL REGULARITIES OF SPREADING OF LIME-BORRELIOSIS IN GOMEL REGION

L. P. Mamchits¹, E. Y. Naralenkova², M. A. Chaykovskaya¹¹Gomel State Medical University²Gomel Regional Centre of Hygiene, Epidemiology and Public health

The work is dedicated to the actual and poorly examined problem which is spreading of Lime-borrelia in our country. Wide spreading of the given pathology and absence of methods of specific preventive measures determine undeniable importance of deep study of this disease.

Key words: epidemiological regularities, Lime-borrelia, Gomel region.

Болезнь Лайма (синонимы: клещевой Лайм-боррелиоз, иксодовый клещевой боррелиоз, хроническая мигрирующая эритема, клещевая эритема) — природно-очаговое, полисистемное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением кожи, центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата [1].

Изучение заболевания как нозологической формы началось с 1975 г., когда А. Стиир описал воспалительную артропатию, связанную с нападением иксодовых клещей, у жителей города Лайм штата Коннектикут (США). По названию места, где проводились исследования, заболевание получило название болезнь Лайма. Основным переносчиком возбудителя болезни (иксодовый клещ *Ixodes damini*) был установлен в 1977 г. В 1982 г. У. Бургдорфер выделил от больного болезнью Лайма и из клещей *Ixodes damini* боррелий. Возбудитель болезни Лайма в 1984 г. отнесен к боррелиям и получил название *Borrelia burgdorferi*.

Открытие возбудителя болезни Лайма стало одним из самых важных событий конца XX в. в медицинской микробиологии и инфекционной патологии. Оно положило начало описанию иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ), которые по заболеваемости занимают одно из ведущих мест среди природно-очаговых инфекций [2–6].

Лайм-боррелиоз встречается на всех континентах, кроме Антарктиды. География распространения этого заболевания связана с широколиственными, смешанно-широколиственными и южно-таежными формациями растительности умеренного климатического пояса и совпадает с ареалом распространения клещевого энцефалита, что объясняется общностью природных резервуаров (теплокровные позвоночные) и переносчиков.

Заболеваемость Лайм-боррелиозом жителей Беларуси составляет менее 10 случаев на 100 тыс. населения. Очаги болезни регистрируются во всех регионах Беларуси, но наибольшая активность отмечается в районах Брестской, Минской и Гомельской областей [8, 10].

Целью нашего исследования явилось изучение эпидемической ситуации по Лайм-боррелиозу

в Гомельской области, выявление наиболее существенных и устойчивых закономерностей в механизмах развития и проявлениях заболеваемости Лайм-боррелиозом и обоснование адекватных эпидемической ситуации профилактических и противоэпидемических мероприятий с учетом региональных особенностей распространения заболеваний данной группы.

Впервые обобщены данные по заболеваемости Лайм-боррелиозом в Гомельской области за длительный промежуток времени 1996–2008 гг. (13 лет). Создана база данных, которую можно использовать для дальнейшего детального изучения заболеваемости Лайм-боррелиозом на данной административной территории.

Материал и метод

Использованы данные официального учета заболеваемости Лайм-боррелиозом населения Гомельской области, карты эпидемиологического обследования очагов Лайм-боррелиоза (59 карт), данные лабораторных исследований вирусологической лаборатории ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», данные информационно-аналитического бюллетеня ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». Применены методы эпидемиологической диагностики — ретроспективный эпидемиологический анализ, описательно-оценочные методы. Распространенность Лайм-боррелиоза по отдельным территориям и в отдельных группах населения оценивалась по показателям заболеваемости, рассчитанным на 100 тыс. населения.

В ходе анализа годовой динамики заболеваемости Лайм-боррелиоза определяли сроки начала и окончания сезонного подъема, его продолжительность, месяц максимальной и минимальной заболеваемости, а также структуру годового показателя заболеваемости, т. е. удельный вес заболеваемости, обусловленной действием круглогодичных, сезонных факторов и вспышечной заболеваемости.

Статистические методы применяли для оценки интенсивных и экстенсивных показателей, средних величин, установления достоверности результатов исследования и их отклоне-

ний. Обработка материалов проводилась с использованием Microsoft® Office Excel 2003.

Результаты исследования

На территории Беларуси эпидемическая ситуация по Лайм-боррелиозу изучается с 1994 г. БелНИИЭМ совместно с Республиканским центром гигиены и эпидемиологии. Первый случай данного заболевания в республике был выявлен у жительницы Минска на основании клинико-эпидемиологических данных и серологической верификации диагноза.

Ареал распространения Лайм-боррелиоза совпадает с клещевым энцефалитом, но заболеваемость Лайм-боррелиозом значительно выше (рисунок 1).

Наиболее высокие уровни заболеваемости Лайм-боррелиозом зарегистрированы в Брестской, Минской и Гомельской областях (рисунок 2).

На основании результатов исследования зараженности боррелиями иксодовых клещей и серологического обследования населения, циркуляция возбудителей выявлена на территории 72 из 94 обследованных к настоящему времени адми-

нистративных районов шести областей республики. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что практически вся территория республики является эндемичной в отношении Лайм-боррелиоза и определяет необходимость организации системы эпидемиологического надзора за данной инфекцией на районном и областном уровнях [7, 9].

В Гомельской области изучение эпидемиологической ситуации по Лайм-боррелиозу начато с 1996 г., хотя, учитывая тот факт, что переносчик боррелий и вируса клещевого энцефалита один и тот же, энтомологический надзор за клещами проводится давно.

Среднегодовое значение показателя заболеваемости населения Гомельской области за 1996–2008 гг. составил 3,7 на 100 тыс. населения. Зарегистрировано 760 случаев заболевания Лайм-боррелиозом за анализируемый период.

Многолетняя эпидемическая тенденция заболеваемости Лайм-боррелиозом в Гомельской области характеризуется прямолинейной стабильной зависимостью, темп прироста составляет 26,4 % (рисунок 3).

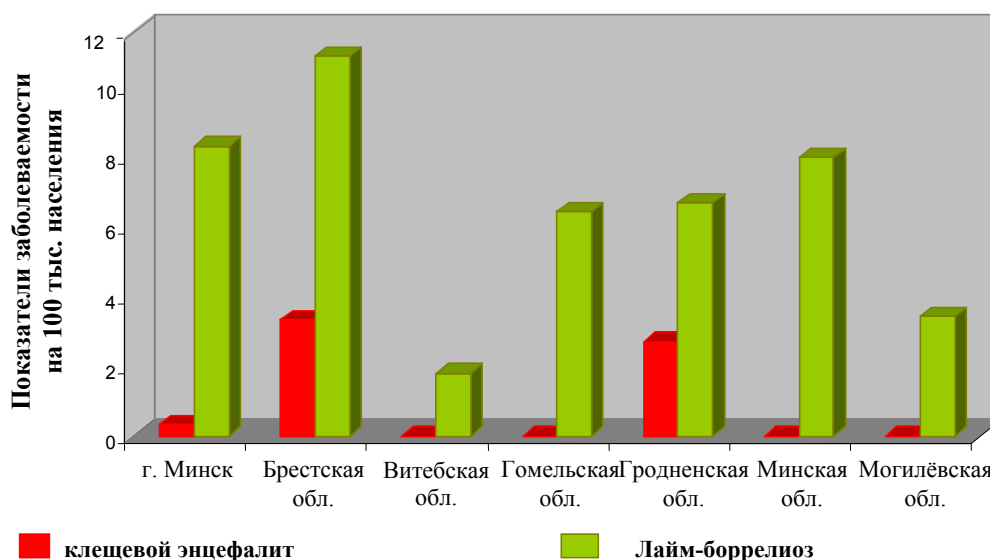


Рисунок 1 — Заболеваемость населения Республики Беларусь клещевым энцефалитом и Лайм-боррелиозом в 2007 г.

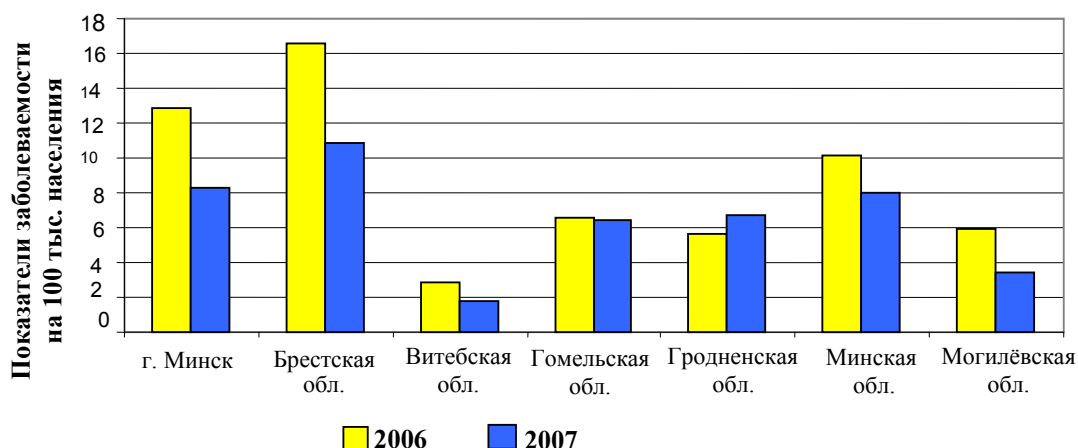


Рисунок 2 — Заболеваемость населения Лайм-боррелиозом по областям за 2006–2007 гг.

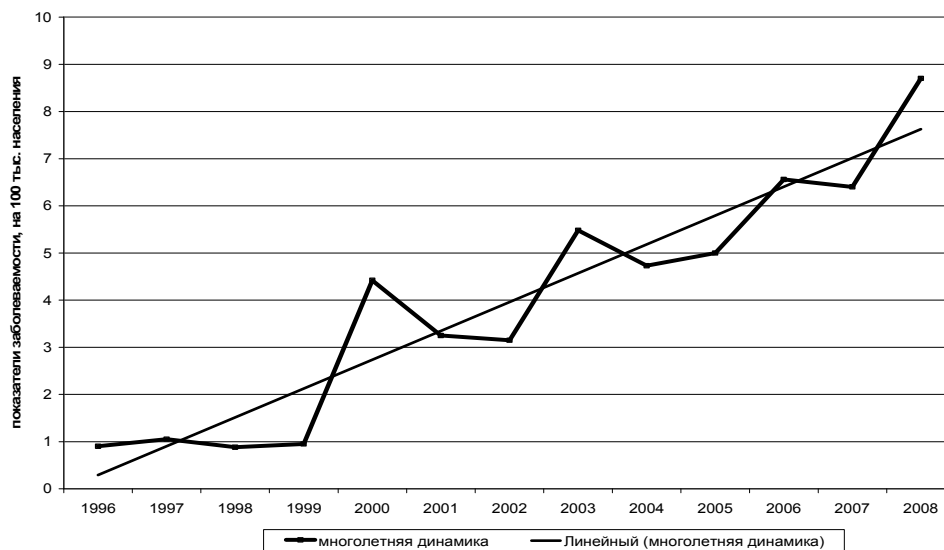


Рисунок 3 — Многолетняя динамика заболеваемости Лайм-боррелиозом в Гомельской области за 1996–2008 гг.

Максимальные уровни заболеваемости Лайм-боррелиозом зарегистрированы в 2003, 2006 и 2008 гг. (5,5, 6,6 и 8,7 соответственно на 100 тыс. населения). Средний показатель заболеваемости за эти годы составил 6,9 на 100 тыс. населения. Рост заболеваемости Лайм-боррелиозом можно объяснить улучшением диагностики и повышением настороженности клиницистов к этой инфекции.

Многолетняя динамика заболеваемости Лайм-боррелиозом характеризовалась выраженной периодичностью. За исследуемый период наблюдалось три полных цикла. Один полный цикл, включавший завершённый подъем и спад заболеваемости Лайм-боррелиозом, составлял 3 года. Подъем заболеваемости продолжался 1 год, а про-

должительность спада составляла 2 года. Амплитуда периодов подъема и спада характеризовалась одинаковой выраженностью и продолжительностью (рисунок 4).

В 2008 г. заболеваемость Лайм-боррелиозом находилась в периоде подъема.

Годовая динамика заболеваемости (по средним данным за 2000–2008 гг.) распределялась неравномерно. Сезонный подъем отмечался в летне-осенний период, с июня по ноябрь, продолжительностью 6 месяцев. Максимум заболеваний приходился на август и составил 0,9 случаев на 100 тыс. населения (18 % регистрируемых за год случаев); минимальный уровень заболеваемости регистрировался в мае — 0,1 случаев на 100 тыс. населения (рисунок 5).

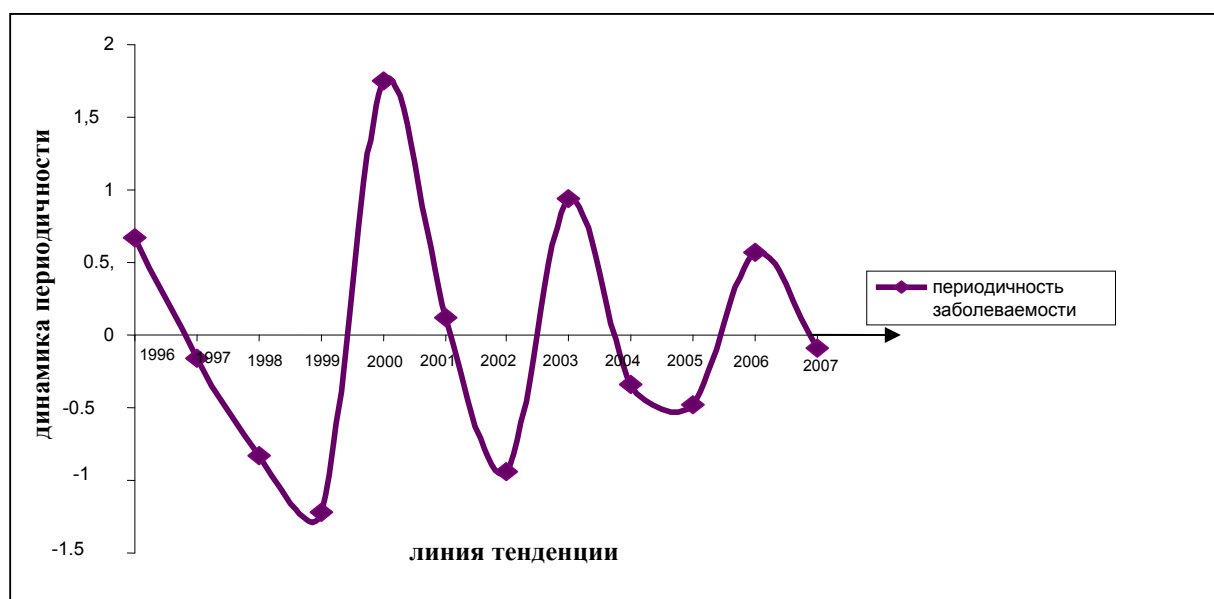


Рисунок 4 — Многолетняя периодичность заболеваемости Лайм-боррелиозом в Гомельской области за 1996–2007 гг.

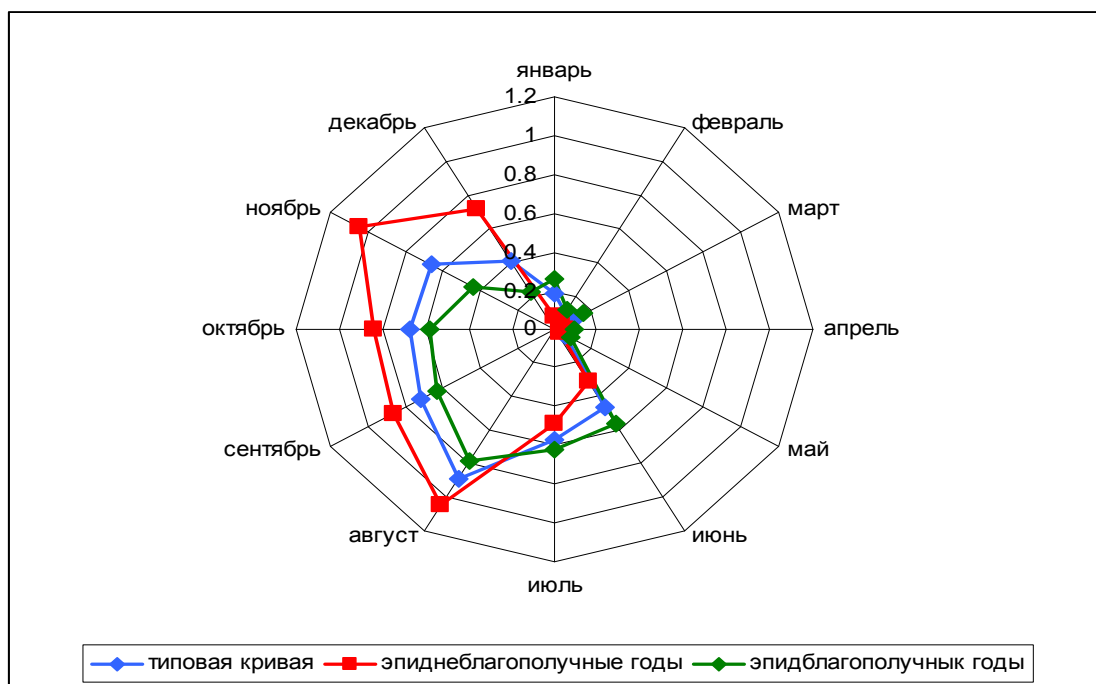


Рисунок 5 — Годовая динамика заболеваемости Лайм-боррелиозом населения Гомельской области

Наибольшее влияние на формирование заболеваемости Лайм-боррелиозом оказывают сезонные факторы — 82,4 %; удельный вес круглогодичных факторов составил 17,6 %. Преобладание сезонных факторов обусловлено, прежде всего, периодом активности клещей.

Заболеваемость Лайм-боррелиозом по Гомельской области характеризуется неравномерностью территориального распределения. Более высокий уровень заболеваемости отмечался в Рогачевском, Светлогорском, Октябрьском, Жлобинском районах по сравнению с остальными районами. Не зарегистрированы случаи заболеваемости Лайм-боррелиозом в этот период в следующих районах: Брагинском, Мозырском и Наровлянском. Это свидетельствует о явной гиподиагностике этого заболевания на данных административных территориях. Есть все основания полагать, что подавляющая часть заболеваний Лайм-боррелиозом как среди городского, так и сельского населения не выявляется, проходя под другими диагнозами.

Циркуляция возбудителя выявлена во всех районах Гомельской области. Полученные данные свидетельствуют о наличии на территории Гомельской области активного природного очага Лайм-боррелиоза.

Чаще в эпидемический процесс вовлекалось взрослое население области (91,6 %). Удельный вес городского населения в общей структуре заболевших составляет 83,4 %. Это может свидетельствовать, с одной стороны, о не выявлении Лайм-боррелиоза среди сельского населения, с другой стороны — о более частом посе-

щении городским населением лесных массивов, распространении клещей в городах по парковым коридорам, расширению сети садоводческих и дачных кооперативов [1].

Проанализирована структура заболеваний Лайм-боррелиозом в период эпидемического неблагополучия в 2006 г. При эпидемиологическом обследовании очагов выяснено, что у всех заболевших заражение произошло через укус клеща при посещении леса в период с мая по сентябрь, возраст заболевших от 18 до 60 лет. Диагноз поставлен по клиническим признакам: у всех больных в течение 7 дней с момента укуса клеща появлялась кольцевидная эритема — основной клинический признак Лайм-боррелиоза. Лабораторно диагноз подтвержден у 21,7 % заболевших, а 13 % заболевших от лабораторных исследований отказались. У всех больных отмечена положительная динамика при лечении антибиотиками.

Серологическое обследование 515 человек в эпидемический сезон выявило среди них 130 серопозитивных в отношении Лайм-боррелиоза, причем у 10 из них титры антител составили 1:128 и выше. Обследованию подлежали больные с лихорадочным состоянием в сочетании с укусами клеща в анамнезе; с эритематозными проявлениями по типу мигрирующей эритемы; больные с неврологическими нарушениями и артритами. Положительные результаты свидетельствуют о высокой вероятности контакта с возбудителем Лайм-боррелиоза.

Можно предположить, что количество заболевших в области значительно больше. Много

больных Лайм-боррелиозом проходят под маской аллергической реакции на укус клеща, вторая и третья стадия заболевания вообще не диагностируется как Лайм-боррелиоз.

Детально проанализирована структура заболеваний Лайм-боррелиозом в 2007 г. Среди заболевших преобладают женщины (69,4 %), мужчины, соответственно, составляют 30,6 %. Это связано с более частым посещением женщинами леса для сбора ягод и грибов, участием в работе на даче, поле и др. Случаи заболевания Лайм-боррелиозом связаны с пребыванием в лесных массивах — 52,8 %, на дачных участках — 36,1 % или в лесопарковых зонах в черте города — 11,1 %. Это свидетельствует о широкой зоне распространения Лайм-боррелиоза и подтверждается результатами мониторинга за численностью клещей в природе.

В структуре заболевших по социальному статусу наиболее часто в 2007 г. болело работоспособное население в возрасте от 23 до 59 лет (52,8 %), пенсионеры составили среди заболевших 25 %, дети — 22,2 %.

Основным, клиническим симптомом была эритема в 55,6 % случаев, в 44,4 % случаев — слабость, повышение температуры, головная боль, боли в суставах.

Среди заболевших в 47,3 % случаев исследовали клеща на наличие боррелий в лаборатории ЦГЭ, при том положительные результаты оказались в 82 % исследований. Серологические исследования были проведены у 66,7 % заболевших.

Важной характеристикой эпидемической ситуации по Лайм-боррелиозу являются данные энтомологического мониторинга. Иксодовые клещи на территории области представлены двумя видами: *D. reticulatus*, *Ix. ricinus*. В области имеется 3 стационарных пункта по учету численности и фенологическим наблюдениям за клещами (в Гомельском, Речицком и Светлогорском районах). Первые клещи *D. reticulatus*, *Ix. ricinus* отмечены во второй декаде марта. Пик численности клещей *D. reticulatus* зарегистрирован в первой декаде мая, *Ix. ricinus* — во второй декаде мая. Последние клещи в природе *D. reticulatus* — первая декада ноября, *Ix. ricinus* — третья декада октября. Период активности в днях составил 208 и 227 дней соответственно.

Видовое соотношение иксодовых клещей составило:

— в сборах с природы *D. reticulatus* — 70,6 %, *Ix. ricinus* — 29,3 %;

— снятых с людей *D. reticulatus* — 5,5 %, *Ix. ricinus* — 94,5 %.

В результате анализа заболеваемости по факторам риска установлена полная прямая корреляционная связь между уровнем заболеваемости

Лайм-боррелиозом и показателями бактериофорности клещей (коэффициент корреляции $r = 0,9$).

Заключение

С целью совершенствования эпидемиологического надзора за Лайм-боррелиозом необходимо:

1. Продолжать выявлять устойчивые эпидемические природные очаги Лайм-боррелиоза на территории ряда районов с привлечением соответствующих специалистов санитарно-профилактических учреждений.

2. Разработать региональные программы на территориях с повышенным уровнем заболеваемости для дифференциальной диагностики Лайм-боррелиоза и клещевого энцефалита, а также сочетанных форм.

3. Совершенствовать уровень подготовки врачей и среднего медицинского персонала по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при Лайм-боррелиозе. Особое внимание уделять безэритемным и хроническим формам, так как именно на них приходится наибольшее число диагностических ошибок.

4. Увеличить масштабы акарицидных обработок в активных природных очагах.

5. Активизировать санитарно-просветительную работу через средства массовой информации и путем установки рекламных щитов на въездах в неблагополучные лесные массивы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеев, А. Н. Возможные варианты заболеваний клещевыми инфекциями и прогностическая роль анамнеза в их диагностике (паразитологические аспекты проблемы) / А. Н. Алексеев, Н. В. Рудаков, Е. В. Дубинина // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2004. — № 4 — С. 31–35.
2. Анянзева, Л. П. Иксодовый клещевой боррелиоз. Экология, клиническая картина и этиология / Л. П. Анянзева // Терапевтический архив. — 2000. — № 5 — С. 72–78.
3. Барскова, В. Г. Возраст и течение Лайм-боррелиоза / В. Г. Барскова, Л. П. Анянзева, Е. С. Фёдорова // Терапевтический архив. — 2000. — № 11. — С. 30–31.
4. Близнак, А. М. Болезнь Лайма: этиология, эпидемиологическая характеристика и основы профилактики / А. М. Близнак, Г. Н. Чистенко, Т. С. Гузовская // Мир медицины. — 2005. — № 4. — С. 10–14.
5. Особенности течения хронического Лайм-боррелиоза / А. Л. Бондаренко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2005. — № 2. — С. 25–28.
6. Боррелиозная инфекция как возможная причина развития дилатационной кардиомиопатии в эндемичном регионе // А. Л. Бондаренко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007. — № 4. — С. 37–38.
7. Вельгин, С. О. Клинико-эпидемиологический анализ болезни Лайма в Беларуси / С. О. Вельгин // Здоровоохранение. — 2000. — № 4. — С. 22–25.
8. Оценка ситуации по клещевому боррелиозу в Беларуси / Н. М. Трофимов [и др.] // Современные проблемы инфекционной патологии человека: ст. и тез. докл. I итог. науч.-практ. конф. — 1998. — С. 200–201.
9. Чистенко, Г. Н. Эпидемиология. Противоэпидемические мероприятия в очагах инфекционных болезней: учеб. пособие / под ред. Г. Н. Чистенко. — Мн., 2007. — С. 330–334.
10. Щерба, В. В. Лайм-боррелиоз / В. В. Щерба, В. В. Комар, И. В. Юркевич // Медицинские знания. — 2005. — № 3. — С. 36–37.

УДК 612.796.071:577

**ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ФУТБОЛИСТОВ
ПО ТЕСТАМ ПРОГРАММНО-АППАРАТНОГО КОМПЛЕКСА «ОМЕГА-С»**Ю. Э. Питкевич^{1,2}¹Республиканский центр спортивной медицины, г. Минск.²Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Показатели функционального состояния, рассчитанные на программно-аппаратном комплексе «Омега-С», спортсменов-футболистов всех возрастных групп соответствуют формализованной оценке «отлично» и «хорошо». Количественные параметры состояния спортивной формы у спортсменов возраста 16–25 лет выше, чем в следующей возрастной группе. Показатели состояния вегетативной нервной системы у спортсменов старших возрастных групп свидетельствуют о более высокой эмоциональной адаптивности футболистов с большим спортивным стажем к профессиональной спортивной деятельности.

Ключевые слова: спортсмены-футболисты, вариабельность сердечного ритма, показатели аппаратно-компьютерного комплекса «Омега-С».

**FUNCTIONAL STATE INDICES OF FOOTBALL PLAYERS FROM DIFFERENT AGES,
OBTAINED TESTING WITH «OMEGA-S» EQUIPMENT**Y. Pitkevich^{1,2}¹Republican centre of sport medicine, Minsk²Medical academy of postgraduate education of the Republic of Belarus, Minsk

Abstract. Functional State Indices of football players from various age groups were computed, based on measurements performed with the «Omega-S» testing equipment. The majority were rated as «excellent» and «good». The proportion of «excellent» and «good» indices was highest in 16–25 age old group. High vegetative nervous system indices indicate greater capacity for emotional adjustment in more experienced football players.

Key words: football players, heart rate variability, «Omega-S» indices.

Введение

Аппаратно-компьютерный комплекс «Омега-С», позволяющий в автоматическом режиме с компьютерной обработкой данных получить количественную информацию о функциональном состоянии организма спортсмена [1, 2] с 2004 г. применяется в Республиканском центре спортивной медицины и в настоящее время начинает использоваться в практической работе областных диспансеров спортивной медицины и врачами отдельных команд и клубов. Однако публикации, содержащие обобщающие данные по видам спорта до настоящего времени отсутствуют.

Целью работы является представление показателей функционального состояния организма спортсменов-футболистов различных возрастных групп, полученных с применением аппаратно-компьютерного комплекса «ОМЕГА-С».

Материал и методы

Проведен анализ 878 обследований 442 футболистов организованных спортивных коллек-

тивов, распределенных по следующим возрастным группам: 16–20 лет (601 обследование 253 футболистов), 21–25 лет (167 обследований 115 спортсменов), 26–30 лет (67 обследований 46 спортсменов) и 31–35 лет (43 обследования 28 футболистов). Обследования проводились на базе Республиканского центра спортивной медицины с 9 до 11 часов до тренировки. Использован аппаратно-компьютерный комплекс «Омега-С» с расшифровкой и оценкой всех параметров, предусмотренных программой комплекса. Данные обработаны методами описательной статистики.

Полученные данные и их обсуждение

Полученные данные представлены в таблице 1.

Средний показатель частоты пульса у обследованных футболистов составляет $70,7 \pm 11,8$ ударов в минуту со снижением частоты сердечных сокращений по мере увеличения возраста (и спортивного стажа). В возрастной группе 31–35 лет средняя частота сердечных сокращений снижается до величины 61 удара в минуту.

Таблица 1 — Показатели функционального состояния организма футболистов по данным обследования с применением комплекса «Омега-С»

Показатели	Возраст обследованных футболистов				
	всего	16–20 лет	21–25 лет	26–30 лет	31–35 лет
A — Уровень адаптации к физическим нагрузкам, %	73,6 ± 22,9	74,4 ± 21,0	74,7 ± 21,3	72,8 ± 22,7	72,4 ± 22,3
B — Уровень тренированности организма, %	81,8 ± 24,0	82,3 ± 21,9	83,5 ± 20,6	80,5 ± 21,8	80,9 ± 22,0
C — Уровень энергетического обеспечения, %	67,7 ± 20,0	68,4 ± 18,4	68,8 ± 18,3	66,9 ± 20,6	66,8 ± 20,6
D — Психоэмоциональное состояние, %	68,5 ± 19,0	69,5 ± 18,4	69,9 ± 18,4	68,1 ± 18,7	66,6 ± 21,5
H — Интегральный показатель спортивной формы, %	72,9 ± 20,6	73,7 ± 18,8	74,2 ± 18,4	72,1 ± 19,7	71,7 ± 20,4
Средний RR-интервал, мс	925,4 ± 141,8	861,2 ± 129,5	912,5 ± 145,2	937,4 ± 135,6	990,3 ± 147,1
Частота сердечных сокращений, уд./мин	65,9 ± 11,8	70,7 ± 10,9	66,9 ± 10,6	64,8 ± 8,8	61,4 ± 9,7
Индекс вегетативного равновесия, у.е.	124,3 ± 148,6	118,9 ± 103,3	121,4 ± 105,1	128,0 ± 93,7	129,0 ± 88,3
Вегетативный показатель ритма, у.е.	0,36 ± 0,10	0,35 ± 0,10	0,33 ± 0,09	0,32 ± 0,09	0,30 ± 0,09
Показатель адекватности процессов регуляции, у.е.	34,1 ± 19,7	35,5 ± 16,6	34,1 ± 16,3	34,3 ± 15,6	32,4 ± 16,1
Индекс напряженности, у.е.	74,5 ± 119,7	76,1 ± 75,6	74,8 ± 81,6	74,4 ± 58,4	72,7 ± 58,0
1k — Значение коэффициента корреляции после первого сдвига	0,67 ± 0,11	0,68 ± 0,16	0,68 ± 0,16	0,69 ± 0,16	0,66 ± 0,18
m0 — Число сдвигов в результате которого значение коэффициента корреляции становится отрицательным (<0)	22,1 ± 25,8	24,0 ± 25,5	23,9 ± 26,5	22,1 ± 24,3	18,6 ± 22,0
АМо — Амплитуда моды, %	27,0 ± 11,7	23,5 ± 10,5	28,7 ± 10,1	26,3 ± 9,8	29,5 ± 11,3
Мо — Мода, мс	903,5 ± 150,4	837,8 ± 138,2	890,7 ± 156,1	916,4 ± 144,8	969,1 ± 161,8
dX — Вариационный размах, мс	292,2 ± 91,6	293,7 ± 84,5	294,9 ± 89,3	289,3 ± 91,2	290,8 ± 105,8
СКО (SDNN) — Среднее квадратическое отклонение, мс	62,2 ± 23,3	63,2 ± 21,8	62,5 ± 21,6	61,6 ± 24,0	61,7 ± 27,3
N СКО	166,3 ± 174,4	166,9 ± 172,1	150,7 ± 131,9	161,2 ± 231,5	167,6 ± 190,5
B1 — Уровень тренированности, %	81,8 ± 23,8	82,6 ± 21,4	83,5 ± 20,6	80,5 ± 21,7	80,5 ± 22,0
B2 — Резервы тренированности, %	63,7 ± 23,7	70,4 ± 22,3	65,9 ± 21,9	61,7 ± 23,7	56,9 ± 26,0
NRV index — триангулярный индекс	13,8 ± 4,6	13,9 ± 4,3	13,6 ± 4,2	13,6 ± 5,0	13,9 ± 5,3
HRV индекс 40	73,9 ± 6,53	71,3 ± 6,2	72,6 ± 6,1	76,6 ± 6,2	74,9 ± 6,3
NN50 — Количество пар соседних RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс	77,9 ± 56,62	79,4 ± 55,1	79,2 ± 55,7	77,7 ± 61,1	75,2 ± 58,8
PNN50 — Доля NN50, выраженная в процентах, %	26,6 ± 19,5	27,2 ± 19,0	27,3 ± 19,3	26,8 ± 21,3	25,1 ± 20,2
SDSD — Стандартное отклонение разностей соседних RR-интервалов, у.е.	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,02	0,03 ± 0,02	0,04 ± 0,02
RMSSD — Стандартное отклонение разностей RR-интервалов от их средней арифметической, мс	51,4 ± 26,23	51,5 ± 24,4	51,8 ± 25,8	52,1 ± 28,4	50,1 ± 27,6
WN 1–8	0,19 ± 0,05	0,19 ± 0,05	0,18 ± 0,04	0,19 ± 0,05	0,19 ± 0,05
WN 1–40	0,31 ± 0,09	0,31 ± 0,08	0,31 ± 0,09	0,31 ± 0,11	0,31 ± 0,11
WN 5–8	0,03 ± 0,02	0,02 ± 0,02	0,03 ± 0,02	0,03 ± 0,03	0,03 ± 0,03
WN 5–40	0,25 ± 0,06	0,23 ± 0,06	0,23 ± 0,06	0,29 ± 0,06	0,23 ± 0,07
WAM 5–8	0,23 ± 0,08	0,24 ± 0,08	0,23 ± 0,06	0,23 ± 0,09	0,23 ± 0,08
WAM 5–40	0,31 ± 0,09	0,31 ± 0,09	0,31 ± 0,09	0,31 ± 0,11	0,31 ± 0,10
WAM 10–8	0,19 ± 0,07	0,20 ± 0,06	0,19 ± 0,06	0,19 ± 0,07	0,19 ± 0,06
WAM 10–4	0,25 ± 0,09	0,31 ± 0,08	0,19 ± 0,09	0,19 ± 0,06	0,31 ± 0,11
HF — Высокочастотный компонент спектра, мс ²	1078,3 ± 1340,0	1127,0 ± 1303,0	1092,8 ± 1106,9	1046,6 ± 1258,8	1046,6 ± 1136,6
LF — Низкочастотный компонент, мс ²	1676,5 ± 1555,6	1650,7 ± 1565,3	1609,2 ± 1422,5	1900,9 ± 2401,7	1909,4 ± 1403,6
LF / HF	3,8 ± 4,1	3,1 ± 4,4	3,2 ± 4,5	4,4 ± 5,8	4,4 ± 5,8
Total — Полный спектр частот, мс ²	4149,6 ± 3088,7	4109,2 ± 2930,5	4046,5 ± 2817,5	4215,4 ± 2641,9	4226,4 ± 3645,9
C1 — Уровень энергетического обеспечения, %	67,5 ± 19,8	68,6 ± 18,0	68,8 ± 18,3	66,8 ± 20,6	65,8 ± 19,6
C2 — Резервы энергетического обеспечения, %	73,0 ± 20,6	73,4 ± 18,8	74,0 ± 18,9	72,4 ± 20,2	72,3 ± 19,3
Коды с нарушенной структурой, %	8,8 ± 22,2	7,5 ± 17,9	8,2 ± 18,8	9,7 ± 17,6	9,7 ± 16,5
Коды с измененной структурой, %	40,2 ± 32,2	39,8 ± 30,0	38,2 ± 30,8	41,4 ± 33,5	41,6 ± 30,5
Коды с нормальной структурой, %	50,0 ± 36,4	52,5 ± 61,3	53,7 ± 37,1	47,9 ± 41,0	48,9 ± 31,04
Показатель анаболизма, у.е.	130,0 ± 58,6	130,4 ± 53,5	132,7 ± 55,8	134,3 ± 67,9	134,6 ± 68,1
Энергетическое обеспечение, у.е.	260,6 ± 120,8	257,9 ± 118,6	260,6 ± 114,4	261,2 ± 136,8	262,9 ± 138,4
Энергетический баланс	1,17	1,02	1,04	1,08	1,05
Показатель катаболизма, у.е.	127,2 ± 66,0	127,6 ± 65,8	127,9 ± 63,0	124,9 ± 70,9	128,4 ± 72,6
Показатель Z	0,44 ± 0,16	0,45 ± 0,15	0,45 ± 0,15	0,43 ± 0,17	0,43 ± 0,17
D1 — Уровень управления, %	67,9 ± 19,7	69,8 ± 17,9	69,9 ± 18,4	66,6 ± 21,5	65,4 ± 21,5
D2 — Резервы управления, %	65,1 ± 19,7	66,5 ± 17,9	66,5 ± 18,1	64,3 ± 20,7	63,2 ± 18,7

Величины моды — $903,5 \pm 150,4$ мс (минимальные и максимальные показатели $837,8$ – $969,1$ мс для различных возрастных групп); амплитуды моды — $27,0 \pm 11,7\%$; вариационного размаха — $292,2 \pm 91,6$ мс свидетельствуют об умеренном преобладании тонууса парасимпатического отдела автономной нервной системы у футболистов всех обследованных возрастных групп. Об этом также говорит показатель SDD — стандартное отклонение разностей соседних RR-интервалов. Показатели гистограммы: WN — ширина купола гистограммы на различных уровнях 1–8; 1–40; 5–8; 5–40 в процентах от общего количества элементов, и WAM — ширина купола гистограммы на соответствующем уровне в процентах от амплитуды моды характеризуются монотонностью величин, практически не отличаются по средним значениям между возрастными группами спортсменов и явной функциональной информативностью о состоянии организма спортсмена не обладают. Полный спектр частот, равный для всей выборки $4149,6$ мс², свидетельствует о преобладании парасимпатического тонууса, об отсутствии напряжения механизмов регуляции и сохранения адаптационных ресурсов спортсмена. Показатели уровней тренированности и резервов тренированности в соответствии с формализованной балльной оценкой, рассчитанной программой комплекса «Омега-С», имеют различную величину. Уровень тренированности соответствует оценке «отлично» для всех возрастных групп спортсменов. Средний показатель резервов тренированности находится на нижней границе оценки «хорошо» и снижается в возрастных группах. Так, у спортсменов возрастной группы 31–35 лет он оказывается сниженным до оценки «удовлетворительно», и по сравнению со спортсменами 16–20 лет его значение оказывается ниже на 14 %.

Показатели уровней энергетического обеспечения и резерва энергетического обеспечения представляются компьютерным комплексом в количественном выражении в процентах от максимально возможного (максимальный уровень — 100 %) и в виде заключения. Заключение предусматривает пять вариантов выводов: от «Энергетическое обеспечение и ресурсы организма максимальны — при уровне 81–100 %» и «Энергетическое обеспечение и ресурсы организма в норме — при уровне 61–80 %» до формулировки «Признаки истощения энергетических ресурсов», которая следует при снижении показателя до уровня ниже 20 %. Показатели энергетического обеспечения организма обследованных футболистов оцениваются программой комплекса как отличные и хорошие для всех возрастных групп. Резервы

энергетического обеспечения выше уровня энергетического обеспечения на 5–6 %. Более высокие показатели резервов энергетического обеспечения свидетельствуют о наличии определенных энергетических потенциалов для усиления текущей активности спортсмена. Показатели анаболизма, катаболизма и энергетического ресурса организма футболистов достаточно стабильны и колебания между отдельными возрастными группами не превышают 1,5 %. Анализируя соотношение кодов с нормальной, измененной и нарушенной структурой, следует обратить внимание на закономерность: с увеличением количества кодов с нарушенной и измененной структурой снижаются интегральные показатели спортивной формы. Показатели уровня управления и резерва управления соответствуют заключению «Функциональные резервы организма в норме». При этом величины уровня управления примерно на 2 % выше резервов управления. Просматривается также закономерность, отмеченная и по другим показателям: значения у футболистов возраста 16–25 лет выше средних величин, а в возрастных группах 26–35 лет они оказываются ниже средних показателей.

Заключение

Программно-аппаратный комплекс «Омега-С» позволяет осуществить динамический контроль показателей функционального и физического состояния организма спортсмена. В основу функционирования комплекса положен математический анализ биоритмологических характеристик функциональных процессов, протекающих в организме человека в текущий момент времени с прогнозированием состояния на 2–3 суток вперед. Технология обследования базируется на данных регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) в любом из стандартных отведений. Ритмы головного мозга выделяются из сигнала ЭКГ, регистрируемого в широкой полосе частот. Базовой информацией комплекса является программная автоматизированная оценка variability сердечного ритма с одновременным расширенным анализом спектрального состава частотных колебаний, автокорреляционным и нейродинамическим анализом. Ряд дополнительных информационных возможностей аппаратно-компьютерного комплекса «Омега-С» отличает его от других автоматизированных программных комплексов, предназначенных исключительно для анализа variability сердечного ритма.

Результаты проведенных 878 обследований 442 футболистов с выделением четырех возрастных групп: 16–20 лет; 21–25 лет; 26–30 лет и 31–35 лет позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Показатели функционального состояния спортсменов-футболистов всех возрастных групп соответствуют формализованной оценке «отлично» — уровень тренированности и «хорошо» — уровни адаптации спортсмена к физическим нагрузкам; энергетического обеспечения физических нагрузок; текущего психоэмоционального состояния спортсмена и интегрального показателя состояния здоровья и «спортивной формы». Резервы тренированности у футболистов 31–35 лет снижены до оценки «удовлетворительно».

2. Показатели состояния вегетативной нервной системы и, прежде всего, более низкие значения индекса напряженности у спортсменов старших возрастных групп могут свидетельствовать о большей эмоциональной адаптивности футболистов с большим спортивным стажем к профессиональной спортивной деятельности.

3. Ряд показателей свидетельствуют об умеренном преобладании тонуса парасимпатического отдела автономной нервной системы у футболистов всех обследованных возрастных групп. Показатель энергетического обеспечения организма соответствует «норме» во всех возрастных группах. Резервы энергетического обеспечения выше уровня энергетического обеспечения на 5–6 %. Более высокие показатели резервов энергетического обеспечения свидетельствуют о наличии определенных энергетических потенциалов для усиления текущей активности спортсмена.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов, К. Ю. Разработка и исследование методов математического моделирования и анализа биоэлектрических сигналов / К. Ю. Смирнов, Ю. А. Смирнов. — СПб., 2001. — 24 с.

2. Ярилов, С. В. Физиологические аспекты новой информационной технологии анализа биофизических сигналов и принципы технической реализации / С. В. Ярилов. — СПб., 2001. — 46 с.

Поступила 16.03.2009

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК: 547.442,22:547.463.4.

ИЗМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ

А. А. Жукова¹, Ю. А. Овсюк²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Управление по Гомельской области

Государственной службы медицинских судебных экспертиз

В острых экспериментах, выполненных на белых беспородных крысах-самцах, установлено, что характерными признаками интоксикации ЭГ являются: нейтрофильный лейкоцитоз, снижение содержания эритроцитов и уменьшение количества гемоглобина, полихроматофилия и пойкилоцитоз, лимфопения.

Ключевые слова: этиленгликоль, токсичность, гемоглобин, лейкоцитоз, полихроматофилия.

CHANGES OF SOME PHERIFIRIC BLOOD OF RATS PARAMETERS AT ETHYLENE GLYCOLE INTOXICATION

A. A. Zhykova¹, U. A. Ovseyuk²

¹Gomel State Medical University

²Management of Judicial Medical Examinations of Gomel Region

In the acute experiments carried out on white not purebred male rats it was revealed that the characteristic features of ethylene glycole intoxication are: neutrophilic leukocytosis, decreasing of hemoglobin amount, polychromatophilia and poikilocytosis.

Key words: ethylene glycole, toxicity, hemoglobin, leukocytosis, polychromatophilia.

Введение

Этиленгликоль (ЭГ) относится к дегидроксильным высшим спиртам. Согласно классификации ГОСТ 12.1.007-76, ЭГ — высокотоксичное вещество [1], легко растворяется в воде и спиртах. В промышленности и на транспорте эти-

ленгликоль используется в качестве антифриза и тормозной жидкости. Чаще всего острые отравления происходят вследствие употребления его как суррогата алкоголя. Этиленгликоль быстро всасывается в желудке и кишечнике, в неизменном виде до 30 % выделяется почками, около 60 %

окисляется в печени под воздействием алкогольдегидрогеназы с образованием гликолевого альдегида, щавелевоуксусной кислоты и др. [2]. Токсическое действие этиленгликоля зависит от ряда обстоятельств: индивидуальной чувствительности организма; количества; состояния нервной системы; степени наполнения желудка. По данным ряда авторов, смертельной дозой для человека является 50–150 мл (от 0,71 до 2,14 мл/кг). Смертность при поражении этиленгликолем составляет более 60 %, а при интоксикации тяжелой степени — 90–100 % [3, 4]. Для отравлений этиленгликолем характерна стадийность развития интоксикации, наличие латентного периода, что затрудняет диагностику отравлений, особенно на догоспитальном этапе. Современная токсикология обладает большим арсеналом высокоэффективных методов лечения острых отравлений различными ядами, в том числе и этиленгликолем, однако они эффективны лишь при своевременном и более раннем применении [5]. Наиболее информативными для диагностики на ранних этапах отравления ЭГ являются результаты лабораторных исследований: определение гемоглобина, количества эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови, лейкоцитарной формулы, показателей кислотно-основного состояния и других [6].

Цель исследования: изучить динамику некоторых показателей периферической крови после действия этиленгликоля.

Материал и метод

Эксперименты по моделированию интоксикации этиленгликолем проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 350–480 г. ЭГ вводили в желудок в дозе 0,5 мл. Животных выводили из эксперимента через 3 часа, 24 часа и 48 часов. Исследовалось 4 группы экспериментальных животных. Первая группа — контрольная. Животные второй группы обследовались через три часа после однократного воздействия этиленгликоля, третьей — через сутки, четвертой — спустя 48 часов.

Забор крови проводили в стеклянные пробирки с антикоагулянтом гепарином после декапитации животных, которую выполняли с соблюдением правил гуманного отношения к экспериментальным животным.

В периферической крови определяли количество эритроцитов и лейкоцитов в камере Горяева. Количество гемоглобина определялось по методу Сали и фотоколориметрическим унифицированным гемоглобинцианидным методом.

Мазки периферической крови окрашивали по Романовскому-Гимза для последующего морфологического анализа лейкоцитарного состава.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением компьютерных программ «Excel» и «Statistica-6». Результаты выражены средней арифметической и стандартной ошибкой ($M \pm m$). Степень достоверности различий (p) определяли при помощи непараметрического критерия U (Вилкоксона-Манна-Уитни).

Результаты и обсуждение

При исследовании периферической крови экспериментальных крыс были выявлены следующие изменения: после воздействия ЭГ отмечалось увеличение абсолютного количества эритроцитов с $5,93 \pm 0,15 \times 10^{12}/л$ в контроле до $7,11 \pm 0,21 \times 10^{12}/л$ в группе животных, подвергавшихся действию этиленгликоля в течение 3 часов. В этой же группе животных наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение количества гемоглобина с $114,16 \pm 3,27$ г/л в контроле до $80,0 \pm 4,3$ г/л, а также уменьшение цветового показателя в 2 раза (с 0,6 до 0,3). Можно предположить, что увеличение числа эритроцитов в начале эксперимента связано со срочной мобилизацией клеток из депо костного мозга и селезенки в ответ на гипоксию.

Однако более продолжительное действие яда (1 сутки) вызвало снижение количества эритроцитов, что, очевидно, связано с проявлением результатов гемолитического действия этиленгликоля. Низкое содержание гемоглобина сохранялось при продолжении действия токсина сутки и более. На фоне снижения количества эритроцитов, цветовой показатель в этой группе снова увеличивался до 0,6, как в контроле. При увеличении срока одноразовой интоксикации до 48 часов достоверных изменений по количеству и качеству эритроцитов в сравнении с предыдущей группой (1 сутки) не выявлено.

Полученные данные экспериментальных исследований приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Влияние ЭГ на показатели периферической крови крыс

Показатель	Этапы эксперимента			
	контроль	ЭГ 3 часа	ЭГ 1 сутки	ЭГ 2 сутки
Вес, г	458 ± 5,8	412 ± 6,2	465 ± 6,4	410 ± 7,0
Лейкоциты, $10^9/л$	7,15 ± 0,67	7,64 ± 0,57	8,96 ± 0,13	11,76 ± 0,50*
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,93 ± 0,15	7,11 ± 0,21*	4,24 ± 0,93*	6,28 ± 0,35
Гемоглобин, г/л	114,16 ± 3,27	80,0 ± 4,3*	86,5 ± 3,9	91,4 ± 7,0
Цветовой показатель	0,6 ± 0,03	0,3 ± 0,06	0,6 ± 0,08	0,4 ± 0,04
Полихро-матофильные	—	—	+	+
Эхиноциты	—	+	++	++
Базофильно-зернистые эритроциты	—	—	++	++

* Различия достоверны между показателями опытных групп (ЭГ) и контрольной, $p < 0,05$

При исследовании мазков периферической крови подопытных животных с 24–48-часовой экспозицией действием ЭГ выявлено появление и нарастание содержания эхиноцитов и полихроматофильных эритроцитов. Установлено, что их содержание достигает 50 и 25 % соответственно, от общего числа эритроцитов. Возможно, выявленная полихроматофилия, обычно свойственная молодым эритроцитам-ретикулоцитам и часто наблюдаемая при гемолитических анемиях [7], является реакцией на гипоксию, вызванную гемолитическим действием этиленгликоля.

У животных с минимальной экспозицией ЭГ, выведенных из эксперимента через 3 часа, полихроматофильных и базофильно-зернистых эритроцитов не обнаружено. В мазках крови животных, находившихся в опыте 1–2 суток, до 40 % эритроцитов имели базофильную зернистость, в некоторых мазках были обнаруже-

ны в значительном количестве эритроциты с остатками ядра в виде телец Жолли, в единичных случаях в виде колец Кабо, обычно указывающие на токсическое повреждение костного мозга [4]. На основании полученных данных можно предположить, что увеличение количества эритроцитов и появление гиперхромных форм является следствием адаптационных изменений в системе крови на начальном этапе токсического действия этиленгликоля — 24–48 часов после однократного введения.

Исследования также показали, что этиленгликоль способствует значительному увеличению количества лейкоцитов у экспериментальных животных. Количество лейкоцитов достоверно ($p < 0,05$) увеличилось с $7,15 \pm 0,67$ % в контроле до $11,76 \pm 0,50$ % при 48-часовой интоксикации. Качественные изменения лейкоцитов представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Влияние этиленгликоля на изменение лейкоцитарной формулы

Этапы эксперимента	Количество лейкоцитов (%)				
	палочко-ядерные	сегментно-ядерные	эозинофилы	моноциты	лимфоциты
Контроль	$2,3 \pm 0,66$	$6,8 \pm 1,2$	$1,8 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,7$	$87,5 \pm 2,26$
ЭГ (3 часа)	$3,6 \pm 0,95$	$13,6 \pm 1,58$	$1,4 \pm 0,32$	$0,60 \pm 0,36$	$81,0 \pm 2,17$
ЭГ (24 часа)	$6,7 \pm 1,7^*$	$19,0 \pm 4,30^*$	$1,57 \pm 0,57$	$2,14 \pm 0,40$	$70,6 \pm 5,06$
ЭГ (48 часов)	$6,0 \pm 1,65^*$	$18,3 \pm 5,28^*$	$1,6 \pm 0,66$	$1,8 \pm 0,60$	$70,6 \pm 5,46^*$

* Различия достоверны между показателями опытных групп (ЭГ) и контрольной, $p < 0,05$

Приведенные данные свидетельствуют о влиянии этиленгликоля на значительное увеличение количества лейкоцитов нейтрофильного ряда как палочкоядерных, так и зрелых форм (сегментоядерных нейтрофилов). Действие токсина проявлялось также в снижении относительного количества лимфоцитов. Эти изменения достигали максимума через 24 часа после однократной интоксикации. Трехчасовое действие этиленгликоля способствовало снижению количества моноцитов в 3 раза у экспериментальных животных по сравнению с контролем. Качественный состав эозинофилов в крови подопытных животных существенно не изменялся.

Заключено

В результате проведенных исследований установлено, что интоксикация этиленгликолем сопровождается нейтрофильным лейкоцитозом и лимфопенией. На начальном этапе возможно неспецифическое проявление — увеличение количества эритроцитов и снижение цветового показателя, однако дальнейшее действие токсина оказывает противоположный эффект. Характерными признаками интоксикации этиленгликолем являются уменьшение количества гемоглобина; полихроматофилия, эхиноцитоз и наличие базофильной зернистости эритроцитов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Комаров, Б. Д. Хирургические методы лечения острых отравлений / Е. А. Лужников, И. И. Шиманко. — М.: Медицина, 1981. — 270 с.
2. Лужников, Е. А. Клиническая токсикология / Е. А. Лужников. — М.: Медицина, 1994. — 254 с.
3. Лужников, Е. А. Острые отравления: рук-во для врачей / Е. А. Лужников, Л. Г. Костомарова. — М.: Медицина, 1989. — 432 с.
4. Руководство по клинической лабораторной диагностике / под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1986. — 576 с.
5. К токсикокинетике этиленгликоля при терапии острых интоксикаций / В. П. Кутлуни [и др.] // Терапевтический архив. — 1984. — № 7. — С. 85–89.
6. Асаулюк, И. К. О прогнозировании степени тяжести острого отравления этиленгликолем / И. К. Асаулюк, О. К. Станиславский // Врачебное дело. — 1989. — № 3. — С. 103–105.
7. Гаврилова, О. В. Патогенетическое обоснование коррекции нарушений в эритроидном звене системы крови при экзоинтоксикациях и стрессе с помощью арабиногалактана. автореф. дис. канд. биол. наук: 14.00.16 / О. В. Гаврилова; Иркут. гос. мед. ун-т МЗ и СР РФ. — Иркутск, 2007. — 27 с.
8. Бережной, Р. В. Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений / Р. В. Бережной, Я. С. Смусин. — Мн.: Медицина, 1980. — 414 с.
9. Бонитенко, Е. Ю. Сравнительная характеристика острых отравлений этиленгликолем и его эфирами / Е. Ю. Бонитенко // Российский биомедицинский журнал. — 2003. — Т. 4. — С. 486–490.
10. Острые отравления эфирами этиленгликоля / Ю. Ю. Бонитенко [и др.] // Клиническая медицина. — 1990. — Т. 68, № 5. — С. 126–127.
11. Забродский, П. Ф. Влияние этанола и 4-метилпиразола на изменение иммунотоксичности этиленгликоля / П. Ф. Забродский, В. Г. Германчук, В. Г. Лим // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2005. — Т. 68, № 1. — С. 53–55.

12. К токсикокинетике этиленгликоля при терапии острых интоксикаций / В. П. Кутлуни [и др.] // Терапевтический архив. — 1984. — № 7. — С. 85–89.

13. Камышников, В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справ. / В. С. Камышников. — 2-е изд. — Мн.: Интерпрессервис, 2003. — Т. 2. — 463 с.

14. Овсюк, Ю. А. Острая токсичность и структурные нарушения во внутренних органах белых крыс при интоксикации этиленгликолем / Ю. А. Овсюк, А. А. Жукова, Н. В. Тургунтаева // Проблемы здоровья и экологии. — 2007. — № 1(11). — С. 93–98.

15. Сахаров, Г. Ю. Острые отравления этиленгликолем / Г. Ю. Сахаров // Судмедэкспертиза. — 1983. — № 2. — С. 48–52.

Поступила 24.02.2009

УДК 616.37-006.4 -092.9

ДИНАМИКА МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПСЕВДОКИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич

Гомельский государственный медицинский университет

Проведено моделирование псевдокисты, используя локальное холодное воздействие на поджелудочную железу белой крысы, с помощью криохирургического комплекса КСН 3А/В. Охлаждение $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 60 секунд выполнялось интраоперационно, путем непосредственного соприкосновения криохирургического наконечника с тканью железы. Получены морфометрические данные и проведен анализ динамики их изменений. Установлена стадия быстрой трансформации, в течение которой с 14 по 21 сутки происходит достоверное увеличение диаметра, возрастание толщины стенки и расширение внутренней полости псевдокисты. В период с 21 по 90 сутки эксперимента наблюдается стадия медленной трансформации, которая характеризуется относительной стабильностью исследуемых параметров.

Ключевые слова: поджелудочная железа, псевдокиста, белая крыса.

DYNAMICS OF MORPHOMETRICAL PARAMETERS OF THE PANCREAS PSEUDOCYST IN THE EXPERIMENT

S. V. Doroshkevich, E. Yu. Doroshkevich

Gomel State Medical University

The simulation of the pseudocyst is made by using local cold influence on the pancreas of white rat, with the help of cryosurgical complex KCH 3A/B. Cooling -100 during 60 seconds was carried out intraoperatively by the direct contact of the cryosurgical tip with the tissue of the pancreas. Morphological data are obtained and the analysis of dynamics of their changes is conducted. The stage of fast transformation is established, during this transformation from the 14th till the 21st day there is an authentic increase of the diameter, ascending of the wall thickness and the dilating of the inner cavity of the pseudocyst. From the 21st till the 90th day of the experiment the stage of sluggish transformation is watched which can be characterized by the relative stability of investigated parameters.

Key words: pancreas, pseudo cyst, white rat.

Введение

В последнее время все большее внимание специалистов различного профиля привлекают вопросы этиопатогенеза кист поджелудочной железы. Одна из причин повышенного интереса к этой проблеме обусловлена ростом заболеваемости острым панкреатитом за последние 20 лет более чем в 40 раз и увеличением доли его некротических форм [1]. Течение острого панкреатита от 5 до 20 % случаев может осложняться образованием псевдокисты поджелудочной железы. К возникновению данной патологии могут привести и травматические повреждения паренхимы поджелудочной железы, это наблюдается у 20–50 % больных. У лиц, перенесших травму живота, в 10 % случаев также отмечено формирование кисты поджелудочной железы [2, 3].

История изучения кист поджелудочной железы насчитывает более 200 лет, однако до настоящего времени не существует единого определения панкреатической кисты. Панкреатическая киста может быть обобщенно обозначена как скопление панкреатического секрета, крови, некротизированных участков поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки.

Панкреатические псевдокисты не имеют собственных стенок, в отличие от истинных кист, стенки их состоят из клеточных элементов соседних органов: желудка, поперечноободочной кишки, селезенки.

Истинные кисты всегда расположены интрапанкреатически, тогда как псевдокисты могут находиться как внутри железы, так и вне ее.

Строгое разделение панкреатических кист на истинные, имеющие внутри эпителиаль-

ную выстилку, и ложные, полость которых ограничена грануляционной тканью, является условным. Формирующиеся истинные кисты на определенном этапе в результате некроза или перфорации их стенки в дальнейшем распространяются за пределы панкреатических протоков и самой железы, приобретают морфологические черты псевдокист. Стенка некоторых постнекротических псевдокист может с течением времени покрываться эпителием, что обуславливает их морфологическое сходство с истинными кистами.

Данные литературы в основном освещают клинику, диагностику и лечение. Сведения, характеризующие морфогенез поджелудочной железы, недостаточны и фрагментарны [4, 5].

Возросшие возможности медицины требуют решения фундаментальных аспектов этиопатогенеза псевдокист поджелудочной железы, теоретического осмысления новых и усовершенствованию известных методов оперативных вмешательств. Эти запросы практической медицины не могут быть удовлетворены только клиническими наблюдениями. В большинстве случаев решить поставленные задачи можно только в эксперименте на животных.

Цель исследования

Выделить на основе анализа динамики развития стадии патогенеза псевдокисты поджелудочной железы.

Материал и метод

Экспериментальные исследования проводились на нелинейных белых крысах весом 160–180 грамм. Работу проводили с соблюдением правил, предусмотренных Европейской комиссией по надзору за проведением лабораторных и других опытов с участием экспериментальных животных разных видов.

Для моделирования псевдокисты использовали локальную гипотермию поджелудочной железы в течение 60 секунд с помощью криохирургического комплекса КСН 3А/В, применяемого для местного замораживания тканей. Охлаждение железы осуществляли интраоперационно, путем непосредственного соприкосновения криохирургического наконечника. Операции выполнялись с соблюдением правил асептики и антисептики. Под эфирным наркозом производили срединную лапаротомию, отступив на 1 см от мечевидного отростка по белой линии живота длиной 3 см. В разрез выводили селезеночный сегмент поджелудочной железы вместе с сальником и селезенкой. Использовали температурный режим -100°C . Охлажденный участок железы оттаивал в течение 30 секунд, после чего селезеночный сегмент поджелудочной железы вместе с сальником и селезенкой погружали в брюшную полость. Операционную рану ушивали послойно наглухо.

Сразу после операции животные получали пищу и питье в неограниченных количествах.

Забой животных проводился путем декапитации. Животных забивали спустя 5, 30 и 60 минут, через 3, 6, 12 и 24 часа, на 3, 7, 14, 21, 30, 45, 60, 75 и 90 сутки после локальной гипотермии поджелудочной железы.

Для гистологических исследований брали поджелудочную железу с парапанкреатической жировой клетчаткой, брыжейку тонкой и толстой кишки, большой сальник и псевдокисту поджелудочной железы. Фиксацию проводили в 10 % нейтральном формалине. После промывки в проточной воде проводили через спирты возрастающей концентрации, заливали в парафин с воском. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 мкм, которые были окрашены рядом гистологических методов: гематоксилин-эозин, пикрофуксин по Ван Гизону, окраска эластических волокон резорцин-фуксином по Вейгерту.

Для количественной оценки и получения достоверных данных, характеризующих патогенез псевдокисты поджелудочной железы, использовалась морфометрия, которая проводилась с помощью окулярных сеток, окуляр-микрометра, микроскопа МБС-10.

Проводилось измерение наружного диаметра псевдокисты поджелудочной железы. Определялись размеры ее внутренней полости. Измерялась толщина стенки кисты.

Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета компьютерных программ статистического анализа «Microsoft Excel 2003» и «Statistica 6.0». Для выбора способа описания количественного признака предварительно устанавливали соответствие вида распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения. Для принятия решения о виде распределения применяли критерий Шапиро-Уилка. Данный критерий предпочтителен, так как является наиболее «строгим» и универсальным. В нашем исследовании распределение признака не отличалось от нормального. Статистическая обработка включала расчет среднеарифметических данных и доверительных интервалов. Для оценки значимости цифровых данных использовали критерий Стьюдента (t-критерий). Различия считали достоверными при $p < 0,05$, что в биометрических исследованиях считается надежной границей статистической значимости.

Результаты и обсуждение

Локальное охлаждение ткани поджелудочной железы в температурном режиме -100°C в течение 60 секунд вызывает образование ледяного пятна диаметром $8,00 \pm 0,12$ мм. Структурные изменения, вызванные криовоздействием, могут быть определены как отечно-геморрагическая форма острого панкреатита, которая сопровождается формированием псевдокисты.

После охлаждения на 14 сутки эксперимента в брюшной полости экссудата не обнаружено. Отмечается незначительный отек серозных оболочек. В парапанкреатической клетчатке определяется подвижное, округлой формы образование, не спаянное с прилегающими органами с глад-

кой поверхностью, белесого цвета, плотной консистенции диаметром $8,50 \pm 0,03$ мм, на разрезе образование имеет плотную стенку толщиной $0,79 \pm 0,02$ мм. Полость округлой формы диаметром $6,93 \pm 0,03$ мм заполнена жидким содержимым желтовато-белого цвета (таблица 1).

Таблица 1 — Морфометрическая характеристика псевдокисты поджелудочной железы, образованной после криовоздействия в температурном режиме -100 °C ($M \pm m$), мм

Показатели	Срок эксперимента, сутки						
	14 (6)	21 (6)	30 (6)	45 (6)	60 (6)	75 (6)	90 (6)
Диаметр кисты	$8,50 \pm 0,03$	$9,01 \pm 0,03^*$	$9,03 \pm 0,01$	$9,03 \pm 0,01$	$9,03 \pm 0,01$	$9,02 \pm 0,01$	$9,01 \pm 0,01$
Диаметр полости	$6,93 \pm 0,03$	$7,15 \pm 0,04$	$7,14 \pm 0,02$	$7,02 \pm 0,03^*$	$6,95 \pm 0,02$	$6,95 \pm 0,01$	$6,92 \pm 0,01$
Толщина стенки	$0,79 \pm 0,02$	$0,93 \pm 0,01^*$	$0,95 \pm 0,01$	$1,01 \pm 0,01^*$	$1,04 \pm 0,01^*$	$1,04 \pm 0,01$	$1,05 \pm 0,01$

Примечание. В скобках указано количество используемых животных; * различия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к предыдущему показателю.

На 21 сутки исследования на секции в брюшной полости свободной жидкости не содержалось. Отек серозных оболочек отсутствует. В парапанкреатической клетчатке наблюдается округлое, подвижное образование с гладкой поверхностью, плотной консистенции, белесоватого цвета диаметром $9,01 \pm 0,03$ мм. На разрезе толщина стенки равна $0,93 \pm 0,01$ мм. Определяется округлая полость диаметром $7,15 \pm 0,04$ мм, заполненная вязкой, светло-желтой жидкостью.

Спустя 30 дней и в последующем в брюшной полости экссудата не обнаруживается. В парапанкреатической клетчатке определяется подвижное, плотное, округлой формы с гладкой поверхностью образование молочно-белого цвета диаметром $9,03 \pm 0,01$ мм. На разрезе толщина стенки составляет $0,95 \pm 0,01$ мм, полость кисты диаметром $7,14 \pm 0,02$ мм заполнена белесой казеозной массой.

На 45 сутки эксперимента выявляется плотное эластичное округлое, подвижное образование, исходящее из парапанкреатической клетчатки с гладкой, белого цвета поверхностью. Его диаметр составляет $9,03 \pm 0,01$ мм. На разрезе стенка кисты представлена плотной фиброзной тканью, ее толщина составляет $1,01 \pm 0,01$ мм, внутри имеется полость округлой формы диаметром $7,02 \pm 0,03$ мм, заполненная казеозной массой белесого цвета.

На протяжении с 60 по 90 сутки эксперимента в верхнем этаже брюшной полости обнаруживается подвижное плотное образование, исходящее из парапанкреатической клетчатки, прежней формы с гладкой, белесого цвета поверхностью. Диаметр псевдокисты на 60, 75 и 90 сутки составляет соответственно $9,03 \pm 0,01$, $9,02 \pm 0,01$ и $9,01 \pm 0,01$ мм. Размер внутренней полости округлой формы равен соответственно $6,95 \pm 0,02$, $6,65 \pm 0,01$ и $6,62 \pm 0,01$ мм. Во всех случаях полость заполнена творожистой массой желтовато-белого цвета с вкра-

плениями кальцификатов. Толщина стенки соответственно составляет: $1,04 \pm 0,01$ мм, $1,04 \pm 0,01$ мм и $1,05 \pm 0,01$ мм.

Проведенный анализ динамики изменений морфометрических параметров позволил установить, что на 21 сутки эксперимента, в сравнении с 14 сутками, диаметр кисты увеличился на 6,0 %, толщина ее стенки возросла на 17,7 %, диаметр полости увеличился на 3,2 %. Указанные преобразования носят достоверный характер ($p < 0,05$).

На 30 сутки эксперимента, в сравнении с 21 сутками, изменения морфологических параметров псевдокисты следующие: наружный диаметр увеличился на 0,2 %, толщина стенки возросла на 2,2 %, диаметр полости уменьшился на 0,1 %. Установленные изменения недостоверны ($p > 0,05$).

На 45 сутки в сравнении с 30 сутками размер наружного диаметра псевдокисты, сформированной после локальной гипотермии поджелудочной железы в температурном режиме -100 °C, не претерпел изменений. Толщина стенки возросла на 6,3 %, диаметр полости псевдокисты уменьшился на 1,4 %.

На 60 сутки эксперимента, по сравнению с 45 сутками, изменений диаметра псевдокисты поджелудочной железы не установлено. Толщина стенки псевдокисты возросла на 3 % ($p < 0,05$). Диаметр полости уменьшился на 1,0 %.

На 75 сутки эксперимента после локального охлаждения поджелудочной железы в температурном режиме -100 °C, по сравнению с 60 сутками, изменения исследуемых морфометрических параметров псевдокисты незначительны и носят недостоверный характер ($p > 0,05$). Диаметр кисты уменьшился на 0,1 %. Не изменилась толщина стенки и диаметр полости кисты.

К завершению эксперимента, на 90 сутки, по сравнению с 75 сутками, изменения морфометрических параметров псевдокисты поджелудочной железы минимальны и статистически недостоверны ($p > 0,05$). Диаметр кисты уменьшил-

ся на 0,1 %, толщина стенки возросла на 1,0 %. Диаметр полости сократился на 0,4 %.

Г. Д. Вилявин [6] предпринял попытку по клиническим признакам выделить стадии кистообразования: а) острая форма (до 2–3 месяцев существования кисты); б) подострые формы (3–6 месяцев); в) хронические формы (от 6 месяцев до нескольких лет).

Существующие в настоящее время классификации псевдокист основываются главным образом на этиологическом признаке или тяжести течения, наличии различного рода осложнений.

Выполненное моделирование псевдокисты поджелудочной железы и проведенный анализ морфометрических показателей позволили выделить этапы патогенетической трансформации псевдокист в эксперименте. Полученные морфометрические данные указывают на то, что псевдокиста, сформированная на 14 суток эксперимента, после локального охлаждения поджелудочной железы в температурном режиме $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ претерпевает дальнейшие преобразования. Наибольшие изменения псевдокисты выявляются в период с 14 по 21 сутки. Установлено достоверное увеличение ее диаметра, возрастание толщины стенки и расширение внутренней полости.

Заключение

Локальная гипотермия в течение 60 секунд в температурном режиме $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ приводит к формированию на 14 суток эксперимента псевдокисты поджелудочной железы.

Патогенез псевдокисты поджелудочной железы складывается из взаимосвязанных и последовательно развивающихся стадий. Стадия быстрой трансформации наблюдается на протяжении с 14 по 21 сутки, в течение которых происходят основные патогенетические процессы изменений морфометрических параметров псевдокисты. Установлено увеличение диаметра, возрастание толщины стенки и расширение внутренней полости ($p < 0,05$). Стадия медленной трансформации охватывает период с 21 по 90 сутки эксперимента и характеризуется относительной стабильностью морфометрических параметров псевдокисты.

Полученные данные могут быть использованы для разработки рациональных методов лечения и оценки их эффективности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баранов, Е. В. Чрескожное дренирование псевдокист поджелудочной железы под контролем УЗИ / Е. В. Баранов, А. М. Федорук, С. И. Третьяк // *Анналы хирургической гепатологии*. — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 145.
2. Мишин, В. Ю. Современный подход к лечению псевдокист поджелудочной железы / В. Ю. Мишин, А. П. Квезерова // *Анналы хирургии*. — 2000. — № 3. — С. 32–39.
3. Гидирим, Г. П. Осложнения острого панкреатита / Г. П. Гидирим // *Хирургия*. — 1980. — № 1. — С. 95–98.
4. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы / Р. В. Вашетко [и др.]. — СПб: Питер, 2000. — С. 22–174.
5. Warren, K. W. The choice of surgical procedure in treatment of pancreatic cysts / K. W. Warren, A. I. Baker // *Surg. Clin. N. Amer.* — 1958. — Vol. 38. — P. 815–829.
6. Вилявин, Г. Д. Диагностика и лечение кист поджелудочной железы / Г. Д. Вилявин // *Хирургия*. — 1981. — № 2. — С. 16–79.

Поступила 20.12.2008

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 616-084

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАСЕЛЕНИЯ

В. Н. Бортновский¹, Т. И. Петрова-Соболь²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

В статье обсуждаются методологические проблемы и методические принципы оценки эффективности первичной профилактики заболеваний населения. Анализируются причины незаслуженного невнимания к проблеме эффективности охраны здоровья населения как в Беларуси, так и за рубежом. С позиций социального, медицинского и экономического эффекта рассматриваются основные принципы достижения высокоэффективной профилактики заболеваний населения.

Ключевые слова: первичная профилактика, эффективность, принципы достижения, критерии оценки.

METHODOLOGICAL ISSUES OF PRIMARY PREVENTION OF DISEASES AT THE POPULATION

V. N. Bortnovsky¹, T. I. Petrova-Sobol²

¹Gomel State Medical University

²Belarussian State Medical University, Minsk

The present article discusses methodological issues and methodic principles of efficiency assessment of morbidity primary prevention in population. Reasons of inappropriate attention to the effectiveness of health care, both

in Belarus and abroad, are analyzed. The main principles of highly effective morbidity prevention are regarded considering social, medical and economic effect.

Key words: primary prevention, effectiveness, gain principles, assessment criteria.

Профилактика болезней (заболеваемости) является составной частью охраны здоровья (сохранения, восстановления и укрепления) населения и достигается посредством предупреждения и устранения факторов риска заболеваний, травм, отравлений и других нарушений состояния здоровья человека. В отличие от лечения, профилактика не может полностью осуществляться медицинскими мерами и должна включать деятельность самого человека, общества, государства и его медицинского ведомства. Сама функция и структура здравоохранения в решении этой важной проблемы не являются ведущими, ее вклад в охрану здоровья населения не превышает, по данным академика РАМН Ю.П. Лисицина, 8–10 % и реализуется, в основном, за счет лечебного метода медицины [4].

Под эффективностью обычно понимается отдача (эффект) от каких-либо затрат. Применительно к охране здоровья населения эффективность профилактических мероприятий определяется достижением устойчивого, продолжительного результата в предупреждении болезней и укреплении здоровья с учетом временных, материальных, финансовых и других затрат. Это определение можно отразить в виде широко распространенной в экономике формулы:

$$\text{Эффективность} = \frac{\text{величина эффекта (результат)}}{\text{затраты}}.$$

В современной литературе эффективность программ и мероприятий в здравоохранении рассматриваются с позиций социального, медицинского и экономического эффекта.

Медицинский эффект здравоохранения выражается показателями, определяющими уровень и характер заболеваемости, ее тенденции; числом заболевших и здоровых лиц; показателями, характеризующими качество медицинской помощи [6, 7].

Социальный эффект охраны здоровья населения измеряется такими показателями, как продолжительность жизни, число сохраненных жизней, демографические сдвиги (рождаемость, смертность, естественный прирост населения), которые характеризуют степень удовлетворения потребностей населения в здоровье. Социальный эффект зависит от динамики многих социально-экономических факторов в стране и тесно связан с экономическим эффектом охраны здоровья, так как одним из его результатов является воспроизводство рабочей силы [5].

Экономический эффект охраны здоровья населения связан с увеличением фонда фактически отработанного времени в отрасли народного хозяйства и определяется величиной созданного дополнительного национального дохода или чистой продукции в результате снижения уровней заболеваемости, инвалидности и смертности.

Научные исследования проблемы оценки эффективности охраны здоровья населения как в Беларуси, так и за рубежом, в основном, выполняются применительно к лечебному методу медицины. Это обусловлено рядом причин. Так как лечение болезней связано с деятельностью только медицинских учреждений, оценить достигнутые затраты и результаты представляется легче, чем провести аналогичные расчеты в отношении профилактических мероприятий, реализуемых различными ведомствами и структурами. Кроме того, сам эффект лечения болезней проявляется раньше, чем результаты реализации профилактических программ. Поэтому ряд зарубежных исследователей считает, что тенденция сокращения финансовых затрат на профилактику в силу отсутствия немедленной выгоды вряд ли изменится. Так, профилактику часто рассматривают как мероприятие, требующее значительных финансовых затрат, несоизмерных с конечным результатом [3]. Ошибочность этого мнения справедливо связывается с тем, что экономический эффект профилактики сказывается лишь через достаточно длительный период времени. Поэтому принято считать, что экономические преимущества профилактики перед лечебной медициной все еще требуют более убедительных доказательств. Это связано с тем, что собственно экономическую доходность профилактики определить чрезвычайно сложно, несмотря на то, что логически доходность ее очевидна. Особый акцент делается на том положении, что профилактика — не область для экономии средств.

Вместе с тем, ряд ученых обращает внимание на социальный эффект предупреждения заболеваний, который в перспективе скажется и на экономических показателях [8]. Следует иметь в виду, что профилактика направлена на снижение нездоровья и смерти, а не на экономию денежных средств. Поэтому необходим серьезный экономический анализ затрат на профилактику для доказательства ее выгодности обществу.

Таким образом, и с гуманистической (социальной), и с экономической точки зрения профилактика является более перспективным направлением медицины, чем лечение болез-

ней. Однако незаслуженно низкое ее положение в обществе, государственных структурах, сознании конкретных личностей зависит от проблемы оценки ее эффективности и связано со следующими негативными явлениями:

— недостаточное количество фактических данных об эффективности профилактики и невозможность сравнения ее с лечебным методом медицины не позволяет регулярно информировать население, государственные органы и другие заинтересованные структуры о получаемой выгоде при реализации мер, направленных на предупреждение болезней;

— значительная часть эффекта от предупреждения заболеваний проявляется в отдаленной перспективе, тогда как социально-экономическая политика государства и экономические интересы отдельных предприятий ориентированы на получение результата от вложенных средств в ближайшем будущем;

— выгода от профилактики для конкретной личности (особенно трудоспособного возраста) малоощутима в отличие от видимого эффекта лечебной медицины, а реализация мер профилактики связана с определенным ущемлением свободы личности ввиду необходимости строго регламентировать свой образ жизни в рамках «дозволенного» (ограничение вредных привычек, коррекция рациона, повышение двигательной активности и т. д.);

— несмотря на очевидный социальный эффект профилактических мероприятий, их реализация значительно осложняется ригидностью поведенческих мотивов человека и клинической направленности мышления представителей наиболее распространенной медицинской профессии — участкового врача [2].

Указанные противоречия связаны с приоритетным отношением различных групп населения, конкретной личности, государственных и экономических структур к тому или иному методу охраны здоровья в зависимости от желания получить экономический, социальный или медицинский эффект. Так, предприятия ориентированы, прежде всего, на экономическую эффективность профилактических или лечебных мероприятий. Поэтому они неохотно идут на решение масштабных оздоровительных программ, если затраты на предупреждение болезней малоэффективны и не окупаются в ближайшей перспективе. В то же время государство целью своего функционирования видит повышение благосостояния населения, а значит, ориентировано на получение социального эффекта от реализации профилактических мер. Вместе с тем, конкретный человек как представитель общества заинтересован, прежде всего, в реализации медицинского эффекта мер, направленных на охрану здоровья. При этом, ввиду очевидного консерватив-

ного подхода к образу жизни и желания получить ощутимый и быстрый эффект, индивидуум больше ориентирован на лечение болезней, чем на их предупреждение.

Следовательно, результаты медицинской, социальной и экономической эффективности профилактических мероприятий могут носить разнонаправленный характер и вызывать различное отношение общества, личности, государства, администрации производств, медицинских работников. В связи с этим можно прогнозировать существенные проблемы при разработке комплексных показателей эффективности профилактики. Это связано с тем, что в качестве основных критериев оценки мер, направленных на предупреждение болезней, в каждом отдельном случае могут использоваться различные показатели или их группы и даже разные значения одного и того же признака.

Вторая сторона этой проблемы заключается в том, что по сформировавшимся еще в 60-е годы представлениям роль медицины и ее «государственного представительства» — Министерства здравоохранения в охране здоровья населения, особенно в профилактике заболеваний, представляется совершенно не лидирующей [1]. Поэтому анализ только медицинских мер профилактики показывает низкую их эффективность или неэффективность, так как положительный эффект гигиенических мероприятий (гигиеническое воспитание, разработка санитарных норм и правил, установление вредных для здоровья факторов, анализ заболеваемости, контрольные функции санитарно-эпидемиологического надзора) в значительной степени или полностью перекрываются отрицательным эффектом, связанным с экологически вредной деятельностью предприятий, неправильным поведением личности, недостаточным финансированием масштабных оздоровительных программ.

На первом этапе развития здравоохранения оно давало видимый социальный и экономический эффект: продление жизни людей как в трудоспособном, так и в нетрудоспособном возрасте. Медицина внесла существенный вклад в рост средней продолжительности жизни в нашей стране с 32 лет до 1917 г. до 69 лет в настоящее время. Это связано, прежде всего, с тем, что в довоенный период в стране решались относительно простые, но важные проблемы охраны здоровья, связанные в основном с реализацией медицинских мер профилактики инфекционных заболеваний (вакцинация, иммунизация, санитарно-просветительная работа, направленная на привитие элементарных знаний о болезнях и навыков по соблюдению личной гигиены).

Однако на современном этапе развитие здравоохранения не дает значительного социального

эффекта: дальнейшего увеличения средней продолжительности жизни. Более того, в отдельных возрастных группах уже в конце 70-х гг. стало наблюдаться даже некоторое повышение коэффициента смертности, достигшее в настоящее время критического уровня. На данный момент резко возросла доля смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований, непосредственно связанных с производственной, трудовой, общественной, политической деятельностью и поведением людей. Поэтому возрастает значение немедицинских (санитарных) мер профилактики заболеваний, направленных на устранение вредных факторов на производстве и в быту. При этом масштабы профилактических и природоохранных мер должны увеличиваться для решения задач повышения средней продолжительности жизни, что становится все более сложным и ресурсоемким.

Таким образом, изолированная оценка эффективности медицинских мер профилактики крайне затруднена из-за ведущего значения в формировании здоровья социально-экономических, поведенческих и других факторов. Поэтому необходимо определять эффективность оздоровительных программ и мероприятий в комплексе, с учетом долевого влияния всех основных условий и факторов, способствующих улучшению или ухудшению состояния здоровья населения, а также вклада руководителей, коллективов, человека. При этом достигнутые результаты в предупреждении болезней должны подвергаться анализу не только в медицинских учреждениях, но и в государственных властных структурах.

В силу сложившейся традиции инициатором и исполнителем мер предупреждения заболеваний является преимущественно санитарно-эпидемиологическая служба. При этом сама она часто не способна радикально повлиять на охрану здоровья населения, так как в профилактическом плане она выполняет функции санитарного надзора. Поэтому изолированное осуществление медицинских мер профилактики в конечном итоге не может улучшить состояние здоровья населения. Даже «идеальная» профилактическая деятельность органов здравоохранения, предполагающая качественное проведение мероприятий санитарно-эпидемиологического надзора и доведение всей информации (как положительной, так и негативной) до заинтересованных лиц, может быть полностью блокирована безучастным или отрицательным его отношением к профилактике болезней.

Следовательно, нельзя отождествлять оценку профилактической деятельности органов здравоохранения с оценкой эффективности медицинской профилактики. Первая определяется собственно работой медицинских учреждений. Вторая же может быть определена по конеч-

ному результату всей профилактической работы в трудовых коллективах.

По результатам медицинской эффективности профилактики трудно осуществить изолированную оценку деятельности органов здравоохранения без комплексного анализа профилактической работы в конкретных учреждениях. В то же время анализ выполнения медицинских мер профилактики позволяет оценить деятельность органов здравоохранения независимо от конечного эффекта профилактики.

Таким образом, медицинская профилактика является самостоятельной дефиницией ровно настолько, насколько необходимо разграничить деятельность медицинских работников и других структур относительно охраны здоровья населения. Медицинская эффективность профилактики позволяет выделить медицинский результат профилактической деятельности, выражаемый в морбидных и неморбидных показателях здоровья, а не какой-либо другой (социальный и др.) эффект.

По нашему мнению, основными принципами достижения высокоэффективной профилактики являются целенаправленность, адекватность, своевременность, регламентация, динамичность, наличие сил и средств, социальный заказ на высокий уровень здоровья.

Рассмотрим перечисленные принципы с точки зрения получения оптимального эффекта при приемлемых затратах времени, материальных, финансовых и людских ресурсов.

Целенаправленность профилактики заключается в концентрировании внимания органов здравоохранения и других, ответственных за охрану здоровья населения, на проведении тех предупредительных мер, которые в наибольшей степени обеспечивают сохранение и укрепление здоровья. Реализация этого принципа возможна при правильной идентификации ведущих, неблагоприятно действующих на здоровье населения, факторов окружающей среды. Достижение высокого эффекта профилактики во многом зависит от качества гигиенической диагностики, позволяющей не только определить положительно и отрицательно влияющие факторы среды, но и установить на основе математико-статистических методов доленое воздействие различных факторов. При этом важно выявить причины их возникновения, источники, ответственность должностных лиц за санитарное состояние.

При реализации принципа целенаправленности должны быть установлены группы риска (критические группы) населения — профессиональные, возрастные, должностные и др. Это позволяет ограничить число лиц, подвергающихся специальному обследованию, что уменьшает затраты на реализацию профилактических мер, связанных с экономией времени, рациональ-

ным использованием врачей-специалистов, широким использованием диагностической аппаратуры, лабораторного имущества и т. д.

Рассмотренный принцип повышения эффективности профилактики тесно связан со своевременностью профилактики. Последний предполагает раннее установление как изменений параметров внешней среды, так и нарушений состояния здоровья в виде преморбидных состояний и сформировавшихся симптомокомплексов. Важнейшим инструментом осуществления этого принципа является донозологическая гигиеническая диагностика. Она реализуется не только благодаря ранней диагностике предзаболеваний, но и за счет оперативной оценки факторов окружающей среды, основанной на использовании чувствительной аппаратуры и надлежащей организации сбора первичных данных. Кроме того, совершенное информационно-аналитическое обеспечение исследования с использованием различных видов и уровней гигиенического анализа заболеваемости и применением современных математико-статистических методов обработки данных позволяет более полно осуществить донозологическую диагностику путем объективного установления вклада различных факторов риска в формирование здоровья населения. Таким образом, донозологическая гигиеническая диагностика реализуется как на уровне объектов исследования, так и за счет более глубокого изучения предмета исследования — взаимосвязи между факторами среды и здоровьем человека.

Принцип адекватности профилактики предусматривает реализацию профилактических мер на индивидуальном, коллективном, государственном и других уровнях. Так, коррекция образа жизни, реализуемая на индивидуальном уровне, во многом определяется системой санитарно-просветительной работы, гигиеническим воспитанием, доступностью информации о причинах наиболее распространенных и опасных для здоровья и жизни болезней.

Принцип адекватности тесно связан с принципом регламентации профилактики. Последний направлен на повышение ее эффективности за счет совершенствования законодательной базы охраны здоровья населения.

Принцип регламентации профилактики в определенной степени представляет диалектическое противоречие и единство по отношению к ранее перечисленным принципам. Если предыдущие принципы направлены на получение максимального результата при экономном использовании сил и средств профилактики (за счет избирательности, временного и группового распределения мер профилактики), то регламентация мер отражает определенный консерватизм, сужение правового пространства для проведения тех или

иных мер профилактики разными должностными лицами. При этом с учетом долговременного использования ряда законодательных актов недостатки регламентации по вопросу охраны здоровья населения могут продолжительное время препятствовать наиболее эффективному осуществлению профилактических программ.

В законодательных актах по вопросам профилактики заболеваний должно в наиболее полной форме регламентироваться правовое пространство для реализации всех выше перечисленных принципов, обеспечивающих ее высокую эффективность. Это достигается сочетанием строго оговоренных по времени (периодичности), объему и ответственности должностных лиц мер профилактики.

Совершенство, уровень разработки законодательных актов зависит, прежде всего, от реализации следующего принципа профилактики: наличия социального заказа на высокий уровень здоровья. Он во многом определяется социально-экономическими условиями, особенностями государственного устройства, развитием профилактических наук и пропаганды здорового образа жизни. Социальный заказ определяет «профилактическую идеологию» государства, его отношение к охране здоровья в целом, медицине, каждому из ее направлений: лечебному, профилактическому.

В формировании социального заказа профилактики, ее регламентации, обеспеченности силами и средствами большое значение имеет научное сопровождение профилактики как принцип повышения ее эффективности. При этом необходимо разграничивать прикладные проблемы профилактической науки, позволяющие эффективно реализовать те или иные оздоровительные меры и проблемы методологического характера, направленные на формирование «профилактической идеологии» не только у представителей медицины, но и всех вертикальных и горизонтальных структур, разрабатывающих и реализующих государственную политику в области охраны здоровья населения.

Таким образом, эффективная профилактика заболеваний населения сопряжена с реализацией ряда принципов. При этом отмечается их взаимозависимость и взаимообусловленность. Комплексное применение анализируемых принципов существенно повышает ожидаемый результат профилактики и позволяет эффективно использовать силы и средства органов здравоохранения и других организаций, ответственных за охрану здоровья населения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Величковский, Б. Т. Патогенетическое обоснование стратегий медицины и общества в охране здоровья населения / Б. Т. Величковский // Вестн. РАМН. — 2004. — № 3. — С. 3–7.

2. Гундаров, И. А. Пробуждение: пути преодоления демографической катастрофы в России / И. А. Гундаров. — М.: Фонд национ. и междунар. безопасности, Центр творчества «Беловодье», 2001. — 352 с.

3. Ключенович, В. И. Актуальные проблемы управления общественным здоровьем / В. И. Ключенович. — Мн.: Тонпик, 2005. — 140 с.

4. Лисицин, Ю. П. Социальная гигиена и организация здравоохранения: Проблемные лекции / Ю. П. Лисицин. — М.: Медицина, 1992. — 512 с.

5. Максимова, Т. М. Социальный градиент в формировании здоровья населения / Т. М. Максимова. — М., 2005. — 238 с.

6. Мельниченко, П. И. Методология оценки эффективности деятельности системы госсанэпиднадзора: настоящее и будущее / П. И. Мельниченко // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2007. — № 4. — С. 56–57.

7. Рубцов, А. В. Здоровье как социальная ценность / А. В. Рубцов // Экономика здравоохранения. — 2005. — № 1. — С. 16–21.

8. Фетисов, Н. Н. Макроэкономика и здоровье / Н. Н. Фетисов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2004. — № 5. — С. 3–5.

Поступила 20.04.2009

УДК: 616.89–008.441.44

СОЦИАЛЬНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ СУИЦИДА В ХОЙНИКСКОМ РАЙОНЕ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Ю. Е. Разводовский, В. В. Дукорский

Гродненский государственный медицинский университет

В настоящей работе изучены социально-эпидемиологические корреляты суицида в Хойникском районе Гомельской области. Результаты исследования свидетельствуют о чрезвычайно высоком уровне самоубийств в Хойникском районе, что может быть обусловлено комплексом различных неблагоприятных социально-экономических и психосоциальных факторов. Согласно полученным данным, социально-эпидемиологическими коррелятами суицида являются мужской пол, молодой и средний возраст, отсутствие семьи и работы, проживание в сельской местности, а также злоупотребление алкоголем.

Ключевые слова: суицид, социально-эпидемиологические корреляты, Хойникский район.

SOCIAL AND EPIDEMIOLOGICAL CORRELATES OF SUICIDE IN HOINIKI DISTRICT OF GOMEL REGION

Y. E. Razvodovsky, V. V. Dukorsky

Grodno State Medical University

In present paper the social and economic correlates of suicide in Choiniky region has been discussed. According to the results of this study the suicide in the region is tremendously high. The outcomes of present work suggest that among the social and economic correlates of suicide are: male's sex, yang and middle age, absence of family and work, alcohol abuse.

Key words: suicide, social and economic correlates, Choiniky region

В последние десятилетия проблема суицидов приобрела глобальные масштабы. Ежегодно в мире около 1,4 млн человек кончают жизнь самоубийством [4, 7, 10]. При этом следует учитывать тот факт, что количество парасуицидов в 7–10 раз превышает количество завершённых суицидов [20]. Суицид, так же как алкогольная и другие виды зависимостей, является моделью саморазрушительного поведения и относится к социальным девиациям [6]. Рост уровня суицидального поведения в современном обществе обуславливает необходимость изучения этого феномена с целью разработки стратегии профилактики. Беларусь, как и другие славянские республики бывшего Советского Союза, относится к странам с высоким уровнем суицидов [7]. Уровень суицидов в Беларуси был подвержен значительным колебаниям в 80-х и 90-х гг. прошлого века: после резкого снижения в середине 80-х гг., этот

показатель существенно вырос во второй половине 90-х гг., после чего стабилизировался [9]. Предполагается, что алкоголь и психосоциальный дистресс были ключевыми факторами, обусловившими эти колебания [17]. Следует отметить, что уровень самоубийств в Беларуси характеризуется значительной региональной вариабельностью. При этом прослеживается устойчивый градиент «Север-Юг» с более высоким уровнем суицидов в северных регионах (северные районы Минской области, Витебская, Могилевская и Гродненская области) и более низким уровнем в южных регионах (южные районы Минской области, Брестская и Гомельская области) [8, 14]. В настоящее время отсутствует гипотеза, которая удовлетворительно объясняла бы региональные вариации уровня суицидов в Беларуси.

Социологические исследования указывают на важность социальных коррелятов в этиоло-

гии суицидального поведения [6]. В частности, риск совершения самоубийства зависит от степени социальной интегрированности индивидуума. Как известно, уровень суицидов растет в период социально-экономического кризиса, непременным атрибутом которого является рост уровня безработицы и состояние аномии [6, 15]. Исследования, проведенные в разных странах мира говорят о тесной корреляции между уровнем безработицы и уровнем суицидов [16]. Профессиональная деятельность является важным фактором социальной идентичности (особенно для мужчин), а также источником социальной поддержки. Именно поэтому потеря работы приводит к сильному психосоциальному дистрессу, который повышает риск совершения суицида.

Важным фактором, снижающим риск суицида, является наличие семейных связей. Во многих странах уровень суицидов коррелирует с уровнем разводов [15]. Было установлено, что уровень суицидов среди разведенных в 3–4 раза выше по сравнению с теми, кто состоит в браке [4, 7]. Распад семьи, как правило, ассоциируется с сильной психологической травмой, которая может способствовать актуализации самодеструктивных тенденций.

Злоупотребление алкоголем является важным самостоятельным фактором риска совершения самоубийства. Связь между алкоголем и суицидом на индивидуальном и популяционном уровнях была показана во многих работах [12, 13, 19]. Согласно недавно проведенным в Беларуси исследованиям, алкоголь в крови был обнаружен более чем у 60 % мужчин и более чем у 30 % женщин, покончивших жизнь самоубийством [5, 11]. Краткий обзор литературных данных говорит о том, что основные атрибуты социальной дезинтеграции являются социально-эпидемиологическими коррелятами суицида.

Актуальной задачей современных исследований в области суицидологии является изучение социально-эпидемиологических коррелятов самоубийства среди населения, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС и проживающего на радиоактивно загрязненной территории. На основании анализа клинико-эпидемиологических и психометрических данных отечественными исследователями была показана тесная связь между стрессогенными условиями проживания и ухудшением состояния здоровья населения, проживающего на загрязненной радионуклидами территории [1,2]. Причем стресс и фрустрация, вызванные проблемами психосоциального характера являются более патогенными факторами, нежели собственно фактор радиационного загрязнения. Экстремальные условия проживания в условиях хронического стресса истощают адаптационные ресурсы населения, что приводит к рос-

ту распространенности нервно-психической (неврозы, аффективные расстройства, алкоголизм) и психосоматической патологии, а также к нарушению социального функционирования, проявляющегося затруднением межличностной коммуникации и асоциальному поведению. Характерно, что неблагоприятные психосоциальные факторы, в том числе и фактор субъективного восприятия радиационной опасности оказывают свое патогенное влияние даже спустя много лет после аварии [1]. Учитывая то, что высокий уровень стресса и фрустрации может повышать суицидогенный потенциал, представляется актуальным изучение особенностей суицидального поведения среди населения, проживающего на загрязненных территориях.

Целью настоящего исследования было изучение социально-эпидемиологических коррелятов суицида в Хойникском районе Гомельской области.

Материал и метод

Данные, использованные в настоящем исследовании, основаны на заключениях судебно-медицинской экспертизы, а также на материалах Хойникской районной прокуратуры (дела об отказе в возбуждении уголовного дела в связи с суицидом) за период с 2003 по 2006 гг. В исследование был включен 71 случай самоубийств (59 мужчин и 12 женщин). Были изучены такие социально-эпидемиологические корреляты суицида, как пол, возраст, образование, занятость, семейный статус, материальное положение, злоупотребление алкоголем. Статистическая обработка данных производилась с помощью программного пакета «Statistica».

Результаты и обсуждение

В период с 1990 по 2005 гг. уровень самоубийств в Гомельской области вырос в 2,1 раза (с 16,1 до 33,4 на 100 тыс. населения). Графические данные, представленные на рисунке 1, свидетельствуют о том, что в рассматриваемый период отмечался практически линейный рост уровня самоубийств. В 2004 г. уровень самоубийств в Хойникском районе составил 93,5 на 100 тыс. населения (согласно данным прокуратуры этот показатель составил 105,6 на 100 тыс. населения), что превышает средний показатель по республике (33,3 на 100 тыс. населения) в 2,8 раза, а также в 4,8 раза превышает аналогичный показатель в г. Гомеле (19,5 на 100 тыс. населения). Среди районов Гомельской области по уровню суицидов Хойницкий район занимает третье место после Наровлянского (127,2 на 100 тыс. населения) и Брагинского районов (96,2 на 100 тыс. населения) (таблица 1). Данные районы больше других пострадали от аварии на ЧАЭС и имеют самый высокий уровень радиационного загрязнения [1]. Чечерский район — также зона последующего отселения.

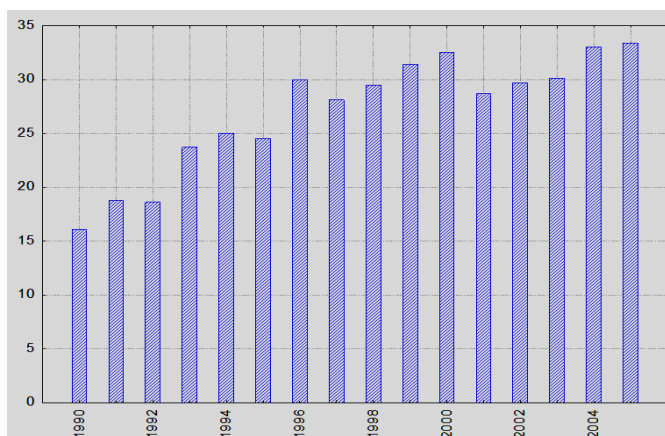


Рисунок 1 — Динамика уровня самоубийств в Гомельской области в период с 1990 по 2005 гг.

Таблица 1 — Уровень самоубийств в разных районах Гомельской области в 2004 г. (на 100 тыс. населения)

Районы	Уровень самоубийств	Районы	Уровень самоубийств
Наровлянский	127,2	Добрушский	33,8
Брагинский	96,2	Кормянский	33,7
Хойникский	93,5	Гомельский	33,6
Чечерский	69,8	Октябрьский	32,4
Житковичский	55,6	Мозырьский	31,7
Б.-Кошелевский	48,9	Речицкий	27,4
Калинковичский	45,4	Петриковский	25,8
Светлогорский	44,3	Ветковский	24,8
Лоевский	42,8	Жлобинский	21,6
Рогачевский	41,9	Лельчицкий	20,7
Ельский	35,2	г. Гомель	19,5

Имеет место низкий уровень суицидов в Ветковском районе (25,8 на 100 тыс.), относящемся также к зоне последующего отселения, что, вероятно, связано с проживанием здесь староверов. Как известно, церковь отрицательно относится к суицидам, во многом сдерживает развитие личности по невротическому, депрессивному и алкогольному типу, что также влияет на суицидальное поведение.

Анализ гендерных различий в распространенности заверщенного суицида позволил установить, что данный показатель среди мужчин значительно выше, чем среди женщин (соотношение 5:1). Изучение возрастных аспектов суицидального поведения показало, что максимальный уровень самоубийств отмечается среди лиц молодого и среднего, трудоспособного возраста, что согласуется с литературными данными [4,7]. Так, на возрастную группу 30–39 лет приходится 26,7 %, а на возрастную группу 40–49 лет 32,3 % всех случаев суицида (рисунок 2). Примечательно, что среди суицидентов не было лиц с высшим образованием. По уровню образования лица, совершившие суицид, распределились следующим образом: неполное среднее — 14 %, средне-специальное — 86 %. Данный факт может косвенно указывать на протективную роль образования в плане

риска совершения самоубийства. Около половины суицидентов (49,2 %) были безработными (рисунок 3). Высокий удельный вес безработных среди суицидентов подтверждает литературные данные относительно того, что безработица является социальным коррелятом суицидального поведения [15]. Что касается семейного положения, то 46,4 % суицидентов не имели семей, а 16,9 % состояли в гражданском браке. Только у 15,4 % из тех, кто состоял в браке, были дети. Очевидно, что отсутствие семьи и одиночество явились факторами, способствовавшими совершению суицида. В проведенных ранее эпидемиологических исследованиях было показано, что в Беларуси уровень самоубийств среди сельских жителей значительно выше по сравнению с аналогичным показателем среди городских жителей [18]. Результаты настоящего исследования подтверждают эту закономерность: подавляющее большинство суицидентов (87,6 %) проживало в сельской местности. Высокий уровень самоубийств среди сельского населения обусловлен комплексом факторов: более низкий социально-экономический статус сельских жителей (относительная материальная депривация), высокий уровень алкоголизации, низкая доступность специализированной медицинской помощи [1].

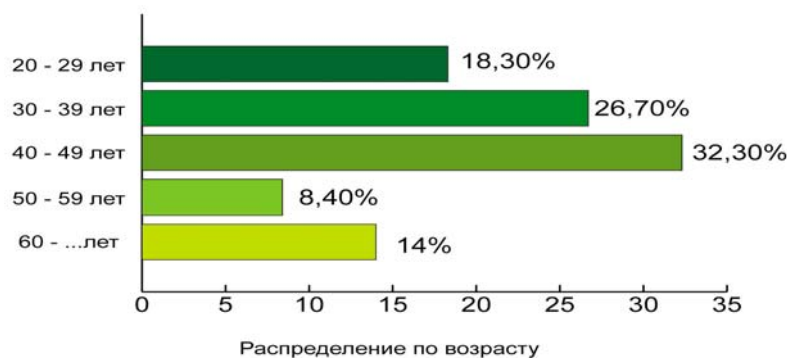


Рисунок 2 — Распределение суицидентов по возрасту

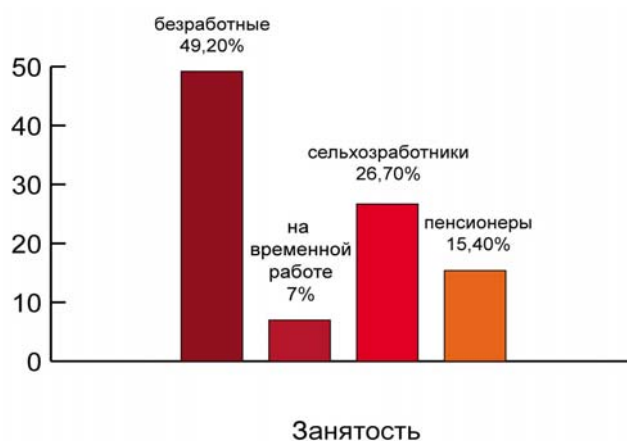


Рисунок 3 — Распределение суицидентов по занятости

Как уже отмечалось, острая и хроническая алкогольная интоксикация является основным поведенчески модифицируемым фактором, ассоциирующимся с суицидальной активностью [12, 13]. Результаты скрининговых исследований показали, что распространенность алкогольной болезни среди населения, проживающего на загрязненной территории составляет около 25 %, а среди отдельных профессиональных групп (механизаторы) этот показатель достигает 90 % [3]. По данным ретроспективной психологической аутопсии, проведенной в рамках настоящего исследования, 70 % жертв суицида злоупотребляли алкоголем, однако только 4,2 % из них состояли на учете у нарколога, а 9,8 % состояло на учете у психиатра. Полученные данные говорят о том, что большинство суицидентов злоупотребляли алкоголем при жизни. Следовательно, хроническая алкогольная интоксикация была непосредственной причиной суицида. Необходимо подчеркнуть, что удельный вес проблемных потребителей алкоголя среди суицидентов, попавших в данную выборку, является одним из самых высоких в мире [12]. Острая алкогольная интоксикация является триггером суицидального поведения, поскольку провоцирует депрессивные мысли с одной стороны и снижает антисуицидальный барьер, с другой [11]. В настоящем ис-

следовании алкоголь в крови был обнаружен у 70 % жертв суицида. Концентрация алкоголя в крови суицидентов чаще всего составляла от 1,5 до 2,5 промилле, что соответствует средней степени алкогольного опьянения.

Согласно современным представлениям, основными детерминантами психического и физического здоровья человека являются материальное благополучие, социальная структура и стиль жизни [4]. Как уже было показано, большинство лиц, совершивших самоубийство были социально дезинтегрированы и дезадаптированы, а также злоупотребляли алкоголем. Учитывая то обстоятельство, что только у 7 % суицидентов при жизни материальное положение характеризовалось как благополучное, можно утверждать, что материальная депривация также является фактором риска суицида.

Способы совершения суицида были следующими: повешение — 94,3 %, использование огнестрельного оружия — 1,4 %, отравление — 1,4 %, падение с высоты — 1,4 %. Основными мотивами совершения суицида были: одиночество — 42,2 %, конфликт с партнером — 23,9 %, тяжелые соматические заболевания — 14 %. Важным обстоятельством является то, что 26,7 % суицидентов совершали попытки самоубийства в прошлом, а 21,1 % высказывали намерения покончить жизнь самоубийст-

вом. Из этого следует, что лица, совершавшие суицидальные попытки и высказывавшие мысли о самоубийстве относятся к группе риска и нуждаются в специализированной профессиональной помощи. В 4,2 % случаев суициденты оставили посмертные записки.

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о чрезвычайно высоком уровне самоубийств в Хойникском районе Гомельской области, что может быть обусловлено комплексом различных неблагоприятных социально-экономических и психосоциальных факторов. Согласно полученным данным, социально-эпидемиологическими коррелятами суицида являются мужской пол, молодой и средний возраст, отсутствие семьи и работы, проживание в сельской местности, а также злоупотребление алкоголем. Социальный портрет суицидента говорит о том, что к группе риска совершения суицида относятся одинокие, социально дезадаптированные люди. Именно поэтому наиболее частым мотивом совершения самоубийства является одиночество. В этой связи комплексная программа ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в первую очередь должна быть направлена на психосоциальную реабилитацию населения, проживающего на загрязненных территориях, а также должна предусматривать расширение социально-психологической и психотерапевтической помощи лицам, относящимся к группе риска совершения суицида. Приоритетной задачей программы также является снижение уровня потребления алкоголя населением.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Бронский, В. И.* Приспособительные психофизиологические механизмы и психосоматическое здоровье критических групп населения на радиоактивно загрязненных территориях / В. И. Бронский. — Гомель, 1999. — С. 187.
2. *Бронский, В. И.* Алкоголизм у различных контингентов населения, пострадавшего от Чернобыльской катастрофы: матер. 1-го междисциплинарного науч. конгресса «Человек и алкоголь – 2007». — СПб., 2007. — С. 84–85.
3. *Бронский, В. И.* Социальная экология и личность в постчернобыльский период / В. И. Бронский, С. В. Толканец // Матер. Респ. науч. конф. «Экология и личность». — Гомель, 2005. — С. 212–220.
4. *Вассерман, Д.* Напрасная смерть: причины и профилактика самоубийств / Д. Вассерман. — М., 2005. — С. 132.
5. *Гелда, Т. С.* Алкогольное опьянение и самоубийства: взаимосвязь с полом и возрастом / Т. С. Гелда, Ю. А. Гусаков // Белорусский медицинский журнал. — 2007. — № 1(19). — С. 1–3.
6. *Дюркгейм, Э.* Самоубийство. Социологический этюд / Э. Дюркгейм. — СПб., 1998. — С. 325.
7. *Ласый, Е. В.* Анализ распространенности суицидов в Республике Беларусь / Е. В. Ласый // Медицина. — 2004. — № 3. — С. 3–6.
8. *Разводовский, Ю. Е.* Алкоголь и суициды в Беларуси: региональный аспект взаимосвязи / Ю. Е. Разводовский // Матер. междунар. науч.-практ. конф. «Охрана психического здоровья: перспективы развития в XXI в.». — Гродно, 2007. — С. 120–123.
9. *Разводовский, Ю. Е.* Алкоголь и суициды: популяционный уровень взаимосвязи / Ю. Е. Разводовский // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2004. — №. 2. — С. 48–52.
10. *Разводовский, Ю. Е.* Острая алкогольная интоксикация как фактор риска суицида / Ю. Е. Разводовский, В. В. Дукорский // Психиатрия. — 2008. — № 2. — С. 16–19.
11. *Разводовский, Ю. Е.* Эпидемиология суицидов / Ю. Е. Разводовский // Медицинские новости. — 2005. — № 1. — С. 24–27.
12. *Kolves, K.* The role of alcohol in suicide: a case-control psychological autopsy study / K. Kolves, A. Vatnik, L. M. Tooding // Psychological Medicine. — 2006. — Vol. 2. — P. 1–8.
13. *Hufford, M. R.* Alcohol and suicidal behavior / M. R. Hufford // Clin Psychol Rev. — 2001. — Vol. 21. — P. 797–811.
14. *Kondrichin, S. V.* Suicide in Belarus / S. V. Kondrichin, D. Lester // Crisis. — 1998. — Vol. 19, № 4. — P. 167–171.
15. *Lester, D. Abe K.* Social integration and suicide/homicide in Japan and the United States / D. Lester, K. Abe // Japanese Journal of Psychiatry & Neurology. — 1992. — Vol. 46. — P. 849–851.
16. *Platt, S.* Unemployment and suicide behavior: a review of the literature / S. Platt // Social Science & Medicine. — 1984. — Vol. 19. — P. 93–115.
17. *Razvodovsky, Y. E.* The association between the level of alcohol consumption per capita and suicide rate: results of time-series analysis / Y. E. Razvodovsky // Alcoholism. — 2001. — № 2. — P. 35–43.
18. *Razvodovsky, Y. E.* Suicide in urban and rural regions of Belarus, 1990–2005 / Y. E. Razvodovsky, A. Stickley // Public Health. — 2009. — Vol. 123. — P. 120–126.
19. *Razvodovsky, Y. E.* Suicide and alcohol psychoses in Belarus 1970–2005 / Y. E. Razvodovsky // Crisis. — 2007. — Vol. 28. — № 2. — P. 61–66.
20. WHO Euro multicenter study on parasuicide. Facts and figures. Ed. U. Bille-Brache. — Copenhagen, 1993. — P. 193.

Поступила 13.05.2009

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.61–002.35–079.1–073.756.8–073.43–071

ВОЗМОЖНОСТЬ ЭХОГРАФИИ И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ КАРБУНКУЛА ПОЧКИ

Т. И. Евдочкова, Н. А. Гурко

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

Представлен случай благоприятного исхода карбункула правой почки, наблюдаемый в динамике методом ультразвуковой диагностики, подтвержденный методом рентгеновской компьютерной томографии.

Ключевые слова: гнойный пиелонефрит, карбункул почки, ультразвуковое исследование, компьютерная томография.

POSSIBILITIES OF ECHOGRAPHY AND COMPUTER TOMOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF KIDNEY CARBUNCLE ON CLINICAL EXAMPLE**T. I. Evdochkova, N. A. Gurko****The Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel**

Here we present the case of favourable outcome of the right kidney carbuncle which was observed in dynamics by a method of ultrasonic diagnostics and confirmed by a method of X-ray computed tomography.

Key words: purulent pyelonephritis, kidney carbuncle, ultrasound examination, computer tomography.

Введение

Пиелонефрит является довольно распространенным воспалительным заболеванием мочеполовой системы и составляет 65–70 % от всех воспалительных заболеваний мочеполовых органов и занимает второе место после инфекций дыхательных путей [1].

Острый пиелонефрит может быть интерстициальным, серозным и гнойным (апостематозный, карбункул, абсцесс почки). Своевременная диагностика гнойных форм пиелонефрита позволяет клиницисту уже на первых этапах определиться с тактикой ведения пациента, решить вопрос о необходимости экстренного хирургического вмешательства, проводить мероприятия вторичной профилактики его осложнений. Апостематозный пиелонефрит представляет собой гнойно-воспалительный процесс преимущественно в коре почки с образованием множественных мелких гнойничков (апостем). При карбункуле в коре почки формируется ограниченный инфильтрат. Абсцесс почки является довольно редкой формой острого гнойного пиелонефрита. Он может образоваться в результате слияния группы гнойничков при апостематозном пиелонефрите или в случае абсцедирования карбункула почки.

Если клинические симптомы и лабораторные исследования сомнительны, визуальное исследование приобретает неопределимое значение не только в постановке точного диагноза, но и в определении потенциальных осложнений, связанных с динамикой воспалительного процесса, индивидуальными анатомическими особенностями пациента.

В настоящее время наиболее доступным и информативным методом является ультразвуковое исследование (УЗИ) почек [2]. В некоторых случаях острого пиелонефрита сонография может определить гидронефроз, абсцессы лучше, чем компьютерная томография (КТ). В то же время существуют ситуации, когда при нормальной сонографической картине, выявляются отклонения на КТ. Чувствительным методом к патологическим изменениям в почках является сцинтиграфия, но специфичность ее невысока. Роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике данной патологии ограничена по ряду причин (трудности получения качественных МТР-изображений тяжелобольным пациентам, высокая стоимость обследования). Но МРТ является ме-

том выбора, когда провести полноценное КТ-исследование с внутривенным болюсным контрастированием невозможно (имеются противопоказания к введению йодсодержащего контраста).

Карбункул почки эхографически выявляется в виде зоны с размытым, нечетким контуром значительно пониженной эхогенности. Данные изменения происходят в паренхиме и обычно являются стадией формирования абсцесса. В отдельных случаях карбункул почки в начале заболевания представлен объемным солидным образованием с четко очерченной границей значительно повышенной эхогенности, располагающимся в паренхиме почки и часто деформирующим наружный контур паренхимы [3, 4]. При динамическом исследовании в различные сроки в данном образовании по мере гнойного расплавления центральной зоны инфаркта появляется и начинает расти гипоехогенный фокус с нечетким контуром [2, 4]. При абсцедировании очаг на фоне неизменной паренхимы начинает напоминать мишень, где центральный гипоехогенный фокус — гной с тканевым детритом окружен эхогенным контуром инфильтрированной паренхимы [2]. Подобная динамика позволяет предположить, что карбункул и абсцесс являются стадиями одного и того же гнойно-воспалительного процесса в почке [3]. В дальнейшем очаг может прорваться в чашечку или лоханку, в результате чего происходит самоизлечение. Но чаще всего разрешение происходит в паранефральную клетчатку, что приводит к развитию гнойного паранефрита [2].

КТ-картина при гнойном пиелонефрите при нативном исследовании может быть нормальной или выявляться локальное увеличение размеров почки, округлые либо клиновидные участки сниженной плотности (отек, некроз). Распространение процесса на периренальное пространство проявляется в виде полосы уплотнения периренального жира, утолщением фасции Героты. В паренхиматозной фазе контрастирования в этих участках отмечается сниженное накопление контраста по сравнению с неповрежденной почечной паренхимой с типичным радиальным рисунком. В отсроченную фазу рисунок контрастного усиления изменяется на противоположный (радиальные гиперденсивные полосы контрастного вещества), что обусловлено обструкцией собирательных трубок экссудатом [5].

Материал и метод

Больная Ч., 35-ти лет, 26 декабря 2007 г. поступила в терапевтическое отделение. Накануне поступления у больной повысилась температура до 39 °С. Появились сильные боли в поясничной области, были выявлены изменения в общем анализе мочи (белок — 0,05 г/л, плоский эпителий 1–2 в поле зрения, эритроциты 5–6 в поле зрения, лейкоциты 6–8 в поле зрения), в общем анализе крови (лейкоцитоз с нейтрофилезом, увеличение СОЭ до 20 мм/ч). Из анамнеза: за 3 недели до этого больная перенесла ангину с сильными болями в горле, но без повышения температуры тела. За медицинской помощью не обращалась, и адекватная терапия не проводилась. Больная с диагнозом: острый пиелонефрит справа направлена на ультразвуковое исследование почек.

Ультразвуковое исследование почек проводилось в динамике на ультразвуковом аппарате VOLUSON-730 EXPERT с использованием широкополосных мультислотных конвексных датчиков с диапазоном частот 2–7 МГц и 2–5 МГц в серошкальном В-режиме, в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) и в режиме энергетического доплера (ЭД).

Проведена рентгеновская компьютерная томография на односпиральном компьютерном томографе High Speed (GE) с шагом стола 5 мм, коллимация среза 5 мм, питч 1,8 до введения контраста и после внутривенного введения

ультрависта-300 в дозе 1 мл/кг массы тела. Динамическое КТ-исследование проведено через 4 месяца от начала заболевания с внутривенным болюсным введением ультрависта-300 в дозе 1,5 мл/кг массы тела.

Результаты и обсуждение

При первом ультразвуковом исследовании от 27.12.2007 г. в паренхиме среднего отдела правой почки определялось образование повышенной эхогенности неправильной формы, не деформирующее наружный контур почки; по периферии образования выявлена кистозная полость 0,6×0,7 см, вокруг образования — прерывистый эхонегативный ободок. Заключение: эхографическая картина может соответствовать карбункулу правой почки (рисунок 1). Для уточнения рекомендована компьютерная томография почек.

При компьютерной томографии в среднем отделе правой почки визуализируется изоденсивный участок клиновидной формы, накапливающий контраст в меньшей степени, чем паренхима (рисунок 2).

В стационаре проводилось ультразвуковое мониторирование почек на фоне адекватного лечения. При проведении УЗИ почек на 5-е сутки от начала заболевания выявленное образование уменьшилось в размерах; в центре образования появился нечеткий гипозоногенный участок; эхонегативный ободок прослеживался на всем протяжении (рисунок 3).



а



б

Рисунок 1 — Эхограмма правой почки от 27.12.2007 г.: продольное сканирование (а), косое поперечное сканирование (б)



а



б

Рисунок 2 — КТ изображения без введения контраста (а), после введения контраста (б)

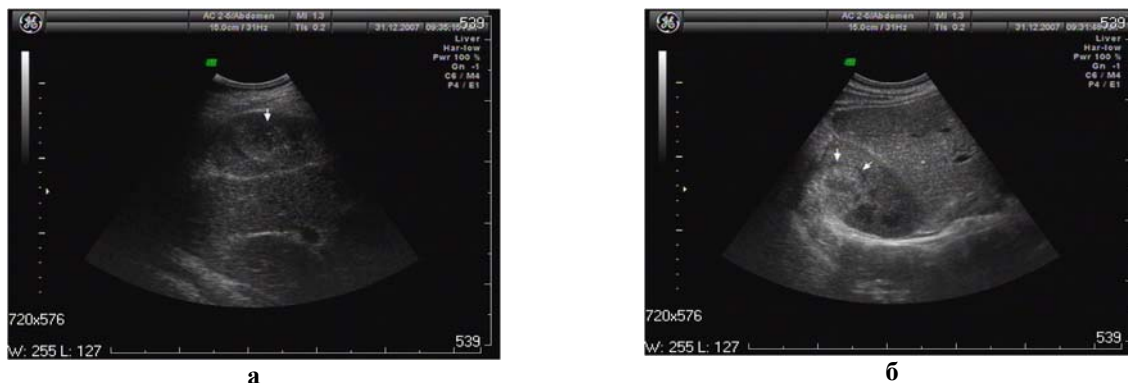


Рисунок 3 — Эхограмма правой почки от 31.12.2007 г.: продольное сканирование (а), поперечное сканирование (б)

При проведении УЗИ через 1 неделю от начала заболевания отмечено дальнейшее уменьшение размеров образования, уменьшение гипоэхогенного участка в центральной зоне образования, отсутствие эхонегативного ободка (рисунок 4а). При проведении УЗИ через 2 недели от начала заболевания отмечено значительное уменьшение размеров образования, отсутствие гипоэхогенного фокуса в центральной зоне образования, сохранение по периферии образования кистозной полости прежних размеров (рисунок 4б).

После выписки из стационара больная продолжала лечение амбулаторно.

При контрольном УЗИ почек через 4 месяца в серошкальном В-режиме визуализировалась только кистозная полость 0,6×0,7 см; в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) и режиме энергетического доплера была выявлена гиповаскулярная зона в паренхиме среднего отдела правой почки (рисунок 5).

При контрольном КТ-исследовании через 4 месяца с внутривенным болюсным контрастированием определяется дефект накопления контраста корковым веществом правой почки, прилежащий к небольшой полости, сообщаемой с чашечно-лоханочным комплексом посредством тонкого канала (рисунок 6).

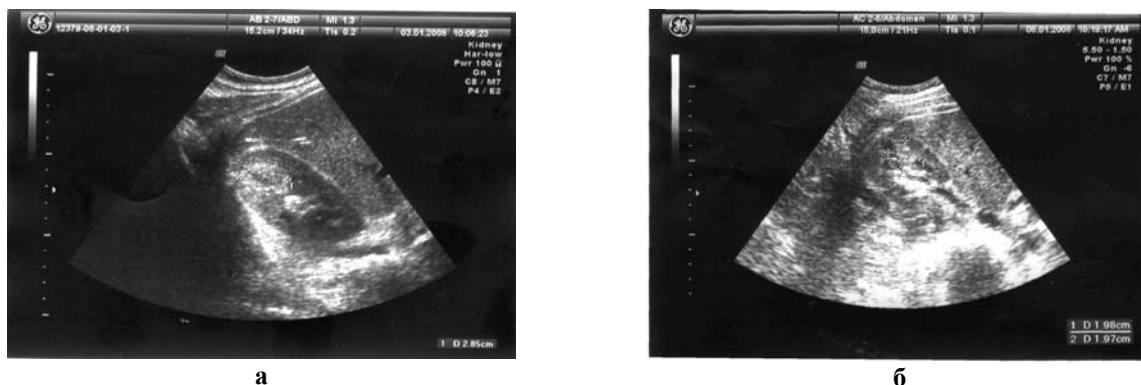


Рисунок 4 — Эхограмма правой почки при продольном сканировании: от 03.01.2008 г. (а), от 08.01.2008 г. (б)

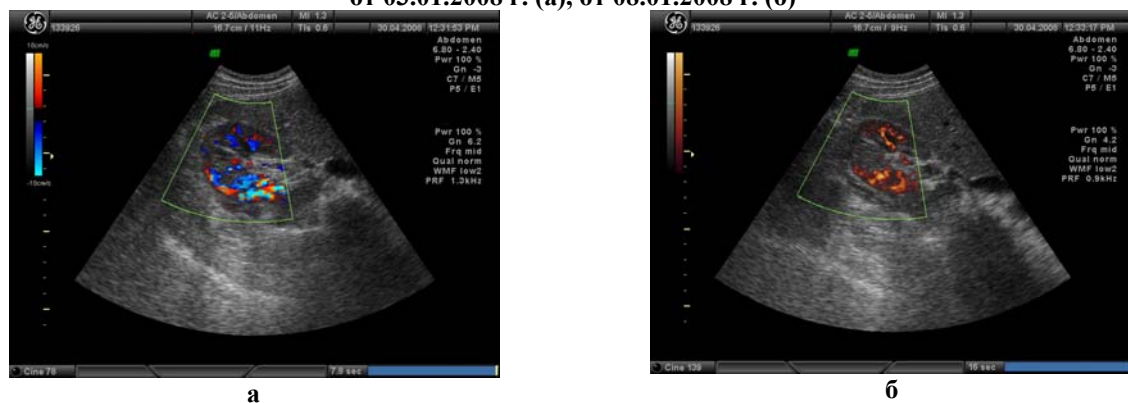


Рисунок 5 — Эхограмма правой почки через 4 месяца: продольное сканирование в режиме ЦДК (а), в режиме энергетического доплера (б)

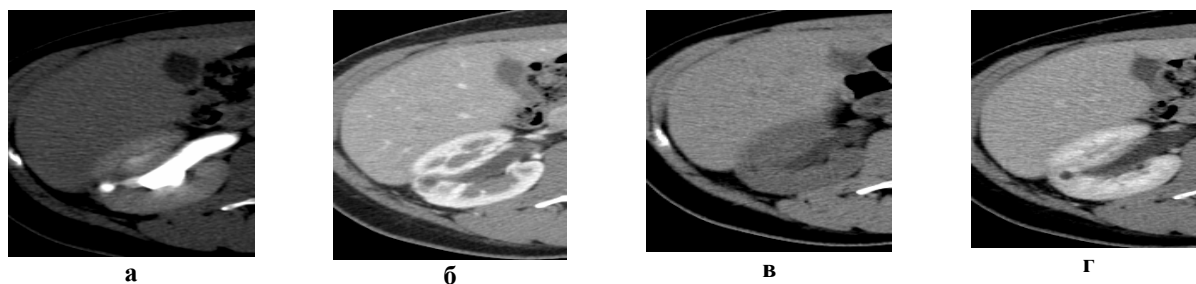


Рисунок 6 — Компьютерные томограммы через 4 месяца после начала заболевания: без введения контраста (а), после внутривенного болюсного контрастирования в артериальную (б), паренхиматозную (в) и нефрографическую (г) фазы

Заключение

Приведенное наблюдение свидетельствует о высоких диагностических возможностях эхографии и компьютерной томографии в выявлении острых воспалительных процессов почек. В данном случае процесс закончился на стадии карбункула самопроизвольным разрешением с формированием небольшого дефекта коркового вещества почки, кисты в медуллярном веществе, сообщающейся посредством тонкого канала с чашечно-лоханочной системой почки. С нашей точки зрения, информативность методов комплексного ультразвукового исследования и рентгеновской компьютерной томографии практически одинаковы в данном случае. Использовать метод рентгеновской компьютерной томографии стоит в сложных диагностических случаях и в конечных стадиях острых гнойных заболеваний почек. Это позволяет свое-

временно вносить коррективы в тактику лечения и определиться с необходимостью хирургического вмешательства.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ковалевская, В. И. Опыт лечения острых гнойных пиелонефритов / В. И. Ковалевская, М. А. Гридошко, И. М. Кожан // Рецепт: матер. Респ. науч.-практ. конф. «Современные проблемы урогинекологии» VIII съезда белорусско-польского симпозиума урологов. Озеры, 16-18 сент. 2005 г. — Озеры: ИЧУП «Профессиональные знания», 2005. — С. 17.
2. Капустин, С. В. Ультразвуковое исследование мочевого пузыря, мочеточников и почек / С. В. Капустин, С. И. Пиманов. — Витебск: «Белмедкнига», 1998. — С. 97–98.
3. Митьков, В. В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / В. В. Митьков. — М.: Видар-М, 2006. — С. 393–394.
4. Эрман, М. В. Ультразвуковое исследование мочевой системы у детей / М. В. Эрман, О. И. Марцулевич. — СПб.: Питер, 2000. — С. 119–120.
5. Матиас, Прокоп. Спиральная и многослойная компьютерная томография / Матиас Прокоп, Михаэль Галански. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — Т. 2. — С. 471–473.

Поступила 03.04.2009

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».**