

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ



PROBLEMS OF HEALTH AND ECOLOGY

**№ 3 (21)
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), 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 21.10.2009. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная.

Гарнитура Times. Усл. печ. л. 18,14. Тираж 200 экз. Заказ 240.

Издатель и полиграфическое исполнение

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

СОДЕРЖАНИЕ

СТАТЬИ И ОБЗОРЫ
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Г. М. Бронская, Т. А. Коршак, Д. В. Казакевич Клинико-фармакологическая характеристика блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности	7
Е. А. Юршевич Рациональная антигипертензивная терапия у лиц с цереброваскулярными заболеваниями	11
А. А. Укла, М. П. Каплиева Старение сердечно-сосудистой и центральной нервной систем и особенности их изменений при гипертирозе (обзор литературы)	15
К. Ф. Лешкевич Оценка эффективности стентирования коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией и сахарным диабетом при использовании стентов с медикаментозным покрытием и без покрытия	20
Э. А. Надыров Анализ клинико-морфологических параметров при развитии ранних рецидивов у пациентов с первично-операбельным раком молочной железы	26
Е. А. Каразей, Е. И. Давидовская Динамика провоспалительных цитокинов при различных вариантах антибактериальной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких	30
Е. И. Михайлова Дифференциальная диагностика клинически значимой органической патологии и синдрома раздраженного кишечника	35
Ю. И. Ярец Цитологические особенности локальных ран на различных этапах репаративного процесса	41
Е. Л. Лашкевич Полуколичественное определение концентрации прокальцитонина в крови при недонашивании беременности и гистологическом хориоамнионите	44
А. В. Довгяло, В. В. Аничкин, Л. С. Пинчук Диагностика тяжести и осложнений панкреонекроза с применением методов малоинвазивной хирургии и физического анализа	48
А. М. Юрковский Сопоставление сонографических и гистологических данных при дистрофических изменениях сухожилий надколенника и четырехглавой мышцы бедра	52
А. В. Шульга, В. А. Басинский, С. Э. Савицкий Прогностическое значение уровня экспрессии циклинов В1 и D1 при раке яичников	57
И. А. Васюхина, Е. Н. Сницаренко, Н. Ф. Чернова, К. К. Зекенова Подходы к оперативному лечению пациентов с хронической эндокринной патологией щитовидной железы	61
М. П. Каплиева, Е. А. Кравец Оценка степени декомпенсации тиреоидной функции по показателям тиреоидного гормонального статуса	64
В. В. Силуянов Применение медостатина в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом	68
В. В. Жарнова Планиметрия в диагностике остеохондроза шейного отдела позвоночника	71

Э. Н. Платошкин, Н. В. Василевич

Клинико-морфологические аспекты гастропатий, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов76

В. П. Ситников, А. Ханфар, Н. Галёб

Обезболивание при хирургическом лечении детей, страдающих экссудативным средним отитом80

Е. И. Михайлова, Т. В. Сатырова

Фекальный маркер болезни Крона83

М. Ф. Курек, В. В. Аничкин, С. В. Шилько, Р. В. Дорошенко

Механические свойства кожи: сократимость и растяжимость, их взаимосвязь, гистологическая основа и возможность прогнозирования.....89

Т. С. Угольник, Т. Н. Чубукова

Механизмы апоптоза при ишемии головного мозга94

Д. П. Саливончик

Лечебный кислород: от физиологии к предпосылкам использования гипероксии в режимах «малых доз» в клинической медицине (обзор литературы).....99

Ю. Л. Денисова

Структурно-функциональное состояние костной ткани при ортодонтическом лечении пациентов с генерализованным периодонтитом в сочетании с зубочелюстными деформациями106

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

В. А. Игнатенко, А. В. Лысенкова, В. А. Филиппова

Гидратированный электрон как инициатор образования молекулярного йода под действием ультрафиолета и ультразвука.....112

Т. С. Милош, Н. Е. Максимович

Репродуктивная функция крыс при введении липополисахарида116

И. Э. Адзерихо, Н. Н. Ефимова, Р. В. Дорошенко

Влияние ультразвука на повреждение артериальной стенки в зависимости от конструкции головки волновода.....121

С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич

Хирургические инструменты для экспериментальных исследований.....125

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

Н. В. Карташева, В. Н. Бортновский

Медицинская экология. Законодательно-правовые основы охраны здоровья128

О. Н. Василькова, Т. М. Шаршакова, Т. В. Мохорт

Модель организации оказания лечебно-профилактической помощи населению с проблемами возрастного андрогенного дефицита132

Н. В. Василевич, Э. Н. Платошкин, Д. В. Попков

Сравнительная оценка показателей работы службы скорой медицинской помощи по обслуживанию населения г. Гомеля и Гомельского района, факторы, влияющие на ее эффективность135

А. А. Укла

Изменения сердечно-сосудистой и центральной нервной систем при гипотирозе в аспекте старения (обзор литературы).....140

А. Л. Лопатина, В. М. Дорофеев, Т. М. Шаршакова

Динамика смертности населения Гомельской области от болезней системы кровообращения в 2003–2007 годах.....144

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Н. В. Холупко, М. П. Каплиева

Органический гиперинсулинизм: случай незидиобластоза у ребенка.....151

C O N T E N T

ARTICLES AND REVIEWS

CLINICAL MEDICINE

G. M. Bronskaya, T. A. Korshak, D. V. Kazakevich Clinical and pharmacologic characteristic of angiotensin II Receptor blockers in the treatment of arterial hypertension and chronic heart failure.....	7
E. A. Yurshevich Rational antihypertensive therapy in patients with cerebrovascular diseases	11
A. A. Ukla, M. P. Kapliyeva Cardiovascular and central neural system's elderly and their changes particularities at hyperthyroidism	15
Ch. F. Leshkevich Evaluation of effectiveness of coronary artery stenting in patients with unstable angina and diabetes mellitus with use of drug-eluting stent and bare metal stent	20
E. A. Nadyrov Analysis of clinical-morphological indicators at development of early relapses in patients with initially operable breast cancer	26
E. A. Karazei, E. I. Davidovskaya The dynamics of proinflammatory cytokines in different variants of antibacterial therapy of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations	30
E. I. Mihailova Differential diagnostics of clinically important organic pathology and irritable bowel syndrome.....	35
Y. I. Yarets Cytological peculiarities of local wounds in different phases of the reparative process.....	41
E. L. Lashkevich Semiquantitative definition of concentration of procalcitonin in blood at incompetent pregnancy and histologic chorioamnionitis	44
A. V. Dovgjalov, V. A. Anichkin, L. S. Pinchuk Diagnostics of pancreonecrosis heaviness and complications using methods of few-invasion surgery and physical analysis	48
A. M. Yurkovskiy Histologic and sonographic comparison at quadriceps tendinopathy and patellar tendinopathy	52
A.V. Shulga, V.A. Basinski, S.E. Savicki Prognostic significance of expression of cyclines B1 and D1 in case of ovarian carcinoma.....	57
I. A. Vasyuhina, E. N. Snitsarenko, N. F. Chernova, K. K. Zekenova Approaches to surgical treatment of patients with chronic endocrine thyroid pathology	61
M. P. Kapliyeva, E. A. Kravets The evaluation of thyroid function decompensation degree by results of the thyroid hormonal stasus	64
V. V. Siluaynov The use of medostatin in complex treatment of ischemic stroke	68
W. W. Zharnowa The planimetry in the diagnostics of an osteochondrosis of a cervical department of the backbone	71
E. N. Platoshkin, N. V. Vasilevich Clinical and morphological aspects of gastropathies caused by taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs	76
V.P. Sitnikov, A. Hanfar, N. Galeb Anaesthetization under surgical treatment of children, suffering from exudative otitis media.....	80

E. I. Mihailova, T. V. Satyrova The faecal marker of Crohn`s disease	83
M. F. Kurek, V. V. Anichkin, S. V. Shilko, R. V. Doroshenko Mechanical skin qualities: contractility and tensility, their correlation, histological basis and the possibility of forecasting.....	89
T. S. Ugolnick, T. N. Chubukova Mechanizms of apoptosis in cerebral ischemia	94
D. P. Salivonchik The treatment oxygen: from physiology do the application of the hyperoxii in the «little» doses in the clinical medicine (references review).....	99
Y. L. Denisova The structured-functional condition bone fabrics at the orthodontic treatment the patient with periodontitis in combination with malocclusions.....	106

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

V. A. Ignatenko, A. V. Lysenkova, V. A. Filippova The hydrated electron as the initiator of molecular iodine production under the effect of UV and US.....	112
T. Milosh, N. Maksimovich Reproduction function of rats at introduction of lipopolysaccharide	116
I. E. Adzerikho, N. N. Yafimava, R. V. Doroshenko Influence of ultrasound on the arterial side damage depending on the head of the wave guide structure.....	121
S. V. Doroshkevich, E. Yu. Doroshkevich Surgical instruments for experimental researches	125

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

N. V. Kartasheva, V. N. Bortnovsky Medical ecology. Legislative fundamentals of health care	128
O. N. Vasilkova, T. M. Sharshakova, T. V. Mokhort Model of the organization of rendering of the treatment and prophylactic help to the population with androgen deficiency	132
N. V. Vasilevich, E. N. Platoshkin, D. V. Popkov The comparative analysis of indicators of first medical aid service on rendering first aid to Gomel and the Gomel area population, the factors affecting its efficiency	135
A. A. Ukla Cardiovascular and central neural systems` disorders at hypothyroidism in the elderly	140
A. L. Lopatina, V. M. Dorofeev, T. M. Sharshakova The dynamics of a death rate among patients with diseases of circulatory system in Gomel region in 2003–2007.....	144

CASE STUDIES

N. V. Kholupko, M. P. Kapliyeva Organic hyperinsulinism: incidence of inborn nesidioblastosis	151
---	-----

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12-008.331.1-085053.6/7

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Г. М. Бронская¹, Т. А. Коршак², Д. В. Казакевич²¹Гомельский государственный медицинский университет²Гродненский государственный медицинский университет

Обзор посвящен блокаторам ангиотензиновых рецепторов (АТ₁ блокаторы, БАТ, сартаны) и их общим свойствам и особенностям. Для этого рассмотрено их влияние на рецепторы, фармакокинетика и показания к применению. Кроме того, уделено внимание индивидуальным особенностям БАТ, применяющимся в настоящее время.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, фармакологические свойства.

CLINICAL AND PHARMACOLOGIC CHARACTERISTIC OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE

G. M. Bronskaya¹, T. A. Korshak², D. V. Kazakevich²¹Gomel State Medical University²Grodno State Medical University

A survey is presented of the angiotensin II receptor antagonists (AT₁ blockers, sartans) and their general properties and similarities. Accordingly, their receptor profile, pharmacokinetic and therapeutic applications are discussed. In addition, attention is paid to the individual characteristics of the AT₁ blockers now available.

Key words: arterial hypertension, angiotensin II receptor antagonists, pharmacological properties.

Введение

Важная роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время не подвергается сомнению. В частности, ангиотензин II обладает способностью вызывать сужение сосудов и повышать артериальное давление (АД), увеличивать выделение альдостерона из коры надпочечников, усиливать влияние катехоламинов на сердечно-сосудистую систему, вызвать (за счет стимуляции пролиферации клеток) гипертрофию левого желудочка. После введения в клиническую практику ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) начался интенсивный поиск веществ с прямым блокирующим действием на рецепторы ангиотензина II. В настоящее время доказана высокая клиническая эффективность этих веществ при АГ, диабетической нефропатии [4].

Общая фармакологическая характеристика. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов или блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны) представляют собой сравнительно новую группу средств (они нашли широкое применение в клинике только чуть более 10 лет) для ле-

чения сердечно-сосудистой патологии [1]. Лозартан — первый представитель группы, введенный в клинику, позднее список группы пополнился еще шестью средствами (валсартан, ирбесартан, кандесартан, олмесартан, телмисартан, эпросартан). Однако по фармакологическим свойствам эта группа достаточно однородна и в целом отличия между средствами небольшие [3].

Некоторые сартаны (кандесартан, валсартан) являются заменителями ингибиторов АПФ при ХСН. Есть клинические данные о полезности блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) при лечении нарушений функции почек с или без альбуминурии. Лозартан, кандесартан и олмесартан являются пролекарствами, превращающимися в активные вещества после попадания в желудочно-кишечный тракт. Большинство сартанов в химической структуре имеет бифенильный компонент. Лозаратан, эпросартан, олмесартан и ирбесартан в структуре содержат имидазольный компонент, который у темисартана и кандесартана соединен с фенильным кольцом. Тетразольный компонент, который ранее считался необходимым элементом химической структуры БРА, обнаружен только у лозартана, ирбесартана, кандесартана и олмесартана. Лозаратан, кандесартан и олмесартан в организме

из пролекарств превращаются в активные вещества. Все имеющиеся в настоящее время БРА высоко селективны для АТ₁-рецепторов (они действуют на АТ₁ в 10–20 тысяч раз сильнее, чем на АТ₂). Таким образом, при применении сартанов АТ₂-рецепторы остаются свободными и подвергаются усиленному действию ангиотензина II. Физиологическая роль стимуляции последних заключается в торможении пролиферации клеток и в расширении сосудов. Поэтому при применении БРА косвенно блокируется пролиферация клеток и возникает вазодилатация. В последние годы появились исследования, пытающиеся определить тип антагонизма сартанов по отношению к АТ₁-рецепторам. Полученные данные противоречивы: одни авторы относят БРА к обратимым антагонистам, другие — к необратимым. В целом, однако, преобладает мнение, что подобные исследования не имеют практического интереса и проводятся исключительно для улучшения маркетинговых характеристик отдельных средств. По влиянию на тонус кровеносных сосудов БРА аналогичны ингибиторам АПФ, т. е. эти вещества расширяют артерии (что приводит к снижению общего периферического сопротивления) и, в незначительной степени, вены. Аналогично ингибиторам АПФ сартаны не влияют на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Фармакокинетика отдельных БРА имеет больше сходства, чем отличий. Все они хорошо всасываются в ЖКТ и вызывают спустя несколько часов длительный гипотензивный эффект, что позволяет применять их 1 раз в сутки. Большинство веществ липофильны и имеют высокий процент связывания с белками. Элиминация сартанов осуществляется путем метаболизма в печени и выделения с мочой через почки [4, 5, 6].

Побочные эффекты. Эти средства прекрасно переносятся пациентами, и частота побочных реакций мало отличается от эффекта плацебо. В отличие от ингибиторов АПФ при использовании сартанов кашель не типичен, а ангионевротический отек крайне редко отмечен только при применении лозартана. Изредка все БРА могут вызывать аллергические реакции и избыточную гипотензию у пациентов с гиповолемией (рвота, диарея на фоне применения диуретиков) или с тяжелой сердечной недостаточностью. Осторожность следует соблюдать при применении этих веществ у пациентов с аортальным стенозом, сужением почечных артерий и первичным гиперальдостеронизмом. При беременности эти вещества опасны (их можно назначать лишь в первый триместр), противопоказаны при лактации и детям [2].

Лекарственные взаимодействия. Опасны сочетания БРА с сильными диуретиками (риск тяжелой гипотензии) и с калийсберегающими диуретиками (риск гиперкалиемии) [1, 3].

Показания к применению. В тех случаях, когда имеются четкие показания к применению ингибиторов АПФ, а у пациента выражены побочные эффекты (кашель и др.), необходимо применять БРА. Учитывая то, как часто ингибиторы АПФ могут вызывать побочные эффекты (по некоторым данным, у одного из каждых четырех пациентов развивается выраженный сухой кашель), спектр применения БРА достаточно широк [2]. Антагонисты рецепторов ангиотензина II сохраняют уникальные полезные свойства ингибиторов АПФ и обладают при этом значительно лучшей переносимостью.

Клинические ситуации в пользу применения антагонистов БРА такие же, как и у ингибиторов АПФ:

- АГ;
- АГ в сочетании с ХСН;
- АГ в сочетании с дисфункцией левого желудочка, вызванной инфарктом миокарда;
- АГ в сочетании с сахарным диабетом;
- АГ в сочетании с нефропатией, протеинурией;
- ХСН;
- диабетическая нефропатия.

Следует отметить, что в вышеперечисленных случаях БРА достоверно снижают смертность также эффективно, как и ингибиторы АПФ [6]. Это подтверждено рядом контролируемых клинических исследований. Поэтому следует особо подчеркнуть необходимость применения сартанов в таких ситуациях при непереносимости ингибиторов АПФ. Возможно эффективно комбинировать с другими антигипертензивными средствами. Особенно эффективна комбинация БРА и тиазидного диуретика. Диуретик нужно титровать с малых доз (12,5 мг гидрохлортиазида в сутки), так как даже маленькая доза тиазидного диуретика может значительно усилить гипотензивный эффект БРА.

Активно изучается возможность совместного применения ингибиторов АПФ и БРА. Такая комбинация может обеспечить более эффективный контроль артериального давления и лучшую защиту органов-мишеней. Однозначных рекомендаций пока нет. Данная комбинация (ингибитор АПФ + БРА) считается вполне допустимой на усмотрение врача у пациентов группы высокого риска. Нежелательным (риск гиперкалиемии) считается совместное назначение БРА и калийсберегающих диуретиков (спиронолактона, триамтерена, амилорида) и препаратов калия. Общий результат имеющегося клинического опыта применения БРА при АГ свидетельствует о примерно равной эффективности всех известных веществ, хотя в некоторых работах утверждается, что более новые сартаны эффективнее родоначальника группы — лозартана. Тем не менее, эта «большая эффективность» может

быть просто следствием более тщательной подборки дозировки, т. к. обнаружено, что стандартная рекомендуемая доза лозартана 50 мг слишком мала для нужного гипотензивного эффекта. Поскольку БРА по фармакологическим свойствам очень близки к ингибиторам АПФ, то теоретически они должны быть также полезны и при ХСН. Но поскольку БРА появились сравнительно недавно, клинический опыт в этом вопро-

се достаточно ограничен. Однако уже сейчас есть доказательства того, что эти вещества (в частности, кандесартан и валсартан) не уступают по эффективности при ХСН ингибиторам АПФ.

Характеристика отдельных представителей группы. В целом, как указывалось выше, по фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствам у сартанов больше общего, чем различий (таблица 1).

Таблица 1 — Фармакологические свойства БАР*

<i>Вещество</i>	<i>В</i>	<i>И</i>	<i>К</i>	<i>Л</i>	<i>Т</i>	<i>Э</i>	<i>О</i>
Биодоступность (%)	25	60–80	34–56	33	30–60	13–15	26
Влияние пищи на всасывание в ЖКТ	+	–	–	–	–	–	–
T _{1/2} (ч)	6	11–15	9	2	24	5	13
Экскреция почками/печенью (%)	30/70	1/99	60/40	10/90	1/99	30/70	50/50
Активные метаболиты	–	–	+	+	–	–	+
Связывание с белками плазмы (%)	95	90	99,5	98,7/99/8	98	98	99
Взаимодействие с P450	–	+	+	+	+	–	–
Время достижения максимальной концентрации (ч)	1–2	2	3–4	1/3–4	1–5	1–2	1–2
Формы выпуска — таблетки, капсулы (мг, внутрь)	80, 160	75, 150, 300	4, 8, 16, 32	25, 50	40, 80	200, 300, 400	20, 40
Стартовая доза (мг)	80	75–150	16	25–50	40	600	20
Поддерживающая доза (мг)	80–160	150–300	8–16	50–100	40–80	600–800	20–40
Доказанная польза при ХСН	+	–	+	–	–	–	–

Примечание. В — валсартан; И — ирбесартан; К — кандесартан; Л — лозартан; Т — телмисартан; Э — эпросартан; О — олмесартан.

▪ **Лозартан** — первый из группы БРА, введенный в клиническую практику, обладает высокой антигипертензивной эффективностью, подтвержденной в контролируемых исследованиях. Например, в исследовании LIFE, проведенном у пациентов с АГ и дополнительным фактором риска, лозартан не уступал атенололу, но был значительно более эффективным в предотвращении инсульта [7]. У пациентов, получавших лозартан, развивалось меньше случаев диабета II типа, чем у пациентов, которые получали атенолол. Нефропротекторное действие продемонстрировано в исследовании RENAAL у пациентов с диабетической нефропатией на фоне АГ [8]. В исследовании ELITE-I у больных с ХСН лозартан снижал смертность пациентов больше, чем каптоприл или не отличался (исследование ELITE-II) по результатам лечения от каптоприла [9]. Уникальная особенность лозартана среди всей группы БРА — это урикозурическое действие, что можно использовать при комбинированной терапии в лечении АГ вместе с тиазидными диуретиками, которые повышают в плазме уровень мочевой кислоты [10]. В организме лозартан превращается в активный метаболит (EXP3174), который значительно более активен фармако-

логически, чем сам лозартан. Переносимость его, как и других БРА, очень хорошая и несколько документально зарегистрированных случаев ангионевротического отека и острого панкреатита могут объясняться тем, что именно лозартан применялся дольше и в больших масштабах, чем любой другой сартан.

▪ **Кандесартан** — тоже является пролекарством, превращающимся в активное вещество в организме. Его эффективность при АГ подтверждена в контролируемом исследовании SCOPE, проведенном у пожилых пациентов [11]. При этом кандесартан обладает значительным потенциалом в профилактике инсульта. Контролируемое исследование CHARM доказало эффективность кандесартана в лечении ХСН [12].

▪ **Эпросартан** имеет фармакокинетические особенности: он выделяется в неизменной форме преимущественно с калом (свыше 90 %), остальное количество — с мочой. Поскольку он не метаболизируется в печени системой цитохрома P450, то значит отсутствуют лекарственные взаимодействия с ингибиторами или индукторами микросомального окисления. Существуют экспериментальные данные, что эпросартан блокирует также и пресинаптические АТ₁-рецепторы, что тормозит освобождение

норэpineфрина в симпатических нервных окончаниях. Практическое значение этого феномена неясно, но он может быть полезен при чрезмерно высоком тоне симпатической нервной системы, в частности, при ХСН [13].

▪ **Ирбесартан** — типичный длительнодействующий и безопасный представитель группы. Доказана его эффективность при АГ и защитное действие при сочетании АГ с микроальбуминурией и диабетической нефропатией [14, 15].

▪ **Олмесартан** применяется в виде пролекарства, которое под действием различных эстераз в организме превращается в активный метаболит. Биодоступность олмесартана выше у пациентов старческого возраста и при нарушенной печеночной или почечной функции. Контролируемое (еще не законченное) исследование OLMEBEST подтвердило, что клиническая эффективность и безопасность этого вещества при АГ не уступает другим сартанам [16, 17].

▪ **Телмисартан** — длительнодействующий липофильный представитель группы БРА с аналогичными свойствами. Поскольку телмисартан инактивируется исключительно в печени, требуется уменьшение дозы при нарушении печеночной функции. Контролируемое исследование DETAIL доказало, что телмисартан при сахарном диабете II типа эквивалентен ингибитору АПФ эналаприлу по ренопротекторному действию [18]. Обнаружено также, что при дозировках, используемых для лечения АГ, телмисартан действует подобно пероральным противодиабетическим средствам — производным тиазолидиндиона. Он повышает чувствительность тканей к инсулину и усиливает утилизацию глюкозы в мышцах и тканях за счет стимуляции нуклеарных рецепторов PPAR- γ [19]. Телмисартан оценивался в контролируемых исследованиях ONTARGET и TRANSCEND [20].

▪ **Валсартан**, как считается, не только блокирует АТ₁ рецепторы, но и стимулирует АТ₂. Последний эффект вызывает расширение сосудов и снижает пролиферацию клеток. В контролируемом исследовании VALUE валсартан превосходил амлодипин по профилактике новых случаев сахарного диабета у пациентов с АГ [21]. Валсартан также имеет доказанную эффективность при лечении больных с ХСН. В исследовании VALIANT доказано, что валсартан может употребляться вместо ингибитора АПФ у пациентов после острого инфаркта миокарда в присутствии (или отсутствии) признаков сердечной недостаточности [22]. Однако комбинация валсартана с ингибитором АПФ не более эффективна, чем простая монотерапия. Нефропротекторная активность валсартана доказана в исследовании MARVAL [23].

Итак, некоторые сартаны обладают дополнительными специфическими эффектами:

• Лозартан способствует выделению мочевой кислоты из организма (урикозурическое действие).

• Эпросартан блокирует выделение норэpineфрина из симпатических нервных окончаний из-за влияния на пресинаптические АТ₁-рецепторы.

• Телмисартан повышает чувствительность тканей к инсулину и усиливает утилизацию глюкозы в мышцах и тканях за счет стимуляции нуклеарных рецепторов PPAR- γ .

• Валсартан наряду с блокадой АТ₁-рецепторов усиливает стимуляцию ангиотензином II АТ₂-рецепторов, что вызывает расширение сосудов и снижает пролиферацию клеток.

Заключение

Целесообразно более широко применять в нашей стране блокаторы ангиотензиновых рецепторов как для монотерапии, так и для комбинированной терапии АГ и ХСН, а также заниматься поиском дополнительных метаболических и антипролиферативных эффектов этих средств, обладающих не только гипотензивным действием, что является ориентиром для поиска новых перспективных БАР.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Angiotensin receptors and their antagonists / T.L. Goodfriend [et al.] // *N Engl J Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 1649–1654.
2. Tarascon Pocket Pharmacopoeia. — Loma Linda, 2006. — P. 86.
3. *Остроумова, О. Д.* Антагонисты рецепторов ангиотензина II / В. Г. Кукес [и др.] // *Клиническая фармакология: учеб.* / В. Г. Кукес. — 3-е изд., испр. и доп. — М., 2004. — С. 297–300.
4. *Moser, M.* Clinical Management of Hypertension / M. Moser. — 2nd ed. — PCI, 1997. — 192 p.
5. The Seventh Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure // *JAMA.* — 2003. — Vol. 289. — P. 2560–2571.
6. *Morrison, A. E.* Hypertension / A. E. Morrison // *The Washington Manual™ of Medical Therapeutics* / G. B. Green [et al.]. — 31st ed. — Lippincott Williams & Wilkins, 2004. — P. 72–92.
7. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against Atenolol / B. Dahlöf [et al.] // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 995–1003.
8. RENAAL-study investigations. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B. M. Brenner [et al.] // *N Engl J Med.* — 2001. — Vol. — 345. — P. 861–869.
9. *Pitt, B.* On behalf of the ELITE Study Investigators. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan In The Elderly Study, ELITE) / B. Pitt [et al.] // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 747–752.
10. *Burnier, M.* Angiotensin II type 1 receptor blockers / M. Burnier // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 904–912.
11. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double blind intervention trial / H. Lithell [et al.] // *J Hypertens.* — 2003. — Vol. 21. — P. 875–886.
12. *White, H. D.* Candesartan and heart failure: the allure of CHARM / H. D. White // *Lancet.* — 2003. — Vol. 362. — P. 754–755.
13. *McCellan, K. J.* Eprosartan / R. J. McCellan, J. A. Balfour // *Drugs.* — 1998. — Vol. 55. — P. 713–718.

14. Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes / E. J. Lewis [et al.] // *N Engl J Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 851–860.
15. Gillis, J. C. Irbesartan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension / J. C. Gillis, A. Markham // *Drugs.* — 1997. — Vol. 54. — P. 885–902.
16. Brunner, H. R. Clinical efficacy of olmesartan medoxomil / H. R. Brunner, P. Laers // *J Hypertens.* — 2003. — Vol. 21 (Suppl 2). — P. 543–546.
17. Unger, T. The role of olmesartan medoxomil in the management of hypertension / T. Unger [et al.] // *Drugs.* — 2004. — Vol. 64. — P. 2731–2739.
18. Angiotensin receptor blockade versus converting enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy / A. H. Barnett [et al.] // *N Engl J Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 1952–1961.
19. Angiotensin type I receptor include peroxisome proliferator activated receptor activity / M. Schupp [et al.] // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 2054–2057.
20. Current status of angiotensin receptor blockers for the treatment of cardiovascular diseases: focus on telmisartan / S. G. Chrysants [et al.] // *J Hum Hypertens.* — 2005. — Vol. 19. — P. 173–183.
21. VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimes based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial S. Julius [et al.] // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 2022–2031.
22. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both / M. A. Pfeffer [et al.] // *N Engl J Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 1893–1906.
23. Viberti, G.C. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure independent effect / G. C. Viberti, M. N. Wheeldon // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 672–678.

Поступила 25.05.2009

УДК 616.831 – 005:616.12]-08

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ У ЛИЦ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Е. А. Юршевич

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Артериальная гипертензия (АГ) рассматривается как наиболее важный курательный фактор риска цереброваскулярной патологии. АГ приводит к развитию функциональных и структурных изменений в сосудах, что обуславливает ремоделирование сосудистой стенки и развитие эндотелиальной дисфункции. Нарушение функционирования ренин-ангиотензиновой системы вызывает аналогичные изменения в сосудистой стенке даже при отсутствии явной АГ. Антигипертензивные препараты, которые воздействуют на различные звенья ренин-ангиотензиновой системы, являются наиболее перспективными средствами у пациентов с сосудистыми факторами риска.

Ключевые слова: АГ, артериальное давление, антигипертензивная терапия, ингибиторы АПФ, ремоделирование, атеросклероз, дисфункция эндотелия.

RATIONAL ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASES

E. A. Yurshevich

Byelorussian Medical Academy of Post-graduate Study, Minsk

Arterial hypertension (AH) has been obtained the most significant curable cerebrovascular disease risk factor. AH has led to the functional and structural changing progress in the vessels that has caused vessel wall remodeling and endothelial dysfunction development. Renin-angiotensin system disturbances has resulted in the analogical vessel changing in spite of the obvious AH persistence. Antihypertensive remedies has influenced over different points of the renin-angiotensin system, that has been sure the most perspective agents for the patients with vascular risk factors.

Key words: AH, arterial pressure, antihypertensive therapy, ACE-inhibitors, remodeling, atherosclerosis, endothelial dysfunction.

Цереброваскулярная патология является одним из приоритетных направлений современной неврологии. Ежегодно в мире переносят инсульт около 10 млн. человек. Каждые 1,5 мин кто-то из россиян впервые переносит инсульт [1]. Согласно международным эпидемиологическим исследованиям, в большинстве стран инсульт занимает второе-третье место в структуре общей смертности населения [1, 2]. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения. Прямые и непрямые расходы на одного больного с инсультом, по данным ВОЗ,

составляют в среднем 55–73 тыс. американских долларов в год. Общая стоимость затрат на проблему инсульта в странах Западной Европы и США составляет 2–3 % от бюджета, выделенного на социальное обеспечение [3]. В связи с этим особое внимание уделяется профилактике инсульта, а именно коррекции одного из ведущих сосудистых факторов риска — артериальной гипертензии (АГ).

АГ является наиболее распространенным и значимым модифицируемым фактором риска развития цереброваскулярной патологии неза-

висимо от географического региона и этнической принадлежности населения [1]. Считается, что АГ страдает от 60 до 71 % людей старше 75 лет [4]. Среди лиц с АГ вероятность развития инсульта повышена в 2–4 раза [5]. От 40 до 90 % пациентов, перенесших инсульт, перед сосудистой катастрофой имели повышенное АД [6, 7].

Установлено, что риск развития инсульта имеет линейную логарифмическую зависимость от уровня диастолического и систолического артериального давления (АД) [8, 9]. Возможности суточного мониторинга показали существенное значение нарушенной суточной вариабельности АД, в частности, выраженного предутреннего подъема, высоких суточных градиентов АД и отсутствия ночного снижения АД, что во многом связывалось с колебаниями сосудистого тонуса [10, 11]. Существует и другая точка зрения, согласно которой опасность развития цереброваскулярных нарушений зависит в большей степени от продолжительности АГ, чем от «уровневого эффекта» АД. Большинство случаев инсульта были зарегистрированы среди лиц с «пограничной» или «мягкой» АГ [12]. При этом польза от снижения АД отмечена как у лиц с повышенным АД, так и у «нормотензивных» пациентов. Поэтому, несмотря на то, что более высокий уровень АД предполагает более высокий относительный риск развития инсульта, современные данные склоняют в пользу концепции о том, что длительное течение АГ имеет большее значение для развития инсульта, чем одномоментное повышение АД [13, 14].

АГ и ее медиаторы оказывают значительное негативное влияние на молекулярные и клеточные процессы в ткани головного мозга, что приводит к развитию хронической церебральной ишемии [1, 15]. В настоящее время АГ рассматривается как сложнейший комплекс нейрогуморальных, гемодинамических и метаболических факторов, взаимоотношение которых трансформируется во времени, что определяет не только возможность перехода одного варианта течения АГ в другой у одного и того же больного, но и заведомую упрощенность представлений о монотерапевтическом подходе к лечению больных с АГ [12]. Серьезное внимание во взглядах на АГ уделяется метаболическим факторам, число которых увеличивается по мере накопления знаний и возможностей лабораторной диагностики (глюкоза, липопротеиды, С-реактивный белок, тканевой активатор плазминогена, инсулин, гомоцистеин и другие) [13, 16]. К началу XXI века отчетливо выделилось направление, которое включило в себя накопленный опыт фундаментальных разработок и сосредоточило внимание клиници-

стов на новом объекте — эндотелии. Эндотелий рассматривается как орган-мишень АГ, первым подвергающийся контакту с биологически активными веществами и наиболее рано повреждающийся при АГ. С другой стороны, эндотелий реализует многие звенья патогенеза АГ, непосредственно участвуя в повышении АД [13]. Основой нового клинического направления стал тезис о необходимости коррекции дисфункции эндотелия как показателе адекватности антигипертензивной терапии. Данный вывод является принципиальным еще и потому, что главные факторы риска инсульта, такие как гиперхолестеринемия, АГ, сахарный диабет, курение, гипергомоцистеинемия сопровождаются нарушением эндотелийзависимой вазодилатации. Длительное существование АГ включает основные механизмы развития хронического патологического (нейродегенеративного) процесса в ткани мозга: хроническое воспаление, изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и аутоиммунизацию организма к собственным нейроспецифичным белкам с последующим вторичным аутоиммунным повреждением головного мозга, митохондриальную дисфункцию и оксидантный стресс, апоптоз и дефицит трофических факторов [1].

Важная роль в патогенезе цереброваскулярных расстройств у больных с АГ принадлежит нарушению ауторегуляции мозгового кровотока: сосуды головного мозга адаптируются к более высоким уровням системного АД. Этот феномен получил название адаптации ауторегуляции мозгового кровотока. Смещение нижнего предела ауторегуляции вправо означает, что у лиц с АГ острая ишемия головного мозга возникает при более высоких значениях среднего системного АД. Клинически это проявляется тем, что у больных АГ симптомы и признаки гипоперфузии головного мозга наступают при быстром снижении системного АД до такого уровня, который легко переносится больными без АГ [12]. Чтобы избежать развития ишемии головного мозга у больных с АГ, при лечении гипертонического криза рекомендуется снижать высокое АД не более чем на 25 % от исходного уровня за 2–3 часа [12, 17].

Для оценки состояния ауторегуляции в клинике проводят транскраниальную доплерографию (ТКДГ) со следующими функциональными пробами: проба с CO₂ или гиперкапническая (breath-holding test), проба с ацетазоламидом, физические пробы, пробы с вазоактивными препаратами [18, 19, 20].

При АГ в мозговых артериях наряду с функциональными нарушениями происходят структурные изменения, которые названы ремоделированием. Под термином «ремоделирование», пришедшим на смену понятиям гипертрофии

левого желудочка (ЛЖ) и гипертрофии сосудистой стенки, подразумевается комплекс деструктивных, адаптивных и репаративных реакций, вовлекающих сосуды любого диаметра — как крупные экстра- и интракраниальные, так и более мелкие (до 500 мкм в диаметре) артерии и сосуды микроциркуляторного русла. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы есть неизменный атрибут АГ, являясь, с одной стороны, ее осложнением, с другой — фактором прогрессирования заболевания, важным механизмом, ответственным за изменение сосудистого резерва и ауторегуляции церебрального кровотока, развитие атеросклероза [1, 13, 14]. Пролиферативные нарушения изменяют эластичность и растяжимость сосудов, усиливают проявления атеросклероза. Нарушения стенки магистральных сосудов головы при АГ включают развитие дисфункции эндотелия, утолщение комплекса интима-медиа, прежде всего сонных артерий, и как следствие, прогрессирование атеросклероза и формирование атеротромбоза [21]. В настоящее время индекс интима-медиа признан необходимым показателем развития атеросклеротического процесса, измеряемым и мониторируемым при проведении дуплексного сканирования сосудов [1, 20]. Измерение толщины комплекса интима-медиа в динамике позволяет сделать вывод об эффективности антигипертензивной терапии, поскольку целью современной терапии АГ является не только нормализация АД, но и обратное развитие структурных изменений в сосудах, запущенных патологическим процессом [22].

Результаты последних исследований показывают, что медиаторы АГ, такие как ангиотензин (АТ) II, могут влиять на риск заболевания инсультом независимо от повышения АД. Дисфункция ренин-ангиотензиновой системы выступает основным фактором развития цереброваскулярных эффектов АГ [23, 24]. Ангиотензин II является ключевым медиатором в механизмах АГ. Он оказывает воздействие посредством специфических G-протеинсвязанных рецепторов — АТ₁ и АТ₂. Рецепторы АТ₁ опосредуют процессы сужения сосудов, сосудистой пролиферации и воспаления, тогда как рецепторы АТ₂ — процессы расширения сосудов, способствуют индукции апоптоза и подавляют пролиферацию.

Таким образом, предполагается, что рецепторы АТ₁ опосредуют вредоносные эффекты ангиотензина II, в то время как рецепторы АТ₂ потенциально протекторные. Ангиотензин II имитирует воздействие, оказываемое АГ на церебральные сосуды: структурно стимулирует сосудисто-мозговую гипертрофию и ремоделирование сосудов, функционально изменяет ауторегуляцию, подавляет эндотелийза-

висимое расслабление и разрушает ГЭБ. Важно отметить, что некоторые цереброваскулярные воздействия ангиотензина II не зависят от повышения АД [1, 24].

Способность антигипертензивных препаратов усиливать вазодилатирующие свойства сосудов связывают с их влиянием на функцию эндотелия, который является источником мощных сосудорасширяющих веществ, таких как оксид азота (NO), простациклин и эндотелийзависимый гиперполяризующий фактор [13, 25]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) способны стимулировать синтез NO и простациклина в эндотелии. Это действие опосредовано брадикинином: его локальное накопление активирует синтез указанных субстанций, что обеспечивает улучшение вазодилатирующих свойств сосуда, а также снижение способности гладкомышечных клеток к пролиферации и миграции. Повышение уровня брадикинина в плазме и тканях и опосредованное им образование эндотелиальных релаксирующих факторов являются универсальным свойством ингибиторов АПФ. Однако оно не всегда реализуется в клинически очевидную вазорелаксацию и увеличение кровотока: далеко не все ингибиторы АПФ повышают кровоток. Возможно, это связано с разным влиянием препаратов на биологическую активность NO [1, 24].

Терапевтические стратегии

Показано, что использование популяционной антигипертензивной стратегии (снижение диастолического АД во всей популяции на 2 %) или целевой стратегии антигипертензивной терапии (снижение на 7 % диастолического АД у лиц с его исходным уровнем выше 95 мм рт. ст.) позволяет предотвратить одну из 6 смертей от инсульта и одну из 20 смертей от ишемической болезни сердца [1]. Оценка дисфункции эндотелия как нарушения эндотелийзависимой вазодилатации вследствие снижения синтеза NO, в свою очередь, требует пересмотра терапевтических стратегий для больных с АГ с целью профилактики или уменьшения повреждений сосудистой стенки. Уже показано, что улучшение функции эндотелия предшествует регрессу структурных атеросклеротических изменений. Отказ от курения, нормализация диеты, дозированные физические нагрузки, прием антиоксидантов (витамин E, C), улучшение контроля гликемии, нормализация липидного профиля — все это приводят к улучшению функции эндотелия [13, 26, 27].

Любой из широко используемых гипотензивных препаратов (ингибитор АПФ, блокаторы рецепторов к АТ₁, блокаторы кальциевых каналов, β-адреноблокаторы (β-АБ), мочегонные средства) снижает риск заболевания инсультом, причем большему снижению АД соответствует большее уменьшение риска. Вероятнее все-

го антигипертензивная терапия предотвращает все виды церебральной ишемии [1, 2, 5].

Анализ 14 клинических исследований на примере 37 тыс. обследованных показал, что после 5 лет приема диуретиков и β -АБ в качестве гипотензивных препаратов среднее диастолическое АД уменьшилось на 5–6 мм рт. ст., снижение заболеваемости инсультом составило 35–40 %, ИБС — 20–25 % [4]. Основная задача в настоящее время — выбор наиболее адекватного антигипертензивного препарата, действие которого было бы направлено на основные структурные и функциональные изменения в церебральных артериях, а не только на нормализацию АД.

На основании большого количества крупных многоцентровых исследований можно сделать вывод, что ингибиторы АПФ доказали свою высокую эффективность и безопасность [1, 14, 23, 24, 26, 27]. Результаты клинических и экспериментальных исследований позволяют утверждать, что фармакологическая стратегия торможения активности ренин-ангиотензиновой системы уменьшает риск развития инсульта существеннее, чем этого можно ожидать только от снижения АД [1, 17, 24].

Прямых доказательств благоприятного влияния антигипертензивной терапии на ремоделирование мозговых артерий у больных АГ нет, хотя в ряде исследований было показано, что антигипертензивные препараты, особенно ингибиторы АПФ, способны вызывать регрессию гипертрофии средней оболочки периферических артериол и увеличивать их просвет. У больных АГ о благоприятном влиянии антигипертензивной терапии на ремоделирование мозговых артерий судят косвенно — по изменению нижнего предела ауторегуляции мозгового кровотока. В результате терапии ингибиторы АПФ больные начинают лучше переносить резкое снижение системного АД, в том числе вызываемое приемом антигипертензивных препаратов [1, 12].

Тем не менее нет убедительных клинических данных, чтобы оправдать стремление к исключительному использованию препаратов, направленных на ренин-ангиотензиновую систему. Новые экспериментальные данные указывают, что биомолекулы, вовлеченные в механизмы развития АГ, могут оказывать вредоносное воздействие независимо от их способности повышать АД [1]. Это знание может вести к открытию новых, более мощных методов лечения, ограничивающих разрушительное воздействие на головной мозг АГ и ее медиаторов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Артериальная гипертензия и головной мозг / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. — 2006. — № 10. — С. 68–76.
2. Скворцова, В. И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта / В. И. Скворцова. // Качество жизни. — 2004. — Т. 4, № 2. — С. 10–12.

3. American Heart Association Prevention Conference, IV: prevention and rehabilitation of stroke, risk factors / R. L. Sacco [et al.] // Stroke. — 1997. — Vol. 28. — P. 1507–1517.
4. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study / P. A. Wolf [et al.] // Stroke. — 1991. — Vol. 22. — P. 312–318.
5. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association / P. B. Gorelick [et al.] // JAMA. — 1999. — Vol. 281, № 12. — P. 1112–1120.
6. Суслина, З. А. Сосудистые заболевания головного мозга / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин, Н. В. Верещагин. — М.: Медпресс-информ, 2006. — 256 с.
7. Bogousslavsky, J. The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1.000 consecutive patients with first stroke / J. Bogousslavsky, G. Van Melle, F. Regli // Neurology. — 1988. — Vol. 19. — P. 1083–1092.
8. Этиологические факторы и факторы риска хронической сосудистой мозговой недостаточности и ишемического инсульта / Е. И. Гусев [и др.] // Инсульт. — 2001. — № 1. — С. 41–45.
9. Strandgaard, S. Cerebrovascular damage in hypertension / S. Strandgaard, O. B. Paulson. // J. Cardiovasc. Risk. — 1995. — Vol. 2, № 1. — P. 9–34.
10. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2007. — № 25. — P. 1105–1187.
11. Blood pressure monitoring in patients with leukoaraiosis / A. Ginnanneschi [et al.] // Neurology. — 1992. — Vol. 42, № 3. — P. 273–277.
12. Постнов, Ю. В. К истокам первичной гипертензии: подход с позиций биоэнергетики / Ю. В. Постнов. // Кардиология. — 1998. — № 12. — С. 11–48.
13. Бувальцев, В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // ММЖ. — 2001. — № 3. — С. 4–11.
14. Скворцова, В. И. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения / В. И. Скворцова, К. В. Соколов, Н. А. Шамалов // Журн. неврологии и психиатрии. — 2006. — № 11. — С. 57–65.
15. Etiology and mechanism in cerebral infarction / V. Castillo [et al.] // Schweiz. Med. Wochenschr. — 1996. — Vol. 126, № 12. — P. 489–492.
16. Vaughan, D.E. Endothelial function fibrinolysis and angiotensin converting enzyme inhibition / D. E. Vaughan // Clin. Cardiology. — 1997. — № 20 (SII). — P. 34–37.
17. Пристром, М. С. Терапия и реабилитация сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей // М. С. Пристром, С. Л. Пристром, В. Э. Сушинский. — Мн.: Белорусская наука, 2007. — 415 с.
18. Оценка цереброваскулярного резерва при атеросклеротическом поражении сонных артерий / Н. В. Верещагин [и др.] // Журн. невропат. и психиатр. — 1999. — № 2. — С. 57–64.
19. Investigation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler sonography. Evaluation and comparison of different methods / L. Provinciali [et al.] // Funct. Neurol. — 1990. — Vol. 5, № 1. — P. 33–41.
20. Marcus, H. S. Transcranial doppler ultrasound / H. S. Marcus // British Medical Bulletin. — 2000. — Vol. 56, № 2. — P. 378–388.
21. Верещагин, Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гулевская. — М.: Медицина, 1997. — 288 с.
22. Карпов, Ю. А. Европейские рекомендации по артериальной гипертензии — главное событие 2007 года / Ю. А. Карпов // РМЭИ. — 2007. — № 12. — С. 1405–1408.
23. Парфенов, В. А. Антигипертензивная терапия в профилактике инсульта и когнитивных расстройств / В. А. Парфенов // Невролог. журн. — 2006. — № 4. — С. 31–35.
24. Пристром, М. С. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в клинической практике: учеб.-метод. пособие для врачей / М. С. Пристром, В. Э. Сушинский. — Мн.: БелМАПО, 2009. — 68 с.
25. Hamson, D. G. Endothelial function and oxidant stress / D. G. Hamson // Clin. Cardiology. — 1997. — № 20 (SII). — P. 11–17.
26. Клиническая кардиология: рук-во для врачей / В. В. Горбачев [и др.]. — Мн.: Книжный дом, 2007. — 864 с.
27. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: рук-во для врачей // Е. И. Чазов [и др.]. — М.: Литтерра, 2005. — 972 с.

УДК 616-007.119:[616.12+616.83:616.441-008.61

СТАРЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМ И ОСОБЕННОСТИ ИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ГИПЕРТИРОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А. А. Укла, М. П. Каплиева

Гомельский государственный медицинский университет

Изученные гормонально-метаболические изменения в процессе старения организма сопровождаются, прежде всего, развитием сенильной кардиопатии и энцефалопатии, которая не тождественна сенильной деменции. Патология щитовидной железы с манифестным или субклиническим гипертирозом усугубляет дистрофические изменения в сердце и в головном мозге, которые сопровождаются нарушениями ритма сердца и ранним развитием хронической сердечной недостаточности. Это требует умения распознавать симптомы тиротоксикоза в пожилом возрасте с целью своевременной и правильной коррекции.

Ключевые слова: старение, сердечно-сосудистая система, миокардиодистрофия, центральная нервная система, энцефалопатия, гипертироз, тиротоксикоз, хроническая сердечная недостаточность.

CARDIOVASCULAR AND CENTRAL NEURAL SYSTEM'S ELDERLY AND THEIR CHANGES' PARTICULARITIES AT HYPERTHYROIDISMA. A. Ukla¹, M. P. Kapliyeva

Gomel State Medical University

The known hormonal-metabolic changes lead to developing first of all senior cardiopathy and encephalopathy in the elderly. Encephalopathy doesn't equal to senior dementia. Thyroid pathology with manifest or subclinical hyperthyroidism exceeds the heart and brains dystrophy complicated arrhythmias and early developed chronicle cardiac failure. It requires the ability to diagnose hyperthyroidism in elderly to treat it correct and early.

Key words: elderly, cardiovascular system, myocardiodystrophy, central neural system, encephalopathy, hyperthyroidism, chronicle cardiac failure.

Введение

Старение характеризуется изменением всех органических структур организма и их функций с возрастом в процессе жизнедеятельности. Существует несколько теорий старения организма, которые обобщаются или теорией программированного старения, или теорией произвольного старения.

Общей закономерностью старения является замещение паренхиматозных клеток соединительной тканью, дегенеративные анатомические изменения в миокарде, клапанах, артериях и проводящей системе сердца, головном мозге.

По мере старения наблюдается снижение чувствительности к инсулину, гиперинсулинемия, повышение липолиза и утилизации жирных кислот, дислипидемия с увеличением содержания в крови липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и холестерина (ХС). Возрастная инволюция гонад сопровождается у женщин снижением секреции эстрогенов, а у мужчин — тестостерона с закономерным повышением продукции гонадолиберина и гонадотропинов. В пожилом и старческом возрасте изменяются хронобиологические ритмы тироидных гормонов, замедляется метаболизм и клиренс тироксина (Т4), снижается периферическая конверсия Т4 в трийодтиронин (Т3) [1].

Клинически происходит замедление и ослабление реакции организма на внешние раздражители, замедление процессов мышления, неспособность слышать звуки высоких тонов, снижение остроты зрения, нарушения памяти, нарушения структуры сна, депрессия.

Распространенность дислипидемии, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смертности в зависимости от возраста была изучена, в частности, в Фремингемском исследовании. По его результатам оказалось, что у лиц в возрасте 45–64 лет дислипидемия сопровождалась стандартным относительным риском ИБС — 1,6, с тенденцией к снижению в возрасте 55–64 лет — 1,3, а в возрасте 65–74 лет риск снижался до 1,1. Также была обнаружена обратная зависимость между уровнями липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и распространенностью ИБС и смертностью [2].

Сенильная кардиопатия

Старение сердца, или сенильная дегенерация миокарда обозначает сочетание ХСН и (или) нарушения возбудимости и проводимости миокарда, возникающие за счет старческих изменений миокарда, при отсутствии коронарной, клапанной, перикардиальной патологии и артериальной гипертензии (АГ) среднего возраста [3].

Морфологические изменения в миокарде характеризуются тем, что по мере старения происходит прогрессирующая гибель кардиомиоцитов за счет апоптоза — запрограммированной клеточной смерти [4]. С каждым делением клетка становится старше и теряет часть генов, ядер, меняется в размерах, становится более специфичной и синтезирует строго определенные вещества. Неспособные к делению кардиомиоциты регенерируют за счет саркоплазматического ретикулума, рибосом, и развивается сенильная гипертрофия миокарда. Повышается ригидность коллагена, что влияет на сократимость и растяжимость миокарда, изменяются ферменты и органеллы миокарда, имеет место очаговый фиброз, увеличивается отложение липофусцина.

В ткани клапанов сердца наблюдается коллагеновая и мукоидная дегенерация и кальцификация. Сокращается количество пейсмейкеров в проводящей системе, происходят изменения в вегетативной нервной системе в виде снижения реактивности барорецепторов и уменьшения количества β -адренорецепторов. Это приводит к ремоделированию сердца, нарушению его геометрии с развитием ХСН [5].

Патолофизиологически отмечается снижение минутного объема сердца в результате уменьшения ударного объема и урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС), сокращается функциональный резерв сердца; общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) возрастает из-за снижения эластичности сосудов, что повышает работу миокарда и потребление кислорода при любом уровне сердечного выброса и приводит к нарушению систолической и диастолической функции миокарда.

По данным Мареева В. Ю. (2000 г.), недиагностированная ХСН у пожилых составляет около 50 %, а 70 % пожилых пациентов имеют бессимптомную дисфункцию левого желудочка. При бессимптомной ХСН функционального класса I (по NYHA) ежегодно летальность от момента установления диагноза составляет 10–12 % [2].

С возрастом увеличивается уровень и систолического и диастолического артериального давления (АД), при этом систолическое АД повышается до 70–80 лет, тогда как диастолическое АД — только до 50–60 лет, а затем его уровень может даже снизиться. Около 70 % населения старше 60 лет имеют АГ, причем чаще наблюдается систоло-диастолическая и изолированная систолическая гипертензия. Повышение АД связано со снижением эластичности сосудов, ослаблением системы ауторегуляции в сосудах головного мозга и угнетением чувствительности барорецепторов и β -адренорецепторов, редукцией капиллярного русла, дисфункцией эндотелия, снижением активности гипоталамо-гипофизарной системы.

Клинически субъективная симптоматика не выражена и не всегда связана с повышением АД. Однако повышение АД не является закономерным следствием старения, и у многих пожилых людей уровень АД нормальный или даже пониженный. АГ является фактором, вызывающим застойную сердечную недостаточность, и эта связь в ходе Фремингемского исследования отмечена в 75 % случаев [6]. ХСН в начальных проявлениях не имеет яркой клинической картины: одышка при физической нагрузке, утомляемость, непостоянные отеки на лодыжках и стопах. Объективное исследование пожилого человека чаще выявляет тахикардию, смещение сердечного толчка влево, смещение левой границы сердца влево, появление шумов сердца, увеличение печени, набухание шейных вен, тахипноэ, при выраженной ХСН появляются хрипы в легких.

На электрокардиограмме (ЭКГ) выявляются нарушения ритма: тахи- и брадиаритмии, фибрилляция предсердий, пароксизмальная желудочковая тахикардия, нарушения проводимости — атриовентрикулярные блокады, вплоть до полной атриовентрикулярной блокады. Допплерэхокардиография выявляет стенозы и недостаточность клапанов, нарушение диастолической функции левого желудочка, гипертрофию миокарда левого желудочка [3].

Старение головного мозга

Головной мозг составляет 2–2,5 % массы тела и потребляет 15–20 % циркулирующей крови, а уровень мозгового кровотока зависит от перфузионного давления в магистральных артериях головы. Уровень церебрального кровотока определяет нормальное функционирование головного мозга, так как только с кровотоком головной мозг получает глюкозу и кислород, обеспечивающие все виды церебрального метаболизма.

Морфологические возрастные изменения центральной нервной системы (ЦНС) связаны, прежде всего, со склеротическими изменениями сосудов мозга. С возрастом мягкая и паутинная оболочки мозга утолщаются, в них могут появиться отложения извести. Наблюдается атрофия коры больших полушарий, прежде всего, лобной и теменной долей. Уменьшается число нейронов на единицу объема коры, что зависит, главным образом, от гибели клеток. Нейроны уменьшаются в размере, частично теряют базофильное вещество, ядра уплотняются, их контур становится неровным. Ранее других изменяются пирамиды V слоя двигательной зоны коры и грушевидные клетки коры мозжечка. В нейронах различных отделов нервной системы накапливаются гранулы липофусцина. Могут встречаться нейрофибриллярные клубочки и сенильные бляшки в меди-

альных отделах височных долей и диффузное отложение амилоида в неокортексе [7].

Сенильная деменция — патология, связанная с возрастом, но связана ли она собственно со старением, до настоящего времени не доказано. По мере старения первыми, а иногда и единственными проявлениями изменений в ЦНС являются легкие когнитивные нарушения: ослабление памяти, особенно расстройства хронологического ориентирования при сохранности ориентации в собственной личности и окружении, уменьшение психической активности, обеднение эмоций при сохранности осознания своей несостоятельности и беспомощности. Когнитивные нарушения встречаются у 90 % лиц пожилого и старческого возраста [8].

Большинство исследователей считают, что понятия старости и деменции не тождественны, а значит, существует возможность как замедлить, так и предотвратить развитие болезни. Наиболее изученным и обсуждаемым в литературе является феномен хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) — медленно прогрессирующей гипоперфузии головного мозга, приводящей к его диффузной или мультифокальной дисфункции. В основе ХИГМ лежат патология сосудистой системы головы, нарушение системной гемодинамики при снижении насосной функции миокарда, повышении или снижении системного АД и патология гемостаза [7, 8].

Деменция при ХИГМ проявляется интеллектуальной дисфункцией, депрессией и неврологической симптоматикой, нарушением памяти, когнитивными нарушениями, дизартрией, очаговым двигательным дефицитом, нарушением походки и поведения.

Ведущим фактором сосудистой деменции считается АГ, которая встречается у 80 % больных и плохо контролируется. При АГ наблюдаются адаптивные, деструктивные и репаративные изменения артерий на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы мозга и особенно на тканевом уровне. Церебральная микроангиопатия сопровождается уменьшением объема головного мозга, корковой и подкорковой атрофией [7, 8]. При этом мозговой кровоток становится зависимым от системной гемодинамики: уровня АД, нарушения ритма сердца, снижения сократительной способности миокарда.

В клинической картине характерен псевдоневрастенический синдром: эмоциональная неустойчивость, раздражительность, ухудшение памяти, головная боль, головокружение, расстройство сна, шум в ушах и другие симптомы. Часто имеют место повышенная сосудистая реактивность, неустойчивость артериального давления, особенно при наличии АГ.

Нередко возникают церебральные сосудистые кризы, после которых усиливается орга-

ническая симптоматика. Часто изменяется психика: появляются неуверенность в себе, склонность к ипохондрическим состояниям, фобия, взрывчатость, эгоцентризм, слабодушие; усугубляются расстройства памяти, особенно на текущие события. При резко выраженной дисциркуляторной энцефалопатии в связи с нарастанием морфологических изменений мозговой ткани клиническая картина становится более тяжелой. Прогрессирует снижение памяти и внимания, сужается круг интересов и постепенно развивается деменция. Течение заболевания усугубляется повторными сосудистыми церебральными кризами и инсультами [9].

В неврологическом статусе в этот период отмечаются отчетливые органические симптомы: недостаточность черепной иннервации, нистагм, признаки пирамидной недостаточности, иногда речевые расстройства, парезы конечностей, нарушения чувствительности и тазовые расстройства. Часто наблюдается псевдобульбарный синдром: дисфония, дизартрия и дисфагия, сочетающиеся с симптомами орального автоматизма, повышением глоточного и нижнечелюстного рефлекса, насильственным плачем и смехом.

При прогрессировании развивается сенильная деменция: нарушение кратковременной и долговременной памяти, неспособность найти сходство и различие между близкими словами, трудности в определении слов, понятий, непонимание смысла пословиц и поговорок, невозможность решить простейшие смысловые и арифметические задачи, неспособность контактировать с другими людьми, семьей. Происходит изменение личности: заострение личностных психологических черт, пренебрежение к внешнему виду, неряшливость, апатия, сужение круга интересов.

Гипертироз

Манифестный гипертироз, или тиротоксикоз — это повышенное содержание тиреоидных гормонов Т4 и (или) Т3 в организме с токсическим действием их на ткани и органы. При первичном гипертирозе уровень тиротропного гормона (ТТГ) закономерно снижен. Первичный субклинический гипертироз характеризуется сниженной концентрацией ТТГ на фоне нормальных уровней Т3 и Т4. Вторичный гипоталамо-гипофизарный гипертироз встречается крайне редко и характеризуется повышением уровня ТТГ и периферических тиреоидных гормонов.

Основными причинами гипертироза у пожилых больных является диффузный токсический зоб (ДТЗ) и узловой токсический зоб с функциональной автономией щитовидной железы (ЩЖ).

По данным Diez J. Et al. [10], в регионе легкого йодного дефицита среди лиц старше 55 лет основными причинами гипертироза являются многоузловой токсический зоб, ДТЗ и передозировка при лечении препаратами лево-

тироксина. В регионах с нормальным потреблением йода распространенность гипертироза среди пожилых людей составляет около 2 %, при этом 10–15 % всех пациентов с тиротоксикозом составляют лица старше 60 лет [10]. Среди пациентов среднего и пожилого возраста на долю гипертироза приходится 6 %.

В Колорадском исследовании субклинический гипертироз был выявлен у 2,1 % всех взрослых, но в 20 % случаев это были лица, принимавшие препараты тиреоидных гормонов [11].

Состояние сердечно-сосудистой системы при гипертирозе

Для обозначения важнейших проявлений поражения сердца при гипертирозе H.Zondek в 1899 г. предложил термин «тиротоксическое сердце». В настоящее время этот термин объединяет тиротоксическую миокардиодистрофию с нарушениями ритма и развитием сердечной недостаточности. Клинические исследования показывают, что у пожилых пациентов с длительно сопутствующим тиротоксикозом повышается риск фибрилляции предсердий, смертности и развитии болезни Альцгеймера [11].

По данным Фремингемского исследования, распространенность мерцания предсердий в группе пациентов с низким уровнем ТТГ (менее 0,1 мЕд/л) составила 28 % по сравнению с 11 % в группе лиц с нормальным уровнем ТТГ [6]. Frost L. показал, что возраст на момент появления тиротоксикоза является важнейшим фактором развития фибрилляции предсердий, а распространенность тромбоэмболий у таких пациентов может достигать 15 %. Сердечная недостаточность наблюдается у 15–25 % больных тиротоксикозом [12].

В большом количестве клинических исследований у пациентов, имеющих длительно существующий тиротоксикоз, осложненный сердечной недостаточностью, отмечается превалирование групп больных пожилого возраста, имеющих риск развития сердечной патологии, предшествующую АГ, изменения клапанного аппарата. У этой категории больных, как правило, имеется сократительная дисфункция сердца, проявляющаяся при физической нагрузке и повышении потребности миокарда в кислороде [10, 11, 12].

Пожилые больные предъявляют жалобы, характерные для ХСН и ИБС: на сердцебиение и одышку при физической нагрузке, отеки на ногах, тяжесть в правом подреберье, боли в области сердца колющего или неопределенного характера, иногда стенокардитического характера.

Клиническая картина тиротоксикоза у пожилых людей обычно значительно менее яркая, чем у молодых. Признаки сердечной недостаточности и фибрилляция предсердий часто являются первыми симптомами заболевания, затрудняя диагностику, особенно при сочетании с

ИБС. Прием пациентами кардиальных препаратов, особенно β -адреноблокаторов, может нивелировать сердечно-сосудистую симптоматику тиротоксикоза.

Часто у пожилых пациентов имеет место предшествующее ожирение, поэтому дефицит массы тела встречается редко. У пожилых пациентов трудно пальпировать ЩЖ из-за возрастного кифоза и низкого расположения ЩЖ. Глазные симптомы тиротоксикоза встречаются редко, а тремор пальцев рук (симптом Мари) напоминает тремор при паркинсонизме.

Со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) видна прекардиальная пульсация сердца, пульсация сонных, височных артерий. Тоны сердца громкие, звучные, систолический шум грубый с широкой иррадиацией, носит черты органического. Аускультативно отмечается усиление I тона, у больных с мерцательной аритмией и недостаточностью кровообращения может регистрироваться III тон. По достижении эутироза указанные изменения исчезают. Пульс частый, высокий, тахикардия сохраняется во время сна, и малейшая физическая нагрузка провоцирует ее усиление или появление экстрасистолии с замедленным восстановлением исходной частоты после прекращения нагрузки.

Характерное повышение систолического АД при нормальном или даже пониженном диастолическом АД у больных пожилого возраста наблюдается редко, чаще отмечается повышение как систолического, так и диастолического АД.

Признаки сердечной недостаточности у пожилых имеют свои особенности: одышка и фибрилляция предсердий возникают на ранней стадии гипертироза в результате прямого действия тиреоидных гормонов на синусовый узел и дыхательный центр. Левожелудочковая недостаточность возникает редко, чаще развивается недостаточность кровообращения по правожелудочковому типу. В гемодинамике отмечается снижение ОПСС, сердечного индекса, увеличение объема циркулирующей крови и ускорение кровотока [13].

На ЭКГ: синусовая тахикардия или фибрилляция предсердий, предсердная или желудочковая экстрасистолия. Трепетание предсердий и другие суправентрикулярные тахикардии (включая пароксизмальную предсердную тахикардию) являются редкими нарушениями ритма при тиротоксикозе, как и фибрилляция желудочков. Может присутствовать удлинение интервала QT. Нарушение проводимости встречается редко за исключением блокады правой ножки пучка Гиса.

Допплерэхокардиография выявляет пролапс митрального клапана в 16–20 % случаев, а иногда до 42 %, что превышает частоту пролап-

са митрального клапана в популяции до 5,4 %, а также наличие гипертрофии и дилатации левого желудочка [6, 12, 13].

Развитие клинических симптомов зависит от степени тяжести тиротоксикоза, длительности заболевания, частоты рецидивов, сопутствующей ИБС, ХНК и АГ, предшествовавших гипертирозу [13].

По результатам аутопсий, в 50 % случаев гипертироза имеет место увеличение массы миокарда вследствие его гипертрофии. Изменения в миокарде непостоянны: инфильтрация лимфо- и гистиоцитами, очаги некроза, внутриклеточный отек, разволокнение миофибрилл, в кардиомиоцитах снижается количество гликогена и появляется немного липидных включений. С увеличением тяжести тиротоксикоза в миоцитах полностью исчезает гликоген, увеличиваются размеры и количество липидных включений, появляется много гиперфункционирующих митохондрий крупного размера [14].

По данным большинства авторов, гистологические изменения в миокарде характеризуются воспалением и дегенерацией вплоть до развития очагов некроза. Если же выявляется коронарный атеросклероз, то он не бывает резко выраженным [13, 14]. Это связано с особенностями обмена липидов при тиротоксикозе, который характеризуется снижением уровня ХС, ТГ и повышением интенсивности перекисного окисления.

Тиротоксическая энцефалопатия

Тиротоксическая энцефалопатия — термин, который впервые предложил Н. Кlien в 1904 г. для характеристики нервно-психических расстройств, возникающих при тиротоксикозе. Тиротоксическая энцефалопатия развивается у пожилых больных с церебральным атеросклерозом или с преморбидной органической неполноценностью ЦНС [7].

Сведения о частоте развития энцефалопатии на фоне тиротоксикоза малочисленны и противоречивы. Признаки поражения нервной системы при гипертирозе возникают у 96–100 % больных и выражаются в развитии неврастенической симптоматики [2]. Неврологические симптомы при тиротоксикозе у пожилых больных неспецифичны и по мере развития и утяжеления заболевания угасают, сменяясь органическими поражениями, особенно в сочетании со сцепленными с возрастом заболеваниями.

Для пациентов пожилого возраста более характерен астенический синдром, который складывается из психической и физической астении и нарушения сна, а вегетативный компонент менее характерен. Типичны жалобы на повышенную возбудимость, беспокойство, раздражительность, навязчивые страхи, бессонницу. Отмечается изменение поведения — суетливость, плакси-

вость, экспансивность, обидчивость, избыточная моторная активность, агрессивность, потеря способности концентрировать внимание, эмоциональная неустойчивость с быстрой сменой настроения от ажитации до депрессии.

Мелкоразмашистый тремор — один из ранних симптомов тиротоксикоза, который сохраняется и в покое, и при движениях, у пожилых пациентов может быть нехарактерным — крупноразмашистым. Недостаточно ясен его патогенез, который объясняют раздражением экстрапирамидной системы, нарушением выработки и действия допамина, изменениями состояния β -рецепторов и нарушением мышечного тонуса [7, 10].

У пожилых больных симптомы энцефалопатии нарастают даже на фоне достижения эутироза. Изменения ЦНС в период декомпенсации тиротоксикоза вызваны действием избытка тиреоидных гормонов, вторичными метаболическими и сосудистыми нарушениями. При частых и тяжелых рецидивах тиротоксикоза у пожилых больных необратимо изменяются нейроны, в результате формируются стойкие нервно-психические расстройства, которые не исчезают при эутирозе.

Клинически выявляются невротико-психопатоподобные нарушения, вегетативные дисфункции, диффузные неврологические знаки, заторможенность, депрессия и апатия [7, 9]. Характерны фобии: кардиофобия, клаустрофобия, социофобия. Обсессивно-фобический синдром характеризуется навязчивыми мыслями и страхами. В ответ на физическую и эмоциональную нагрузку возникают панические атаки, проявляющиеся резким учащением пульса, повышением АД, побледнением кожи, сухостью во рту, ознобopodobным дрожанием, страхом смерти [6, 7, 10]. Стойкие изменения ЦНС на фоне эутироза коррелируют с давностью заболевания и с частотой рецидивов.

Заключение

Старение организма затрагивает все системы органов и все ткани, вызывая в них дегенеративные изменения. В некоторых органах, например, в гонадах, старение проявляется «физиологической инволюцией», однако изменения гормонального гомеостаза сопровождаются выраженными патологическими изменениями в ССС и других системах и органах.

Наиболее значимые изменения касаются ССС и ЦНС, поскольку приводят к снижению качества жизни и инвалидности значительной части населения планеты. Дискутабельным остается вопрос о детерминанте старения организма.

На фоне «болезней пожилого возраста» часто не распознаются тиреоидные дисфункции и особенно опасный синдром тиротоксикоза. В пожилом возрасте течение тиротоксикоза приводит к

нарушению ритма сердца и развитию ХСН. Даже субклинический гипертироз является фактором риска внезапной смерти. Все это обуславливает необходимость внедрения скрининговых мероприятий по ранней диагностике гипертироза у лиц старшего и пожилого возраста.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Хронобиология и хрономедицина / под ред. Ф. И. Комарова. — М.: Медицина, 1989.
2. Мареев, В. Ю. Результаты наиболее интересных исследований по проблеме сердечной недостаточности в 1999 году // Сердечная недостаточность. — 2000. — Т. 7, № 1. — С. 8–17.
3. Сытый, В. П. Старческое сердце: формирование, классификация, клиника, диагностика, лечение // Рецепт. — 2006. — № 4 (48). — С. 35–39.
4. Dzau, V. J. Vascular remodeling — the emerging paradigm of programmed cell death (apoptosis) / V. J. Dzau, M. Horiuchi // Chest. — 1998. — № 1 (909). — P. 99.
5. Elsasser, A. Unresolved issues regarding the role of apoptosis in the pathogenesis of ischemic injury and heart failure / A. Elsasser, K. Suzuki, J. Schaper // J Mol Cell Cardiol. — 2000. — № 32. — P. 711–724.

6. Thyroid disorders in elderly patients / S. U. Rehman [et al.] // South Med J. — 2005. — Vol. 98. — P. 543–549.

7. Калинин, А. П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях / А. П. Калинин, С. В. Котов. — М., 2001.

8. Левин, О. С. Современные подходы к диагностике и лечению деменции / О. С. Левин // Справоч. поликлин. врача. — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 32–36.

9. Филимонов, Б. А. Дисциркуляторная энцефалопатия / Б. А. Филимонов // Consilium provisorum. — 2002 — Т. 2.

10. Diez, J. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: An analysis of the etiology and management / J. Diez // Gerontolog. — 2003. — Vol. 49. — P. 316–323.

11. The Colorado thyroid disease prevalence study / G. J. Canaris [et al.] // Arch Intern Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 526–534.

12. Frost, L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study / L. Frost, P. Vestergaard, L. Mosekilde // Arch Intern Med. — 2004. — Vol. 164. — P. 1675–1678.

13. Zonszein, J. Endocrine disease and the cardiovascular system. In: The heart, Alexander RW, Schlant RC, Fuster V. — 9th ed. // McGraw Hill. — 1998. — P. 2117–2142.

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

Поступила 02.06.2009

УДК 616.132.2:[616.12-009.72+616.379-008.64

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СТЕНТОВ С МЕДИКАМЕНТОЗНЫМ ПОКРЫТИЕМ И БЕЗ ПОКРЫТИЯ

К. Ф. Лешкевич

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск

Целью данного анализа является оценка эффективности стентирования и риска развития неблагоприятных исходов при использовании стентов с медикаментозным покрытием, выделяющих сиролimus, и без покрытия у больных нестабильной стенокардией и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в течение года.

Ключевые слова: сахарный диабет, рестеноз, имплантация коронарных стентов, стенты без медикаментозного покрытия, стенты с медикаментозным покрытием.

EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF CORONARY ARTERY STENTING IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AND DIABETES MELLITUS WITH USE OF DRUG-ELUTING STENT AND BARE METAL STENT

Ch. F. Leshkevich

Republican Research and Practical Centre of Cardiology, Minsk

The Aim of this analysis is Evaluation of effectiveness of coronary artery stenting in patients with unstable angina and diabetes mellitus with use of drug-eluting stent and bare metal stent.

Key words: diabetes mellitus, restenosis, coronary stents implantation, bare-metal stent (BMS), drug-eluting stent (DES).

Проблема лечения больных нестабильной стенокардией (НС) в сочетании с сахарным диабетом (СД) занимает одно из центральных мест в развитии инвазивной кардиологии. Ее актуальность возрастает в связи с увеличением количества больных с данной сочетанной патологией. На сегодняшний день в эндоваскулярном лечении стенозов коронарных артерий при НС методом выбора является баллонная

ангиопластика и имплантация коронарных стентов [1, 4, 7]. При этом за последние 8 лет более 80 % вмешательств составляет стентирование коронарных артерий.

Однако высокотехнологичный метод стентирования не в полной мере приводит к долгосрочному клиническому успеху у больных НС и сопутствующим СД [2, 3, 5]. Как показали исследования ряда авторов, основной пробле-

мой использования стентов без медикаментозного покрытия (СБП) является рестеноз в отдаленном периоде наблюдения: сужение просвета сосуда в зоне имплантации более чем на 50 % через 6 и более месяцев после установки эндоваскулярного протеза [6, 8, 10]. Одной из основных причин низкого клинического и ангиографического успеха в отдаленном периоде при проведении стентирования коронарных артерий (КА) является гиперплазия интимального слоя, включающая пролиферацию гладкомышечных клеток и миграцию их в направлении просвета сосуда [9, 11, 13]. В мировой практике с целью снижения рестеноза в области имплантации стента у пациентов с НС и СД используют стенты с медикаментозным покрытием (СМП) [12, 14]. Однако данные мировой литературы не позволяют сделать однозначную оценку эффективности использования стентов у рассматриваемой категории больных.

В этой связи оценка исходов стентирования КА у больных НС и сопутствующим СД 2 типа при использовании стентов с медикаментозным покрытием и без покрытия является актуальной проблемой, а своевременное прогнозирование риска развития рестеноза имеет важное практическое значение.

Цель исследования: оценить эффективность стентирования и риск развития неблагоприятных исходов при использовании стентов с медикаментозным покрытием, выделяющих сиролимус, и без покрытия у больных нестабиль-

ной стенокардией и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в течение года.

Материал и метод исследования

В процессе выполнения исследования обследовано 103 пациента НС и СД 2 типа, находившихся на стационарном лечении в РНПЦ «Кардиология». Всем пациентам выполнено стентирование одной или нескольких коронарных артерий. Методом случайной выборки все больные были разделены на 2 группы: I группа — пациенты, которым имплантировались стенты без медикаментозного покрытия (71 человек), II группа — больные, которым имплантировались стенты с медикаментозным покрытием сиролимус (32 человека). При динамическом наблюдении в течение года в I группе 12 пациентов вышли на неблагоприятный исход (инфаркт миокарда, возвратная стенокардия). В связи с этим больные группы I были распределены на подгруппы: I-Н — неблагоприятный исход стентирования в отдаленном периоде после имплантации СБП (12 человек); I-Б — благоприятный исход стентирования (59 человек).

Пациенты не включались в исследование при наличии у них инфаркта миокарда с подъемом и без подъемов сегмента ST, гемодинамически значимого поражения (>50%) ствола левой КА, сопутствующих острых и обостренных хронических заболеваний других органов и систем, аутоиммунных болезней, инфекций, онкологии. Характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика пациентов

Показатели	Количество пациентов, n (%)		
	подгруппа I-Н	подгруппа I-Б	группа II
Мужчины (57 ± 5 лет)	8 (66,7)	39 (66,1)	21 (65,6)
Женщины (59 ± 3 лет)	4 (33,3)	20 (33,9)	11 (34,4)
Сахарный диабет 2 типа	12 (100)	59 (100)	32 (100)
Нестабильная стенокардия	12 (100)	59 (100)	32 (100)
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (33,3)	13 (39,4)	10 (31,3)
Артериальная гипертензия	12 (100)	59 (100)	31 (96,9)
Гиперхолестеринемия	8 (66,7)	36 (61,0)	21 (65,6)

Пациенты I-Н и I-Б подгрупп и группы II были сопоставимы по полу, возрасту, частоте инфарктов миокарда и стентированию коронарных артерий в анамнезе, наличию артериальной гипертензии ($p > 0,05$).

Диагноз НС устанавливали в соответствии с критериями, предложенными Европейской ассоциацией кардиологов в 2006 г. **Диагноз СД 2 типа** устанавливали после консультации врача-эндокринолога в соответствии с критериями, предложенными ВОЗ в 1999 г. и пересмотренными в 2006 г.

Селекционная многопротекторная *коронарография* (КАГ) проводилась трансфеморальным доступом по методике М. Judkins (1997) с помощью ангиографических установок «Innova 2000» и «Innova 3100» (General Electric, США). Предварительный анализ цифрового ангиографического изображения производили с помощью компьютерных программ AI 1000 и ADW 4.3 (США).

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и *виртуальная гистология* (ВГ) коронарных артерий проводились до и после имплантации стентов на внутрисосуди-

стом ультразвуковом аппарате VULCANO IN – VISION GOLD 3 с использованием программного пакета VIRTUAL HISTOLOGY.

Суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ) и определение депрессии сегмента ST проводилось по стандартной методике при помощи 3-канальных регистраторов, монитора и программного обеспечения фирмы «Oxford Medlog» (Великобритания). *Эхокардиографическое исследование сердца* (ЭХО-КГ) проводилось на аппарате GE Vivid 5 (General Electric, США) по стандартному протоколу в В-режиме и М-режиме из парасистолического и верхушечного доступа. *Велоэргометрическая проба* (ВЭП): пациентам предлагалось выполнение непрерывной ступенчато-возрастающей физической нагрузки. При оценке эффективности вмешательства учитывали появление во время исследования горизонтального или косонисходящего сегмента ST ≥ 1 мм или возникновения эпизода стенокардии. Изучение *вазомоторной функции эндотелия* проводилось на ультразвуковой станции GE Vivid Faive экспертного класса с использованием ультразвука высокого разрешения с применением 10 МГц линейного датчика.

Исходно всем пациентам, включенным в исследование, применяли лабораторные, инвазивные (КАГ, ВСУЗИ и ВГ) методы исследования. ВСУЗИ проводилось для оценки качества расправления стента, состояния соседних участков артерий. ВГ выполнялась с целью оценки морфологической структуры атеросклеротической бляшки.

Пациентам имплантировали стенты с медикаментозным покрытием сиролimus «Cypher» и «Cypher Select» фирмы «Cordis J&J» (США), а также стенты без покрытия S670, S7, Driver фирмы «Medtronic» (США), Tsunami фирмы «Terumo» (Япония). Все пациенты с момента поступления в клинику и на протяжении периода наблюдения принимали аспирин в дозе 75 мг/сут, аторвастатин (20 мг/сут), бисопролол (5 мг/сут) и периндоприл (8 мг/сут). На госпитальном этапе всем пациентам подкожно вводился энаксапарин (клексан) с индивидуальным подбором дозы до стабилизации состояния. Во время проведения стентирования все больные получали гепарин в дозировке 50–100 ЕД внутривенно. Клопидогрель (плавикс) больные начинали получать в дозе 75 мг за 2 суток до стентирования либо в дозе 300 мг за 6 часов перед процедурой, в течение 12 месяцев после имплантации стентов — в дозе 75 мг/сут.

В дальнейшем пациенты наблюдались амбулаторно в течение 12 месяцев с обязательным применением лабораторных, функциональных, инвазивных методов исследования через 1 и 6 месяцев. Через 12 месяцев в плановом порядке осуществлялась госпитализация всех пациентов

в кардиологическое отделение с применением лабораторных, функциональных методов исследования, КАГ, ВСУЗИ и ВГ. В случае дестабилизации больного (развитие инфаркта миокарда, возвратной стенокардии) больным проводились внеплановые КАГ, ВСУЗИ и ВГ.

Анализ эффективности результатов эндоваскулярных вмешательств включал ангиографические и клинические параметры. *Ангиографический результат* считался оптимальным, если: остаточный стеноз был менее 20 %; отсутствовала диссекция артерии; отсутствовал тромбоз или эмболия дистального русла коронарной артерии; не было перфорации артерии; рентгеноконтрастное вещество полностью вымывалось из дистального русла. Хорошим *клиническим эффектом* считалось: отсутствие кардиальных интра- и послеоперационных осложнений; субъективные признаки: уменьшение или исчезновение приступов стенокардии при прежних нагрузках; объективные признаки: уменьшение степени тяжести стенокардии минимум на один функциональный класс (по классификации Канадского кардиологического общества — ССС). В динамике проводилась оценка отдаленных ангиографических результатов и данных ВСУЗИ и ВГ. *Рестеноз* расценивался как повторное сужение в зоне стентирования более 50%. Поводом к экстренному динамическому проведению КАГ и ВСУЗИ являлось рецидивирование приступов стенокардии, наличие на ЭКГ признаков ишемии миокарда.

Анализ полученных данных производился с помощью стандартных методов математико-статистической обработки с использованием ПЭВМ. Для статистической обработки результатов применяли непараметрические критерии: для подтверждения гипотезы о наличии различий между двумя независимыми выборками использовали критерий Манна-Уитни (U — test), достоверность динамики показателей оценивали при помощи парного критерия Уилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости принималась равной 0,05, т. е. различия признавались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Полученные данные сгруппированы в таблицы и представлены в виде Me (LQ-UQ): медианы и квартильного размаха (LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль). Доверительный интервал (ДИ) рассчитывали с заданной вероятностью 95 %. При оценке экономической эффективности интервенционного лечения учитывалось следующее: определение денежных потоков с включением всех денежных поступлений и расходов в ходе его осуществления; изменение стоимости денег и экономической среды во времени.

Оценка ангиографических и клинических результатов применения стентов без покрытия и с покрытием сиролimus. При проведении КАГ исходно поражение одной КА выявлено у 10 пациентов подгруппы I-Н (83,3 %), у 47 больных подгруппы I-Б (79,7 %) и у 26 пациентов группы II (81,3%). Зарегистрированы случаи поражения двух и более КА: в подгруппе I-Н — 2 (16,7 %), в подгруппе I-Б — 12

(20,3 %), в группе II — 6 (18,7 %). По количеству пораженных КА исследуемые выборки больных не различались ($p > 0,05$). Также не выявлено статистически значимых межгрупповых различий по типу стенозирования и степени кровотока в КА до стентирования (таблицы 2, 3). В подгруппах I-Н, I-Б и группе II преобладали II степень кровотока в КА и тип стенозирования А.

Таблица 2 — Количество пациентов (%) с различным типом стенозирования коронарных артерий в группах исследования до проведения стентирования

Показатели		Подгруппа I-Н	Подгруппа I-Б	Группа II
Тип стеноза, %	A	56,7	58,4	57,8
	B	20,2	21,5	22,4
	C	23,1	20,2	19,8

Примечание. При сравнении подгрупп I-Н, I-Б и группы II $p > 0,05$

Таблица 3 — Распределение больных НС и СД 2 типа по степени кровотока в КА в соответствии с классификационной шкалой коронарного кровотока TIMI

Показатели		Количество пациентов, n (%)		
		Подгруппа I-Н	Подгруппа I-Б	Группа II
TIMI	до стентирования	I — 2 (16,7 %) II — 10 (83,3 %)	I — 9 (15,3 %) II — 50 (84,7 %)	I — 5 (15,6 %) II — 27 (84,4 %)
	после стентирования	III — 12 (100 %)	III — 59 (100 %)	III — 32 (100 %)
	в отдаленный период после стентирования	I — 3 (25,0 %) II — 9 (75,0 %)	III — 59 (100 %)*	III — 32 (100 %)*

* Достоверно по сравнению с подгруппой I-Н ($p < 0,05$)

До стентирования наблюдалось значительное варьирование показателей протяженности стеноза, диаметра КА и диаметра сосудов в области стеноза во всех группах исследования

(таблица 4). Об отсутствии межгрупповых различий по количественным показателям КАГ свидетельствует наличие значительного перекрытия ДИ подгрупп I-Н, I-Б и группы II.

Таблица 4 — Характеристика исходных ангиографических показателей, Me (ДИ)

Параметры	Подгруппа I-Н	Подгруппа I-Б	Группа II
Средняя протяженность стеноза, мм	20 (9,7–30,3)	19 (11,0–27,0)	19 (12,0–28,0)
Референтный диаметр (средний) КА, мм	2,9 (1,7–4,1)	3,2 (2,0–4,0)	3,3 (1,9–3,8)
Средний диаметр сосудов в области стеноза, мм	0,28 (0,20–1,56)	0,31 (0,26–1,35)	0,35 (0,24–1,41)
Степень стенозирования до процедуры, %	95,3 (90,5–97,3)	96,2 (92,4–97,4)	97,4 (95,3–99,2)

При анализе экзогенной плотности атеросклеротических бляшек выявлено, что у больных НС и СД преобладали гетерогенные (неоднородные) стенозирующие субстраты (таблица 5). Наиболее часто встречалось сочетание фиброз-

но-кальцинозной и «мягких» бляшек. Среди бляшек, имеющих гомогенную структуру, доминировали «мягкие» атеросклеротические бляшки. Достоверных различий групп исследования по данным ВСУЗИ и ВГ не наблюдалось.

Таблица 5 — Распределение пациентов по характеристикам экзогенной плотности стенозирующего субстрата по данным ВСУЗИ и ВГ, n (%)

Параметры	Подгруппа I-Н	Подгруппа I-Б	Группа II
M («мягкая» бляшка)	2 (16,7)	20 (33,9)	8 (25)
F (фиброзная бляшка)	1 (8,3)	2 (3,4)	2 (6,3)
K (кальцинозная бляшка)	1 (8,3)	1 (1,7)	1 (3,1)
Всего гомогенные	4 (33,3)	23 (38,9)	11 (34,4)
Всего гетерогенные	8 (66,7)	36 (61,0)	21 (65,6)

Среднее количество имплантированных стентов на одного больного составило: в подгруппе I-Н — 1,26 (ДИ 1–3); в подгруппе I-Б — 1,33 (ДИ 1–3); в группе II — 1,31 (ДИ 1–4). Таким образом, до стентирования пациенты подгрупп I-Н и I-Б и группы II были сопоставимы по данным КАГ, ВСУЗИ, ВГ коронарных артерий и по среднему количеству имплантируемых стентов ($p > 0,05$).

Адекватный дистальный кровоток был достигнут в 100 % случаев при проведении стентирования (таблица 3). Непосредственно при проведении эндоваскулярного лечения и на госпитальном этапе после него у пациентов, включенных в исследование, серьезных сердечно-сосудистых осложнений (летальный исход, ИМ, ОНМК, необходимость проведения коронарного шунтирования, повторной реваскуляризации) не отмечено. Оценка динамики результатов КАГ в отдаленном периоде показала, что после имплантации СМП за период 6–12 месяцев адекватный дистальный кровоток (ТМТ III) сохранялся в 100 % случаев. У 26,7 % пациентов, которым имплантировали СБП, после 6 месяцев развился рестеноз с нарушением коронарного кровотока (ТМТ I, II), клиническими проявлениями которого явились прогрессирование стенокардии (9 случаев) и развитие ИМ (3 случая). Все пациенты подгруппы I-Н подверглись повторной реваскуляризации миокарда. Летальных исходов не зарегистрировано.

Сравнительная оценка эффективности проведения стентирования по данным клинико-функциональных исследований. Во всех группах через 1 месяц показатели максимальной мощности нагрузки (ММН) и времени выполнения теста (ВВТ) повышались, что свидетельствует об увеличении толерантности к физической нагрузке в результате восстановления коронарного кровотока. В 6 и 12 месяцев динамика показателей ММН и ВВТ различалась в зависимости от эффекта стентирования. У пациентов подгруппы I-Н через 6 месяцев ММН снижалась с 117,5 (112,5–120,0) Вт до 100,0 (95,0–111,0) Вт ($p = 0,008$) с последующей тенденцией к увеличению в 12 месяцев до 110,0 (95,0–127,5) Вт ($p = 0,077$). При отсутствии дестабилизации состояния больных не выявлено снижения ММН за весь период наблюдения. В подгруппе I-Б данный показатель в 12 месяцев составил 125,0 (110,0–130,0) Вт, что на 25 % выше, чем при исходном обследовании ($p = 0,040$). Аналогичная динамика показателя ММН наблюдалась в группе II. ВВТ в подгруппе I-Н не изменялось и варьировалось за весь период наблюдения от 12,0 до 12,5 мин. Положительная динамика показателя ВВТ отмечалась в подгруппе I-Б и группе II: значения Me в 12 месяцев возросли по сравнению с исходными

данными на 15,4 % в подгруппе I-Б ($p = 0,010$) и на 16,0 % в группе II ($p = 0,040$). Через 6 и 12 месяцев после стентирования ММН и ВВТ у пациентов подгруппы I-Б и группы II были значительно выше, чем у больных подгруппы I-Н ($p < 0,001$).

По результатам СМ ЭКГ выявлены однонаправленные изменения длительности (ДЭИ) и количества эпизодов ишемии (КЭИ) на всех этапах обследования. При поступлении в стационар КЭИ составило: в подгруппе I-Н — 5,0 (3,5–5,5), в подгруппе I-Б — 4,0 (3,0–5,0), в группе II — 5,0 (3,0–6,0). К моменту выписки показатели СМ ЭКГ снижались у всех пациентов независимо от типа имплантированного стента: в подгруппе I-Н КЭИ уменьшилось на 20 % ($p = 0,048$), в подгруппе I-Б — на 25 % ($p = 0,050$), в группе II — на 27 % ($p < 0,001$). На амбулаторном этапе у больных подгруппы I-Б и группы II КЭИ и ДЭИ снижались с достижением нулевых значений в 12 месяцев у большинства больных, в подгруппе I-Н положительная динамика была слабо выражена: отмечена лишь тенденция к уменьшению КЭИ и ДЭИ. По показателям СМ ЭКГ в 6 и 12 месяцев подгруппа I-Н достоверно отличалась от подгруппы I-Б ($p < 0,01$) и группы II ($p < 0,001$).

По данным ЭхоКГ в подгруппе I-Н отмечены наиболее низкие значения ФВ ЛЖ: Ме данного показателя до стентирования была меньше, чем в подгруппе I-Б и группе II на 19,3 и 18,6 % соответственно ($p < 0,001$). Пациенты подгруппы I-Б и группы II по исходным значениям не различались ($p = 0,772$). На госпитальном этапе у всех больных улучшалась сократительная способность миокарда: в подгруппе I-Н ФВ ЛЖ возрастала до 51,0 (45,5–57,0 %) ($p = 0,012$), в подгруппе I-Б — до 64,0 (60,0–68,0 %) ($p < 0,001$), в группе II до 67,0 (64,5–69,0 %) ($p < 0,001$). В подгруппе I-Н в течение 1–12 месяцев ФВ ЛЖ снижалась до исходных значений; в подгруппе I-Б и группе II — максимальное увеличение ФВ ЛЖ, отмеченное перед выпиской, сохранялось в течение 12 месяцев.

До имплантации стентов ЭЗВД у больных НС и СД 2 типа была снижена: Ме прироста диаметра плечевой артерии составила 6,3 (5,73–7,9 %) в подгруппе I-Н, 7,8 (6,5–8,8 %) в подгруппе I-Б и 7,7 (6,6–9,8 %) в группе II. При этом пациенты, вышедшие на повторное эндоваскулярное лечение, достоверно отличались от больных с благоприятным исходом после имплантации стентов ($p < 0,05$). Перед выпиской у всех пациентов ЭЗВД значительно возросла, что свидетельствует об улучшении функционального состояния эндотелия после стентирования. Так, ЭЗВД в подгруппе I-Н возросла в 2,43 раза ($p = 0,012$), в подгруппе I-Б — в 2,26 раза ($p < 0,001$) и в группе II — в 2,18 раза ($p < 0,001$). Различия между группами в данный пе-

риод наблюдения отсутствовали. В последующие сроки исследования направленность и степень выраженности изменения ЭЗВД зависела от клинического исхода стентирования. В подгруппе I-N наблюдалось снижение значений ЭЗВД через 1 месяц (в 1,96 раза по сравнению с данными перед выпиской, $p = 0,018$), в дальнейшем (в 6 и 12 месяцев) данный показатель не претерпевал статистически значимых изменений. В подгруппе I-B и группе II на амбулаторном этапе обследования отмечалась тенденция к увеличению показателя ЭЗВД. В 1, 6 и 12 месяцев выборки больных с благоприятным исходом достоверно отличались от подгруппы I-N ($p < 0,001$).

С целью отбора информативных показателей, наилучшим образом предсказывающих исход заболевания после имплантации стентов без покрытия больным НС и СД 2 типа, применяли пошаговый дискриминантный анализ с использованием F-критерия Фишера. До интервенционного вмешательства информация о каждом пациенте включала 31 показатель. Из всех критериев только 6 вносят весомый вклад в прогнозирование исхода стентирования в отдаленном периоде (до 12 месяцев). С использованием статистически значимых информативных показателей были разработаны линейные классификационные функции (ЛКФ). О прогностической значимости предложенных ЛКФ для оценки исходов стентирования КА у больных НС и СД свидетельствуют следующие показатели точности диагностики: чувствительность — 93,7 %, специфичность — 95,8 %, безошибочность (диагностическая эффективность) — 95,0 %.

На основании выработанных ЛКФ разработан алгоритм выбора стента для больных НС и СД 2 типа, включающий определенную последовательность действий: 1) верификация диагноза НС и СД 2 типа, заполнение электронной истории больного; 2) забор крови и определение содержания СРБ и ИЛ-6 в сыворотке, САТр, а также других лабораторных показателей в соответствии с протоколом ведения больных ОКС; 3) выполнение ЭКГ, ЭхоКГ и пробы с РГ; 4) проведение КАГ для уточнения объема поражения КА и выбора дальнейшей тактики лечения (медикаментозное, хирургическое или интервенционное); 5) в случае необходимости проведения стентирования показатели протяженности стенозирования КА, ФВ ЛЖ, ЭЗВД, САТр, концентрации СРБ и ИЛ-6 вносятся в электронную таблицу; 6) с использованием встроенных математических функций на ПК рассчитываются ЛКФ-1 и ЛКФ-2; 7) по максимальному значению ЛКФ прогнозируется отдаленный исход стентирования; 8) если ЛКФ-1 > ЛКФ-2, показана имплантация обычного стента; если ЛКФ-1 < ЛКФ-2, предпочтительна имплантация стентов с медикаментозным покрытием.

При расчете сравнительной экономической эффективности стентирования с применением разработанного алгоритма выявлено, что годовой экономический эффект равен 790,9 млн. руб. с учетом лечения 1000 больных. С учетом дисконтирования разновременных затрат суммарный экономический эффект от применения разработанного алгоритма выбора стента составит 7193,6 млн. руб. за расчетный период (семь лет).

Выводы

1. Эффективность реваскуляризации миокарда (отсутствие рестенозов в течение 12 месяцев) у больных нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа после имплантации стентов с медикаментозным покрытием (сиролимус) составила 100 %, что подтверждалось отсутствием повторной реваскуляризации и прогрессирования коронарных событий. При использовании стентов без медикаментозного покрытия рестенозирование через 6 месяцев с исходом в инфаркт миокарда развивалось у 6,7 % больных, в возвратную стенокардию — у 20 % пациентов.

2. Изменение функциональных показателей (ВЭП, СМ ЭКГ, Эхо КГ и пробы с РГ) у больных с НС и СД 2-го типа не зависит от типа имплантируемого стента. У всех больных НС и СД 2-го типа перед выпиской из стационара после стентирования значительно возрастает ЭЗВД, ФВ ЛЖ, снижаются количество и длительность эпизодов ишемии; через 1 месяц увеличиваются показатели максимальной мощности нагрузки и времени выполнения теста. Положительная динамика в течение 12 месяцев сохраняется у пациентов со стабильным течением заболевания: количество и длительность эпизодов ишемии снижаются до нулевых значений, увеличивается переносимость физической нагрузки.

3. Прогностически значимыми показателями развития острых коронарных событий в отдаленном периоде (до 12 месяцев) после имплантации стента больному НС и сопутствующим СД 2 типа являются: протяженность поражения КА по данным КАГ, ФВ миокарда ЛЖ по данным ЭХО-КГ, ЭЗВД по данным пробы с РГ до интервенционного вмешательства. На основе выявленных критериев риска развития острых коронарных событий после стентирования разработан алгоритм выбора стента у больных НС и СД 2 типа. Диагностическая эффективность алгоритма составляет 95 %.

Экономическая эффективность стентирования с использованием разработанного алгоритма, основанная на показателях затрат на лечение, экономии средств по социальным пособиям, затрат по больничным листам и недополучению прибыли на одного больного, составляет 790,9 млн. руб. с учетом лечения 1000 больных в год.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Батыралиев, Т. А. Обзор клинических исследований по ишемической болезни сердца и ее инвазивному лечению / Т. А. Батыралиев, И. В. Першуков // Кардиология. — 2002. — № 5. — С. 68–70.
2. Непосредственные и отдаленные результаты стентирования ствола левой коронарной артерии у больных ишемической болезнью сердца / Л. А. Бокерия [и др.] // Кардиология. — 2006. — № 3. — С. 4–12.
3. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. — М.: Медиа Сфера, 2001. — 392 с.
4. Захарова, О. В. Эндovasкулярные методы лечения больных ИБС с рестенозом после первичной баллонной ангиопластики / О. В. Захарова, А. В. Араблинский, Д. Г. Иоселиани // Клиническая медицина. — 2004. — № 10. — С. 22–26.
5. Козлов, С. Г. Эндovasкулярная реваскуляризация миокарда у больных сахарным диабетом / С. Г. Козлов, К. Н. Петрова // Кардиология. — 2006. — № 9. — С. 57–66.
6. Коломбо, А. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование — основные принципы и клиническое применение / А. Коломбо, Г. Станкович, Л. Финчи // Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца / НИЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; редкол.: Л. А. Бокерия [и др.]. — М., 2002. — С. 96–119.
7. Лечение коронарного атеросклероза: влияние массового применения стентов на ближайшие и отдаленные результаты коронарной ангиопластики / А. М. Бубунашвили [и др.] // Кардиология. — 2004. — № 5. — С. 23–29.
8. Постоялко, А. С. Эффективность применения стентов с лекарственным покрытием у больных ишемической болезнью сердца / А. С. Постоялко // Здоровоохранение. — 2004. — № 11. — С. 46–50.
9. Colombo, A. Complications / A Colombo, J. Tobis // Techniques in coronary artery stenting / A. Colombo, J. Tobis. — Martin Dunitz, 2000. — P. 259–284.
10. Colombo, A. Complications in coronary artery stenting / A. Colombo, J. Tobis. — Martin Dunitz, 2000. — P. 259–284.
11. Colombo, A. Evolution in our approach to stenting / A Colombo, J. Tobis // Techniques in coronary artery stenting / A. Colombo, J. Tobis. — Martin Dunitz, 2000. — P. 111–127.
12. De Feyter, P. J. Anti-restenosis Trials / P. J. De Feyter, J. Vos, B. J. Rensing // Curr Interv Cardiol Rep. — 2000. — Vol. 2. — P. 326–331.
13. Diabetes and cardiovascular disease writing group VI: revascularization in diabetic patients / S. C. Smith [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 165–169.
14. Long-term follow-up of incomplete stent apposition in patients who received sirolimus-eluting stent for de novo coronary lesions / M. Degerterkin [et al.] // Circulation. — 2003. — Vol. 108, № 22. — P. 2747.

Поступила 01.07.2009

УДК 618.19-006-091.8-071-037

**АНАЛИЗ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
ПРИ РАЗВИТИИ РАННИХ РЕЦИДИВОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНО-
ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Э. А. Надыров

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

Изучены основные клинико-диагностические показатели при различных исходах рака молочной железы. Показано, что раннее прогрессирование заболевания (до 3-х лет) определяется размерами опухоли, метастатическим поражением лимфатических узлов, высокой гистологической степенью злокачественности, возрастом на момент заболевания, а также комбинацией рецепторов половых гормонов.

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

**ANALYSIS OF CLINICAL-MORPHOLOGICAL INDICATORS AT DEVELOPMENT
OF EARLY RELAPSES IN PATIENTS WITH INITIALLY OPERABLE BREAST CANCER**

E. A. Nadyrov

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

We studied the major clinical-diagnostic indicators with different clinical outcomes of breast cancer. We show that early disease progression (up to 3 years) is defined by tumor size, lymph nodes metastases, high histological degree of malignancy, age at the moment of disease, as well as the combination of sex hormone receptors.

Key words: breast cancer, disease progression, clinical and diagnostic markers.

Введение

Локальный рецидив рака молочной железы (РМЖ) — опухоль, появляющаяся после радикального хирургического вмешательства (мастэктомии или органосохраняющего лечения), состоящая из одиночного или множественного узла, аналогичная по гистологическому строению первичной опухоли на поверхности грудной клетки, соответствующей стороне поражения. Локальные рецидивы РМЖ в 75 %

случаев возникают в первые 5 лет после перенесенной операции и могут быть первым признаком прогрессирования заболевания [1].

Факторами, способствующими развитию рецидива, могут быть многие клинико-морфологические параметры: возраст больных, объем хирургического вмешательства, применение послеоперационной лучевой терапии [2, 3, 4], размер опухоли [5, 6], поражение подмышечных лимфатических узлов [7, 8]. Важным в

прогностическом плане является распространение клеток рака за пределы основного опухолевого узла. Такое распространение возможно по прилежащим протокам и долькам (внутрипротоковый компонент), а также по кровеносным и лимфатическим сосудам (лимфоваскулярная инвазия или раковая эмболия) [9].

Прогностическая и предсказательная роль рецепторного статуса опухоли также достаточно известна. Гормонально-зависимые опухоли молочной железы, содержащие рецепторы эстрогенов (ER+) или прогестерона (PR+), имеют более благоприятное течение. При этом пациенты с отсутствием экспрессии (ER-) имеют риск смерти от прогрессирования, который достигает максимума через 3 года [10, 11, 12].

Целью работы явилось изучение роли клинико-морфологических параметров опухоли в возникновении ранних рецидивов (до 3-х лет) как первого признака прогрессирования болезни.

Материал и метод исследования

Для исследований была определена выборка из 283 пациенток 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 64 пациентки, вторую — 219. Все больные подвергались комплексному клинико-лабораторному обследованию. Для гистологического исследования срезы с парафиновых блоков окрашивались гематоксилином и эозином по традиционной методике. Определение рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) в ткани опухоли проводилось иммуногистохимически.

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, корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Спирмана.

Результаты исследования

Возраст пациенток, вошедших в исследование, был практически одинаков и составил в группе с прогрессией заболевания $47,23 \pm 11,0$, без прогрессии — $45,61 \pm 6,75$ лет. В группе с рецидивом заболевания в возрастном интервале до 30 лет имелись 2 случая заболевания (3,12 %), в то же время в группе сравнения случаев заболевания в данном возрастном интервале выявлено не было. В возрастном интервале от 30–40 лет в группе с неблагоприятным течением заболевания выявлено 13 случаев РМЖ (20,31 %), в группе сравнения — 48 (21,92 %). В группе пациентов в возрасте от 40 до 50 лет при прогрессии заболевания был определен 31 случай (48,43 %), без таковой — 135 (61,64 %). В возрастном интервале 50–60 лет у пациентов с прогрессией заболевания определялось 11 случаев (17,19 %), без прогрессии — 27 (12,33 %). В старшей возрастной группе (60 лет и более) прогрессия заболевания наблюдалась в 7 случаях (10,94 %), в то же время в группе сравнения — в 9 случаях (4,11 %). Сравнительный анализ частот встречаемости возрастных интервалов показал статистически значимое ($\chi^2 = 15,89$; $p < 0,001$) преобладание пациенток моложе 50 лет в группе с прогрессией заболевания. Данные частот встречаемости по возрасту, размеру опухоли (T), гистологическому типу и степени злокачественности (G) представлены в таблице 1.

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

Показатель		Прогрессия (n = 64)		Без прогрессии (n = 219)		p
		абс.	%	абс.	%	
Возраст	< 50 лет	45	70,31	92	42,01	< 0,001
	> 51 лет	19	29,69	127	57,99	
Размер опухоли (T)	< 2 см	10	15,62	98	44,75	< 0,001
	> 2 см	54	74,48	121	55,25	
Степень злокачественности(G)	1,2	10	18,75	72	32,88	< 0,001
	3	52	81,25	147	67,12	
Гистологический тип	Протоковый	61	95,31	191	87,21	0,017
	Дольковый	1	1,56	25	11,41	

Как видно из таблицы 1, размер опухоли более 2 см с высокой степенью статистической значимости являлся преобладающим при про-

грессии заболевания ($\chi^2 = 17,80$; $p < 0,001$). Следует отметить, что в данной группе больных каких-либо корреляций данного показате-

ля с другими клинико-диагностическими параметрами выявлено не было. В то же время в группе сравнения прослеживались значимые прямые связи с наличием региональных метастазов ($r = 0,168$; $p = 0,012$), количеством пораженных лимфатических узлов ($r = 0,168$; $p = 0,006$), непрямого характера — с и наличием экспрессии PR ($r = -0,137$; $p = 0,041$).

В группе пациенток без прогрессии заболевания низкая степень злокачественности (G1 и 2) определялась почти в 2 раза реже в сравнении с G 3, при этом в группе сравнения данный показатель имел обратную зависимость. Сравнительный анализ частотного распределения признака определил высокую прогностическую значимость данного показателя в качестве фактора неблагоприятного прогноза ($\chi^2 = 5,64$; $p = 0,001$).

Корреляционный анализ показал, что в группе пациенток с неблагоприятным течением заболевания возрастание параметра G имеет значимые связи обратного характера со следующими клинико-диагностическими параметрами: гистологическим типом опухоли, что характеризует преобладание протокового варианта рака ($r = -0,336$; $p = 0,007$), характером роста ($r = -0,272$; $p = 0,031$), прямыми — с количеством эмболов в сосудах опухолевой ткани ($r = 0,336$; $p = 0,007$). В группе сравнения определялось большее количество корреляционных связей: прямые — с гистологическим типом опухоли ($r = 0,448$; $p < 0,001$), наличием региональных метастазов ($r = 0,149$; $p = 0,028$) и количеством пораженных лимфатических узлов ($r = 0,135$; $p = 0,029$), обратного характера — с наличием экспрессии к ER и PR ($r = -0,203$; $p = 0,003$, $r = -0,229$; $p = 0,001$ соответственно).

Преобладающим гистологическим типом опухоли в группах наблюдения явился потоко-

вый рак, который определялся при прогрессии заболевания в 95,31 %, без таковой — в 87,21 %, при сравнении частот встречаемости определена прогностическая значимость данного параметра ($\chi^2 = 5,64$; $p < 0,017$). Следует отметить, что для сравнительного анализа не использовались данные о других гистологических типах опухолей РМЖ, т. к. медуллярный и слизистые раки определялись в нашем исследовании в небольшом количестве.

В таблице 2 представлены особенности регионарного метастазирования при различном клиническом течении РМЖ. У пациенток с прогрессией заболевания наличие регионарных метастазов (N1) являлись преобладающими и определялись в 86,7 % случаев заболевания, в то же время без таковой — 46,48 % ($\chi^2 = 21,87$; $p = 0,001$).

При корреляционном анализе установлено, что наличие N1 в группе с прогрессией заболевания имело прямую зависимость с количеством пораженных лимфатических узлов ($r = 0,605$; $p < 0,001$). При этом увеличение количества лимфатических узлов имело прямую зависимость с числом опухолевых эмболов в ткани опухоли ($r = 0,254$; $p = 0,015$). В группе пациентов без прогрессии заболевания отсутствовала зависимость N1 с количеством пораженных лимфатических узлов и числом опухолевых эмболов, однако сохранялась зависимость N1 с количеством пораженных лимфатических узлов ($r = 0,862$; $p < 0,001$). Кроме того, определялись дополнительные прямые корреляционные связи: N1 с T ($r = 0,160$; $p = 0,014$) и N1 с G ($r = 0,149$; $p = 0,028$), аналогичные зависимости были определены между количеством пораженных лимфатических узлов и T ($r = 0,168$; $p = 0,006$), а также G ($r = 0,135$; $p = 0,029$).

Таблица 2 — Регионарное метастазирование при различном клиническом течении РМЖ (χ^2)

Показатель	Прогрессия заболевания (n = 64)		Без прогрессии (n = 219)		p
	абс.	%	абс.	%	
N0	13	20,32	117	53,42	0,001
N1	51	79,68	102	46,58	

Таблица 3 — Эмболия кровеносных и лимфатических сосудов клетками опухоли при различном клиническом течении РМЖ (χ^2)

Эмболы	Прогрессия заболевания (n = 64)		Без прогрессии (n = 219)		p
	абс.	%	абс.	%	
Отсутствуют	0	0	25	11,42	<0,001
Единичные	3	4,69	191	87,22	<0,001
Умеренное количество	13	20,31	1	0,45	<0,001
Большое количество	48	75,00	2	0,91	<0,001

Умеренное и большое количество опухолевых эмболов являлось преобладающим параметром при прогрессии заболевания (20,31 и

75,0 % соответственно), обратная закономерность определялась при безрецидивном течении заболевания ($\chi^2 = 430,04$ и $\chi^2 = 422,15$; $p <$

0,001). Увеличение данного параметра при прогрессии заболевания характеризовалась наличием прямых связей с количеством пораженных

лимфатических узлов и G, как уже было указано выше. Экспрессия иммуногистохимических маркеров показана в таблице 4.

Таблица 4 — Экспрессия ER и PR, характеризующая особенности исходов РМЖ (χ^2)

Показатель		Прогрессия (n = 64)	Без прогрессии (n = 219)	p
ER	–	14 (21,87 %)	27 (12,33 %)	0,056
	+	50 (78,13 %)	192 (87,77 %)	
PR	–	19 (29,69 %)	44 (20,01 %)	0,104
	+	45 (70,31 %)	175 (79,91 %)	
ER/PR	+/+	36 (56,25 %)	164 (74,88 %)	< 0,001
	-/-	13 (20,31 %)	16 (7,3 %)	
ER/PR	-/+	5 (7,81 %)	11 (5,02,0 %)	0,056
	+/-	4 (6,25 %)	0 (0,0 %)	

Анализ показателей экспрессии ER и PR показал отсутствие статистически значимой разницы в группах больных с ранней прогрессией заболевания и без таковой ($\chi^2 = 3,64$; $p = 0,056$ и $\chi^2 = 2,64$; $p = 0,104$ соответственно). Особый интерес представляло изучение вариантов экспрессии половых гормонов. Как видно из таблицы 4, неблагоприятное течение заболевания характеризовалось сочетанием ER/PR -/- ($\chi^2 = 10,84$; $p < 0,001$), при этом комбинация ER/PR +/- для неблагоприятного прогноза была значима только на уровне тенденций ($\chi^2 = 3,65$; $p = 0,056$).

При корреляционном анализе в группе пациентов с прогрессией заболевания определялась прямая корреляционная связь между экспрессией ER и PR ($p < 0,001$). В группе без прогрессии заболевания аналогичной зависимости определено не было, в то же время наличие экспрессии ER обратно коррелировало с высокой степенью значимости ($p < 0,001$) с G ($p = 0,002$) и T ($p = 0,041$).

Заключение

Проведенное исследование показало, что независимыми факторами раннего рецидива рака молочной железы являются: размеры опухоли, метастатическое поражение лимфатических узлов, высокая гистологическая степень злокачественности, гистологический тип опухоли, возраст пациентов моложе 50 лет. Среди иммуногистохимических показателей в качестве маркера неблагоприятного прогноза значение имеет сочетание ER/PR -/-, а также с высокой долей вероятности – ER/PR +/- . Характер корреляционных связей между клинико-морфологическим и иммуногистохимическими показателями имеет определенные закономерности, которые отражают особенности течения процесса канцерогенеза и потенциальную способность опухолевой ткани к прогрессированию заболевания. Прогрессирование заболевания характеризуется значительным уменьшением количества корреляционных связей между клинико-

морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками опухолевой ткани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials / M. Clarke [et al.] // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366, № 9503. — P. 2087–2106.
2. 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.
3. 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.
4. Patterns of Locoregional Failure in Patients With Operable Breast Cancer Treated by Mastectomy and Adjuvant Chemotherapy With or Without Tamoxifen and Without Radiotherapy: Results From Five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Randomized Clinical Trials / A. Taghian [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 4247–4254.
5. Летагин, В. П. Органосохраняющие операции в комплексном лечении больных раком молочной железы / В. П. Летагин, Н. Н. Волченко // *Рос. онкол. журн.* — 2001. — № 4. — С. 4–6.
6. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The M. D. Anderson cancer center experience / A. M. Chen [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 2303–2312.
7. 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.
8. 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.
9. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII / A. Wallgren [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21, № 7. — P. 1205–1213.
10. 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.
11. 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.
12. Божок, А. А. Прогностические и предсказующие факторы при раке молочной железы / А. А. Божок. // *Матер. IV ежегодной конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы».* — М., 2007. — С. 26.

Поступила 01.07.2009

УДК 615.37:616.233-002-08

**ДИНАМИКА ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ****Е. А. Каразей, Е. И. Давидовская****Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск**

Изучалась динамика уровней провоспалительных цитокинов интерлейкина-8 (ИЛ-8) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в сыворотке крови и бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ), показатели цитограммы БАЛЖ, функция внешнего дыхания (ФВД), эндоскопическая картина у 60 больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) при различных вариантах противовоспалительной терапии. Терапия кларитромицином приводила к достоверному снижению количества нейтрофилов в БАЛЖ, уровней цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови и БАЛЖ. Полученные результаты свидетельствуют, что показатели цитограммы и уровни цитокинов в БАЛЖ могут быть использованы в качестве контроля эффективности лечения. Кларитромицин имеет более высокий потенциал для уменьшения активности воспалительного процесса в легких при обострениях ХОБЛ.

Ключевые слова: обострение ХОБЛ, ИЛ-8, ФНО- α , кларитромицин.

**THE DYNAMICS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES
IN DIFFERENT VARIANTS OF ANTIBACTERIAL THERAPY
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATIONS****E. A. Karazei, E. I. Davidovskaya****Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk**

The dynamics (before and after treatment) of proinflammatory cytokines (interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor- α (TNF- α)) levels in serum and in bronchoalveolar fluid (BALF), of indices of BALF cytograms, of indices of respiratory function (RF), of bronchoscopic data in different variants of antiinflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (COPD) was studied in 60 patients. Statistically significant decline in percentages of neutrophils and in IL-8 and TNF- α — levels in serum and in BALF was revealed. It was considered, that the Indices of BALF cytograms and cytokine levels in BALF can be used in treatment efficacy monitoring. Clarithromycin is more effective in the reduction of activity of inflammatory process in COPD exacerbations.

Key words: COPD exacerbations, IL-8, TNF- α , Clarithromycin.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает одно из основных мест среди всех причин смерти в промышленно развитых странах мира. Сегодня ХОБЛ в Республике Беларусь, по мнению ряда ученых, является фактором, значительно усугубляющим демографическую ситуацию в стране. В Республике Беларусь зарегистрировано более 120 тыс. больных ХОБЛ (1547,5 на 100 тыс. населения, 2007). Смертность от ХОБЛ составляет 36,3 случая на 100 тысяч жителей, эта патология занимает первое место среди всех причин смерти от болезней органов дыхания [1].

Обострения ХОБЛ становятся частой причиной болезненности и летальности. Больничная летальность пациентов, поступивших в стационар по поводу обострения ХОБЛ, составляет около 10 %; отдаленные результаты лечения являются, как правило, неблагоприятными. В течение года после госпитализации летальность достигает 40 % среди больных, нуждающихся в вентиляционном пособии, а в последующий трехлетний промежуток она

повышается до 49 % и более. Частые обострения ХОБЛ приводят к более быстрому прогрессированию заболевания, ухудшению прогноза [2].

На современном этапе развития медицинских знаний и технологий не существует препаратов или методов лечения, способных предотвратить прогрессирование ХОБЛ. Это объясняет рост числа исследований по данной проблеме, большинство из которых направлено на изучение механизмов развития заболевания.

Известно, что провоспалительные цитокины — интерлейкин-8 (ИЛ-8) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) играют ключевую роль в формировании и поддержании «порочного круга воспаления» при ХОБЛ. ФНО- α активирует фактор транскрипции NF- κ B, который, в свою очередь, приводит к активации гена ИЛ-8 в эпителиальных клетках и макрофагах. ИЛ-8, продуцируемый при ХОБЛ рядом клеток дыхательных путей, является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов, а ФНО- α усугубляет воспалительный процесс [3, 4].

Исследование содержания провоспалительных цитокинов в биологических жидкостях при ХОБЛ как в стабильном течении заболевания, так и при обострении может способствовать изучению их роли в прогрессировании заболевания. Уровни провоспалительных цитокинов могут рассматриваться в качестве биомаркеров для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей при ХОБЛ и эффективности проводимой противовоспалительной терапии [4].

Лечение всех обострений ХОБЛ включает усиление бронхолитической терапии, присоединение, по показаниям, системных глюкокортикостероидов и контролируемой кислородотерапии. Подавляющее большинство больных ХОБЛ в период обострения нуждаются также в антибактериальной терапии, и выбор антибиотика при этом имеет немаловажное значение. Антибактериальный препарат должен эффективно влиять на наиболее частых возбудителей, проникать в ткани респираторной системы, обладать хорошей переносимостью и одновременно выгодно сочетать стоимость с эффективностью [5]. Чаще всего в этих целях используют β -лактамы, фторхинолоны и так называемые «новые» макролиды — азитромицин и кларитромицин [6]. Причем последние привлекают все большее внимание ученых как в связи с их антибактериальными, так и с неантибактериальными свойствами. Наиболее изученными из неантибактериальных эффектов являются противовоспалительный (подавление секреции провоспалительных цитокинов), иммуномодулирующий (влияние на нейтрофилы: ослабление интенсивности оксидативного стресса, торможение хемотаксиса и адгезии, усиление апоптоза, торможение дегрануляции; подавление эозинофильного воспаления; повышение эффективности фагоцитоза), мукоактивный (усиление мукоцилиарного клиренса, подавление гиперсекреции слизи бокаловидными клетками), антихолинэргический (снижение бронхиальной гиперреактивности, торможение продукции эндотелина-1) и стероидосберегающий [7, 8].

В последние годы изучение неантибактериальных эффектов макролидов с целью определения их роли в возможной модификации активности воспалительного процесса при обострении ХОБЛ привлекает все большее внимание. Именно сочетанием антибактериальных и неантибактериальных свойств, как считает ряд исследователей, обусловлена эффективность макролидов у большинства больных ХОБЛ [5].

Вместе с тем в изученной нами литературе не выявлены работы, дающие комплексную оценку степени тяжести и прогрессирования заболевания путем сравнения клинических показателей состояния пациента с показателями

функции внешнего дыхания (ФВД), эндоскопической картиной, биомаркерами воспаления. Не изучалась динамика этих показателей на фоне проводимой противовоспалительной терапии.

Цель исследования

Изучить динамику до и после лечения уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-8 и ФНО- α) в сыворотке крови и бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ), показателей цитогаммы БАЛЖ, ФВД, эндоскопической картины у больных с обострением ХОБЛ при различных вариантах противовоспалительной терапии.

Материал и метод

Работа проводилась на базе отделений пульмонологии и эндоскопии УЗ «Минская областная клиническая больница». Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α определяли в иммунологической группе ЦНИЛ БелМАПО. Для исследования были сформированы две однородные по возрасту, полу и нозологическим формам группы. Они включали пациентов со средне-тяжелым обострением ХОБЛ в возрасте от 37 до 72 лет. Обострение ХОБЛ у всех больных носило инфекционный характер, присутствовали все три критерия Anthoninsen: усугубление одышки, объема и гнойности мокроты, что подтверждалось клинически и требовало назначения антибактериальной терапии [9]. Всего наблюдалось 60 больных. Диагноз ставили на основании общеклинических данных, функциональных и лабораторных методов обследования согласно рекомендациям, изложенным в «Инструкции о порядке диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (утверждена постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 21 апреля 2006 г., № 28).

I группа наблюдения: 31 больной ХОБЛ в фазе обострения — 29 мужчин и 2 женщины. Средний возраст составил $55,03 \pm 1,53$ года. У 4 пациентов отмечалось крайне-тяжелое течение ХОБЛ, тяжелой ХОБЛ страдали 14 человек, у 12 больных заболевание характеризовалось средне-тяжелым течением и у 1 пациента отмечалась легкая степень тяжести ХОБЛ. В составе комплексной терапии всех больных был антибиотик группы фторхинолонов: ципрофлоксацин в таблетках по 250 мг 2 раза в день в течение 7 дней.

II группа наблюдения: 29 больных ХОБЛ в фазе обострения — 25 мужчин и 4 женщины. Средний возраст составил $55,6 \pm 1,35$ года. У 2 пациентов течение ХОБЛ было крайне-тяжелым, тяжелой ХОБЛ страдали 17 человек, у 9 больных заболевание характеризовалось средне-тяжелым течением и у 1 пациента отмечалась легкая степень тяжести ХОБЛ. В составе комплексной терапии всех больных был антибиотик группы макролидов: кларитромицин в таблетках по 250 мг 2 раза в день в течение 7 дней.

В комплексную терапию больных в обеих группах наблюдения включались также холинолитические препараты, β_2 -агонисты короткого действия, ингаляционные глюкокортикостероиды, муколитики, отхаркивающие средства, метилксантины, системные глюкокортикостероиды (внутривенно коротким курсом).

Всем пациентам проводилась бронхоскопия по стандартной методике. Исследование осуществлялось на второй день нахождения в стационаре, после проведения спирометрии, лабораторных исследований (общий анализ крови, мочи, общий анализ мокроты, исследование мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам, биохимический анализ крови), электрокардиографического исследования, рентгенографии органов грудной клетки. Бронхоскопия выполнялась в утренние часы, натощак, после проведения местной анестезии растворами 2 % и 10 % лидокаина в положении сидя фибробронхоскопом Фуджинон (Япония). При этом учитывались как абсолютные, так и относительные противопоказания. Во время бронхоскопии оценивались анатомические и функциональные особенности верхних и нижних дыхательных путей. Антибактериальная терапия назначалась только после бронхоскопического исследования. После лечения проводился бронхоскопический и спирометрический контроль.

Забор крови для определения в сыворотке провоспалительных цитокинов проводили натощак, в утренние часы, перед бронхоскопическим исследованием. Всем пациентам проводили диагностический бронхоальвеолярный лаваж. Полученный бронхоальвеолярный смыв доставлялся в лабораторию, проводили подсчет общего количества клеток в БАЛЖ. Промывные воды бронхов (ПВБ) центрифугировали 30 минут при 3000 об./мин, надосадочную жидкость разливали на аликвоты и хранили при температуре -90°C для дальнейшего исследования провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α . Из осадка, после центрифугирования ПВБ, готовили мазки, которые высушивали на воздухе и окрашивали по Май-Грюнвальду. При иммерсионной микроскопии подсчитывали не менее 500 клеток. Учитывали альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и лимфоциты, соотношение которых выражали в процентах. Эритроциты и клетки бронхиального эпителия не учитывались.

Содержание цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α в БАЛЖ и сыворотке крови определялось в пг/мл во всех группах методом иммуноферментного анализа с помощью специфических тест-систем («Вектор-Бест», Россия).

Полученные нами данные не подчинялись нормальному распределению (тест Шапиро-Уилка) и анализировались методами непара-

метрической статистики с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0», в том числе сравнение наблюдений до и после лечения проводили тестом Уилкоксона (W-test). Достоверность результатов исследования соответствовала вероятности безошибочного прогноза не менее 95 %.

Результаты и обсуждение

I группа наблюдения: проанализированы результаты исследования ФВД, эндоскопической картины, цитограммы БАЛЖ, количественных уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови и БАЛЖ больных до и после назначения антибиотика группы фторхинолонов — ципрофлоксацина.

Анализ параметров ФВД не выявил достоверного их изменения до и после лечения антибиотиком. Постбронходилатационный уровень ОФВ1 (ОФВ1дилат) (медиана и интерквартильный размах) до лечения составлял 42,0 % (от 36,0 до 53,0 %), после лечения его уровень (медиана и интерквартильный размах) не изменился — 42,0 % (от 32,0 до 57,0 %), (W-test: $z = 1,71$, $p = 0,09$). Постбронходилатационное значение ОФВ1/ФЖЕЛ (ОФВ1/ФЖЕЛдилат) (медиана и интерквартильный размах) до лечения равнялось 68,0 % (от 56,0 до 75,0 %), после — 67,0 % (от 57,0 до 77,0 %), (W-test: $z = 0,37$, $p = 0,71$). Постбронходилатационный показатель МОС75 (МОС75дилат) (медиана и интерквартильный размах), характеризующий проходимость мелких бронхов, нарушение которой лежит в основе ХОБЛ, до лечения составил 31,0 % (от 23,0 до 42,0 %), после лечения — 32,0 % (от 22,0 до 43,0 %), (W-test: $z = 0,46$, $p = 0,64$).

Проводимая терапия не повлияла также на показатели цитограммы БАЛЖ. Общее количество клеточных элементов (медиана и интерквартильный размах) до лечения равнялось $5,3 \times 10^6$ мл (от 4,7 до $5,7 \times 10^6$ мл), после лечения оно не изменилось и составило $5,3 \times 10^6$ мл (от 4,4 до $5,7 \times 10^6$ мл), (W-test: $z = 0,24$, $p = 0,80$). Не изменился также уровень альвеолярных макрофагов (медиана и интерквартильный размах), до лечения он равнялся 28,0 % (от 21,0 до 34,0 %), после лечения — 28,0 % (от 22,0 до 36,0 %), (W-test: $z = 0,01$, $p = 0,99$). Уровни лимфоцитов и нейтрофилов (медиана и интерквартильный размах) после лечения также оставались прежними и составили до лечения — 17,0 % (от 15,0 до 19,0 %) и 56,0 % (от 49,0 до 58,0 %), после лечения — 17,0 % (от 14,0 до 20,0 %) и 55,0 % (от 50,0 до 60,0 %), (W-test: $z = 0,72$, $p = 0,47$) и (W-test: $z = 0,60$, $p = 0,55$) соответственно.

Анализ количественных уровней цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови и БАЛЖ в данной группе больных также не выявил достоверного их изменения. В сыворотке крови до лечения уровень ИЛ-8 (медиана и интерквартильный размах) составил 6,02 пг/мл (от

4,83 до 6,82 пг/мл), после лечения он несколько повысился и равнялся 6,19 пг/мл (от 4,8 до 7,41 пг/мл), (W-test: $z = 0,07$, $p = 0,95$). В БАЛЖ уровень ИЛ-8 (медиана и интерквартильный размах) значительно превышал сывороточный, но его количественные значения до и после лечения были практически равными 1631,80 пг/мл (от 1540,65 до 1762,1 пг/мл) и 1623,8 пг/мл (от 1577,32 до 1713,8 пг/мл) соответственно (W-test: $z = 1,01$, $p = 0,30$).

Уровень ФНО- α (медиана и интерквартильный размах) несколько уменьшался после проводимой терапии, однако это незначительное снижение не подтверждалось статистически и составляло до лечения в сыворотке крови 3,29 пг/мл (от 2,53 до 3,66 пг/мл), после лечения — 2,95 пг/мл (от 2,28 до 3,73 пг/мл), (W-test: $z = 1,8$, $p = 0,07$). В БАЛЖ уровень ФНО- α (медиана и интерквартильный размах) был выше сывороточного и динамика его также подчинялась общей тенденции: 6,58 пг/мл (от 5,46 до 7,75 пг/мл) и 6,29 пг/мл (от 5,11 до 7,74 пг/мл) соответственно до и после проводимой терапии (W-test: $z = 1,85$, $p = 0,06$).

При изучении данных бронхоскопического исследования были получены положительные результаты лечения. До лечения бронхит 1 степени интенсивности воспаления наблюдался у 12 (38,71 %) пациентов, 1–2 степени — у 9 (29,03 %), 2 — у 8 (25,81 %), 2–3 — у 2 (6,45 %) пациентов. У 19 (61,29 %) пациентов бронхит сопровождался трахеитом. После лечения ципрофлоксацином значительно улучшилась структура больных по степени интенсивности воспалительного процесса, почти вдвое возросло число наблюдаемых с бронхитом 0–1 и 1 степеней: бронхит 0–1 степени интенсивности воспаления был у 3 больных, 1 степени — у 20 (64,52 %), 1–2 степени — у 2 больных (6,45 %), 2 степени — у 5 больных (16,13 %) и 2–3 степени — у 1 больного. У 16 (51,61 %) пациентов бронхит сопровождался трахеитом. Эти результаты говорят об эффективности проводимой противовоспалительной терапии, однако если сравнивать их с данными, полученными при определении количественного содержания цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови и БАЛЖ, можно говорить, что бронхоскопия при всей объективности не выявляет глубинных процессов данной тяжелой патологии легких.

После лечения пациенты обеих групп отмечали уменьшение кашля, количества выделяемой мокроты, которая приобретала слизистый характер. Больных в меньшей мере беспокоила одышка.

II группа наблюдения: проанализированы результаты исследования ФВД, эндоскопической картины, цитограммы БАЛЖ, количественных уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови и

БАЛЖ. Исследование показателей проводилось дважды: до лечения и через семь дней после назначения антибиотика группы макролидов — кларитромицина.

Анализ параметров ФВД выявил, что они остаются без достоверного изменения до и после лечения антибиотиком группы макролидов по всем показателям ФВД. Вместе с тем отмечена тенденция небольшого прироста ОФВ₁дилат (медиана и интерквартильный размах). До лечения он составлял 40,0 % (от 33,0 до 53,0 %), после лечения несколько увеличивался и был равен 43,0 % (от 34,0 до 54,0 %), (W-test: $z = 0,90$, $p = 0,76$), ОФВ₁/ФЖЕЛдилат (медиана и интерквартильный размах) до лечения был равен 62,0 % (от 56,0 до 67,0 %), после лечения — 59,0 % (от 51,0 до 68,0 %), (W-test: $z = 1,84$, $p = 0,06$). Показатель МОС₇₅дилат (медиана и интерквартильный размах) составил в этой группе до лечения 30,0 % (от 22,0 до 34,0 %), после лечения — 29,0 % (от 20,0 до 38,0 %), (W-test: $z = 0,11$, $p = 0,91$).

Проводимая терапия значительно повлияла на показатели цитограммы БАЛЖ (таблица 1). Общее количество клеточных элементов (медиана и интерквартильный размах) до лечения составляло $5,1 \times 10^6$ мл (от 4,2 до $5,9 \times 10^6$ мл), после лечения оно несколько снизилось и равнялось $5,0 \times 10^6$ мл (от 4,2 до $6,0 \times 10^6$ мл), (W-test: $z = 1,17$, $p = 0,24$). Количество нейтрофилов (медиана и интерквартильный размах) достоверно снизилось после лечения кларитромицином с 58,0 % (от 53,0 до 61,0 %) до 55,0 % (от 49,0 до 60,0 %), (W-test: $z = 2,53$, $p = 0,01$). Отмечено также достоверное компенсаторное увеличение количества альвеолярных макрофагов (медиана и интерквартильный размах) после лечения с 2,0 % (от 20,0 до 31,0 %) до 28,0 % (от 20,0 до 35,0 %), (W-test: $z = 2,58$, $p = 0,009$). Количество лимфоцитов (медиана и интерквартильный размах) после лечения практически не изменилось. Оно составляло 17,0 % (от 16,0 до 19,0 %) и 18,0 % (от 15,0 до 20,0 %) соответственно (W-test: $z = 0,80$, $p = 0,42$).

При анализе количественных уровней цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови и БАЛЖ во II второй группе наблюдения выявлены важные, подтвержденные высоким уровнем достоверности закономерности (таблицы 2, 3). В сыворотке крови больных до лечения уровень ИЛ-8 (медиана и интерквартильный размах) составлял 6,11 пг/мл (от 5,71 до 7,02 пг/мл), после лечения он снизился и равнялся 5,66 пг/мл (от 4,81 до 6,88 пг/мл), (W-test: $z = 4,03$, $p = 0,00005$). В БАЛЖ уровень ИЛ-8 (медиана и интерквартильный размах) значительно превышал сывороточный и составлял до лечения 1724,62 пг/мл (от 1583,96 до 1779,1 пг/мл), после лечения он снижался до 1431,18 пг/мл (от 1256,84 до 1643,75 пг/мл), (W-test: $z = 3,82$, $p = 0,0001$).

Таблица 1 — Показатели цитограммы БАЛЖ до и после лечения больных с обострением ХОБЛ кларитромицином (n = 29)

Показатели цитограммы	До лечения	После лечения	Достоверность различий (W-test)	
	Me ₁ (25–75 % квартиль)	Me ₂ (25–75 % квартиль)	z	p
Цитоз, × 10 ⁶ /л	5,1 (4,2–5,9)	5,0 (4,2–6,0)	1,17	0,24
Альвеолярные макрофаги, %	24,0 (20,0–31,0)	28,0 (20,0–35,0)	2,58	0,009
Лимфоциты, %	17,0 (16,0–19,0)	18,0 (15,0–20,0)	0,80	0,42
Нейтрофилы, %	58,0 (53,0–61,0)	55,0 (49,0–60,0)	2,53	0,01

Уровень ФНО-α (медиана и интерквартильный размах) также значительно уменьшался после проводимой терапии. До лечения в сыворотке крови он составлял 3,37 пг/мл (от 2,81 до 3,65 пг/мл), после лечения — 3,15 пг/мл (от 2,64 до 3,58 пг/мл), различие показателей подтверждено статистически (W-test: z = 2,91,

p = 0,004). В БАЛЖ уровень ФНО-α (медиана и интерквартильный размах) был выше сывороточного и динамика его также подчинялась общей тенденции: 6,53 пг/мл (от 5,91 до 7,32 пг/мл) и 5,71 пг/мл (от 4,93 до 6,75 пг/мл) соответственно до и после проводимой терапии (W-test: z = 4,16, p = 0,00003).

Таблица 2 — Показатели провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных с обострением ХОБЛ до и после лечения кларитромицином (пг/мл)

Цитокины	До лечения Me ₁ (25–75 % квартиль), n = 29	После лечения Me ₂ (25–75 % квартиль), n = 29	Достоверность различий (W-test)	
			z	p
ИЛ-8	6,11 (5,71–7,02)	5,66 (4,81–6,88)	4,03	0,00005
ФНО-α	3,37 (2,81–3,65)	3,15 (2,64–3,58)	2,91	0,004

Таблица 3 — Показатели провоспалительных цитокинов в БАЛЖ у больных с обострением ХОБЛ до и после лечения кларитромицином (пг/мл)

Цитокины	До лечения Me ₁ (25–75% квартиль), n = 29	После лечения Me ₂ (25–75 % квартиль), n = 29	Достоверность различий (W-test)	
			z	p
ИЛ-8	1724,62 (1583,96–1779,12)	1431,18 (1256,84–1643,75)	3,82	0,0001
ФНО-α	6,53 (5,91–7,32)	5,71 (4,93–6,75)	4,16	0,00003

В данной группе наблюдения также показательными являются данные бронхоскопического исследования. До лечения бронхит 1 степени интенсивности воспаления наблюдался у 11 (37,93 %) пациентов, 1–2 степени — у 14 (48,28 %), 2 — у 3 (10,34 %), 2–3 степени — у 1 пациента (3,45 %). У 19 больных (65,52 %) бронхит сопровождался трахеитом. После лечения кларитромицином значительно улучшилась структура больных по степеням интенсивности воспаления. Бронхит 0–1 степени отмечался у 4 больных (13,79 %), 1 степени — у 19 (65,52 %), 1–2 степени — у 5 больных (17,24 %), 2 степени — у 1 больного (3,45 %) и 2–3 степени не зарегистрирован ни у одного пациента. Бронхит сопровождался трахеитом у меньшего числа больных — 17 пациентов (58,62 %). Эти результаты говорят об эффективности проводимой противовоспалительной терапии.

В данной группе наблюдения положительная динамика по результатам бронхоскопического исследования в отличие от группы больных, принимавших ципрофлоксацин, получила подтверждение данными динамики цитокинов.

Семидневный курс антибактериальной терапии антибиотиком группы макролидов — кларитромицином приводит к достоверному снижению уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО-α как в сыворотке крови, так и в БАЛЖ. Одновременно достоверно снижается количество нейтрофилов в БАЛЖ, улучшается бронхоскопическая картина. Клинически также отмечается положительная динамика.

Оценивая результаты лечения больных с обострением ХОБЛ в двух сравниваемых группах наблюдения, можно отметить, что антибиотик группы фторхинолонов — ципрофлоксацин не улучшает бронхиальную проводимость у больных ХОБЛ, не влияет на клеточный состав БАЛЖ, на количественные показатели провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО-α, однако в целом улучшает клиническую и бронхоскопическую картины. Использование антибиотика группы «новых» макролидов — кларитромицина приводит к изменению клеточного состава БАЛЖ, оказывает положительное влияние на количественные показатели провоспа-

лительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α , улучшает клиническую и бронхоскопическую картины при данной патологии.

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. Так, уменьшение концентрации ИЛ-8 под влиянием терапии макролидами было отмечено при ряде других заболеваний органов дыхания: бронхоэктатической болезни, диффузном панбронхиолите, хроническим синусите, бронхиальной астме [10, 11, 12]. Сравнительную характеристику полученных результатов с данными других авторов провести достаточно сложно, так как о влиянии неантибактериальных эффектов макролидов на течение ХОБЛ известно немного. Исследования единичны и проведены на небольшом числе наблюдений. I. Basygıt с соавторами (2004) описал уменьшение содержания в индуцированной мокроте уровней ИЛ-8 и ФНО- α при назначении кларитромицина больным ХОБЛ легкой и средней степеней тяжести. Сходная тенденция отмечена в сыворотке крови [13]. D. Banerjee и соавторы (2004) в рандомизированном исследовании наблюдали улучшение общего состояния и снижение респираторных симптомов у пациентов, получавших кларитромицин в течение 3 месяцев ($n = 24$), они отмечали также уменьшение количества нейтрофилов, однако значимых изменений в уровнях ИЛ-8 и ФНО- α в мокроте пациентов с ХОБЛ не наблюдалось [14].

Современное теоретическое обоснование одного из путей снижения активности воспалительного процесса в респираторном тракте при ХОБЛ базируется на понимании значимости своевременного удаления апоптозных нейтрофилов альвеолярными макрофагами. Предполагают, что снижение количества нейтрофилов под влиянием кларитромицина происходит за счет как активации апоптоза этих клеток, так и активации фагоцитоза апоптозных клеток. Отмечается, что при терапии макролидами повышается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов в отношении апоптозных нейтрофилов и эпителиальных клеток [15].

Заключение

Сопоставление литературных данных и результатов проведенного нами исследования по-

зволяет предположить, что показатели цитограммы и уровни цитокинов в БАЛЖ могут быть использованы в качестве контроля эффективности лечения. Также можно утверждать, что антибиотик группы макролидов — кларитромицин имеет более высокий потенциал для уменьшения активности воспалительного процесса в легких при такой тяжелой патологии, как обострение ХОБЛ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лантвева, И. М. Лечение хронической обструктивной болезни легких в амбулаторно-поликлинической практике / И. М. Лантвева // Медицинская панорама. — 2007. — Т. 78, № 10. — С. 90–93.
2. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A. S. Buist [et al.] // The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Electronic resource]. — 2006. — Mode of access: <http://www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?11=2&12=1&intId=989>. — Date of access: 14.09.2007.
3. Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика) / А. Н. Кокосов [и др.]; под ред. А. Н. Кокосова. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. — 178 с.
4. Цветкова, О. А. Состояние системы провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких / О. А. Цветкова, О. О. Воронкова // Пульмонология. — 2005. — № 3. — С. 96–100.
5. Дворецкий, Л. И. Ведение пожилого больного ХОБЛ / Л. И. Дворецкий. — М.: Литера, 2005. — 216 с.
6. Авдеев, С. Н. Антибактериальная терапия обострения ХОБЛ / С. Н. Авдеев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2004. — Т. 13, № 2. — С. 19–22.
7. Карпов, И. А. Современные аспекты клинического применения азитромицина / И. А. Карпов, Е. Ф. Качанко // Медицинские новости. — 2007. — № 6. — С. 56–60.
8. Шмелев, Е. И. Применение кларитромицина при ХОБЛ / Е. И. Шмелев // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 14, № 7. — С. 518–520.
9. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / N. R. Anthonisen [et al.] // Ann. Intern. Med. — 1987. — № 106. — P. 196–204.
10. Effects of clarithromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis / A. Yalcin [et al.] // J. Clin. Pharm. Ther. — 2006. — № 31. — P. 49–55.
11. Effects of macrolides on interleukin-8 secretion from human nasal epithelial cells / K. Fujita [et al.] // Eur. Arch. otorhinolaryngol. — 2000. — № 257. — P. 199–204.
12. Tahan, F. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double blind, randomized, placebo-controlled trial / F. Tahan, A. Ozcan, N. Koc // Eur. Resp. J. — 2007. — № 29. — P. 91–97.
13. The effect of clarithromycin on inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease. Preliminary data / I. Basygıt [et al.] // The Annals of pharmacotherapy. — 2004. — Vol. 38. — P. 1400–1405.
14. Banerjee, D. The effects of oral clarithromycin on airway inflammation in moderate to severe COPD / D. Banerjee, D. Honeybourne, O. A. Khair // Treat. Respir. Med. — 2004. — № 3. — P. 59–65.
15. Azithromycin increases phagocytosis of apoptotic bronchial cells by alveolar macrophages / S. Hodge [et al.] // Eur. Resp. J. — 2006. — № 28. — P. 486–495.

Поступила 24.07.2009

УДК 616.348-002-07

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ И СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Е. И. Михайлова

Гомельский государственный медицинский университет

Поиск простых и неинвазивных способов, которые помогли бы заподозрить наличие органической патологии кишечника и определить показателя к дальнейшему углубленному обследованию пациентов, является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии.

Целью исследования явилось изучение диагностических возможностей фекального калпротектина и иммунохимического теста, в т.ч. и при сочетанном применении, в дифференциальной диагностике клинически значимой органической и функциональной патологии кишечника.

Было обследовано 165 пациентов с клинически значимой органической патологией кишечника и 93 больных синдромом раздраженного кишечника. Доказано, что по диагностической значимости в выявлении клинически значимой органической патологии кишечника фекальный калпротектин (ППК: 0,93; СО: 0,02) превосходит иммунохимический тест (ППК: 0,87; СО: 0,02; $Z = 2,34$, $p < 0,05$), симптомы «тревоги» (ППК: 0,78; СО: 0,03; $Z = 5,75$, $p < 0,01$) и скорость оседания эритроцитов (ППК: 0,74; СО: 0,03; $Z = 5,67$, $p < 0,01$). Сочетанное использование фекального калпротектина и иммунохимического теста позволяет повысить чувствительность пробы до 96,1 % (95 % ДИ: 91,8/98,6).

Ключевые слова: органическая патология кишечника, неинвазивная диагностика, лабораторные маркеры.

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF CLINICALLY IMPORTANT ORGANIC PATHOLOGY AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME

E. I. Mihailova

Gomel State Medical University

The topical question of present-day gastroenterology is the search for simple and noninvasive methods, which could disclose organic bowels pathology and determine the indications for the subsequent deep examination of patients.

The research aim was to study diagnostic possibilities of faecal stoolprotectine and immunochemical test, including their combined application in differential diagnostics of clinically important organic and functional bowels pathology.

165 patients with clinically important organic bowels pathology and 93 patients with irritable bowel syndrome have been examined. It has been proved, that considering the diagnostic importance in revealing clinically important organic bowels pathology, the faecal stoolprotectine exceeds: the immunochemical test (0,87; CO: 0,02), anxiety syndrome (0,78; CO: 0,03, $p < 0,01$) and erythrocyte sedimentation rate (0,74; CO: 0,03, $Z = 5,75$, $p < 0,01$). The combined application of the faecal stoolprotectine and immunochemical test allows to raise the test sensitivity up to 96,1 % (95 % 91,8/98,6).

Key words: organic bowels pathology, noninvasive diagnostics, laboratory markers

Введение

Отправной точкой в диагностике синдрома раздраженного кишечника является клиническая картина. Однако многие врачи больше полагаются на инвазивные инструментальные методы обследования (ирригоскопию и (или) колоноскопию), которые позволяют им исключить органическую патологию кишечника. К сожалению, эти методы являются не только обременительными для многих пациентов, требующими в ряде случаев даже его госпитализации, но и весьма дорогостоящими. По этой причине необходим поиск простых и неинвазивных способов диагностики, которые помогли бы заподозрить наличие органической патологии кишечника и определить показания к дальнейшему углубленному обследованию пациентов.

Цель исследования: изучение диагностических возможностей фекального калпротектина и иммунохимического теста, в том числе и при сочетанном применении, в дифференциальной диагностике клинически значимой органической и функциональной патологии кишечника в сравнении с симптомами «тревоги» и скоростью оседания эритроцитов.

Материал и метод исследования

Было обследовано 93 больных синдромом раздраженного кишечника (Me — 49,99 лет, 95 %

ДИ: 45,69/55,00) и 165 пациентов с клинически значимой органической патологией кишечника (Me — 60 лет, 95 % ДИ: 53,0/64,0), в которую вошли 56 больных активным язвенным колитом, 13 пациентов с активной болезнью Крона, 68 больных колоректальным раком и 28 пациентов с полипами толстой кишки более 1 см в диаметре.

Выделение клинически значимой органической патологии кишечника обусловлено наличием у нее серьезного прогноза и необходимостью в проведении адекватной терапии. В данную группу отнесены активные формы воспалительных заболеваний кишечника — язвенного колита и болезни Крона, полипы толстой кишки больших размеров (более 1 см в диаметре) и колоректальный рак.

Симптомы «тревоги» представлены их клиническими проявлениями, такими как, например, похудание, повышение температуры тела, примесь крови в кале и др.

Диагностика заболеваний проводилась по общепринятым стандартам с применением клинических, эндоскопических, морфологических и рентгенологических методов исследования. В образцах кала больных, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом (ELISA) с использованием стандартных наборов фирмы

«Nova Tec Immundiagnostica GmbH» (Германия) определяли калпротектин, иммунохимическим тестом фирмы «Biotech Atlantic, Inc.» (США) выявляли наличие скрытой крови. Точка разделения для фекального калпротектина находилась на уровне 75,18 мкг/г. Скорость оседания эритроцитов определялась по общепринятой методике. За норму принимался у мужчин уровень маркера ниже 10 мм/час, у женщин — ниже 18 мм/час.

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica» 6 (США) и «MedCalc Software» (Belgium). Значения показателей представлены как медиана (Me) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Для определения информативности метода исследования строились характеристические кривые (ROC-кривые) чувствительность-1-специфичность с расчетом коэффициентов — площадь под кривой (ППК) и стандартной ошибки (СО). Для анализа различия частот значения качественного признака в одной или в двух и более выборках

использовался χ^2 и двусторонний тест точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты определения маркеров в группах пациентов с клинически значимой органической патологией и синдромом раздраженного кишечника представлены в таблице 1. Различия между группами во всех случаях были статистически достоверными ($p < 0,001$).

Медиана значений фекального калпротектина для клинически значимой органической патологии кишечника равна 278,07 мкг/г (95 % ДИ: 192,30/426,25), для синдрома раздраженного кишечника — 17,33 мкг/г (95 % ДИ: 15,19/23,09). Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,001$).

Диагностические характеристики маркеров в дифференциальной диагностике клинически значимой органической патологии и синдрома раздраженного кишечника представлены в таблице 2.

Таблица 1 — Результаты определения маркеров у пациентов с клинически значимой органической патологией и синдромом раздраженного кишечника

Маркеры	Положительный	Ложноотрицательный	Отрицательный	Ложноположительный
Симптомы «тревоги»	119	46	99	16
Скорость оседания эритроцитов	106	88	77	16
Калпротектин	128	30	88	5
Иммунохимический тест	124	36	90	3
Калпротектин + иммунохимический тест	149	6	85	8

Таблица 2 — Операционные характеристики маркеров в дифференциальной диагностике клинически значимой органической патологии и синдрома раздраженного кишечника

Маркер	Чувствительность	95 % доверительный интервал	Специфичность	95 % доверительный интервал	Отношение правдоподобия для положительного результата	Отношение правдоподобия для отрицательного результата	Положительная прогностическая ценность	Отрицательная прогностическая ценность
Симптомы «тревоги»	72,12	64,6/78,8	82,80	73,6/89,8	4,19	0,34	88,1	62,6
Скорость оседания эритроцитов	64,63	56,8/71,9	82,80	73,6/89,8	3,76	0,43	86,9	57,0
Калпротектин	81,01	74,0/86,8	94,57	87,8/98,2	14,91	0,20	96,2	74,4
Иммунохимический тест	77,36	70,1/ 83,6	96,77	90,8/99,3	23,98	0,23	97,6	71,4
Калпротектин + иммунохимический тест	96,13	91,8/98,6	91,30	83,6/96,2	11,05	0,042	94,9	93,3

При изучении предположения, что фекальный калпротектин является наиболее чув-

ствительным тестом в выявлении клинически значимой органической патологии, оказалось,

что маркер не имеет статистически значимых различий в чувствительности по сравнению с симптомами «тревоги» ($\chi^2 = 3,07$; $p = 0,08$) и иммунохимическим тестом ($\chi^2 = 0,44$; $p = 0,51$), но превосходит скорость оседания эритроцитов ($\chi^2 = 10,80$; $p = 0,001$). Сочетанное использование фекального калпротектина и иммунохимического теста позволяет статистически достоверно повысить чувствительность пробы ($\chi^2 = 16,11$; $p = 0,0001$).

ROC-кривая диагностической значимости фекального калпротектина в дифференциальной диагностике клинически значимой органической патологии и синдрома раздраженного кишечника представлена на рисунке 1.

При изучении предположения, что иммунохимический тест является наиболее специ-

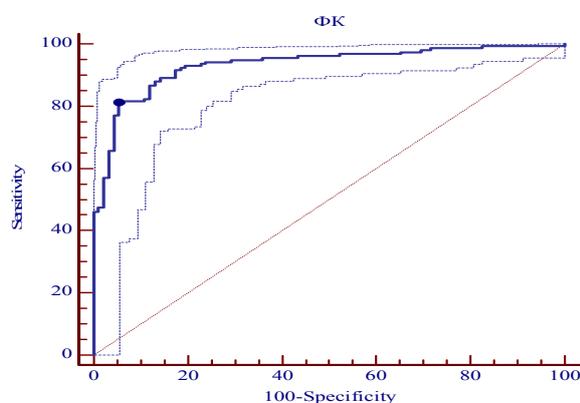


Рисунок 1 — Диагностическая значимость фекального калпротектина в дифференциальной диагностике клинически значимой органической патологии и синдрома раздраженного кишечника

Установлено, что по диагностической значимости фекальный калпротектин (ППК: 0,99; СО: 0,02) превосходит симптомы «тревоги» (ППК: 0,76; СО: 0,03; $Z = 5,75$; $p < 0,0001$), скорость оседания эритроцитов (ППК: 0,74; СО: 0,03; $Z = 5,67$; $p < 0,0001$) и иммунохимический тест (ППК: 0,87; СО: 0,02; $Z = 2,34$; $p = 0,02$). Сочетанное использование фекального калпротектина и иммунохимического теста имеет тенденцию к

фичным тестом в выявлении клинически значимой органической патологии кишечника, оказалось, что маркер не имеет статистически значимых различий в специфичности по сравнению с фекальным калпротектином ($\chi^2 = 0,14$; $p = 0,71$), но превосходит симптомы «тревоги» ($\chi^2 = 8,91$; $p = 0,003$) и скорость оседания эритроцитов ($\chi^2 = 8,43$; $p = 0,004$). Сочетанное использование фекального калпротектина и иммунохимического теста имеет тенденцию к снижению специфичности, которая статистической значимости не достигает ($\chi^2 = 1,60$; $p = 0,21$).

ROC-кривая диагностической значимости иммунохимического теста в дифференциальной диагностике клинически значимой органической патологии и синдрома раздраженного кишечника представлена на рисунке 2

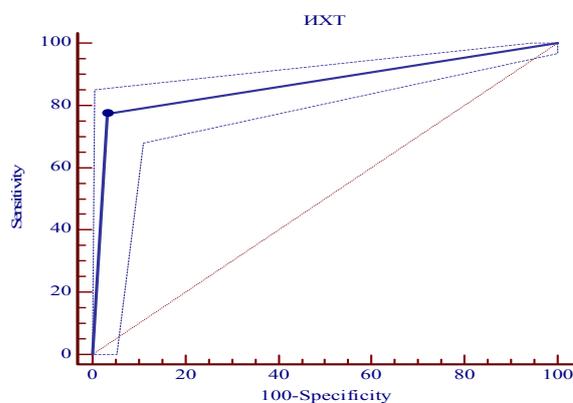


Рисунок 2 — Диагностическая значимость иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в дифференциальной диагностике клинически значимой органической патологии и синдрома раздраженного кишечника

увеличению диагностической значимости (ППК: 0,94; СО: 0,02), которая статической значимости не достигает ($Z = 0,19$; $p = 0,85$).

ROC-кривая диагностической значимости сочетанного использования фекального калпротектина и иммунохимического теста в дифференциальной диагностике клинически значимой органической патологии и синдрома раздраженного кишечника представлена на рисунке 3.

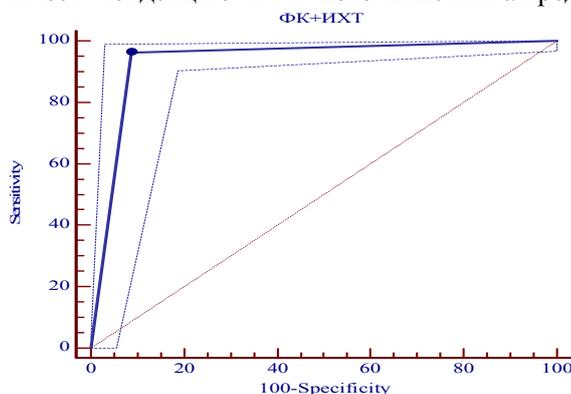


Рисунок 3 — Диагностическая значимость сочетанного использования фекального калпротектина и иммунохимического теста в дифференциальной диагностике клинически значимой органической патологии и синдрома раздраженного кишечника

Таким образом, наличие среди кишечных симптомов «красных флагов», как и повышение уровня скорости оседания эритроцитов указывает на клинически значимое органическое заболевание кишечника. Однако их нельзя назвать надежными тестами вследствие их невысокой чувствительности и специфичности фекального калпротектина и иммунохимического теста, в том числе и при сочетанном применении, представляются наиболее значимыми тестами в дифференциальной диагностике клинически значимой органической патологии и синдрома раздраженного кишечника.

Сопоставить полученные результаты с данными других авторов вследствие различий в дизайне исследования достаточно сложно. Тем не менее на преимущества фекального калпротектина в дифференциальной диагностике органической патологии и синдрома раздраженного кишечника указывают многие авторы [1, 2, 3].

Например, S. E. Saadany с соавторами доказали, что уровень фекального калпротектина выше 50 мкг/г в выявлении органической патологии кишечника (в этом исследовании воспалительные заболевания кишечника и синдром мальабсорбции) показал положительную прогностическую ценность 85 %, отрицательную прогностическую ценность — 68 %, чувствительность — 100 % и специфичность — 92 % [3]. Подобного мнения придерживаются J. A. Tibble с соавторами, сообщившие о 90% чувствительности фекального калпротектина для колоректального рака [1]. Это согласуется с результатами исследования J. Kristinsson с соавторами, которые продемонстрировали чувствительность фекального калпротектина 94 % для того же заболевания [2].

S. E. Saadany с соавторами, сравнивая воспалительные заболевания и синдром раздраженного кишечника, доказали, несмотря на то, что скорость оседания эритроцитов является общепринятым острофазовым маркером, отсутствие у них статистических различий в частоте повышения маркера [3]. N. Mahmud с соавторами подтвердили данное мнение, показав, что гистологическая активность воспалительных заболеваний кишечника не коррелирует со скоростью оседания эритроцитов [4].

В то же время, по данным S. E. Saadany с соавторами, повышение скорости оседания эритроцитов чаще встречается в группе пациентов с новообразованиями толстой кишки по сравнению с больными синдромом раздраженного кишечника [3]. Подобного мнения придерживаются и A.P. Poullis с соавторами [5]. Исходя из этого можно предположить, что возможной причиной полученных нами статистически значимых различий в частоте повышения скорости оседания эритроцитов в исследуемых группах

является включение в исследуемую группу не только больных воспалительными заболеваниями кишечника, но и пациентов с колоректальным раком и полипами толстой кишки более 1 см в диаметре.

J. A. Tibble с соавторами, доказывая превосходство диагностической значимости фекального калпротектина в выявлении органической патологии кишечника, показали, что отношение шансов для положительных Римских критериев составляет 13.3 (95 % ДИ: 8.9/20.0), фекального калпротектина — 27.8 (95 % ДИ: 17.6/43.7; $P < 0.0001$), для С-реактивного белка — 4.2 (95 % ДИ: 2.9/6.1; $P < 0.0001$) и для скорости оседания эритроцитов — 3.2 (95 % ДИ: 2.2/4.6; $P < 0.0001$) [6].

B. A. Tolliver с соавторами, подобно нам, придерживаются мнения, что скорость оседания эритроцитов не может являться рутинным маркером в диагностике синдрома раздраженного кишечника [7].

S. Vanner с соавторами протестировали Римские критерии как «золотой стандарт» и определили степень значимости «красных флагов». По их данным, чувствительность метода составляет 63 % и специфичность 100 % [8]. Авторы, в отличие от нас, исследовали не больных с ранее установленным диагнозом, а пациентов с наличием Римских критериев I, расцененных врачами общей практики в качестве синдрома раздраженного кишечника.

J. Hammer с соавторами определили положительную прогностическую ценность «красных флагов» в дифференциальной диагностике органической патологии и синдрома раздраженного кишечника на уровне 43,2 %, что значительно ниже полученной нами. В отличие от нас органическая патология в этом исследовании была представлена лишь заболеваниями толстой кишки [9].

Whitehead W. E. с соавторами показали, что у 84 % больных с функциональными заболеваниями кишечника имеются один или более симптомов «тревоги». По их мнению, это делает маркер мало пригодным для скрининга органической патологии кишечника [10].

К сожалению, литературные данные, с которыми можно сравнить диагностические характеристики иммунохимического теста и комбинации фекального калпротектина и иммунохимического теста, отсутствуют.

Фекальный калпротектин и иммунохимический тест, будучи неинвазивными, являются достаточно специфичными. Количество ложноположительных проб для фекального калпротектина составило 5,68 %, для иммунохимического теста — 3,33 %.

Среди больных синдромом раздраженного кишечника, имеющих повышенный уровень фе-

кального калпротектина, в 3 случаях заболевание начиналось с явлений инфекционного энтероколита. Вероятно, минимальные воспалительные изменения в слизистой кишечника, свойственные пациентам с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника [3], и явилось причиной положительного теста на фекальный калпротектин. Результаты рутинных методов исследования образцов кала на микрофлору не являются бесспорными. Возможно, более глубокие исследования, например, с использованием электронной микроскопии для выявления вирусного поражения кишечника, позволили бы выявить патогены в группе больных синдромом раздраженного кишечника с повышенным уровнем фекального калпротектина. Этот факт также еще раз подтверждает и гетерогенность группы больных синдромом раздраженного кишечника [11]. Возможность повышения уровня фекального калпротектина при постинфекционных синдромах раздраженного кишечника отмечена и в других исследованиях [3]. У 1 пациента с повышенным уровнем фекального калпротектина при обследовании выявлен хронический фарингит, еще у 1 больного причина положительного результата фекального калпротектина не обнаружена. По мнению других авторов, к повышению фекального калпротектина могут приводить и другие причины, например, цирроз печени, хронический обструктивный бронхит, ишемическая болезнь сердца, почечная недостаточность и прием аспирина либо нестероидных противовоспалительных средств [12]. Вероятно, ишемическая болезнь сердца и почечная недостаточность в этих случаях должна сопровождаться развитием вторичной энтеропатии и, как следствие, появлением минимальных воспалительных изменений в стенке кишечника. Данная патология, помимо базисной терапии основного заболевания, также требует соответствующего лечения.

Иммунохимический тест оказался положительным у трех пациентов с синдромом раздраженного кишечника. У одного из них была выявлена трещина прямой кишки, у двух оставшихся — причина ложноположительного результата иммунохимического теста не была обнаружена. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, согласно которым количество ложноположительных тестов стремится к 5 % [13].

Выводы

1. Медиана значений фекального калпротектина для клинически значимой органической патологии кишечника равна 278,07 мкг/г (95 % ДИ: 192,30/426,25), для синдрома раздраженного кишечника — 17,33 мкг/г (95 % ДИ: 15,19/23,09). Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,001$).

2. Чувствительность симптомов «тревоги» в выявлении клинически значимой органической патологии кишечника составила 72,1 % (95 % ДИ: 64,6/78,8), специфичность — 82,8 % (95 % ДИ: 73,6/89,8), положительная прогностическая ценность — 88,1 %, отрицательная прогностическая ценность — 62,6 %, скорости оседания эритроцитов — 64,6 (95 % ДИ: 56,8/71,9), 82,8 (95 % ДИ: 73,6/89,8), 86,9 %, 57,0 %, фекального калпротектина — 81,0 % (95 % ДИ: 74,0/86,8), 94,6 % (95 % ДИ: 87,8/98,2), 96,2 %, 74,4 %, иммунохимического теста — 77,4 % (95 % ДИ: 70,1/83,6), 96,8 % (95 % ДИ: 90,8/99,3), 97,6 %, 71,4 % и комбинированный пробы (фекальный калпротектин и иммунохимический тест) — 96,1 % (95 % ДИ: 91,8/98,6), 91,3 % (95 % ДИ: 83,6/96,2), 94,9 %, 93,3 % соответственно.

3. По диагностической значимости фекальный калпротектин (ППК: 0,93; СО: 0,02) в выявлении клинически значимой органической патологии кишечника превосходит иммунохимический тест (ППК: 0,87; СО: 0,02; $Z = 2,34$, $p < 0,05$), симптомы «тревоги» (ППК: 0,78; СО: 0,03; $Z = 5,75$, $p < 0,01$), скорость оседания эритроцитов (ППК: 0,74; СО: 0,03; $Z = 5,67$, $p < 0,01$) и не уступает комбинированной пробе (ППК: 0,94; СО: 0,02; $Z = 0,19$, $p > 0,05$).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Faecal calprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma / J. Tibble [et al.] // *Gut*. — 2001. — Vol. 49, № 3. — P.402–408.
2. Kristinsson, J. Faecal calprotectin concentration in patients with colorectal carcinoma // J. Kristinsson // *Dis. Colon Rectum*. — 1998. — № 41. — P. 316–321.
3. Faecal Calprotectin as a Marker in Differentiating Irritable Bowel Syndrome from Organic Intestinal Disease [Electronic recourse] / S. E. Saadany [et al.] // Mode of access: <http://knol.google.com/k/sherif-el-saadany/faecal-calprotectin-as-a-marker-in/i2p6c6e8rrui/7#>. — Date of access: 12.06.2009.
4. Microalbuminuria correlates with intestinal histopathological grading in patients with inflammatory bowel disease / N. Mahmud [et al.] // *Gut*. — 1996. — Vol. 38, № 1. — P. 99–103.
5. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders / A. P. Poullis [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — Vol. 14, № 4. — P. 409–412.
6. Use of surrogate markers of intestinal inflammation and Rome criteria to distinguish organic from non-organic intestinal disease / J. A. Tibble [et al.] // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 123, № 2. — P. 450–460.
7. Evaluation of patients who meet clinical criteria for irritable bowel syndrome B.A. Tolliver [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 89, № 2. — P. 176–178.
8. Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome / S. J. Vanner [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — № 94. — P. 2912–2917.
9. Diagnostic yield of alarm features in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia / J. Hammer [et al.] // *Gut*. — 2004. — № 53. — P. 666–672.
10. Red Flag Symptom Exclusions in the Diagnosis of IBS / W. E. Whitehead [et al.] // *Alim. Pharm. & Ther.* — 2006. — Vol. 24, № 1. — P. 137–146.

11. Краткое руководство по гастроэнтерологии / В. Т. Ивашкин [и др.]; под ред. В. Т. Ивашкина, С. И. Рапопорта, Ф. И. Комарова. — М.: ООО «М-Вести», 2001. — 457 с.

12. Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin Assay in Distinguishing Organic Causes of Chronic Diarrhea from Irritable Bowel

Syndrome: A Prospective Study in Adults and Children / A. Carroccio [et al.] // Clinical Chemistry. — 2003. — № 49. — P. 861–867.

13. Скрининг колоректального рака (литературный обзор) / Е. И. Михайлова [и др.] // Проблемы экологии и здоровья. — 2005. — № 3(5). — P. 77–85.

Поступила 10.07.2009

УДК 611.018.1:616.001.4-003.9

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНЫХ РАН НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ РЕПАРАТИВНОГО ПРОЦЕССА

Ю. И. Ярец

Гомельский государственный медицинский университет

Изучены цитограммы локальных ран 57 пациентов. Показано, что цитологический состав биоптата раны различается в зависимости от длительности ее существования и соответствует фазам репаративного процесса. У пациентов с осложненным послеоперационным периодом аутодермопластики, в отличие от больных с полным приживлением кожного лоскута, исходное состояние цитограммы характеризуется отсутствием эозинофилов, а также более высоким содержанием дегенеративных форм нейтрофилов.

Ключевые слова: цитология раны, аутодермопластика.

CYTOLOGICAL PECULIARITIES OF LOCAL WOUNDS IN DIFFERENT PHASES OF THE REPARATIVE PROCESS

Y. I. Yarets

Gomel State Medical University

The cytograms of 57 patients with local wounds were investigated. It is shown that cytological composition of wound bioplate is different in dependence on duration of its existence and corresponds to reparative process phases. In the patients with complication postoperative period of autodermoplastic, unlike the patients with total vitality of dermal shred, the initial condition of the cytogram is characterized by absence of eosinophils and higher contents of degenerative forms of neutrophils.

Key words: wound cytology, autodermoplastic.

Введение

Раны различного происхождения являются широко распространенной патологией. Так, локальные глубокие ожоги составляют около 50–60 % от общего числа обожженных, находящихся на стационарном лечении, а гранулирующие раны и трофические язвы — около 10–15 % от числа общехирургических больных. Основным методом лечения раневых поверхностей и трофических язв является хирургическое вмешательство, которое заключается в своевременном удалении некротических и нежизнеспособных тканей и восстановлении утраченного кожного покрова путем аутодермопластики (АДП) [1]. Одним из осложнений данной операции является лизис ауто трансплантата, частота которого, по данным авторов, составляет от 10 до 30 % [2, 3].

Для получения объективной информации о течении процессов репарации в ранах различного генеза предложено использовать цитологический метод [4]. Цитологическое исследование позволяет охарактеризовать различные

типы течения раневого процесса, а также помогает оптимизировать лечебную тактику [4, 5, 6]. Выделяют три основных типа цитограммы [4, 6]. Некротический тип характеризуется наличием детрита, разрушенных нейтрофилов, а при присоединении воспалительного процесса тип реакции в ране становится дегенеративно-воспалительным с большим количеством нейтрофилов в состоянии деструкции и цитолиза без активного фагоцитоза. При заживлении ран вторичным натяжением, что, как правило, имеет место при локальных глубоких ожогах, посттравматических или постнекротических ранах и трофических язвах, цитограммы носят преимущественно воспалительно-регенеративный или регенеративно-воспалительный характер. В таких препаратах на фоне относительного снижения количества нейтрофилов и их дегенеративных форм увеличивается содержание лимфоцитов, появляются макрофаги, фибробласты, гистиоциты. Регенеративный тип характеризуется появлением элементов молодой грануляционной ткани и свидетельствует о развитии II фазы

заживления раны. В препаратах обнаруживают активную макрофагально-фибробластическую реакцию, наличие гистиоцитов, клеток эндотелия, формирующих сосуды, уменьшается количество нейтрофилов.

Оценка фаз репаративной реакции в ране на основе цитологической верификации является одним из объективных методов исследования, который рекомендуется для идентификации особенностей течения раневого процесса, уточнения готовности раны к оперативному лечению.

Цель исследования: изучить цитологические особенности ран различных сроков давности на этапах репарации.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 57 больных (38 мужчин, 19 женщин) в возрасте от 20 до 60 лет с ранами различной этиологии и сроков давности. Среди обследованных 29 человек имели локальные ожоги тела и конечностей III А-Б — IV степени, площадью глубокого ожога от 0,4 до 6 %. У 18 человек раны носили посттравматический или постнекротический характер. 10 пациентов имели трофические язвы вследствие тромбоза глубоких вен нижних конечностей или рубцовых изменений после травмы. После проведения предоперационной подготовки (перевязки с использованием антисептических растворов, мазей на полиэтиленгликолевой основе) всем вышеуказанным больным с учетом наличия клинических признаков готовности раны к оперативному восстановлению кожного покрова была проведена операция некрэктомии (при наличии очага некроза или нежизнеспособных тканей) и одномоментной АДП. Готовность раны оценивали по следующим визуальным критериям: отсутствие признаков воспаления, отсутствие выраженной экссудации, высокая адгезивность раны, наличие краевой эпителизации.

Известно, что цитологический состав раны изменяется в зависимости от длительности ее существования, на основании чего мы анализировали обследуемых пациентов с учетом сроков оперативного вмешательства [1, 7]. Отдельно рассмотрены пациенты с так называемой «ранней» АДП, проводящейся в сроки до 7 суток от момента получения травмы (11 больных). Доказано, что подобные сроки восстановления кожного покрова являются наиболее благоприятными в прогностическом плане [1]. Также проанализированы больные с острыми ранами — операция в сроки до 2 месяцев от получения травмы (32 человека, средний срок операции 30 ± 2 дней) и хроническими ранами (14 человек, из них 10 пациентов с трофическими язвами), которым операция была проведена в сроки более 2 месяцев от момента получения травмы.

С учетом исходов послеоперационного периода все больные были разбиты на две группы. Первую группу составили 36 пациентов, у которых наблюдалось полное приживление ауто-трансплантата. Сюда вошли все пациенты с «ранними» АДП. Вторую группу из 21 пациента составили больные, у которых в послеоперационном периоде наблюдалось осложнение в виде частичного лизиса пересаженного лоскута, у 13 из них были острые раны, у 8 — хронические.

Для проведения цитологического исследования интраоперационно, после снятия струпа, проводилась поверхностная биопсия центра раны по М. Ф. Камаеву [4] с целью получения элементов не только экссудата и поверхностного слоя раны, но и слоя новообразованных клеток. Такие цитограммы дают значительно больше данных для суждения о течении регенеративных процессов в ране, чем при исследовании по методу «отпечатков» [4]. Путем легкого соскоба поверхностного слоя раны ручкой хирургического скальпеля получали материал, который переносили на предметное стекло, фиксировали 96 % этиловым спиртом (2 мин) и окрашивали по способу Романовского — Гимзы (15 мин). В полученных мазках проводился анализ относительного содержания следующих клеточных элементов: сегментоядерные нейтрофилы (СЯН), палочкоядерные нейтрофилы (ПН), фагоцитирующие нейтрофилы (ФН), дегенеративные нейтрофилы (ДН), эозинофилы (Э), лимфоциты (Л), моноциты (М), гистиоциты (Гц), макрофаги (Мф), фиброциты (Фц), фибробласты (Фбл), эндотелий (Энд). Результаты выражали в процентах на 100 сосчитанных клеток.

Для статистической обработки использована программа «Statistica» 6.0. Результат выражали в виде среднего арифметического (\bar{X}) \pm стандартная ошибка среднего (m). С учетом результатов проверки на нормальность распределения использованы непараметрические методы статистики — критерий Манн-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Выявлено, что в зависимости от давности получения травмы клеточный состав ран пациентов варьировал (таблица 1), что в целом согласуется с результатами других исследователей [1, 4, 6].

Как видно из таблицы 1, у пациентов, обследованных на 3 сутки от момента получения травмы, цитограммы носили воспалительно-регенеративный характер. Преобладающими клетками были нейтрофилы, составляющие в совокупности около 75 % от общего количества клеток. Преобладали СЯН ($51,5 \pm 1,5$ %), остальную часть нейтрофилов составляли ДН ($10,0 \pm 0,3$), которые характеризовались набуханием и не-

четкостью контуров, изменением формы ядер и их красноватым оттенком, а также ФН ($8,0 \pm 0,5$), имеющие крупные размеры и содержащие

в цитоплазме вакуоли и включения. Количество Мф и Фбл составило всего $1,5 \pm 0,3$ и $0,5 \pm 0,3$ соответственно.

Таблица 1 — Цитограммы ран в зависимости от длительности существования

Типы клеток	Содержание клеток в цитограмме в зависимости от длительности существования раны, в % ($\bar{X} \pm m$)					
	3 суток (n = 3)	5–7 суток (n = 8)	Острые раны (до 2 месяцев)		Хронические раны (более 2 месяцев)	
			группа 1 (n = 19)	группа 2 (n = 13)	группа 1 (n = 6)	группа 2 (n = 8)
ПН	$5,0 \pm 0,5$	$5,0 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,4$
СЯН	$51,5 \pm 1,5^*$	$29,0 \pm 3,1$	$15,5 \pm 0,6$	$16,0 \pm 0,9$	$22,0 \pm 1,1$	$20,0 \pm 1,1$
ФН	$8,0 \pm 0,5$	$12,0 \pm 1,2$	$4,0 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,3$	$6,0 \pm 1,1$	$6,0 \pm 1,1$
ДН	$10,0 \pm 0,3^*$	$7,0 \pm 0,8$	$3,5 \pm 0,3^{**}$	$7,0 \pm 0,5$	$6,5 \pm 0,6$	$7,0 \pm 0,7$
Л	$20,0 \pm 0,3$	$23,0 \pm 0,7$	$14,0 \pm 0,7$	$15,0 \pm 1,0$	$16,0 \pm 1,0$	$16,5 \pm 0,4$
М	$0,5 \pm 0,3^*$	$2,0 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,6$
Гц	$2,0 \pm 0,5^*$	$4,0 \pm 0,3$	$6,0 \pm 0,4$	$6,5 \pm 0,5$	$5,0 \pm 1,2$	$3,5 \pm 0,9$
Мф	$1,5 \pm 0,3^*$	$10,0 \pm 0,5$	$8,0 \pm 0,3$	$8,0 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,3$	$7,0 \pm 0,4$
Фбл	$0,5 \pm 0,3^*$	$6,0 \pm 0,8$	$10,0 \pm 0,3$	$10,0 \pm 0,4$	$10,0 \pm 0,7$	$8,5 \pm 0,4$
Фц	–	–	$34,0 \pm 2,0$	$31,0 \pm 3,0$	$21,0 \pm 2,0$	$24,0 \pm 2,9$
Энд	–	–	+	+	+	+
Э	$1,0 \pm 0,0$	$2,0 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2^{**}$	–	$2,0 \pm 0,2^{**}$	$0,25 \pm 0,1$
Эпителий	–	–	+	+	+	+
Тип цитограммы	Воспалительно-регенеративный или регенеративно-воспалительный		Регенеративный		Регенеративно-воспалительный	

* Указаны различия между пациентами, обследованными на 3 и 5–7 сутки от момента получения травмы;

** указаны различия между пациентами 1 и 2 групп ($p < 0,001$), (–) указано отсутствие или (+) наличие клеток.

Раны больных, обследованных на 7 сутки, носили регенеративно-воспалительный характер. По сравнению с цитограммами пациентов, обследованных на 3 сутки от момента травмы происходило уменьшение количества СЯН (до $29,0 \pm 3,1$ %; $p = 0,018$) и ДН (до $7,0 \pm 0,8$ %; $p = 0,04$), при этом общее число нейтрофильных клеточных элементов составляло менее 55,0 %. Одновременно увеличивалось содержание клеток соединительной ткани, часть из них по морфологическим признакам приближалась к Фбл (до 10,0 %), также повышалось количество Гц (до 5,0 %) и Мф (до 10,0 %) ($p = 0,01$), увеличение которых в цитограмме характеризует фазу очищения раны (таблица 1). Функция Гц и Мф, как известно, заключается в поглощении продуктов распада клеток [4]. Они характеризуются крупными размерами с вакуолями различной величины и глыбками заглоченных перевариваемых веществ. Известна также важная роль Мф в системе межклеточных взаимодействий в ране: они активируют пролиферацию Фбл, выделяют фактор, стимулирующий пролиферацию эндотелия и ряд других биологически активных цитокинов [8].

Как известно, ранняя аутодермопластика (в сроки до 7 суток) считается наиболее оптимальной в плане исходов оперативного вмеша-

тельства [1]. У всех обследованных нами больных, прооперированных в эти сроки, наблюдалось полное приживление аутотрансплантатов. Пересаженные лоскуты фиксировались в первые 2–3 суток и приживались к концу 7–9 суток.

У больных с острыми ранами (длительность существования до 2 месяцев) отмечался регенеративный характер цитограммы. При этом, как видно из таблицы 1, количество нейтрофилов различных типов (ПН, СЯН, ДН, ФН) снижалось (в совокупности менее 30 %). В мазках преобладали клетки, формирующие соединительную ткань: фиброциты, фибробласты (15–47 %). Встречались клетки эндотелия, а также плоского эпителия, расположенные диффузно или в виде скоплений.

Несмотря на клиническую готовность раны к АДП, послеоперационный период у 21 пациента с острыми ранами (группа 2) осложнился лизисом пересаженного кожного лоскута. Клинически отторжение аутодермотрансплантата, происходящее в среднем на $8,0 \pm 3,0$ сутки, проявлялось частичным лизисом или мумификацией, что визуально проявлялось бледностью и отсутствием фиксации. Отторжение аутодермотрансплантата потребовало дополнительного консервативного лечения и повторной операции.

Сравнительный анализ показал, что до-операционный состав биоптатов ран у больных с различным исходом оперативного вмешательства значимо различался по количеству ДН ($3,5 \pm 0,3$ — в 1 группе и $7,0 \pm 0,5$ — во 2 группе, $p < 0,001$) и по наличию Э ($2,5 \pm 0,2$ — в 1 группе, отсутствуют во 2 группе). Возможно, присутствие Э в цитограмме связано с необходимыми для заживления раны адаптивными процессами [4]. Известно, что Э накапливаются преимущественно в тканях, которые контактируют с внешней средой, в частности, в коже, формируя тканевый барьер [8, 9]. По данным С. А. Писаржевского (2009), С. Bandeira-Melo (2002), G. J. Gleich (1986), ферменты Э (лизофосфолипаза, фосфолипаза и др.) служат «мусорщиками», способствующими уничтожению клеточных остатков. Подобная работа реализуется, в частности, через механизм внеклеточного цитолиза.

У пациентов с хроническими ранами (длительность существования раны более 2 месяцев) цитогаммы характеризовались более высоким по сравнению с острыми ранами общим содержанием нейтрофилов — до 40,0 %. В то же время содержание Фбл, Фбц, Мф, М, Гц Э было аналогичным таковому при острых ранах, что соответствует регенеративному компоненту (таблица 1). Поэтому в целом тип цитогаммы хронических ран характеризовался как регенеративно-воспалительный. Во всех биоптатах присутствовало много эпителиальных клеток, как молодых, так и ороговевающих. Анализ исходов оперативного вмешательства показал, что более чем у половины пациентов с хроническими ранами послеоперационный период осложнился лизисом пересаженного лоскута. При этом, подобно пациентам с острыми ранами, в случае хорошего исхода операции в мазке присутствовали Э (до 2,0 %), а при наличии лизиса лоскута у большинства пациентов (6 из 8 человек) эти клетки не выявлялись. Содержание же других клеточных элементов в цитограммах больных с хорошим исходом операции и с осложненным послеоперационным периодом не различалось.

Заключение

Таким образом, цитологический состав поверхностного биоптата раны различается в зависимости от длительности ее существования и соответствует фазам репаративного процесса. У пациентов с последующим лизисом пересаженного кожного лоскута, в отличие от больных с полным приживлением аутодермотрансплантата, дооперационные цитогаммы ран характеризуются более высоким содержанием дегенеративных форм нейтрофилов, а также отсутствием эозинофилов, роль которых в репаративных процессах до настоящего времени остается неясной.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Парамонов, Б. А.* Ожоги: руководство для врачей / Б. А. Парамонов. — СПб., 2000. — 480 с.
2. *Малюткина, Н. Б.* Рациональное применение методов раннего хирургического лечения глубоких ожогов у пациентов старших возрастных групп / Н. Б. Малюткина // Комбустиология [Электронный ресурс]. — 2002. — № 10. — Режим доступа <http://www.burn.ru>. — Дата доступа: 09.01.2009.
3. *Худяков, В. В.* Сравнительная оценка эффективности различных методов подготовки ожоговых ран к аутодермопластике / В. В. Худяков, М. Г. Крутиков // Комбустиология [Электронный ресурс]. — 2003. — № 16–17. — Режим доступа <http://www.burn.ru>. — Дата доступа: 09.01.2009.
4. *Фенчин, К. М.* Заживление ран / К. М. Фенчин. — Киев: Здоров'я, 1979 — 168 с.
5. *Кузин, М. И.* Раны и раневая инфекция: руководство для врачей / под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченко. — 2-е изд. — М., 1990. — 592 с.
6. Современные методы морфологического и гемостазиологического анализа репаративного процесса в ране с использованием информационно-программного обеспечения / М. И. Титова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — № 7. — С. 24–36.
7. *Абаев, Ю. К.* Лечение хронических ран, язв и пролежней / Ю. К. Абаев // Медицинские новости. — 2006. — № 6. — С. 34–40.
8. *Писаржевский, С. А.* Некоторые актуальные проблемы патогенеза гнойной раны / С. А. Писаржевский [Электронный ресурс]. — 2009. — Режим доступа: <http://www.nature.web.ru>. — Дата доступа: 04.04.2009.
9. *Bandeira-Melo, C.* The cellular biology of eosinophil eicosanoid formation and function / C. Bandeira-Melo, P. T. Bozza, P. F. Weller // J. Allergy Clin. Immunol. — 2002. — Vol. 109. — P. 393–400.
10. *Gleich, G. J.* The eosinophilic leukocyte: structure and function / G. J. Gleich, C. R. Adolphson // Adv. Immunol. — 1986. — Vol. 39. — P. 177–253.

Поступила 01.06.2009

УДК 616.153.96:618.33-007.29+618.36-002

ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В КРОВИ ПРИ НЕДОНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОМ ХОРИОАМНИОНИТЕ

Е. Л. Лашкевич

Гомельский государственный медицинский университет

Изучено течение беременности и родов, состояние новорожденных у 18 родильниц с преждевременными родами в сроке гестации 24–36 недель с гистологическим хориоамнионитом. Всем пациенткам провели бактериологическую диагностику условно-патогенных микроорганизмов, находящихся во влагалище, *N.gonorrhoeae*, *U. urealyticum* и *M. hominis* в первые сутки послеродового периода, а также экспресс-диагностику уровня прокальцитонина в сыворотке крови. Установлено, что у всех женщин уровень прокальцитонина меньше 0,5 нг/мл.

Ключевые слова: родильницы, преждевременные роды, прокальцитонин, микрофлора родовых путей, новорожденные.

SEMIQUANTITATIVE DEFINITION OF CONCENTRATION OF PROCALCITONIN IN BLOOD AT INCOMPETENT PREGNANCY AND HISTOLOGIC CHORIOAMNIONITIS

E. L. Lashkevich

Gomel State Medical University

Have studied current of pregnancy and labor, a condition of newborns at 18 parturients with premature labor in 24–36 weeks of pregnancy with histologic chorioamnionitis. We performed bacteriological diagnostics of the conditional — pathogenic microorganisms which are found in a vagina, *N. gonorrhoeae*, *U. urealyticum* and *M. hominis* at the first day of the puerperal period to all patients. We also defined train — diagnostics of a level of procalcitonin in blood. We have established, that the level of the procalcitonin in blood of all women is less than 0,5 ng/ml.

Key words: parturients, premature labor, procalcitonin, vaginal microflora, newborns.

Введение

Инфекционное поражение последа при преждевременных родах наблюдается в 68 % случаев [1]. Восходящее инфицирование в основном проявляется хориоамнионитом. Гистологический хориоамнионит более частая находка, чем клинически явная интраамниальная инфекция, он встречается при преждевременных родах в 19–74 % [2]. У женщин с воспалительными изменениями последа диагностируются в 36,8 % инфекционные заболевания новорожденных, в 13,5 % субинволюция матки и в 8,4 % послеродовой эндометрит, поэтому ранняя диагностика хориоамнионита важна для своевременного предупреждения и лечения осложнений в родах, послеродовом и раннем неонатальном периоде.

В качестве маркера септических осложнений в послеродовом периоде можно рассматривать прокальцитонин, который широко изучается в последние годы [3, 4]. Прокальцитонин (ПКТ) — 116 аминокислотный полипептид с молекулярной массой 12795 Д, предшественник гормона кальцитонина [5]. В норме образование и секреция активного кальцитонина осуществляется С-клетками щитовидной железы. В результате сложного белкового синтеза вначале образуется препрокальцитонин, после отщепления от него эндопептидазой сигнального пептида образуется прокальцитонин. В результате специфического внутриклеточного протеолиза прокальцитонин расщепляется на кальцитонин и катакальцин (гормоны, регулирующие фосфорно-кальциевый обмен в организме человека), а также N-концевой пептид [6]. Прокальцитонин не обладает гормональной активностью, его период полужизни в плазме крови составляет 22–35 часов. Бактериальные тела и эндотоксины, провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкины-1, -2, -6) способствуют выработке ПКТ в человеческих мононуклеарах, в то время как невоспалительные цитокины (интерлейкин-4, -10) не влияют на продукцию ПКТ [7]. Применение кортикостероидов угнетает синтез провоспалительных цитокинов и ПКТ [8]. Выявлен синтез прокаль-

цитонина в макрофагах, гранулоцитах, В- и Т-лимфоцитах, моноцитах. Выделение ПКТ происходит при системной реакции организма на инфекцию. У здоровых людей прокальцитонин в плазме либо не определяется, либо его концентрация составляет 0,05–0,1 нг/мл. У больных хроническими воспалительными, в том числе и аутоиммунными процессами, вирусными заболеваниями, локализованными бактериальными инфекциями уровень ПКТ меньше 0,5 нг/мл [9]. Умеренная системная воспалительная реакция бактериальной этиологии, политравма, ожоги сопровождаются увеличением концентрации ПКТ в пределах 0,5–2 нг/мл. При тяжелой бактериальной инфекции, сепсисе, инфекционно-токсическом шоке концентрация ПКТ плазмы крови превышает 2 нг/мл и может достигать 100 нг/мл и более. По данным Лебедюк В. В., у больных сепсисом уровень ПКТ колеблется от 43,1 до 66,9 нг/мл [10].

Таким образом, ПКТ является маркером бактериальной инфекции, увеличение концентрации которого может служить диагностическим критерием развития системной воспалительной реакции.

Цель исследования

Изучить возможность применения полуколичественного метода измерения концентрации прокальцитонина в крови родильниц для диагностики хориоамнионита и его осложнений.

Материал и метод

Обследовано 18 женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути в сроке гестации 24–36 недель беременности в родильных отделениях Гомельской городской клинической больницы № 2 и Гомельской областной клинической больнице. В исследование не включали женщин после плановой индукции родов путем амниотомии, а также родильниц, у которых пренатально проводили профилактику синдрома дыхательных расстройств плода дексаметазоном.

На группы родильницы разделены в зависимости от патогистологических изменений последа: I группу (основную) составили 10 родильниц с гистологически подтвержденным хо-

риоамнионитом; II группа (контрольная) — 8 родильниц без воспалительных изменений последа.

Для диагностики уровня прокальцитонина в сыворотке крови применяли полуколичественный иммунохроматографический тест для обнаружения прокальцитонина в сыворотке и плазме человека (B·R·A·H·M·S PCT-Q, Германия). При исследовании 200 мкл сыворотки крови, взятой из периферической вены, помещали в лунку стрипа и инкубировали 30 минут при комнатной температуре. Концентрацию ПКТ определяли путём сравнения интенсивности окрашивания тестовой полосы с цветными полосами на контрольной карте (в пределах < 0,5 нг/мл; от 0,5 до 2 нг/мл; от 2 до 10 нг/мл; > 10 нг/мл). Суть метода состояла в том, что используемые в тесте моноклональные конъюгированные с коллоидным золотом мышинные антитела против катакальцина (метка/трейсер) после добавления сыворотки крови на тестовую систему связывались с ПКТ пробы и образовывался комплекс антиген-антитело-трейсер. В силу капиллярности этот комплекс распространялся по стрипу и в зоне опытной полоски реагировал с поликлональными овечьими антителами против кальцитонина (твердая фаза) — образовывался «сэндвич-комплекс». При концентрации ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл этот «сэндвич-комплекс» проявляется в виде полосы, окрашенной в красный цвет. Интенсивность окрашивания опытной полоски прямо пропорциональна концентрации прокальцитонина в образце. Несвязанная метка диффундирует в зону контрольной полоски, фиксируется здесь и образует интенсивно окрашенную красную полосу. С помощью этой контрольной полосы проверяется функциональная годность тестовой системы.

Во всех случаях изучали морфологическое строение плаценты. Микроскопически исследовали участки последа из пупочного канатика, оболочек и из ткани плаценты, а также из всех макроскопически изменённых мест. Образцы фиксировали в 10% формалине, в 70, 80, 96° спирте и хлороформе, затем исследуемые участки заливали парафином и помещали их в термостат при 37, 57 °С. После этого парафиновые блоки нарезали на санном микротоме, срезы располагали на предметном стекле, окрашивали их гематоксилин-эозином. Материал изучали под микроскопом «Ломо» с увеличением от 50× до 200×. Морфологически диагностировали следующие изменения последа: лейкоцитарную инфильтрацию стромы ворсин, расширение просвета их сосудов расценивали как виллузит; лейкоцитарную инфильтрацию, дистрофические и некротические изменения децидуальных клеток рассматривали как децидуит, а при поражении и хориона говорили о хориодецидуите; при обнаружении воспалительной

инфильтрации и некротических очагов в амниальном эпителии в сочетании с воспалительными изменениями в хорионе речь шла о хориоамнионите; флебит, артериит или периваскулит пуповины расценивали как омфаловаскулит.

Изучали течение родов у родильниц, состояние новорожденного, проводили бактериологическую диагностику условно-патогенных микроорганизмов, находящихся во влагалище, а также гонококков, *U. urealyticum* и *M. hominis* в первые сутки послеродового периода. Степень роста микроорганизмов определяли в пересчете на 1 мл вагинального отделяемого (КОЕ/мл).

Статистическую обработку количественных данных проводили методом вариационной статистики Фишера-Стьюдента с определением доли (P %) изучаемого признака и стандартной ошибки доли (Sp %). Для выявления различий по долям внутри групп использован односторонний критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследуемых женщин составил в основной группе $27 \pm 4,7$ лет, в контрольной группе — $26,5 \pm 6,0$ лет. Возрастных первородящих в I группе было $10,0 \pm 9,5$ %, во II группе $25,0 \pm 15,3$ %. В основной группе $40,0 \pm 15,5$ % родильниц стали на учет по беременности позже 12 недель, в контрольной группе все женщины обратились в женскую консультацию до 12 недель беременности. У пациенток с хориоамнионитом прерывание беременности произошло на сроке 24–36 недель беременности, что составило в среднем $32,1 \pm 3,9$ недели. При отсутствии воспаления последа срок гестации был 34–36 недель беременности и в среднем составил $35 \pm 0,8$ недель.

При гистологически подтвержденном хориоамнионите в 1,6 раз чаще роды начинались с регулярной родовой деятельности со своевременным излитием околоплодных вод ($80,0 \pm 12,7$ %), в сравнении с родильницами без воспалительных изменений последа ($50,0 \pm 17,7$ %). У $60,0 \pm 15,5$ % женщин с хориоамнионитом имелось массивное поражение фетоплацентарного комплекса, с вовлечением в воспалительный процесс пуповины. Гнойное воспаление последа диагностировали в $80,0 \pm 12,7$ % случаев хориоамнионита.

При бактериологическом исследовании содержимого влагалища родильниц был получен рост микроорганизмов следующих семейств: Micrococaceae (*S. epidermidis* и *S. saprophyticus*), Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Enterobacter agglomerans*), Mycoplasmataceae (*U. urealyticum* и *M. hominis*) и грибов рода *Candida* (*C. albicans*) (таблица 1). Представители семейства Enterobacteriaceae диагностировались во влагалище у родильниц только основной группы.

Таблица 1 — Частота микроорганизмов во влагилице родильниц

Микроорганизмы	I группа (n = 10)		II группа (n = 8)	
	абс. число	P ± Sp, %	абс. число	P ± Sp, %
Семейство Micrococaceae	3	30,0 ± 14,5	2	25,0 ± 15,3
Семейство Enterobacteriaceae	3	30,0 ± 14,5	0	0
<i>S. albicans</i>	1	10,0 ± 9,5	1	12,5 ± 11,7
<i>U. urealyticum</i>	3	30,0 ± 14,5	2	25,0 ± 15,3
<i>M. hominis</i>	1	10,0 ± 9,5	2	25,0 ± 15,3
Рост аэробной микрофлоры не получен	4	40,0 ± 15,5	4	50,0 ± 17,7

При гистологически подтвержденном хориоамнионите в 50,0 ± 15,8 % диагностировали нарушение отделения последа от стенки матки в виде задержки дольки последа в родах, в связи с чем им проводили кюретаж полости матки и ручное обследование полости матки в раннем послеродовом периоде.

Лейкоцитоз периферической крови при наличии хориоамнионита диагностировали в 90,0 ± 9,5 %, у родильниц без воспалительных изменений последа — в 25,0 ± 15,3% (p < 0,05). При развитии внутриматочной инфекции среднее количество лейкоцитов составляло 16,7 ± 4,4 × 10⁹/л, а при отсутствии воспаления последа — 11,3 ± 2,3 × 10⁹/л.

В нашем исследовании у женщин обеих групп мы получили уровень прокальцитонина меньше 0,5 нг/мл.

Проанализировав антропометрические данные новорожденных, установили, что у родильниц с гистологически подтвержденным хориоамнионитом средняя масса тела и рост новорожденных были ниже и составили 1924,5 ± 693,0 г и 43,1 ± 5,7 см соответственно, у ро-

дильниц без воспаления последа эти показатели — 2550,0 ± 200,5 г и 47,3 ± 1,6 см соответственно.

Средняя оценка новорожденных по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни у новорожденных I группы была 6,0 ± 2,0 и 6,8 ± 1,8 баллов соответственно, а у новорожденных II группы эта оценка составляла 7,5 ± 0,8 и 8,1 ± 0,4 баллов соответственно. В асфиксии умеренной и тяжелой степени рождены новорожденные пациентками с хориоамнионитом — в 10,0 ± 9,5 % и 20,0 ± 12,7 % соответственно.

У новорожденных были диагностированы следующие заболевания: неонатальная желтуха, внутриутробное инфицирование (ВУИ), синдром дыхательных расстройств (СДР) различной степени тяжести и поражение ЦНС в виде церебральной депрессии и церебральной возбудимости (таблица 2). Только при хориоамнионите диагностировали ВУИ новорожденного, а СДР отмечали в 3,2 раза чаще по сравнению с новорожденными из II группы. В основной группе один новорожденный в сроке гестации 24 недели умер.

Таблица 2 — Заболевания новорожденного

Заболевания	I группа (n = 10)		II группа (n = 8)	
	абс. число	P ± Sp, %	абс. число	P ± Sp, %
Неонатальная желтуха	5	50,0 ± 15,8	4	50,0 ± 17,7
ВУИ	3	30,0 ± 14,5	0	0
СДР	4	40,0 ± 15,5	1	12,5 ± 11,7
Церебральная депрессия	0	0	1	12,5 ± 11,7
Церебральная возбудимость	1	10,0 ± 9,5	0	0
Всего детей с патологией неонатального периода	7	70,0 ± 14,5	5	62,5 ± 17,1

Выводы

1. Осложнения в третьем периоде родов, связанные с нарушением отделения плаценты, наблюдались при воспалении последа в 50,0 ± 15,8 %.

2. У женщин с хориоамнионитом новорожденные в 30,0 ± 14,5% имели признаки ВУИ и были рождены в асфиксии умеренной и тяжелой степени в 10,0 ± 9,5 % и 20,0 ± 12,7 % соответственно, что подтверждает патологическое состояние плода при воспалении фетоплацентарного комплекса.

3. При хориоамнионите, диагностированном гистологически, для оценки гнойно-септических осложнений послеродового периода необходимо использовать количественный метод для определения уровня прокальцитонина в сыворотке крови, так как этот метод позволит наиболее точно измерить концентрацию прокальцитонина при его субпороговых значениях, а значит, даст возможность прогнозировать послеродовые осложнения и проводить их профилактику.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Об инфицировании последа при преждевременных родах / С. В. Тимошенко [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 1999. — № 2. — С. 54–57.
2. Тютюнник, В. Л. Морфология последа при инфекции / В. Л. Тютюнник // Проблемы беременности. — 2001. — № 4. — С. 10–15.
3. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургии. Ч. 1 / Б. Р. Гельфанд [и др.] // Вестник интенсивной терапии. — 2003. — № 1. — С. 12–16.
4. Prospective study on procalcitonin and other systemic infection markers in patients with leukocytosis / P. Indino [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. — 2008. — Vol. 12. — P. 319–324.
5. Прокальцитонин — новый показатель в диагностике тяжелой инфекции (биохимия, физиологические свойства, определение, сравнение с другими показателями) / Г. А. Васильев [и др.] // Украинский медицинский часопис. — 2001. — № 4. — С. 129–138.
6. Литвин, А. А. Современные возможности диагностики инфицированного панкреонекроза / А. А. Литвин, Л. А. Мауда Шади // Проблемы здоровья и экологии. — 2008. — № 1. — С. 20–26.
7. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургии. Ч. 1 / Б. Р. Гельфанд [и др.] // Вестник интенсивной терапии. — 2003. — № 1. — С. 12–16.
8. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина-8 и С-реактивного белка в сыроворотке крови как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе / Т. В. Бирюкова [и др.] // Педиатрия. — 2007. — № 4. — С. 43–50.
9. Circulating biomarkers as surrogates for bloodstream infections / B. Müller [et al.] // International Journal of Antimicrobial Agents. — 2007. — Vol. 30. — P. 16–23.
10. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве, патогенетические подходы к диагностике и лечению / В. В. Лебедюк [и др.] // Украинский химиотерапевтический журнал. — 2008. — № 1–2. — С. 212–213.

Поступила 30.06.2009

УДК 616.37-002:616.072.5+537.226.83
ДИАГНОСТИКА ТЯЖЕСТИ И ОСЛОЖНЕНИЙ ПАНКРЕОНЕКРОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ И ФИЗИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

А. В. Довгяло¹, В. В. Аничкин², Л. С. Пинчук³

¹Гомельская областная клиническая больница

²Гомельский государственный медицинский университет

³Институт механики металлополимерных систем им. В. А. Белого
 Национальной академии наук Беларуси, г. Гомель

Исследована взаимосвязь электрофизических свойств биопрепаратов (плазма крови, моча, секрет поджелудочной железы, выпот из брюшной полости), претерпевающих изменения при остром деструктивном панкреатите, и степени патогенности этого процесса. С помощью методов малоинвазивной хирургии исследован 31 больной. Пробы биопрепаратов изучали методами термоактивационной токовой спектроскопии и изотермической деполяризации. Установлена диагностическая ценность этих методов с точки зрения определения начала заболевания, стадии панкреатита, прогнозирования тяжести процесса и осложнений.

Ключевые слова: панкреатит, диагностические и лечебные пункции, термоактивационная токовая спектроскопия, изотермическая деполяризация.

DIAGNOSTICS OF PANCREONECROSIS HEAVINESS AND COMPLICATIONS USING METHODS OF FEW-INVASION SURGERY AND PHYSICAL ANALYSIS

A. V. Dovgjal¹, V. A. Anichkin², L. S. Pinchuk³

¹Gomel Regional Clinical Hospital

²Gomel State Medical University

³V. A. Belyi Metal-Polymer Research Institute of National academy
 of sciences of Belarus, Gomel

The correlation between electro-physical properties of bio-preparations (blood plasma, urine, pancreatic juice, secretion from belly cavity), that changed at acute destruction pancreatitis, and degree of this process pathogenesis have been researched. 31 patients has been examined with the help of few-invasion surgery methods. Bio-preparations samples has been studied by thermoactivation current spectroscopy and isothermal depolarization methods. The diagnostic value of this methods was established from the point of view of disease beginning and stage of pancreatitis determination, process heaviness and complications prognosis.

Key words: pancreatitis, diagnostic and medical punctures, thermoactivation current spectroscopy, isothermal depolarization.

Введение

Актуальность проблемы ранней диагностики панкреатита обусловлена современной тен-

денцией к росту заболеваемости острым панкреатитом, его тяжелым течением, наличием тяжелых осложнений на разных его стадиях и

высоким уровнем летальности. Традиционно применяемые лабораторные и инструментальные методы диагностики острых хирургических заболеваний органов брюшной полости обладают недостаточно высокой диагностической точностью и надежностью. Перечисленные выше факторы обуславливают малую вероятность исчерпывающей оценки тяжести панкреатита, своевременного выявления осложнений, выбора в ранние сроки оптимальной тактики лечения. Социальное значение проблемы состоит в том, что этому заболеванию подвержены люди преимущественно трудоспособного возраста (20–50 лет).

Диагностические и лечебные пункции, выполненные под сонографическим контролем, значительно расширили возможности диагностики хирургических заболеваний органов брюшной полости и сделали ее более точной и своевременной.

На рубеже XX–XXI вв. специалистами в области физики конденсированного состояния получены данные о том, что большинство биологических жидкостей организма человека представляет собой квазиэлектретную среду. В связи с этим представляется целесообразным привлечение методов физического анализа, применяемых для изучения электрической поляризации конденсированных сред (прежде всего, термоактивационной токовой спектроскопии и изотермической деполяризации — ИТД), для анализа биологических жидкостей, пункционно извлекаемых из патологического очага, с целью оценки течения заболевания.

Цель исследования

Установить взаимосвязь электрофизических свойств биопрепаратов, претерпевающих изменения при течении острого деструктивного панкреатита, и степени патогенности этого процесса.

Материал и метод

Исследовали четыре вида биологических жидкостей: плазму крови, мочу, секрет поджелудочной железы, выпот из брюшной полости. Часть биопрепаратов получена с применением малоинвазивных методик. Пункционное вмешательство проводили с диагностической и лечебной целями. Основными объектами для пункции являлись: псевдокисты поджелудочной железы, острые скопления жидкости в парапанкреатическом пространстве, абсцессы брюшной полости, забрюшинные гнойные процессы.

Сформированы две клинических группы доноров: 1) условно здоровые (контрольная группа) и 2) больные с острым деструктивным панкреатитом. Всего выполнено 31 клинико-инструментальное исследование.

Методика снятия спектров термостимулированного тока (ТСТ) состояла в регистрации тока, возникающего в пробе биологической жидкости вследствие стимулированных нагре-

ванием процессов разрушения координационных соединений, высвобождения носителей зарядов и их движения к электродам. График тока в функции температуры представляет собой спектр ТСТ, по которому судят о механизмах, ответственных за поляризационные эффекты в исследуемом образце. Важным достоинством метода является чувствительность, разрешающая способность, а также возможность проследить релаксационные процессы в веществе, претерпевающим переходы в различные фазовые состояния, с регистрацией критических температур.

Физико-химические предпосылки для исследования биологических жидкостей методом ИТД состоят в следующем. Надмолекулярные образования биологических жидкостей распадаются при нагревании на полярные компоненты. В электрическом поле происходит ориентация дипольных молекул, разнополярно заряженных частиц и надмолекулярных образований, перемещение на макрорасстояния носителей заряда. В результате в образце появляется асимметрия в распределении заряженных частиц, и он поляризуется. После снятия поляризуемого поля исследуемый образец релаксирует, возвращаясь к первоначальному равновесному состоянию и отдавая накопленную энергию. При релаксации поляризационного заряда по электрической цепи, замыкающей электроды, течет ток деполяризации, сила и кинетика которого полностью определяются составом и структурой дисперсной системы.

Цель исследования достигалась в процессе решения следующих задач:

1. Получение спектров термостимулированных токов (ТСТ) биопрепаратов, как квазиэлектретной среды, их интерпретация с позиций представлений физики конденсированного состояния.

2. Оценка отклика биопрепаратов на пропускание тока (поляризуемости) по спектрам изотермической деполяризации (ИТД).

3. Выявление корреляции между результатами исследования биопрепаратов методами ТСТ и ИТД с результатами общеклинических лабораторных и инструментальных методов исследования с целью уточнения выраженности патологии поджелудочной железы.

Объект исследования — больные с острой хирургической патологией: острым деструктивным панкреатитом (ОДП) различной степени тяжести на разных стадиях заболевания.

Результаты и обсуждение

1. *Плазма крови.* Спектры ТСТ плазмы крови (рисунок 1а) условно здоровых пациентов позволяют дифференцировать разные группы крови (система АВО). На спектрах плазмы, как и для цельной крови, расположены пики разной интенсивности (наиболее характерны для

первой группы), сдвинутые по температурной шкале. Совпадение температур пиков на спектрах крови плазмы свидетельствует об идентичности электрофизических свойств плазмы и цельной крови тех же групп.

При развитии патологического процесса в поджелудочной железе низкотемпературные пики на спектрах ТСТ плазмы вырождаются в

плато, соответствующее интенсивности токов до 0,5 пА (рисунок 1б). Одновременно высокотемпературные (147 и 170 °С) пики трансформируются в высокотемпературное плато. Замечено, что величина токов ТСТ плато растет с увеличением остроты и степени тяжести заболевания. Эти закономерности характерны для плазмы всех групп крови.

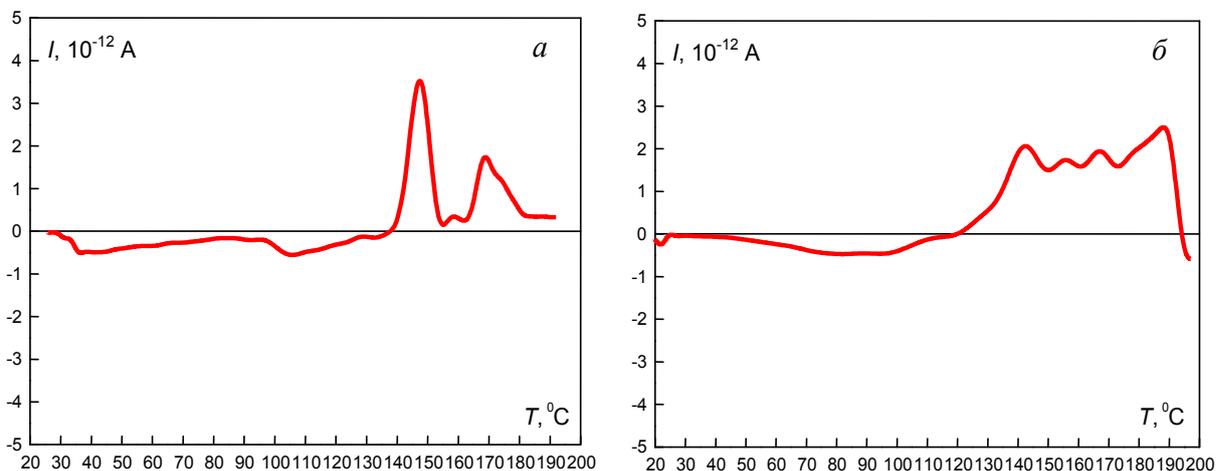


Рисунок 1 — Спектры ТСТ плазмы крови O (I) группы:
a — условно здоровой; *б* — при остром панкреатите

Анализ спектров ИТД (рисунок 2) свидетельствует о различной поляризуемости, во-первых, плазмы разных групп крови и, во-вторых, плазмы условно здоровой и патологически измененной. Деполяризация плазмы характеризуется разной скоростью спада потенциала, что свидетельствует о неодинаковых электрофизических свойствах

плазмы, соответствующей разным группам крови, и подтверждает результаты анализа спектров ТСТ. При панкреатите кривая деполяризации пробы менее пологая, чем пробы, взятой у здорового человека, а полный спад поляризационного заряда происходит за время, на 15–20 % меньшее времени спада заряда биопрепаратов здоровых людей.

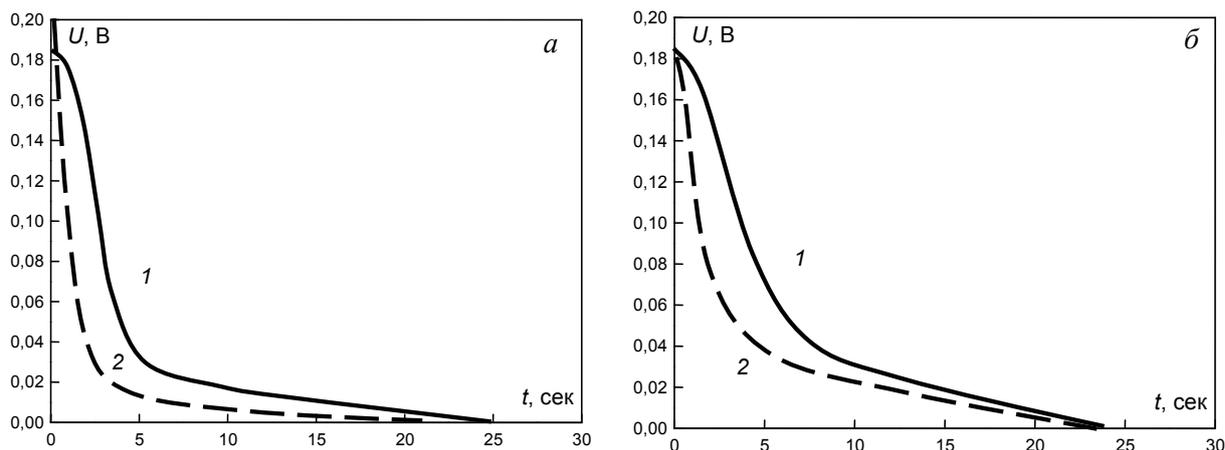


Рисунок 2 — Спектры ИТД плазмы крови:
a — группа O(I); *б* — группа A(II); *1* — условно здоровая; *2* — при остром панкреатите

Согласно результатам исследования плазмы лабораторными общеклиническими методами, изменения сопровождаются высоким уровнем токсемии, ведущая роль в которой принадлежит высокой концентрации экскреционных и тканевых ферментов поджелу-

дочной железы. Можно предположить, что их присутствие в плазме приводит к изменению спектров ТСТ исходной плазмы и ускорению спада поляризационного заряда на спектрах ИТД. Механизм нуждается в дальнейшем изучении.

2. Моча. Анализ спектров ТСТ мочи тех же клинических групп свидетельствует о следующем. Моча здоровых пациентов электропроводна и практически не подвергается деполаризации (пики ТСТ отсутствуют). Спектры больных пациентов имеют слабо выраженные группы пиков, что свидетельствует о содержании в моче белковых фракций (рисунок 3).

Результаты химических анализов показали, во-первых, значительные изменения в составе мочи (альбинурия, гематурия, цилиндрурия) и, во-вторых, снижение ее относительной плотности. Это подтверждает справедливость предположения о наличии в моче больных пациентов белковых фракций и сви-

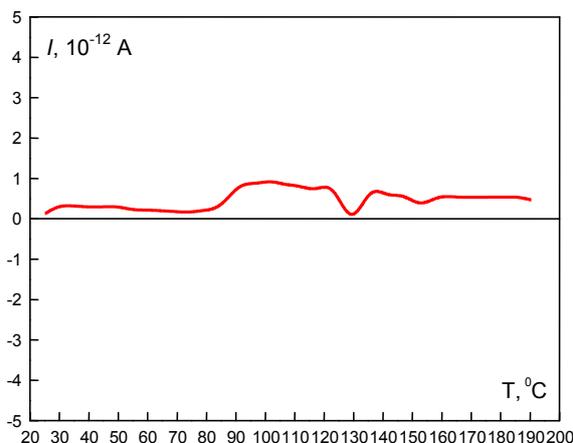


Рисунок 3 — Спектр ТСТ мочи больного с острым панкреатитом

Результаты химических и лабораторных анализов подтверждают резкое изменение состава панкреатического сока при остром панкреатите за счет высокой концентрации экскреционных ферментов всех групп, а также появления в нем тканевых ферментов, клеточного детрита, форменных элементов крови. Необходимы дальнейшие исследования по выяснению механизмов разрушения структурных образований в секретах

детельствует об информативности спектров ТСТ как инструмента для контроля состава биологических жидкостей.

3. Секрет поджелудочной железы. Спектры ТСТ секрета здорового донора характеризуются наличием слабо выраженного низкотемпературного плато (30–60 °С, интенсивность 0,4–1 пА) и высокотемпературного пика отрицательных токов в районе 100 °С (рисунок 4). Заболевание ведет к вырождению пиков ТСТ в плато вблизи нулевой линии тока. Это свидетельствует о разрушении при заболевании панкреатитом комплексных химических соединений, термический распад которых приводит к появлению пиков на спектре ТСТ.

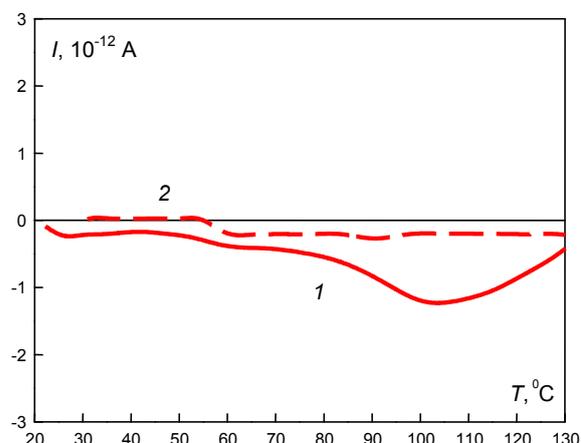


Рисунок 4 — Спектр ТСТ секрета поджелудочной железы:

1 — нормального; 2 — при остром панкреатите

здоровой поджелудочной железы в присутствии экскреционных ферментов.

4. Выпот. Спектры ТСТ секрета здорового донора характеризуются отсутствием выраженных пиков, а при заболевании (рисунок 5) фиксируется группа положительных низкотемпературных пиков (30–60 °С, интенсивность 0,5 пА) и широкий высокотемпературный пик отрицательного тока (100 °С, не ниже 1 пА).

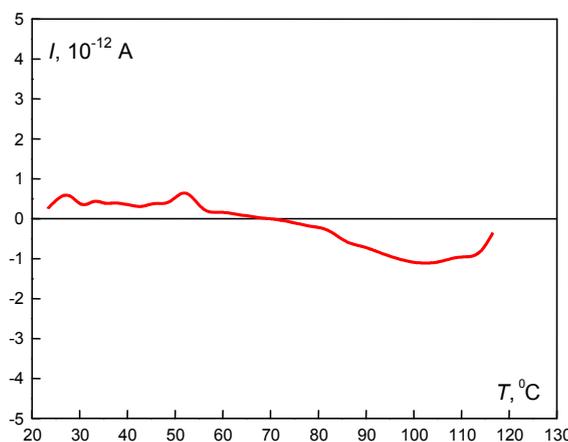


Рисунок 5 — Спектр ТСТ выпота из брюшной полости больного с острым панкреатитом

Это свидетельствует о том, что практически электропроводный (т. е. имеющий состав, близкий к составу электролита) выпот здорового человека при панкреатите обогащается элементами клеточного детрита, форменными элементами крови, белковыми фракциями, которые проникают в него как из кровеносного или лимфатического русла, так и непосредственно из протоков поврежденной поджелудочной железы.

Заключение

Результаты экспериментов свидетельствуют о диагностической ценности метода термоактивационной токовой спектроскопии с точки зрения определения начала заболевания и стадии панкреатита, а также прогнозирования тяжести процесса. При остром деструктивном панкреатите в плазме крови растет содержание легкополяризуемых фрагментов, подвижность которых достаточно мала в сравнении с фрагментами, имеющимися в здоровой плазме. Можно предположить, что на ранних стадиях острого панкреатита выделение легкополяризуемых фракций биополимеров идет вне протоковой системы поджелудочной железы и характеризуется резким повышением их концентрации в системе кровоснабжения. Изучение физико-химических свойств биоматериалов, полученных при проведении пункций, дает основания полагать, что термоактивационная токовая спектроскопия может стать высокоинформативным методом диагностики панкреонекроза и его осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Деструктивный панкреатит: современное состояние проблемы / С. З. Бурневич [и др.] // Вестник хирургии. — 2000. — Т. 159, № 2. — С. 116–123.
2. Острый панкреатит как проблема ургентной хирургии и интенсивной терапии / Савельев В.С. [и др.] // Consilium medicum. — 2000. — № 2(9). — С. 367–373.
3. Галимзянов, Ф. В. Первичная диагностика инфицированного панкреонекроза / Ф. В. Галимзянов // Хирургия. — 2006. — № 6. — С. 8–10.
4. Гостищев, В. К. Панкреонекроз и его осложнения. Основные принципы тактики / В. К. Гостищев, В. А. Гушко // Хирургия. — 2003. — № 3. — С. 50–54.
5. Шадящие методы лечения гнойных осложнений панкреонекроза / Ю. А. Нестерко [и др.] // Хирургия. — 1996. — № 2. — С. 157.
6. Кулин, Е. Т. Биоэлектретный эффект / Е. Т. Кулин. — Мн.: Наука и техника, 1980. — 216 с.
7. Электреты / под ред. Г. М. Сесслера; пер. с англ. — М.: Мир, 1983. — 487 с.
8. Чернякова, Ю. М. Оптимизация диагностики и лечения синовита путем контроля биофизических свойств синовиальной жидкости (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / Ю. М. Чернякова; БелНИИТО. — Мн., 2006. — 21 с.
9. Филимонов, М. И. Деструктивный панкреатит: комплексная диагностика и лечение / М. И. Филимонов, Б. Р. Гельфанд, С. З. Бурневич // Новый медицинский журнал. — 1997. — № 3. — С. 10–13.
10. Дифференцированное лечение острого панкреатита / Е. А. Решетников [и др.] // Хирургия. — 2005. — № 8. — С. 45–51.
11. Способ проведения термостимулированной токовой спектроскопии диэлектрических материалов: пат. 2210071 РФ, МПК7 G 01 N 25/18 / А. Г. Кравцов [и др.]; заявитель ИММС НАН Беларуси. — № 2001115134; заявл. 04.06.01; опубл. 10.08.03 // Официальный бюллетень «Изобретения» / Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам РФ. — 2003. — № 22.
12. Кравцов, А. Г. Установка для проведения термоактивационной токовой спектроскопии / А. Г. Кравцов, В. А. Шаповалов, С. В. Зотов // Приборы и техника эксперимента. — 2002. — № 3. — С. 161–163.
13. Пластмассы и пленки полимерные. Методы определения поверхностных зарядов электретов: ГОСТ 25209–82. — Введ. 08.04.1982. — М.: Издательство стандартов, 1982. — 12 с.
14. Кравцов, А. Г. О повышении адекватности результатов термостимулированной токовой спектроскопии / А. Г. Кравцов, В. А. Шаповалов, С. В. Зотов // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. — 2001. — Т. 67, № 12. — С. 24–28.
15. О поляризационных свойствах некоторых модельных систем / И. В. Шаламов [и др.] // Технология и проблемы экологии строительства глубоких скважин в Белоруссии: сб. науч. тр. БелНИИГРИ. — Мн., 1996. — С. 53–65.
16. Способ определения группы крови: пат. 5720 Респ. Беларусь, МПК7 G 01 N 33/49 / Л. С. Пинчук [и др.]; заявитель ИММС НАН Беларуси. — № 20000301; заявл. 30.03.00; опубл. 30.12.03 // Афіцыйны бюлетэнь / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці Рэспублікі Беларусь. — 2003. — № 4.
17. Савельев, В. С. Острый панкреатит / В. С. Савельев, В. М. Буянов, Ю. В. Огнев. — М., 1983. — 230 с.

Поступила 11.05.2009

УДК 616.74-018.38:[616.771+616.748.22-073.7] СОПОСТАВЛЕНИЕ СОНОГРАФИЧЕСКИХ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПРИ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ СУХОЖИЛИЙ НАДКОЛЕННИКА И ЧЕТЫРЕХГЛАВОЙ МЫШЦЫ БЕДРА

А. М. Юрковский

Гомельский государственный медицинский университет

Представлен анализ данных, полученных при сопоставлении материалов гистологических и сонографических исследований сухожилия четырехглавой мышцы и сухожилия надколенника. Определены возможности сонографии при оценке выраженности дистрофических изменений указанных сухожилий. Выделены критерии, позволяющие оценивать незначительные, умеренные и выраженные дистрофические изменения. Сделан вывод о возможности не только констатации факта повреждения сухожилий, но и более детальной оценки выраженности выявляемых при сонографии изменений.

Ключевые слова: сонография, сухожилие, дистрофические изменения сухожилий.

HISTOLOGIC AND SONOGRAPHIC COMPARISON AT QUADRICEPS TENDINOPATHY AND PATELLAR TENDINOPATHY

A. M. Yurkovskiy

Gomel State Medical University

The analysis of the data received by comparison of materials histologic and Ultrasound Imaging of researches quadriceps tendinopathy and patellar tendinopathy is presented. The possibilities of Ultrasound Imaging at an estimation of expressiveness of quadriceps tendinopathy and patellar tendinopathy are defined. The criteria allowing to estimate the insignificant, moderate and expressed dystrophic changes are allocated. The conclusion on possibility not only ascertaining of the fact of damage quadriceps tendinosis and patellar tendinosis, but also more detailed estimation of expressiveness revealed at Ultrasound Imaging changes is drawn.

Key words: ultrasound imaging, tendon, tendinopathy.

Введение

Данные литературы указывают на высокую обращаемость за медицинской помощью (около 30–50 % от общего числа случаев спортивных травм) по поводу повреждений сухожильно-связочного аппарата [1, 2]. При этом на сегодняшний момент многие аспекты этой проблемы остаются недостаточно изученными, по крайней мере, в части, касающейся диагностики ранних дистрофических изменений наиболее уязвимых сухожилий: ахиллова сухожилия, сухожилия надколенника и четырехглавой мышцы бедра, элементов ротаторной манжеты плеча и сухожилия разгибателей предплечья [3]. Повреждения указанных сухожилий характеризуются высокой частотой рецидивов и высоким риском хронизации патологического процесса, что и нацеливает на поиск доступного и удобного к применению в широкой клинической практике метода визуализации. Учитывая малодоступность МРТ и неинформативность рентгеновских методов на ранних этапах развития дистрофических изменений, представляется весьма перспективным использование для диагностики данной патологии новых ультразвуковых технологий, в частности, технологии мультислайсинга (Multi-Slice View), позволяющей получать сонографические срезы с заданным шагом в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (аксиальной, сагитальной и коронарной). Однако отсутствие надежных сонографических критериев, разработанных на основе сопоставлений с морфологическими данными, не позволяет с достаточной уверенностью судить ни о наличии или отсутствии, ни о выраженности дистрофических изменений.

Цель работы

Изучить диагностические возможности высокоразрешающей сонографии в оценке выраженности дистрофических изменений сухожилий (четырёхглавой мышцы бедра, сухожилия надколенника и сухожилия малой поясничной мышцы) путем сопоставления сонографических данных с результатами гистологических исследований.

Материал и метод

Для достижения поставленной цели было произведено сопоставление данных сонографии и гистологических исследований. Для этого на первом этапе была выполнена аутопсия 24 сухожилий четырехглавой мышцы бедра, 24 сухожилий надколенника и в 6 случаях — сухожилий малой поясничной мышцы. В исследовании использовался материал от 24 трупов (18 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 26 до 88 лет (средний возраст — $58,7 \pm 11,3$ лет).

На втором этапе проводилось сонографическое исследование образцов сухожилий с использованием датчиков с диапазоном частот 5–12 МГц (на УЗ-сканере *Voluson 730*) и технологии *Multi-Slice View*, позволяющей получать сонографические срезы с заданным шагом в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (аксиальной, сагитальной и коронарной). Эхоструктура связки расценивалась как «нормальная» в случае наличия четко определяемых эхогенных краев и хорошо видимой фибриллярной текстуры или как «поврежденная» в случае отсутствия четкой визуализации фибриллярной текстуры, разволокнения и разрыва фибриллярных волокон, наличия гипоехогенных локусов и кальцификатов в пределах связок.

На заключительном этапе осуществлялось приготовление гистологических препаратов: обезвоживание тканей в спиртах восходящей концентрации, заливка тканей в парафин, приготовление срезов толщиной 6 мкм на микротоме, депарафинирование срезов, окраска гематоксилин-эозином по стандартной методике [4]. Стеклопрепараты микроскопировались с оценкой патогистологических изменений в баллах по шкале *Bonar*, учитывающей следующие критерии: оценка теноцитов (0 баллов — удлиненная форма ядра без отчетливой визуализации цитоплазмы; 1 балл — форма ядра приобретает яйцевидную конфигурацию, но без отчетливой визуализации цитоплазмы; 2 балла — ядро округляется, немного увеличивается, визуализируется малое количество цитоплазмы; 3 балла — ядро округлое, большое, с обильной

цитоплазмой и формирующимися углублениями); оценка межучного вещества (0 баллов — отсутствие окрашивания межучного вещества; 1 балл — окрашивающийся муцин между волокнами; 2 балла — окрашивающийся муцин между волокнами с нарушением дифференцировки коллагеновых волокон; 3 балла — муцин повсюду, с незаметным прокрашиванием волокон коллагена); оценка коллагеновых волокон (0 баллов — четкая дифференцировка волокон; 1 балл — разделение отдельных волокон с сохранением четкости границ связок; 2 балла — разделение волокон с утратой четкости границ связок, увеличение межучного вещества; 3 балла — разделение волокон коллагена с полной потерей архитектоники связки); васкуляризация (0 баллов — кровеносные сосуды, расположенные между волокнами, не визуализируются; 1 балл — капилляры в количестве до одного в 10 полях зрения; 2 балла — 1–2 капилляра в 10 полях зрения; 3 балла — более чем два в 10 полях зрения) [5]. Выполнялось ранжирование изменений от 0 (неизменённые сухожилия) до 12 баллов (наиболее выраженные из поддающихся обнаружению нарушения) [6].

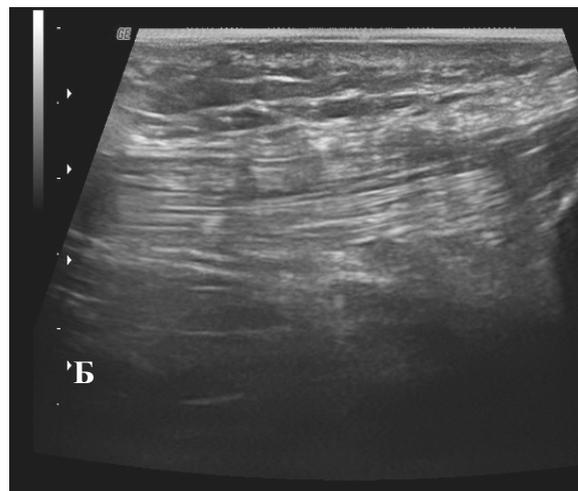
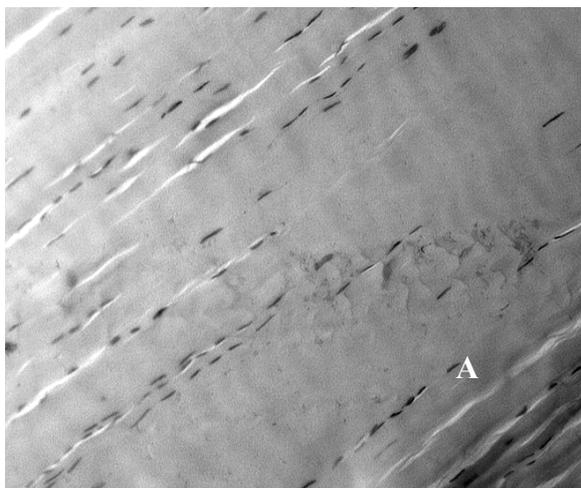


Рисунок 1 — А. Микрофотография нормального сухожилия четырехглавой мышцы, окраска гематоксилин-эозин, ув.20×10: удлиненная форма ядер теноцитов, отсутствие видимой цитоплазмы и отсутствие видимых кровеносных сосудов между волокнами. Б. Сонограмма: четкая дифференцировка близко расположенных и идущих параллельно друг другу фибриллярных волокон

Гистологической оценке по шкале *Bonar* 1–2 балла (12 образцов) соответствовал следующий эхопаттерн: неровность края сухожилия и отсутствие четкого отображения фибриллярной текстуры. При этом гистологически выявлялось разделение отдельных волокон с сохранением целостности связки.

Гистологической оценке по шкале *Bonar* 3–6 баллов (29 образцов) соответствовал следующий эхопаттерн: неровность края или же

Результаты и обсуждение

Среди исследованных образцов сонографические критерии дистрофических изменений разной степени выраженности были выявлены в 47 случаях. При этом сонографическое заключение было подтверждено гистологически в 41 случае. Средняя оценка по шкале *Bonar* гистологических препаратов сухожилия четырехглавой мышцы бедра составила $3,0 \pm 1,7$ балла, сухожилия надколенника — $3,3 \pm 1,7$ балла и сухожилия малой поясничной мышцы — $5,1 \pm 1,7$ балла.

Неизменённые сухожилия (7 образцов с оценкой 0 баллов по шкале *Bonar*) визуализировались как эхопозитивные, мультиламнарные (в связи с наличием в сухожилии двух — четырех слоев) образования с однородной фибриллярной текстурой и четко определяемыми экзогенными краями. Данному варианту эхопаттерна соответствовали следующие гистологические данные: выявлялась четкая дифференцировка фибриллярных волокон, располагавшихся близко и параллельно друг другу, отмечалась их небольшая волнистость, форма ядер теноцитов была удлиненная, отсутствовала видимая цитоплазма, отсутствовали видимые кровеносные сосуды между волокнами.

размытость контура сухожилия, отсутствие четкого отображения фибриллярной текстуры, неоднородность структуры с наличием гипоэхогенных зон в пределах связки. Данному варианту соответствовали следующие гистологические данные: нарушение дифференцировки фибриллярных волокон, их разделение, округление ядер теноцитов, наличие видимой цитоплазмы и отсутствие видимых кровеносных сосудов между волокнами.

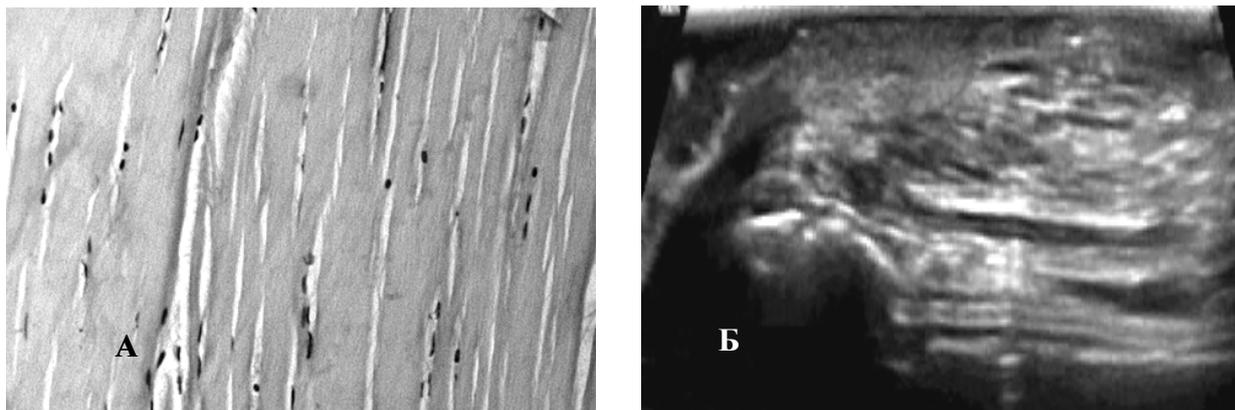


Рисунок 2 — А. Микрофотография сухожилия четырехглавой мышцы при оценке по шкале Bonar 3-6 баллов, окраска гематоксилин-эозин, ув.20х10: разделение фибриллярных волокон, округление ядер теноцитов. Б. Сонограмма: отсутствие четкого отображения фибриллярной текстуры сухожилия, наличие гипоэхогенных зон в пределах связки

При гистологической оценке по шкале *Bonar* 7–9 баллов (6 образцов) отмечались отсутствие фибриллярной текстуры связок, гипоэхогенные зоны в ткани связки и кальцификаты, определявшиеся в виде гиперэхогенных локусов с дистальной акустической тенью. Данному варианту соответ-

вовали следующие гистологические данные: исчезновение дифференцировки фибриллярных волокон, уменьшение количества теноцитов, округление их ядер и наличие обильной цитоплазмы, наличие видимых кровеносных сосудов между волокнами (более 2 в 10 полях зрения).

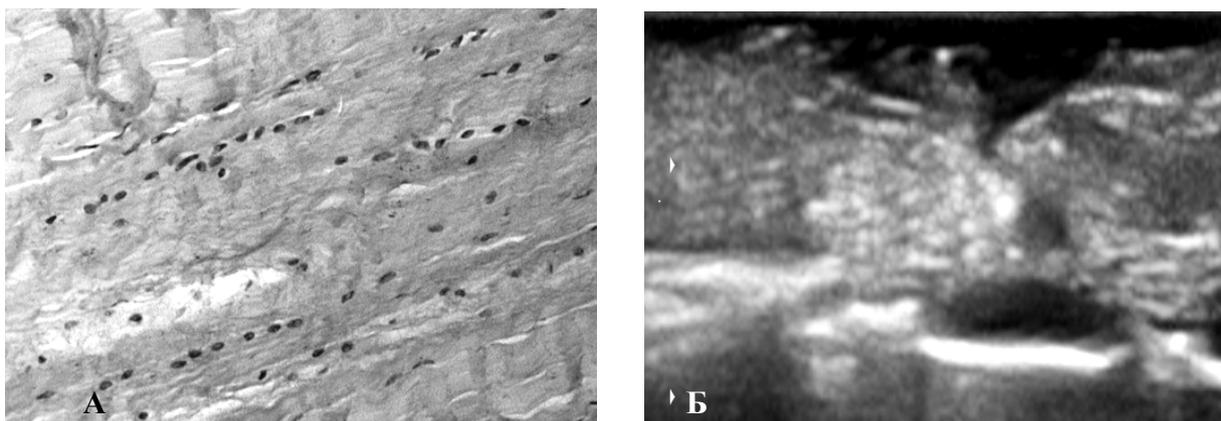


Рисунок 3 — А. Микрофотография сухожилия надколенника при оценке по шкале Bonar 7–9 баллов, окраска гематоксилин-эозин, ув.20х10: исчезновение дифференцировки фибриллярных волокон, уменьшение количества теноцитов, округление их ядер. Б. Сонограмма: отсутствие фибриллярной текстуры связок, множественные гипоэхогенные зоны в ткани связки, кальцификаты

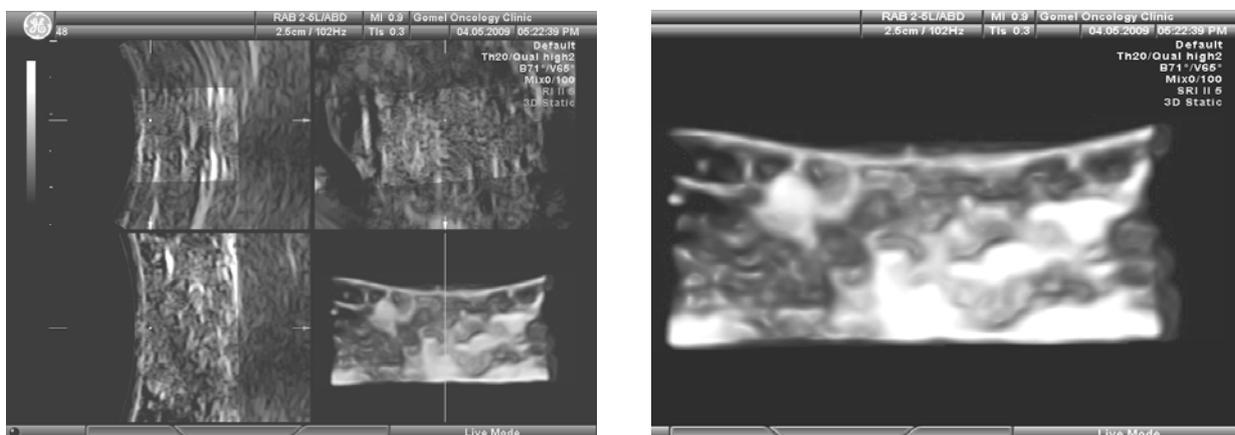


Рисунок 4 — Сонограмма (трехмерная реконструкция) сухожилия надколенника с выраженными дистрофическими изменениями (отсутствие фибриллярной текстуры и множественные гипоэхогенные зоны, гистологическим эквивалентом которых является мукоидная дистрофия)

Таким образом, наличие определенного параллелизма между патогистологическими изменениями сухожилий и сонографической картиной позволяет судить не только о наличии дистрофических изменений, но и об их выраженности.

Учитывая, что развитие дистрофических изменений происходит под влиянием множества факторов и что возраст может также оказывать влияние на характер эхопаттерна, была изучена степень влияния этого фактора на выраженность дистрофических изменений (данные корреляционного анализа представлены в таблице 1).

Приведенные данные демонстрируют отсутствие статистически значимой корреляции

между возрастом, полом и выраженностью дистрофических изменений сухожилий надколенника, четырехглавой (прямой) мышцы бедра и малой поясничной мышцы. Очевидно, что в комплексе причин, приводящих к дистрофическим изменениям сухожилий, данный фактор является не определяющим, а скорее создающим предпосылки для их возникновения, особенно при нагрузках, существенно превышающих физиологические. Вполне возможно, что влияние возрастного фактора сказывается, прежде всего, на скорости формирования эхопаттерна дистрофических изменений, что, впрочем, требует дополнительных исследований.

Таблица 1 — Показатели корреляции (*Spearman Rank Order Correlations*) дистрофических изменений сухожилий (с оценкой выраженности патогистологических изменений по шкале *Bonar*) с возрастом и полом

Вид сухожилий	Критерии шкалы <i>Bonar</i>									
	теноциты		межуточное вещество		коллаген		васкуляриность		по сумме баллов шкалы <i>Bonar</i>	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
Сухожилие надколенника (n-24)	R = 0,35 p = 0,16	R = 0,50 p = 0,30	R = 0,10 p = 0,60	R = 0,53 p = 0,28	R = -0,007 p = 0,90	R = 0,27 p = 0,59	R = 0,22 p = 0,37	R = 0,03 p = 0,90	R = 0,18 p = 0,48	R = 0,52 p = 0,28
Сухожилие четырехглавой мышцы бедра (n-24)	R = 0,24 p = 0,34	R = -0,53 p = 0,28	R = 0,17 p = 0,49	R = -0,80 p = 0,55	R = 0,06 p = 0,82	R = -0,24 p = 0,65	R = 0,34 p = 0,17	R = -0,65 p = 0,16	R = 0,28 p = 0,26	R = -0,55 p = 0,26
Сухожилие малой поясничной мышцы (n-6)	R = 0,65 p = 0,28		R = 0,62 p = 0,19		R = -0,097 p = 0,85		R = 0,41 p = 0,41		R = 0,405 p = 0,42	

Выводы

1. Выраженность и спектр сонографических проявлений зависят от выраженности дистрофических изменений:

— отсутствие четкого отображения фибриллярной текстуры, нечеткость и неровность краев связок соответствует оценке 1–2 балла по шкале *Bonar*, что дает основания только предполагать дистрофические изменения;

— исчезновение четкости фибриллярной текстуры, появление мелких гипозоногенных зон в пределах связки свидетельствует об умеренно выраженных дистрофических изменениях (шкала *Bonar* 3 и более баллов);

— исчезновение фибриллярной текстуры, множественные гипозоногенные участки и кальцинаты в пределах связки свидетельствует о выраженных дистрофических изменениях (шкала *Bonar* 7 и более баллов).

2. Возраст не оказывает статистически значимого влияния на эхопаттерн дистрофически измененных сухожилий, так как является только одним из множества факторов, определяющих выраженность дистрофического поражения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Khan, K. M. Overuse tendon injuries: where does the pain come from? / K. M. Khan, J. K. Cook // *Sports Med. and Arthroscopy*. — 2000. — Vol. 8. — P. 17–31.
2. Quadriceps tendinosis and patellar tendinosis in professional beach volleyball players: sonographic findings in correlation with clinical symptoms / C. W. Pfirrmann [et al.] // *EurRadiol*. — 2008. — № 18. — P. 1703–1709.
3. Current concepts in the management of tendon disorders / J. D. Rees [et al.] // *Rheumatology*. — 2006. — Vol. 45. — P. 508–521.
4. Микроскопическая техника: руководство / под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. — М.: Медицина, 1996. — 544 с.
5. Movin and Bonar scores assess the same characteristics of tendon histology / N. Maffulli [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2008. — Vol. 466. — P. 1605–1611.
6. Abnormal tenocyte morphology is more prevalent than collagen disruption in asymptomatic athletes' patellar tendons / J. Cook [et al.] // *Orthop. Res.* — 2004. — № 22. — P. 334–338.

УДК 618.11-006.6-091.8

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ
ЦИКЛИНОВ B1 И D1 ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ**А. В. Шульга¹, В. А. Басинский², С. Э. Савицкий²¹Гродненский государственный медицинский университет²Гродненская областная клиническая больница

Циклины — семейство регуляторных белков, контролирующих клеточный цикл. Наличие функциональных и структурных нарушений регуляторов клеточного цикла (циклинов и циклинзависимых киназ) доказано для новообразований различных локализаций. В 69 случаях первичного рака яичников с помощью иммуногистохимического метода изучена экспрессия циклинов B1 и D1. Выявлена зависимость пятилетней выживаемости и степени дифференцировки опухоли от уровня экспрессии циклинов D1, B1.

Ключевые слова: рак яичников, иммуногистохимия, циклин B1, циклин D1, прогноз

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF EXPRESSION
OF CYCLINES B1 AND D1 IN CASE OF OVARIAN CARCINOMA**A. V. Shulga¹, V. A. Basinski², S. E. Savicki²¹Grodno State Medical University²Grodno Regional Clinical Hospital

Cyclins are a family of regulatory proteins that play a key role in controlling the cell cycle. Abnormalities of cell cycle regulators, including cyclins and cyclin dependent kinases, have been reported in various malignant tumors. Expression of cyclin B1, D1 was investigated with immunohistochemical method in 69 cases of primary ovarian carcinoma. Five-year survival and degree of differentiation have been found to depend on cyclins D1, B1.

Key words: ovarian cancer, immunohistochemistry, cyclin B1, cyclin D1, prognosis.

Введение

Регуляция клеточного цикла необходима для контроля пролиферации и дифференцировки клеток, а также сохранения целостности генома. Нарушение этой регуляции — отличительный признак опухолевой клетки. Координация прогрессии клеточного цикла через фазы роста и синтеза управляются событиями фосфорилирования/дефосфорилирования, которые промотируются регуляторными белками, называемыми циклинами, в соединении с каталитическими субъединицами, известными как циклинзависимые киназы (Cdk). Циклинзависимые киназы, активированные фосфорилированием Cdk-активирующей киназой (CAK), интегрируют митогенные и рост-ингибиторные сигналы и координируют клеточный цикл. В настоящее время принята классификация циклинов в соответствии с фазами клеточного цикла: циклины фазы G1 — D1, D2 и D3, циклины S-фазы — A и E, фазы G2/M — B1 и B2. Уровень циклинов направленно меняется в ходе клеточного цикла таким образом, что в каждой стадии цикла активен обычно только один определенный комплекс циклин-циклинзависимой киназы (Cdk). Прогрессию фаз G1→S регулируют циклин D-, E- и A-зависимые киназы, а фаз G2→M — циклин-B-зависимые [1].

Представляет несомненный интерес изучение роли циклинов D1 и B1 в прогнозе злокачественных новообразований, так как пер-

вый контролирует вход в синтетическую фазу клеточного цикла, а второй — непосредственно переход к митозу. Считается, что образование комплекса циклин B-Cdk1 является «точной безвозвратности митоза».

Прогностическая ценность выявления циклинов B1 и D1 доказана для новообразований различных локализаций. При исследовании циклина B1 в раке молочной железы и пищевода он оказался независимым прогностическим фактором метастазирования в лимфатические узлы [2, 3]. В раке шейки матки, молочной железы экспрессия данного маркера была связана с безрецидивной выживаемостью [4, 5]. Повышенная экспрессия циклина D1 также оказалась неблагоприятным прогностическим фактором при злокачественных новообразованиях толстой кишки, молочной железы, плоскоклеточном раке полости рта и языка [6].

Публикации, посвященные изучению циклинов в раке яичников (РЯ), часто носят противоречивый характер. Большинство исследователей отмечают гиперэкспрессию указанных маркеров в РЯ по сравнению с доброкачественными, пограничными опухолями [7, 8] и неизменной тканью яичника [9]. Однако в других работах гиперэкспрессию циклина D1 связывают с благоприятным прогнозом [10], высокой степенью дифференцировки новообразования [11]. Противоречивые данные получены при сравнительном анализе влияния цик-

линов на выживаемость больных. Гиперэкспрессия циклина D1 рассматривается как независимый неблагоприятный фактор прогноза безрецидивной выживаемости [12, 13], тогда как в других исследованиях не находят связь данных маркеров с продолжительностью жизни у больных РЯ [14]. Только в единичных публикациях проведена сравнительная характеристика экспрессии циклинов В1 и D1 в РЯ разных гистологических типов [9, 13], где данные носят разрозненный характер.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ экспрессии циклинов В1 и D1 опухолевыми клетками в РЯ разных гистологических типов, степени дифференцировки и клинической стадии.

Материал и метод

Исследование выполнено на архивном гистологическом материале 69 больных, оперированных по поводу РЯ в Гродненском областном онкологическом диспансере в период с 1999 по 2002 гг. Анализ гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, проводился согласно классификации ВОЗ (2003).

Наиболее частым гистологическим типом РЯ был серозный (49), в 8 наблюдениях выявлена эндометриоидная аденокарцинома, 5 случаев муцинозного и 7 светлоклеточного вариантов новообразования. При этом в 14 случаях степень дифференцировки рака была отнесена к G1, в 35 — к G2, а в 20 — к G3. Первая стадия согласно классификации FIGO была установлена у 15 женщин, вторая — у 12, а генерализация процесса наблюдалась в 42 случаях (третья стадия — 37, четвертая — 5). Общая пятилетняя безрецидивная выживаемость в исследуемой группе составила 24,6 % (при ранних стадиях — 51,9 %, при поздних — 7,2 %).

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование материала проводили на парафиновых срезах по стандартной методике с использованием мышинных моноклональных антител к циклину В1 (клон v152, разведение 1:50, «Dako»)

и циклину D1 (клон DCS-6, разведение 1:40, «Dako»). Демаскировку антигенов осуществляли при 98 °С в водяной бане в течение 40 мин, применяя цитратный буфер. В качестве детекционной системы использовали EnVision с ДАБ-хромогеном. Негативный контроль во всех случаях проводили с использованием вместо первичных антител 1 % раствора бычьего сывороточного альбумина.

Оценка цитоплазматической и ядерной экспрессии циклинов В1 и D1 проводилась полуколичественно в 6 случайных полях зрения, исходя из процента и интенсивности положительно окрашенных опухолевых клеток (позитивной считалась реакция при окраске более 10 % опухолевых клеток). Для оценки ИГХ реакции использовали 6-балльную шкалу и программы WCIF ImageJ и Aperio Image Score. Статистическая обработка проводилась с использованием программы «Statistica» 6.0 (Stat Soft, 2001 г.) с определением Н-критерия Крускала-Уоллиса и метода Каплана-Мейера (различия считались достоверными при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Анализ данных ИГХ исследований показал, что положительная реакция с антителами к циклину В1 выявлена в 59 (85,5 %) случаях РЯ. При этом в 36 наблюдениях отмечалась только цитоплазматическая экспрессия циклина В1, в 23 новообразованиях обнаружено сочетание цитоплазматического и ядерного окрашивания. Наличие положительной реакции с антителами к циклину D1 выявлено в 47 (68,1 %) случаях РЯ, чаще наблюдалось сочетание цитоплазматического и ядерного окрашивания (49 %). Следует отметить, что во всех муцинозных аденокарциномах отмечалась гиперэкспрессия изучаемых маркеров с преобладанием ядерно-цитоплазматической локализации, а наибольший процент случаев с отсутствием реакции с данными антителами был в группе серозных раков ранних клинических стадий (таблица 1).

Таблица 1 — Характер экспрессии циклинов В1 и D1 в зависимости от гистологического типа и клинической стадии рака яичников (n = 69)

Гистологический тип, стадия	Гиперэкспрессия *	Цитоплазматическая	Ядерная	Смешанная	Отсутствие
Серозный I–II стадия (n = 12)	Циклин D1	1 (8,3 %)	1 (8,3 %)	3 (25 %)	7 (58,4 %)
	Циклин В1	7 (58,4 %)	0	1 (8,3 %)	4 (33,3 %)
Серозный III–IV стадия (n = 37)	Циклин D1	12 (32,4 %)	0	13 (35,2 %)	12 (32,4 %)
	Циклин В1	19 (51,4 %)	0	14 (37,8 %)	4 (10,8 %)
Эндометриоидный (n = 8)	Циклин D1	3 (37,5 %)	1 (12,5 %)	2 (25 %)	2 (25 %)
	Циклин В1	5 (62,5 %)	0	2 (25 %)	1 (12,5 %)
Муцинозный (n = 5)	Циклин D1	2 (40 %)	0	3 (60 %)	0
	Циклин В1	2 (40 %)	0	3 (60 %)	0
Светлоклеточный (n = 7)	Циклин D1	4 (57,2 %)	0	2 (28,6 %)	1 (14,2 %)
	Циклин В1	3 (42,9 %)	0	3 (42,9 %)	1 (14,2 %)

* При наличии > 10 % позитивных клеток

Экспрессия изучаемых маркеров в большем количестве случаев характеризовалась диффузным или очаговым умеренно выраженным окрашиванием цитоплазмы, ядер опухолевых клеток, а также незначительного количества стромальных и эндотелиальных клеток (таблица 2). Ядерная локализация продуктов реакции с данными антителами чаще выявлялась в 10–30 % опухолевых клеток.

Наиболее выраженная цитоплазматическая реакция с антителами к обоим циклинам наблюдалась в муцинозном и серозном раке III–IV клинических стадий, а к циклину В1 — в светлоклеточном варианте аденокарциномы, в котором мы также видели больший процент

клеток с ядерной локализацией продуктов реакции к изучаемым маркерам. Обращала на себя внимание очаговость выраженной экспрессии циклинов, что может говорить о наличии участков в опухоли с повышенной пролиферативной активностью.

При анализе вариантов соотношения уровня экспрессии данных биомолекулярных маркеров в цитоплазме раковых клеток оказалось, что независимо от гистологического типа значительно чаще (59,4 % случаев) отмечалось преобладание экспрессии циклина В1 по сравнению с D1. В 29 % наблюдений РЯ она была одинаковой и только в 11,6 % случаев — преобладание экспрессии циклина D1.

Таблица 2 — Содержание циклинов В1 и D1 в цитоплазме (ц) и ядре (я) клеток РЯ различных гистологических типов

Гистотип	Серозный, I–II стадия, n = 12		Серозный, III–IV стадия, n = 37		Эндометриоидный, n = 8		Муцинозный, n = 5		Светлоклеточный, n=7	
	ц	я	ц	я	ц	я	ц	я	ц	я
Маркер										
Циклин D1 (баллы)	1,9± 0,3*	0,4± 0,2	3,0± 0,2	0,4± 0,1	3,0± 0,6	0,7± 0,4	3,6± 0,4	1,0± 0,5	2,8± 0,4	0,8± 0,5
Циклин В1 (баллы)	3,0± 0,4	0,3± 0,3	3,7± 0,2	0,4± 0,1	3,7± 0,6	0,5± 0,4	4,2± 0,4	0,8± 0,4	4,0± 0,5	1,0± 0,5

* Здесь и далее в таблице: первая цифра — средняя, вторая — ошибка средней

Не было выявлено корреляционной зависимости между большинством клинико-морфологических характеристик и экспрессией циклинов в клетках РЯ, за исключением степени дифференцировки опухоли. Результаты теста Крускала-Уоллиса (рисунок 1) свидетельствовали о наличии статистически значимой связи между экспрессией циклина В1 и степенью дифференцировки генерализованных форм РЯ ($N = 5,9$, $p = 0,05$).

Из рисунка 1 видно, что все высокодифференцированные серозные аденокарциномы III–IV стадии характеризовались величиной цитоплазматической экспрессии циклина В1 в 4 и более баллов, а в группе умеренно- и низкодифференцированных аденокарцином наблюдались различные варианты выраженности реакции с данными антителами. Это может свидетельствовать о значительной пролиферативной активности серозного рака яичников высокой степени дифференцировки при поздних клинических стадиях.

Исследование общей пятилетней выживаемости больных РЯ с помощью метода Каплана-Мейера (рисунок 2) показало, что в группе пациентов с ядерной гиперэкспрессией циклина D1 отмечалось менее благоприятное течение заболевания, чем в группе с отсутствием реакции с данными антителами. Достоверные значения наблюдались только в группе

серозных раков III–IV клинических стадий ($p = 0,023$), где двухлетняя общая выживаемость у больных с наличием ядерной гиперэкспрессии циклина D1 в раковых клетках составила меньше 30 %, а при ее отсутствии — 54,2 %, к тому же общая выживаемость женщин из первой группы была не более 38 мес.

На следующем этапе все анализируемые случаи были распределены на группы в зависимости от наличия либо отсутствия соответствующего циклина в ядре или в цитоплазме. Оказалось, что в группе больных, которые характеризовались низкой продолжительностью жизни (до 1 года после постановки диагноза) в 65 % случаев определялась гиперэкспрессия циклина D1 в ядре раковых клеток, а выраженность цитоплазматической реакции с данными антителами была более 3 баллов в 80 %. При этом наблюдалась гиперэкспрессия циклина В1 в цитоплазме, а ее выраженность была более 4 баллов, к тому же в 57,1 % определялась ядерная локализация продуктов реакции. В группе больных, которые прожили более 3 лет, наблюдалось снижение экспрессии обоих циклинов в ядре (гиперэкспрессия в менее 35 % случаев) и в цитоплазме раковых клеток (особенно для циклина D1). Схожая тенденция прослеживалась в группе больных, проживших более 5 лет, где ядерная гиперэкспрессия циклина D1 была только в 26% наблюдений.

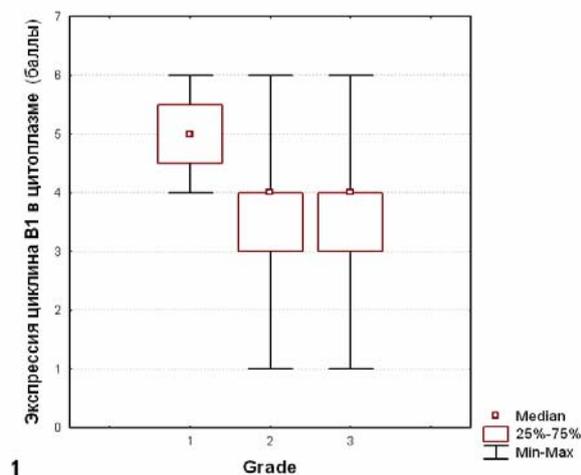


Рисунок 1 — Взаимосвязь уровня экспрессии циклина В1 в клетках серозного РЯ с дифференцировкой новообразования

Связь различных вариантов сочетаний наличия гиперэкспрессии, а также выраженности реакций с антителами к изучаемым маркерам с продолжительностью жизни больных РЯ, очевидно, объясняется тем, что скорость продукции и величина накопления этих циклинов отражает пролиферативную активность и антионкогенный потенциал опухолевой клетки.

Высокая экспрессия циклина В1 и D1 в цитоплазме и ядре (1 группа), очевидно, свидетельствует о высокой пролиферативной, недостаточной антионкогенной активности и определяется в опухолевых клетках, обладающих высокой злокачественностью, поэтому данное сочетание является плохим прогностическим признаком в плане продолжительности жизни. Одновременно средняя и высокая цитоплазматическая экспрессия циклина В1 на фоне отсутствия ядерной гиперэкспрессии и низкой экспрессии циклина D1 (2 группа) с большей вероятностью является свидетельством остановки клеточного цикла в контрольной точке G2.

Анализ полученных данных свидетельствует об ИГХ гетерогенности злокачественных новообразований яичников как в пределах разных гистологических вариантов, так и групп с одной гистологической структурой и клинической стадией. Вместе с тем уровень и характер экспрессии таких регуляторов клеточного цикла, как циклины В1 и D1 в ряде случаев имеют самостоятельное прогностическое значение и могут служить дополнительными критериями злокачественности при оценке прогноза заболевания после хирургического лечения, а также при решении вопроса о необходимости коррекции и назначения дополнительной адъювантной терапии больным РЯ.

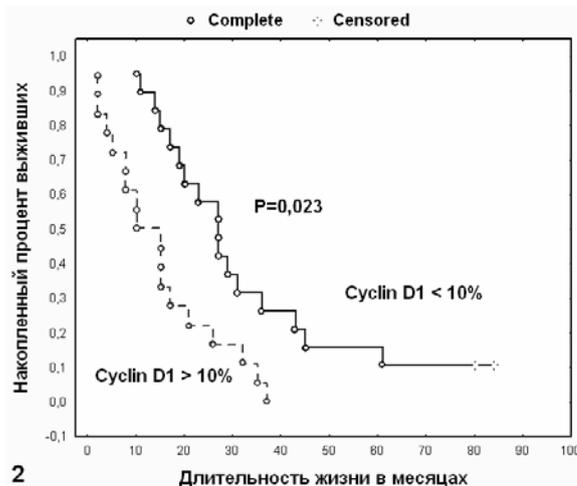


Рисунок 2 — Общая выживаемость больных генерализованными формами серозного РЯ в зависимости от наличия ядерной гиперэкспрессии циклина D1

Выводы

1. Анализ различных вариантов сочетания гиперэкспрессии циклинов В1 и D1, а также выраженности реакций с антителами к изучаемым маркерам позволяет оценить как пролиферативную активность, так и антионкогенный потенциал опухолевых клеток РЯ.

2. К особенностям высокодифференцированного серозного РЯ III–IV клинических стадий следует отнести выраженную цитоплазматическую реакцию с антителами к циклину В1, отражающую высокую пролиферативную активность опухоли.

2. Наличие ядерной гиперэкспрессии циклина D1 ассоциировано со снижением общей выживаемости больных генерализованными формами серозного рака.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Копнин, Б. П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза / Б. П. Копнин // Биохимия. — 2000. — С. 5–33.
2. Expression of cyclins in ductal hyperplasia, atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ of the breast / Hee-Jung Kim [et al.] // Yonsei Medical Journal. — 2000. — Vol. 41. — P. 345–353.
3. Determination of the prognostic significance of cyclin B1 overexpression in patients with esophageal squamous cell carcinoma / M. Hiroshi [et al.] // Virchows Arch. — 1999. — Vol. 434. — P. 153–158.
4. Expression profiling of cyclin B1 and D1 in cervical carcinoma / M. Zhao [et al.] // Exp. Oncol. — 2006. — Vol. 28, № 1. — P. 44–48.
5. Nuclear cyclin B1 in human breast carcinoma as a potent prognostic factor / T. Suzuki [et al.] // Cancer Science. — 2007. — Vol. 98, № 5. — P. 644–651.
6. Clinical significance of cyclin D1 expression in patients with node-positive breast carcinoma treated with adjuvant therapy / P. Pelosio [et al.] // Annals of Oncology. — 1996. — Vol. 7. — P. 695–703.
7. Brustmann, H. Epidermal growth factor receptor expression in serous ovarian carcinoma: an immunohistochemical study with galactin-3 and cyclin D1 and outcome / H. Brustmann // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2008. — Vol. 27, № 3. — P. 380–389.

8. A novel immunohistochemical method for estimating cell cycle phase distribution in ovarian serous neoplasms: implications for the histopathological assessment of paraffin-embedded specimens / I. S. Scott [et al.] // *British Journal of Cancer*. — 2004. — Vol. 90. — P. 1583–1590.

9. Overexpression of cyclin D1 and c-Myc gene products in human primary epithelial ovarian cancer / C.-H. Chen [et al.] // *Int. J. of Gynecol. Cancer*. — 2005. — Vol. 15. — P. 878–883.

10. The concurrent expression of p27^{kip1} and cyclin D1 in epithelial ovarian tumors / Li Sui [et al.] // *Gynecol. Oncology*. — 1999. — Vol. 73, № 2. — P. 202–209.

11. Clinicopathologic analysis and expression of cyclin D1 and p53 of ovarian borderline tumors and carcinomas / H. L. Shao

[et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. — 2007. — Vol. 42, № 4. — P. 227–232.

12. Cyclin D1, p53, and p21^{Waf1/Cip1} expression is predictive of poor clinical outcome in serous epithelial ovarian cancer / A. Bali [et al.] // *Clinical Cancer Research*. — 2004. — Vol. 10. — P. 5168–5177.

13. Overexpression of cyclin D1 is associated with poor survival in epithelial ovarian cancer / F. Barbieri [et al.] // *Oncology*. — 2004. — Vol. 66, № 4. — P. 310–315.

14. Cyclin B1, D1 overexpression and its correlation with clinical prognostic factors in ovarian carcinoma / J. W. Kim [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2006. — Vol. 24. — P. 150–167.

Поступила 11.05.2009

УДК 616.441-006.5-089.8

ПОДХОДЫ К ОПЕРАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И. А. Васюхина, Е. Н. Сницаренко, Н. Ф. Чернова, К. К. Зекедова

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

Проведено исследование 174 прооперированных пациентов с патологией щитовидной железы. Показано, что наиболее частой причиной рецидива ДТЗ является неадекватный объем оперативного вмешательства. Определены сроки продолжительности лечения препаратами, подавляющими функцию щитовидной железы при диффузном токсическом зобе.

Ключевые слова: хирургическое лечение, диффузный токсический зоб.

APPROACHES TO SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC ENDOCRINE THYROID PATHOLOGY

I. A. Vasyuhina, E. N. Snitsarenko, N. F. Chernova, K. K. Zekenova

Republican Research Center for Radiation Medicine
and Human Ecology, Gomel

We studied 174 operated patients with thyroid pathology. We show that the most frequent reason of diffuse toxic goiter relapse is inadequate extent of surgical intervention. We defined the period of treatment duration by preparations suppressing the function of thyroid gland at diffuse toxic goiter.

Key words: surgery, diffuse toxic goiter.

Введение

Среди всех случаев первичного гипотиреоза не менее трети приходится на ятрогенный, развившийся после хирургических операций на щитовидной железе или после терапии радиоактивным I¹³¹. В настоящее же время гипотиреоз рассматривается как наиболее благоприятный исход лечения многих заболеваний щитовидной железы [1]. Наиболее частой причиной ятрогенного гипотиреоза в нашей стране являются оперативные вмешательства на щитовидной железе. Хирургическое лечение токсического зоба как болезни Грейвса, так и многоузлового токсического предпринимается все реже, за исключением стран, в которых традиционно доминирует этот метод лечения, в том числе и в Республике Беларусь. Основным же методом лечения токсического зоба на протяжении последних нескольких десятилетий стала терапия I¹³¹ (РИТ) [1].

Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) — это системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиротропного гормона (АТ-рТТГ), клинически проявляющееся поражением щитовидной железы с развитием синдрома тиротоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема и др.) [2]. До того, как был выяснен патогенез болезни Грейвса, идеология хирургического лечения этого заболевания выглядела следующим образом: у пациента с тиротоксикозом чаще всего выявлялось увеличение размера щитовидной железы и для того, чтобы нормализовать уровень тиреоидных гормонов, нужно удалить часть органа. Наиболее распространенной операцией была и остается до сих пор субтотальная тиреоидэктомия (субТТЭ) [1].

В дальнейшем стало очевидно, что болезнь Грейвса — это системное аутоиммунное забо-

ление. Субтотальная резекция части щитовидной железы — это оставление в организме мишени для стимулирующих антител, что приводит к рецидиву тиротоксикоза.

В ряде случаев после частичного удаления щитовидной железы у пациента развивается ремиссия (сохраняется эутиреоз). Причины этого не ясны, поскольку при болезни Грейвса, как и при любом другом аутоиммунном заболевании, ремиссия может быть лишь иммунологической, а иммунологический механизм этой ремиссии после удаления части щитовидной железы действительно не вполне понятен. Такой исход оперативного лечения хотя и случается относительно редко, однако его невозможно прогнозировать у отдельных пациентов.

Таким образом, единственным благоприятным и прогнозируемым исходом и целью оперативного лечения болезни Грейвса является удаление всей щитовидной железы, гарантирующее невозможность сохранения (рецидива) тиротоксикоза. Такой подход к лечению болезни Грейвса стал принципиально возможен после того, как в клиническую практику были внедрены современные препараты L-T4 и разработаны принципы лечения гипотиреоза. По данным литературы последних лет, в большинстве зарубежных клиник операцией выбора при болезни Грейвса («золотым стандартом») стала тотальная тиройдэктомия (ТТЭ) или предельно субтотальная резекция щитовидной железы. Если эти операции проводятся в специализированных учреждениях, риск известных осложнений (повреждение возвратного гортанного нерва, гипопаратиреоз) немногим превышает таковой при субтотальной резекции [1].

Практически все то, что сказано про хирургическое лечение болезни Грейвса, можно сказать и о многоузловом токсической зобе (мультифокальной функциональной автономии), то есть в большинстве случаев его хирургическое лечение подразумевает удаление всей щитовидной железы. При функциональной автономии, в отличие от болезни Грейвса, гиперфункционирует не вся щитовидная железа, а ее отдельные части. Как правило, автономная ткань железы не полностью совпадает с узлами, а распространяется экстранодулярно, а иногда диффузно распределена в щитовидной железе. Если бы автономная ткань была сосредоточена только в узловых образованиях, лечение могло бы подразумевать резекцию этих участков железы, но такая ситуация, как правило, бывает только при солитарной токсической аденоме. Указанные закономерности обуславливают то, что лечением выбора при многоузловом токсической зобе является терапия радиоактивным йодом.

Оперативное лечение не является основным методом лечения при узловом коллоид-

ном пролиферирующим зобе, и оно показано абсолютному меньшинству пациентов. В первую очередь, это размеры узла более 4–5 см в диаметре, в той ситуации, когда оперативное лечение несет меньший риск, чем сам узловый зоб. Признание этого факта само по себе приведет к снижению того огромного числа оперативных вмешательств, которое предпринимается по поводу этого достаточно безобидного заболевания. По современным представлениям, патологическое значение эутиреоидного зоба исчерпывается следующим:

1. Относительно низким риском значительного увеличения щитовидной железы со сдавлением окружающих органов и формированием косметического дефекта.

2. Риском прогрессирования процесса в соответствии с этапами естественного течения йододефицитного зоба и развитием автономии щитовидной железы и тиротоксикоза спустя десятки лет после формирования зоба [1].

3. Относительно небольшим риском того, что узловое образование щитовидной железы является раком, который, в свою очередь, является достаточно редким заболеванием (около 25 новых случаев на 1 млн населения в год) [1].

Отсутствие более или менее единых подходов к оперативному лечению заболеваний щитовидной железы приводит к тому, что эндокринологи сталкиваются с пациентами, которым в одинаковых клинических ситуациях предпринимаются совершенно разные по объему операции. Наибольшие возражения вызывают операции, подразумевающие удаление (энуклеацию) отдельных узловых образований, особенно при многоузловом эутиреоидном зобе. Расширение объема операции по поводу многоузлового зоба до предельно субтотальной резекции приобретает все больше сторонников. С другой стороны, сами по себе операции по поводу многоузлового эутиреоидного зоба предпринимаются все реже. Рассматривая принципы профилактического лечения после операций по поводу различных вариантов йододефицитного зоба, прежде всего следует отметить, что такая профилактика необходима. На это указывает тот факт, что риск послеоперационного рецидива узлового зоба достаточно высок и варьирует от 20 до 80 % [1].

Если объем оставленной доли щитовидной железы или суммарный объем тиреоидного остатка превышает 10 мл, большинству пациентов назначается профилактическая монотерапия йодом в дозе 200 мкг в день. Необходимость назначения препаратов йода диктуется тем, что в тиреоидной ткани вне узлов в большинстве случаев многоузлового эутиреоидного зоба наблюдаются очаговые зобные изменения, нередко с тенденцией к узлообразованию [3].

Материал и метод

Исследование проводилось на базе ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» с 2005 по 2008 гг. В работе была использована специально разработанная анкета, включающая паспортные данные, место проживания, длительность заболевания, начало лечения и др. Для оценки тироидного статуса использовали определение уровня свободного тироксина (FT 4), тиротропного гормона (ТТГ), АТ к ТПО методом радиоиммунного анализа (РИА). Статистический анализ проводился с помощью прикладной компьютерной программы «Statistica» 6.0. Данные представлены в формате «среднее значение (M) ± стандартное отклонение (δ)».

Результаты и обсуждение

В исследование включено 174 прооперированных пациентов — 144 (82,8 %) женщины и 30 (17,2 %) мужчин. Возраст больных составил в среднем $43,4 \pm 1,0$ лет (от 19,6 до 75,4). По месту проживания обследованные пациенты разделены на 2 группы: городские и сельские жители. Данные по характеристике прооперированных пациентов представлены в таблице 1.

Группы статистически значимо не различались между собой по возрасту.

Данные по объему оперативного лечения в зависимости от нозологической формы отражены в таблице 2.

Таблица 1 — Характеристика больных в зависимости от места их проживания

Группы	Кол-во (n)	Пол		Возраст (M ± δ)
		муж.	жен.	
Городские жители	124	22	102	$43,1 \pm 1,2$
Сельские жители	50	8	42	$44,2 \pm 1,7$
Всего	174	30	144	$43,4 \pm 1,0$

Таблица 2 — Структура прооперированных больных

Нозология	Объем оперативного вмешательства			Количество прооперированных больных
	ТТЭ	СубТТЭ	ГТЭ	
ДТЗ	74	12	—	86
Токсическая аденома	—	—	4	4
Многоузловой токсический зоб	2	—	—	2
Одноузловой зоб	—	—	32	32
Многоузловой зоб	18	17	—	35
Аденома ЩЖ	—	—	11	11
АИТ гипертрофическая форма	1	—	—	1
Заболевания ЩЖ	3	—	—	3
Всего	98	29	47	174

При диффузном токсическом зобе (ДТЗ) и многоузловом токсическом зобе выполнена тотальная и субтотальная тироектомию, в случае токсической аденомы, одноузлового зоба, аденомы щитовидной железы — гемитироектомию (ГТЭ), при аутоиммунном тиреоидите — ТТЭ. Выявлено 3 occultных формы микрокарциномы (папиллярный рак) щитовидной железы, 1 случай на фоне ДТЗ и 2 на фоне многоузлового зоба. Этой группе пациентов произведена ТТЭ.

Наибольшее количество пациентов (86 человек), прооперированных в условиях ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» — это больные с диффузным токсическим зобом. Среди них 71 женщина и

15 мужчин. Средний возраст прооперированных женщин — $41,8 \pm 1,4$ лет (от 21 до 68 лет), средняя длительность лечения тиростатиками до операции — $6,6 \pm 0,6$ лет (от 1,1 до 21,0), средний объем оперированной щитовидной железы при ультразвуковом исследовании составил $51,7 \pm 3,4$ см³ (от 16,3 до 173,2). Средний возраст прооперированных мужчин — $46,3 \pm 2,7$ лет (от 24 до 69), средняя длительность лечения — $4,8 \pm 1,0$ лет (от 1 до 16 лет), средний объем оперированной щитовидной железы $61,99 \pm 7,2$ см³ (от 32,3 до 120,0). Характеристика прооперированных больных с ДТЗ представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Характеристика прооперированных больных с ДТЗ

Пол	Возраст			Длительность лечения			Объем оперируемой железы (см ³)		
	min	max	M±δ	min	max	M ± δ	min	max	M ± δ
Муж.	24	69	$46,3 \pm 2,7$	1	16	$4,8 \pm 1,0$	32,3	120,0	$61,99 \pm 7,2$
Жен.	21	68	$41,8 \pm 1,4$	1,1	21,0	$6,6 \pm 0,6$	16,3	173,2	$51,7 \pm 3,4$

Рецидив ДТЗ зарегистрирован у 6 (6,98 %) пациентов, которым произведена субтотальная резекция щитовидной железы. Послеоперационный парез мышц гортани зарегистрирован у 13 человек, что составило 15,2 % от всех оперированных больных. Средняя длительность лечения тиростатиками до операции среди этой группы пациентов составила $6,2 \pm 1,7$ лет (от 2 до 20), средний объем оперируемой щитовидной железы — $53,3 \pm 11,8$ см³.

Послеоперационный гипопаратиреоз зарегистрирован у 19 человек (22,1 %). Средняя длительность лечения среди этой группы — $6,5 \pm 0,9$ лет (от 1,5 до 16,0 лет), средний объем щитовидной железы $52,6 \pm 5,6$ см³ (от 20,0 до 100,3).

Характеристика послеоперационных осложнений среди больных ДТЗ в зависимости от длительности заболевания и объема оперируемой щитовидной железы представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Характеристика послеоперационных осложнений

Послеоперационные осложнения	Длительность лечения			Объем оперируемой железы (см ³)		
	min	max	M±δ	min	max	M ± δ
Парез мышц гортани	2	20	$6,2 \pm 1,7$	20,0	173,2	$53,3 \pm 11,8$
Гипопаратиреоз	1,5	16,0	$6,5 \pm 0,9$	20,0	100,3	$52,6 \pm 5,6$

Выводы

1. Наиболее частой причиной рецидива ДТЗ является неадекватный объем оперативного вмешательства (субТТЭ). Предпочтительным вариантом лечения является операция в объеме ТТЭ.

2. В результате проведенного анализа отмечено, что значительная часть больных ДТЗ лечилась медикаментозно более 2 лет, в то время как рекомендуемая продолжительность лечения тиростатиками при ДТЗ составляет 1,5–2 года при условии поддержания стойкого эутиреоза. С этой точки зрения целесообразно своевременное проведение альтернативных методов лечения РИТ или операция.

3. Учитывая длительность лечения ДТЗ, хроническое волнообразное течение заболевания, постоянный прием тиростатиков и контроль их дозировки возникает (для повышения

комплаенса) необходимость проведения обучения тиреоидных больных и четкого выполнения диагностических и лечебных протоколов.

4. Необходим тандем эндокринолога (до- и послеоперационное ведение больных) и эндокринного хирурга (тактика оперативного вмешательства).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Фадеев, В. В.* Гипотиреоз: руководство для врачей / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко. — 2-е изд. перераб. и доп. — М.: РКИ, Соверо пресс, 2004. — С. 226–235.
2. *Weetman, A. P.* Graves disease/ A. P. Weetman // N. Engl. J. Med. — 2000. — P. 343.
3. *Бронштейн, М. Э.* Морфологические особенности тиреоидной ткани при многоузловом эутиреоидном зобе / М. Э. Бронштейн, А. Д. Макаров, А. М. Артемова // Проблемы эндокринологии. — 1994. — № 2. — С. 36–39.

Поступила 12.05.2009

УДК 616.441-002:612.018.2

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ТИРОИДНОЙ ФУНКЦИИ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ТИРОИДНОГО ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА

М. П. Каплиева, Е. А. Кравец

Гомельский государственный медицинский университет

В работе проведен сравнительный анализ уровня тиреотропного гормона (ТТГ) у пациентов с разными степенями декомпенсации тиреоидной функции. Установлено, что отклонения значений уровня ТТГ, полученные на анализаторе «AxSYM» (Abbott Diagnostic Division, USA), у больных первичным манифестным гипотиреозом и первичным манифестным гипертиреозом минимальны в стадии субкомпенсации по сравнению со стадией декомпенсации. Из чего следует, что судить о степени компенсации тиреоидной дисфункции можно уже на первом этапе диагностического поиска (тест первого уровня — ТТГ). Разработаны диапазоны значений ТТГ для анализатора «AxSYM» (Abbott Diagnostic Division, USA), при которых можно статистически достоверно выставить степень декомпенсации, не прибегая к определению теста второго уровня — свободного тироксина.

Ключевые слова: щитовидная железа, гипотиреоз, гипертиреоз, тиреотропный гормон, степень декомпенсации.

THE EVALUATION OF THYROID FUNCTION DECOMPENSATION DEGREE BY RESULTS OF THE THYROID HORMONAL STATUS

M. P. Kapliyeva, E. A. Kravets

Gomel State Medical University

We performed a comparative analysis of thyroid-stimulating hormone (TSH) levels for the patients with different degrees of decompensation of thyroid function. It is established, that deviations of value of TSH levels, gained

on analyzer «AxSYM» (Abbott Diagnostic Division, USA) for the patients with a primary clinical hypothyroidism and a primary clinical hyperthyroidism are the minimum in a stage of subcompensation in comparing with a stage of a decompensation. It was pointed that a degree of decompensation of thyroid function can be evaluated at the first stage of diagnostic searching (the test of the first level — TSH). We worked out the ranges of value of TSH level for analyzer «AxSYM» (Abbott Diagnostic Division, USA) which have given the possibility to advance statistically valid a degree of decompensation without using the test of the second level — thyroxin free concentration.

Key words: thyroid gland, hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid-stimulating hormone, stage of decompensation.

Введение

В последние годы возрос интерес практических врачей разных специальностей к патологии щитовидной железы. Это обусловлено частой обращаемостью больных за медицинской помощью, а также заметным влиянием заболеваний щитовидной железы на здоровье, работоспособность и качество жизни пациентов.

Значение функционирования щитовидной железы в организме настолько велико, что в последние годы этот раздел эндокринологии выделен в самостоятельную дисциплину — тироидологию, которая включает вопросы изучения функции щитовидной железы в норме и при патологии. Действительно, по частоте встречаемости заболевания щитовидной железы занимают первое место среди всех других эндокринных заболеваний [1].

По данным Канадского фонда исследования щитовидной железы, только от заболеваний, сопровождающихся нарушением тироидной функции, во всем мире страдают 200 млн. человек [2].

Начальные проявления любых заболеваний щитовидной железы могут быть очень слабыми и незаметными. Ранняя диагностика таких заболеваний, учитывая их широкую распространенность среди населения и разнообразие признаков, требует врачебной настороженности. Это особенно важно при наличии других заболеваний, которые часто сопровождаются нарушениями тироидной функции или являются следствием таких нарушений.

По современным представлениям, ключевыми гормональными маркерами при диагностике заболеваний щитовидной железы являются тиреотропный гормон (ТТГ) и свободный тироксин (свТ₄). При этом тестом первого уровня, позволяющим дифференцировать состояние эутиреоза от гипо- и гипертироза, является определение уровня ТТГ в крови чувствительными методами. Особенностью современных чувствительных систем для определения ТТГ является то, что они позволяют достоверно оценивать очень низкие (менее 0,01 мМЕ/л) концентрации ТТГ в крови, что важно для лабораторной диагностики гипертироза. Тестом второго уровня, подтверждающим наличие гипо- или гипертироза, является определение свТ₄, а тестом третьего уровня, необходимым только для диагностики относительно редкого

Т₃-тиротоксикоза, является определение уровня свободного трийодтиронина (свТ₃) [2].

ТТГ, определяемый современными технологиями с высокой аналитической чувствительностью, признается опорным маркером лабораторной оценки тироидной функции. Начинать диагностику при подозрении на отклонения в гормональной активности щитовидной железы следует с определения уровня ТТГ. Именно этому показателю должно отдаваться предпочтение в сравнении с определением в периферическом кровотоке самих тироидных гормонов [3, 4]. Дело в том, что уровень ТТГ и уровень Т₄ находятся в логарифмической зависимости: даже незначительное изменение уровня Т₄ и Т₃, которое не определяется имеющимися методами, приводит к многократному возрастанию или подавлению уровня ТТГ [5].

Однако для лабораторного подтверждения стадии медикаментозной компенсации манифестной тироидной дисфункции на сегодняшний момент необходимо определение уровней ТТГ и свТ₄ в сыворотке крови. В случае изменения двух показателей выставляется стадия декомпенсации, если изменен лишь уровень ТТГ выставляется стадия субкомпенсации, в случае нормальных уровней ТТГ и свТ₄ — стадия компенсации.

Цель исследования

Разработать лабораторные критерии степени компенсации тироидной дисфункции, не прибегая к назначению теста второго уровня — свТ₄.

Материал и метод

Объектом исследования послужили 207 пациентов в возрасте от 18 до 79 лет, находящихся на лечении в эндокринологическом отделении ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» с 01.04.2007 по 31.03.2009 год с диагнозами манифестного первичного гипотироза и манифестного первичного гипертироза в различных стадиях медикаментозной компенсации. Общее количество лиц мужского пола составило 53 человека (25,6%), женского пола — 154 человека (74,4%).

Все обследованные пациенты были разделены на 2 блока согласно основному заболеванию: 95 человек с диагнозом гипотироза и 112 человек с диагнозом тиреотоксикоза. Каждый блок был разделен на группы согласно степени компенсации: субкомпенсация и декомпенсация (рисунки 1).

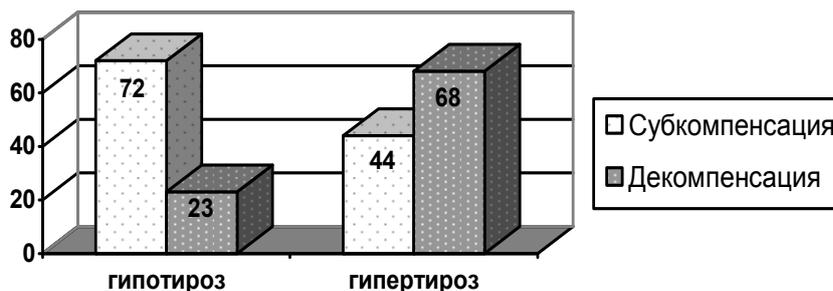


Рисунок 1 — Распределение больных по стадиям компенсации в зависимости от патологии

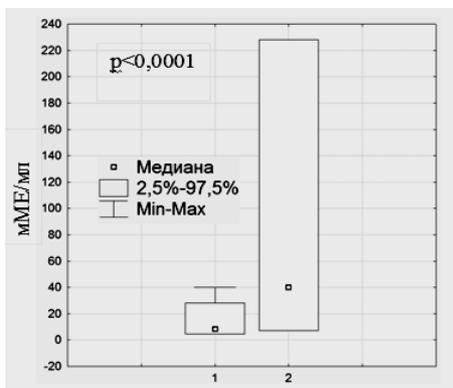
Стадия медикаментозной субкомпенсации выставлялась больным манифестными формами тиреоидной патологии при отклоненном уровне ТТГ в крови и нормальном уровне свТ₄. Стадия декомпенсации выставлялась в случаях изменения как уровня ТТГ так и уровня свТ₄ в крови пациентов. Измерение показателей выполнялось на автоматизированном закрытом иммунохимическом анализаторе «AxSYM» (Abbott Diagnostic Division, USA). Аналитическая чувствительность < 0,01 мМЕ/мл, что соответствует критериям анализа ТТГ третьего поколения. Диапазон референтных значений ТТГ: 0,47–4,64 мМЕ/мл.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с помощью программ «Statistica» 6.0 (StatSoft Inc., USA) и Microsoft Office Excel 2003 SP2 (Microsoft Corporation, USA). Проверка на нормальность распределения (параметричность) количественных показателей в группах проводилась по критериям Колмогорова-Смирнова ($p < 0,01$). Так как количественные величины в каждой из групп не подчинялись закону нормального распределения, для их описания вычислялись медиана (Median — Me) и перцентили (Percentile — P_{2,5} — P_{97,5}). Для сравнения двух групп по выраженности количественных признаков применялись критерии Mann-Whitney. В процессе анализа вывод о статистической значимости делался при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

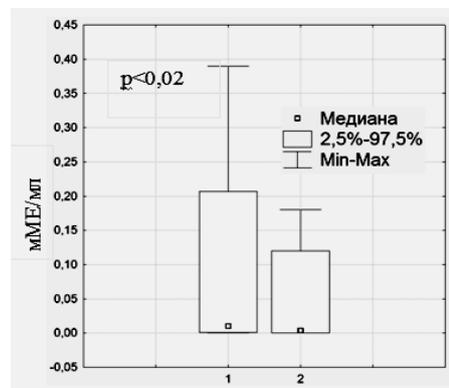
В результате сравнения значений ТТГ у больных первичным манифестным гипотирозом на разных стадиях компенсации при помощи критериев Mann-Whitney было выявлено, что значения ТТГ, полученные на анализаторе «AxSYM» (Abbott Diagnostic Division, USA), статистически высокодостоверно ниже ($p < 0,00001$) у больных первичным манифестным гипотирозом в стадии субкомпенсации в сравнении со значениями ТТГ у больных манифестным гипотирозом в стадии декомпенсации и составили 4,8–28,3 (Me — 8,34) и 7,2–228 (Me — 40,0) соответственно (рисунок 2).

В результате сравнения значений ТТГ у больных первичным манифестным гипертирозом на разных стадиях медикаментозной компенсации при помощи критериев Mann-Whitney было выявлено, что значения ТТГ, полученные на анализаторе «AxSYM» (Abbott Diagnostic Division, USA), статистически достоверно выше ($p=0,02$) у больных первичным манифестным гипертирозом в стадии субкомпенсации, в сравнении со значениями ТТГ у больных манифестным гипертирозом в стадии декомпенсации, и составили 0,001–0,207 (Me — 0,01) и 0,001–0,035 (Me — 0,035) соответственно (рисунок 3).



1 — стадия субкомпенсации (72 пациента);
2 — стадия декомпенсации (23 пациента)

Рисунок 2 — Сравнительный анализ показателя ТТГ в зависимости от степени декомпенсации у больных первичным манифестным гипотирозом



1 — стадия субкомпенсации (44 пациента);
2 — стадия декомпенсации (68 пациентов)

Рисунок 3 — Сравнительный анализ показателя ТТГ в зависимости от стадии компенсации у лиц, страдающих первичным манифестным тиреотоксикозом

Исходя из полученных данных значений ТТГ, для анализатора «AxSYM» (Abbott Diagnostic Division, USA) (рисунок 4) были разработаны диапазоны значений ТТГ, при которых можно статистически достоверно установить степень декомпенсации, не прибегая к назначению теста второго уровня — свТ₄.

Назначение теста второго уровня — свТ₄ для уточнения степени декомпенсации необходимо лишь в случае попадания значения ТТГ, полученного на анализаторе «AxSYM» (Abbott Diagnostic Division, USA), в интервалы 0–0,035 и 7,2–28,3 мМЕ/мл.

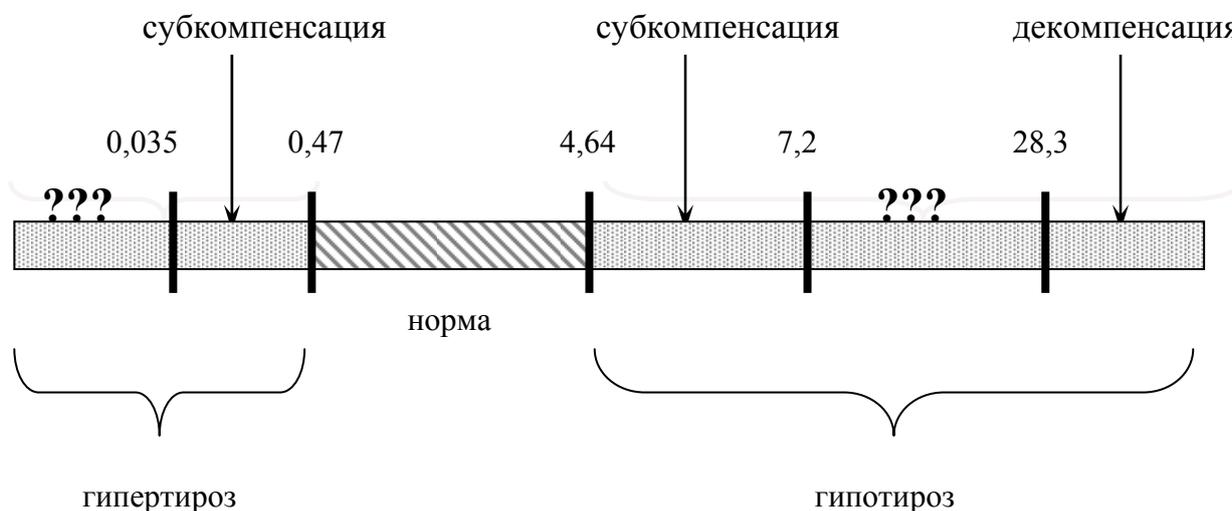


Рисунок 4 — Диапазон значений ТТГ, полученных на анализаторе «AxSYM» (Abbott Diagnostic Division, USA)

Заключение

Несмотря на то, что современная медицина располагает возможностями, позволяющими исследовать все гормоны щитовидной железы как в связанной, так и в свободной форме, метаболиты гормонов, йодированные аминокислоты, органоспецифические антитела, диагностические анализы должны назначаться разумно и обоснованно как с медицинской, так и с экономической точки зрения.

Практикуемое врачами назначение нескольких гормональных тестов для оценки тиреоидной функции является порой излишним и значительно повышает стоимость обследования.

По результатам проделанной работы установлено, что отклонения значения уровня ТТГ, полученные на анализаторе «AxSYM» (Abbott Diagnostic Division, USA), у больных первичным манифестным гипотирозом и первичным манифестным гипертирозом минимальны в стадии субкомпенсации по сравнению со стадией декомпенсации ($p < 0,05$). Из этого следует, что судить о степени компенсации тиреоидной дисфункции можно уже на первом диагностическом поиске (тест первого уровня — ТТГ).

Назначение теста второго уровня — свТ₄ для уточнения степени декомпенсации необхо-

димо лишь в случае попадания значений ТТГ, полученных на анализаторе «AxSYM» (Abbott Diagnostic Division, USA), в интервалы 0–0,035 и 7,2–28,3 мМЕ/мл.

Разработанные диапазоны могут быть рекомендованы для использования в практической работе врачей-эндокринологов и врачей лабораторно-диагностического профиля.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Балаболкин, М. И. Состояние и перспективы изучения проблемы физиологии и патологии щитовидной железы / М. И. Балаболкин // Тер. архив. — 1997. — № 10. — С. 5–11.
2. Гитель, Е. П. Клинико-лабораторные алгоритмы оценки функциональной активности щитовидной железы / Е. П. Гитель, Г. А. Мельниченко // Клин. лаб. диагн. — 1999. — № 5. — С. 33–39.
3. Шилин, Д. Е. Показатели функциональной активности щитовидной железы / Д. Е. Шилин // Постдипломное медицинское образование [Электронный ресурс]. — 2008. — Режим доступа: http://www.inmedin.ru/labs_list.php. — Дата доступа: 25.03.2009.
4. Референтные значения тиреотропного гормона и распространенность субклинических нарушений функции щитовидной железы у подростков в регионе легкого йодного дефицита / А. В. Кияев [и др.] // Проблемы эндокр. — 2008. — № 4. — С. 14–17.
5. Фадеев, В. В. Классификация и общие подходы к диагностике заболеваний щитовидной железы / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко // Тиронет — все о щитовидной железе [Электронный ресурс]. — 2008. — Режим доступа: http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/index.htm. — Дата доступа: 08.02.2008.

УДК 616.831-005.4-085

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕДОСТАТИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ****В. В. Силуянов****Гомельский государственный медицинский университет**

Наиболее частой причиной инсульта является ишемия. Атеросклероз аорты и сонных артерии - факторы риска развития ишемического инсульта. В настоящее время показано, что активная гиполипидемическая терапия является важным компонентом в профилактике и лечении как первичного, так и повторного ишемического инсульта. Изучена гиполипидемическая активность, безопасность и переносимость медостатина у больных, перенесших ишемический инсульт.

Ключевые слова: ишемический инсульт, медостатин, атеросклероз.

THE USE OF MEDOSTATIN IN COMPLEX TREATMENT OF ISCHEMIC STROKE**V. V. Siluaynov****Gomel State Medical University**

Ischemia is most frequent cause of stroke. Atherosclerosis of aorta and carotids is factor of rise of development of ischemic stroke. This time it is shown that intensive hypolipidemic therapy is important part of treatment both primary and repeated stroke. Hypolipidemic activity, safety and tolerance of medostatin in patients with ischemic stroke are investigated.

Key words: ischemic stroke, medostatin, atherosclerosis.

Введение

Одной из самых распространенных причин заболеваемости и летальности в экономических развитых странах являются острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Во всем мире ежегодно инсульт становятся причиной смерти у 5,5 млн человек, находясь на 3 месте среди наиболее частых причин летальности после ишемической болезни сердца и инфекций дыхательных путей [1]. Так, в США заболеваемость инсультом составляет приблизительно 700 тыс. случаев в год, из которых 500 тыс. первичные и 200 тыс. повторные [2].

По данным российских исследователей, смертность от цереброваскулярных болезней в стране составляет 319,8 на 100 тыс. населения и остается одной из самых высоких в мире [3].

Проблема инсультов имеет большое социально-экономическое значение. Помимо потерь человеческих жизней невероятно велики последствия инсультов и для системы общественного здравоохранения. Активная реабилитация требуется 40 % больным, перенесшим инсульт, в связи с остаточными явлениями, такими, например, как физические ограничения, когнитивные расстройства и психические нарушения.

Стоимость лечения одного случая инсульта составляет от 100 до 110 тыс. долларов. Таким образом, ежегодно в мире на лечение инсультов тратится примерно 53 млрд. долларов [4].

Наиболее частой причиной инсульта является ишемия, на долю которой приходится до

88 % от всего количества ОНМК. Атеросклероз сонных артерий и аорты — один из факторов риска ишемического инсульта (ИИ). Это подтверждено многочисленными многоцентровыми исследованиями. Так, в Роттердамском эпидемиологическом исследовании, включавшем 7983 человека (средний срок наблюдений 2,7 лет), показано, что риск развития инсульта возрастал с увеличением толщины комплекса интима – медиа [5]. В американском исследовании при наблюдении 5858 лиц старше 65 лет в течение 6,2 года показано, что увеличение толщины комплекса интима – медиа на 0,2 мм ассоциированы с возрастанием риска инсульта с 33 до 43 % [6].

Некоторые факторы риска развития инсультов являются модифицируемыми: ожирение, низкая физическая активность, нарушения липидного обмена, курение, артериальная гипертензия; а первичная и вторичная профилактика становятся одной из приоритетных задач.

Целесообразность активной гиполипидемической терапии для первичной и вторичной профилактики инсультов долгое время оставалась неясной, несмотря на общие звенья патогенеза коронарных и мозговых сосудистых осложнений и четкую связь дислипидемии с риском нарушений мозгового кровообращения.

В настоящее время в ряде исследований показано, что снижение холестерина в крови при применении статинов ведет к снижению риска не только ишемической болезни сердца,

но и инсультов. В мае 2006 году на 15-й Европейской конференции по мозговым инсультам были доложены результаты крупного 5-летнего исследования SPARCL, посвященного влиянию активной гиполипидемической терапии на риск повторных ОНМК. Было показано, что длительная терапия аторвастатином снижает суммарный риск мозговых инсультов, а также риск сердечно-сосудистых осложнений и потребность в реваскуляризации [7].

Результаты другого крупного исследования HPS показали, что терапия, направленная на снижение уровня холестерина (прием симвастатина), быстро снижает частоту не только коронарных осложнений атеросклероза, но и ИИ даже у больных без гиперхолестеринемии, и гиполипидемическая терапия является полезной для больных с цереброваскулярными заболеваниями [8].

В 2006 году журнал «Stroke» опубликовал новые рекомендации Американской ассоциации сердца и Комитета по инульту Американской ассоциации инсульта по предотвращению повторного ИИ у лиц, выживших после ИИ и транзиторного нарушения мозгового кровообращения (ТНМК).

В данных рекомендациях четко сказано о необходимости назначения статинов пациентам с повышенным уровнем холестерина, сопутствующими заболеваниями коронарных артерий или симптомами атеросклеротического происхождения (класс 1, уровень доказательств А), пациентам с ИИ или ТНМК предположительно атеросклеротического происхож-

дения при нормальном уровне холестерина, отсутствии сопутствующей коронарной болезни сердца или признаков атеросклероза (класс 2 А, уровень доказательств В) [9].

Таким образом, имеется достаточно научных данных благоприятного влияния статинов на снижение риска повторных мозговых инсультов и ТНМК и доказана их эффективность и безопасность во вторичной профилактике цереброваскулярных осложнений.

Это предполагает, что липидоснижающая терапия должна быть обязательным компонентом в лечении и профилактике инсультов и ТНМК. Тем не менее в реальной клинической практике назначение статинов неврологами находится на недопустимо низком уровне. Если оценить назначение статинов врачами разных специальностей, то вклад неврологов будет составлять 0,3 %, терапевтов — 48,6 %, кардиологов — 45,7 %, эндокринологов — 3 %, ревматологов — 2,3 %, гастроэнтерологов — 0,1 % [10].

Целью данного исследования явилось изучение гиполипидемической активности безопасности и переносимости ингибитора ГМГ – КоА – редуктазы – медостатина, представляющего собой ловастатин (производство компании Медикем, Кипр-Голландия), у больных, перенесших ИИ.

Материал и метод

В исследование было включено 40 больных (мужчин — 16, женщин — 24) в возрасте от 44 до 82 лет (средний возраст 62–69 лет). Критерием включения в исследование было наличие перенесенного ИИ в течение не более 6 месяцев.

Таблица 1 — Клиническая характеристика больных

Показатель	Абсолютное число	%
Ранее перенесенный ИИ	17	42,5
Перенесенное ТНМК	6	15
Артериальная гипертензия	36	90
Сахарный диабет 2 типа	14	35
ИБС	28	70
Перенесенный инфаркт миокарда		12,5
Дислипидемия	32	80
Ожирение	24	60

В течение 6 месяцев больным, получающим базисную терапию (гипотензивные и сосудистые препараты, антиагрегаты), добавлялся медостатин в суточной дозе 20–40 мг. На протяжении всего курса лечения проводился контроль показателей липидного спектра и некоторых других биохимических показателей аспаратаминотрансминазы — АСТ, аланинаминотрансминазы — АЛТ, креатинфосфокиназы — КФК, креатинина, мочевины — исходно, через 1 и 6 месяцев.

Для исследования показателей липидного спектра кровь брали натощак, утром, из локтевой вены. Уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли на аппарате SOLAR наборами реактивов отечественного производства. Уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) определяли по формуле Friedwald (1972): ЛПНП = ОХ – (ЛПВП + ТГ/2,2) ммоль/л. Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле: ЛПОНП = ТГ/2,2 ммоль/л. Коэф-

фициент атерогенности (КА) вычисляли по формуле АМ. Климова: $КА = (ОХ - ЛПВП) / ЛПВП$. Целевыми уровнями липидов в сыворотке крови в ммоль /л считались следующие: $ОХ < 4,5$, $ЛПНП < 2,5$, $ЛПОНП < 0,65$, $ТГ < 1,7$, $ЛПВП > 1,2$.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартных методов статистики. Рассчитывали групповые по-

казатели суммарной статистики: среднюю величину (М), ошибку средней (m) и среднее квадратичное отклонение (б). Для сравнения количественных показателей применяли критерий Стьюдента. Различия считались достоверно значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика содержания показателей липидного спектра у больных с ИИ приведена в таблице 2.

Таблица 2 — Влияние медостатина на показатели липидного спектра у больных с ОНМК

Показатели, ммоль/л	Исходно	1 месяц	6 месяцев
ОХ	6,6 ± 0,98	5,2 ± 1,0*	14,9 ± 0,8*
ЛПНП	4,48 ± 1,02	3,89 ± 0,89*	2,393 ± 0,76*
ЛПОНП	1,10 ± 0,04	0,88 ± 0,03*	0,79 ± 0,05*
ЛПВП	1,02 ± 0,02	1,16 ± 0,8*	1,18 ± 0,7*
ТГ	2,45 ± 0,05	1,95 ± 0,06*	1,75 ± 0,08*
КА	5,29 ± 0,41	3,48 ± 0,27*	3,15 ± 0,25*

* $P < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

Как видно из таблицы 2, уже через один месяц после приема медостатина отмечаются достоверное снижение уровня ОХ, ЛПНП, ЛПОНП и КА и увеличение содержания ЛПВП. К концу 6 месяца концентрация ОХ уменьшилась на 25,7 %, ЛПНП — на 34,5 %, ЛПОНП — на 28,1 %, ТГ — на 28,5 %. Уровень ЛПВП возрос на 15,6 %.

При лечении липидснижающими препаратами необходимо добиваться целевых значений уровней липидов, при которых отмечается максимальное снижение риска атеросклеротических сосудистых осложнений. Количество и процентное отношение больных достигших целевых уровней липидов в результате шестимесячного лечения медостатином приведено в таблице 3.

Таблица 3 — Количество больных, достигших целевых уровней липидов при применении медостатина

Показатель, ммоль/л	Число	%
ОХ < 4,5	28	70
ЛПНП < 2,6	29	72,5
ЛПОНП < 0,65	30	75
ЛЛВП > 1,2	25	62,5
ТГ < 1,7	28	70

Как видно из таблицы 3, применение медостатина в средней суточной дозе $36,5 \pm 2,4$ мг у лиц с ИИ привело к достижению целевого уровня ОХ в 70 %, ЛПНП — в 72,5 %, ЛПОНП — в 70 %, ТГ — в 70 %, ЛПВП — в 62,5 %.

Не всегда ранние исследования обнаруживали выраженную зависимость частоты инсультов от исходного уровня холестерина в крови, а до появления статинов не удавалось доказать пользу снижения, холестерина для уменьшения риска развития как первичного, так и повторного инсультов [11]. Однако внедрение в клиническую практику статинов изменило эту картину. На основе данных, полученных в исследованиях 4S, Lipid, Care, липидснижающая терапия статинами была включена в перечень

обязательных мероприятий по профилактике инсульта у больных ИБС с умеренно повышенным уровнем ОХ.

Точные механизмы благоприятного воздействия статинов на риск мозговых инсультов и ТНМК пока не ясны. Существенную роль помимо гиполипидемического эффекта играют плеiotропные механизмы статинов, а также, возможно, нейропротективные эффекты ингибиторов ГМГ – КоА – редуктазы. В некоторых исследованиях была показана меньшая выраженность неврологических симптомов, если мозговой инсульт происходил на фоне лечения статинами [7].

Динамика некоторых биохимических показателей, позволяющих судить о безопасности медостатина, приведена в таблице 4.

Таблица 4 — Динамика некоторых биохимических показателей у лиц с ИИ в процессе лечения медостатином

Показатели	Исходно	1 месяц	6 месяцев
АСТ, ед/л	20,4 ± 4,6	28,3 ± 5,2	24,8 ± 6,4
АЛТ, ед/л	24,4 ± 6,4	25,3 ± 5,6	26,2 ± 6,3
КФК, ед/л	100,5 ± 14,6	98,6 ± 18,4	110,5 ± 16,4
Мочевина, ммоль/л	6,2 ± 1,4	6,8 ± 1,4	6,9 ± 1,6
Креатин, ммоль/л	0,091 ± 0,01	0,094 ± 0,04	0,098 ± 0,08

Как показывает таблица 4, в процессе лечения медостатином у больных с ИИ не выявлено достоверных изменений активности ферментов АСТ, АЛТ, КФК и содержания мочевины и креатинина. Однако учитывая небольшое количество наблюдений ($n = 40$), динамика этих показателей была проанализирована у каждого больного. Бессимптомное повышение АСТ на 50 % и АЛТ в 2 раза выше верхнего предела нормального значения имело место у 2 больных. Повышение уровня КФК на 30 % от верхней границы нормы было выявлено у 1 больного. Данные изменения активности ферментов не потребовали отмены препарата. Переносимость медостатина была хорошей. В течение 6 месяцев наблюдались следующие побочные эффекты: тошнота у одного больного, мышечные боли без повышения КФК у одного больного. Данные побочные эффекты носили умеренно выраженный характер и не потребовали отмены препарата.

Выводы

1. У больных мозговым ишемическим инсультом медостатин при 6 месячном курсе лечения показал отчетливое гиполлипидемическое действие. Он может применяться для коррекции липидного обмена у данной категории больных.

2. Медостатин обладает хорошей переносимостью и безопасностью у больных с ишемическим инсультом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Michael, A. Weber. Терапия больных с высоким риском развития повторного инсульта / Michael A Weber // *Обзоры клинической кардиологии*. — 2006. — № 7. — С. 21–28.
2. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics P 2004 UP date. Dallas, TX: American Heart Association, 2004.
3. Верещагин, Н. В. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы / Н. В. Верещагин, Ю. Я. Варокин // *Инсульт*. — 2001. — № 1. — С. 34–40.
4. O'Brien, B. Principles of economic evaluation for health care programs / B. O'Brien // *S. Rheumatol*. — 1995. — № 22. — P. 1399–1402.
5. Common Carotid Intima. Media Thickness and Rise of Stroke and Myocardial Infarction. The Rotterdam Study / M. L. Bots [et al.] // *Circulation*. — 1997. — № 96. — P. 1432–1437.
6. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults / B. N. O'Leary [et al.] // *Engl J Med*. — 1999. — № 340. — P. 14–22.
7. Карпов, Ю. А. Мозговые инсульты. Статины эффективны для вторичной профилактики / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин // *Русский мед. журнал*. — 2006. — № 20. — С. 1473–1477.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BNK Heart Protection Study cholesterol-lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. // *Lancet*. — 2002. — № 360. — P. 722.
9. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients with Ischemic Stroke or Transient ischemic Attack. — *Stroke* 7. — 2006. — № 37. — P. 577–617.
10. Беленков, Ю. Н. Весь мир убежден в необходимости назначения статинов. Уверенны ли мы в этом? / Ю. Н. Беленков // *Матер. ежегодного общероссийского съезда «Сердечная недостаточность»*, 2004.
11. Карпов, Ю. А. Статины в клинической практике: новые исследования, новые цели, новые возможности / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин // *Атмосфера. Кардиология*. — 2005. — № 2. — С. 17–20.

Поступила 06.07.2009

УДК 616.721.4

ПЛАНИМЕТРИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОХОНДРОЗА ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

В. В. Жарнова

Гродненский государственный медицинский университет

В статье предлагается метод изучения амплитуды движения шейного отдела позвоночника относительно вертикальной оси при наклонах головы вперед и назад на цифровом аппарате с программным обеспечением «УНИСКАН». Метод позволяет изучить функциональное состояние шейного отдела позвоночника в целом и амплитуду движения интересующего позвоночно двигательного сегмента.

Ключевые слова: спондилография, планиметрия, функциональное исследование позвоночника, амплитуда движения.

THE PLANIMETRY IN THE DIAGNOSTICS OF AN OSTEOCHONDROSIS OF A CERVICAL DEPARTMENT OF THE BACKBONE

W. W. Zharnowa

Grodno State Medical University

In the article the method of studying the amplitude of the movement of a cervical department of the backbone in relation to the vertical axis at the inclinations of the head forward and back on the digital device with the software «Uniscan» is offered. The method permits to study the functional condition of a cervical department of the backbone as a whole and the amplitude of movement of every single unit of the backbone.

Key words: spondilografy, planimetry, functional research of the backbone, amplitude of movement.

Введение

Проблема остеохондроза остается одной из важнейших в медицине, что заставляет разрабатывать новые методы диагностики. Последовательное развитие нарушений функций позвоночника и специфичность направленности лечения на разных этапах требуют точной диагностики в определении каждого этапа заболевания. Главным бесконтрастным рентгенологическим методом исследования позвоночника является спондилография, выполненная в прямой и боковой проекциях, а также в двух косых проекциях, и функциональные исследования, выполненные в условиях максимального сгибания и разгибания [1, 2]. Традиционное рентгенологическое исследование позвоночника основано на личном опыте и квалификации врача-рентгенолога [3]. Словесное описание рентгеновского снимка строится из качественных показателей, выделение и интерпретация которых рентгенологами разных научных школ может значительно отличаться, что является наиболее распространенной причиной диагностических ошибок [4].

Проведение планиметрических измерений в вертебрологии является необходимым в диагностике для прогнозирования течения деформации, возможности независимого воспроизведения тех же параметров различными исследователями и исключения фактора субъективности при обследовании пациента и оценке результатов лечения [5]. На практике наиболее широко проводят следующие планиметрические измерения: 1) смещения позвонков, 2) определения степени сколиоза (метод J. R. Cobb), 3) определения степени кифоза (метод J. R. Cobb) и т. д. Абсолютные и относительные показатели рассчитывают клинически, по рентгенограммам, компьютерным и магнитно-резонансным томограммам [6]. Однако до сих пор в подавляющем большинстве врачи-рентгенологи производят измерения рутинным способом — вручную. Например, расчерчивают и измеряют рентгенограммы с помощью линейки и транспортира. Внедрение в практику современных рентгено-

логических аппаратов с цифровой обработкой и пакетом программ позволяет производить необходимые расчеты более оперативно, установить различие планиметрических показателей при различных стадиях и локализации патологического процесса, использовать при этом архивные спондилограммы [7].

Материал и метод

Планиметрия, проводимая ручным способом, является длительным и трудоемким процессом, а современные цифровые рентгенодиагностические аппараты позволяют произвести измерения быстрее и с наименьшей погрешностью [8]. Например, при пораженном диске межпозвонокое пространство неравномерно сужено, однако на глаз определить это крайне сложно. Визуально разница в 1–2 мм может быть и не видна, однако с помощью измерений на цифровом аппарате можно достоверно определить высоту межпозвонокое пространство.

Особенно актуальны планиметрические измерения для изучения функционального состояния шейного отдела позвоночника (ШОП), так как для врача-невролога и пациента важно именно восстановление функции пораженного органа [9]. Существует множество планиметрических показателей состояния шейного отдела позвоночника. Например, метод Otto W. (1955), отражающий объем движений в шейном отделе. Однако в практической деятельности важным является не только объективность метода, но и доступность, а также простота в исполнении.

Принято считать, что объем движений в каждом позвоночно-двигательном сегменте (ПДС) определяется эластичностью межпозвонокое диска. На рисунке 1 приведены изменения формы межпозвонокое диска в норме при сгибании и разгибании [10]. На рисунке 2 представлены ПДС в норме и при поражении диска. Как известно, межпозвонокое диск можно представить в виде практически несжимаемой гидростатической системы [10]. Следовательно, согласно закону Паскаля, при любом воздействии давление, оказываемое на пульпозное ядро, будет равномерно распреде-

ляться во все стороны, воздействуя на фиброзное кольцо и гиалиновые пластинки. Тем самым это давление будет воздействовать и на тела позвонков. Таким образом, можно сделать

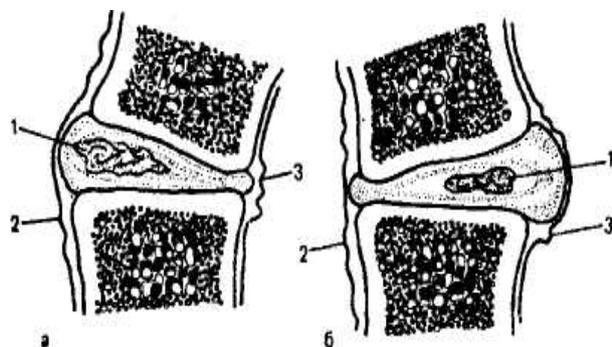


Рисунок 1 — Изменения межпозвоночного диска при сгибании (а) и разгибании (б) позвоночника (схема).

1 — пульпозное ядро, 2 — задняя, 3 — передняя продольные связки

Неравномерность нагрузки на ПДС приводит к дистрофическим изменениям в диске. При этом в сегменте с пораженным диском при функциональном исследовании изменяется амплитуда движения. Следовательно, амплитуда движения является одной из важнейших характеристик функции позвоночника (Жарков П. Л., 1994, Кузнецов В. Ф., 2004). Однако в литературе приведены весьма разноречивые цифры амплитуды движения. Так, например, у Кузнецова в норме суммарный объем сгибания-разгибания равен 90° , у Абельской общий объем движения шейного отдела позвоночника составляет 140° , у Жаркова [10] приведены данные в зависимости от возраста и пола, причем максимальная амплитуда составляет $89,0 \pm 5,0^\circ$ для лиц до 20 лет, у Попелянского [11] считается в норме $130-160^\circ$. Однако о методике проведения измерений указано только в [10], где используется метод Кобба. Кроме того, говоря об общей амплитуде движения в шейном отделе, авторы не расшифровывают смысл этого определения, поскольку движение вышележащих позвонков С0 и С1 происходит по несколько иным законам, нежели у нижележащих.

В настоящей работе изучалась амплитуда движения у пациентов с клиническими проявлениями остеохондроза на уровне С7 – С2. При этом предлагается методика изучения амплитуды движения шейного отдела позвоночника относительно нулевой (вертикальной) оси [12]. Эта методика позволяет исследовать амплитуду движения как всего шейного отдела у пациента, так и на уровне любого ПДС. Целью настоящего исследования является определение объективных и достаточно простых рентгенологических критериев функционального состояния позвоночника.

предположение, что о поведении межпозвоночного диска можно судить по углам наклона тела вышележащего позвонка относительно нижележащего.

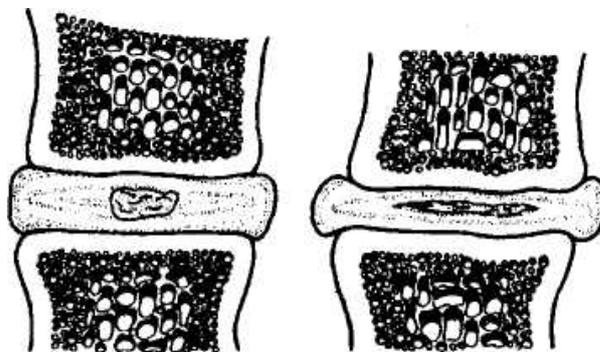


Рисунок 2 — Слева — ПДС со здоровым диском, справа — уплощение диска при его поражении

Амплитуда движения шейного отдела позвоночника изучалась на цифровом отечественном рентгенодиагностическом аппарате «УНИСКАН» путем измерения угла движения позвонков С2 – С7. В настоящей работе приведены данные амплитуды движения для позвонков С2, С5 и С6. Сегмент С5 – С6 выбран потому, что наиболее часто поражается остеохондрозом. Позвонок С2 исследовался, поскольку по нему можно судить об общем объеме движении шейного отдела. Обследованы 64 человека в возрасте от 25 до 65 лет со следующими проявлениями: цервикобрахиалгия, цервикалгия, цервикокраниалгия, которым выполняли динамические спондилограммы.

Угловое движение позвонка определяется между линией, проведенной по задней поверхности тела позвонка, и вертикальной линией до пересечения в нижнезаднем углу. Сама вертикальная линия является нулевым углом при наклонах головы вперед и назад (рисунок 3). Объем движений в шейном отделе позвоночника рассчитывается как сумма максимального угла сгибания головы и максимального угла разгибания относительно вертикальной линии.

Амплитуда движения позвонка С5 приведена на рисунке 4, где по оси ординат представлено отклонение позвонка от вертикали в градусах, а по оси абсцисс — число пациентов. Среднее значение амплитуды углового движения данного позвонка составило $\approx 46^\circ$.

Амплитуда углового движения позвонка С6 в аналогичных координатах представлена на рисунке 5. Для данного позвонка среднее значение общего объема движения составило $\approx 28^\circ$. При поражении межпозвоночного диска амплитуда движения позвонков может существенно измениться.

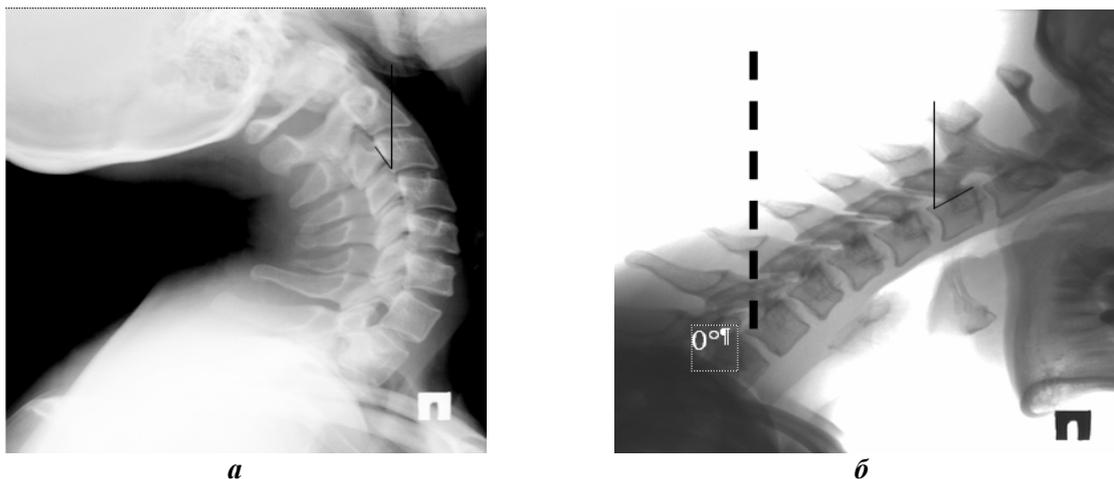


Рисунок 3 — Функциональная рентгенография ШОП, где справа обозначена вертикальная ось (0°). а) максимальный наклон назад, б) максимальный наклон вперед

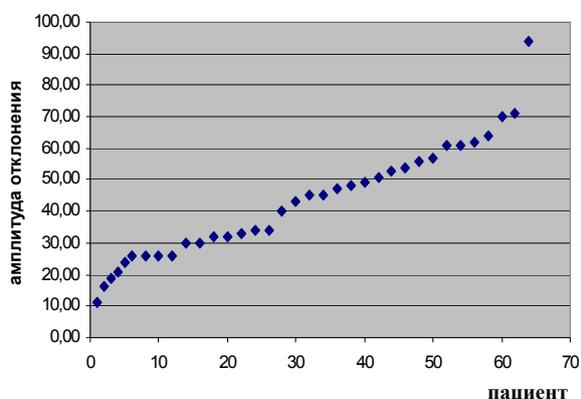


Рисунок 4 — Амплитуда движения позвонка С5

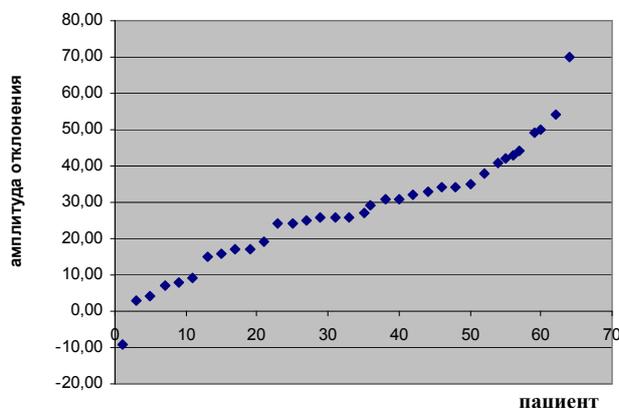


Рисунок 5 — Амплитуда углового движения позвонка С6

Конкретный пример: пациент А. в возрасте 51 года. Участвовал в контрольной группе исследований. Патологических изменений при проведении функциональных проб не выявлено. Общая амплитуда движения на уровне С5 — 63°, на уровне С6 — 53°, на уровне С2 — 106°. Тот же пациент в возрасте 54 лет (через 3 года) обратился с жалобами на боли в ШОП. На рентгенограмме определяется сужение межпо-

звонковой щели на уровне С5 – С6. При изучении амплитуды движения на этом уровне, выражено ее ограничение: амплитуда движения на уровне С5 составила 32°, а на уровне С6 — 27°. Общая амплитуда движения, измеряемая на уровне С2 составила 66°. Как видно, все амплитуды движения стали меньше даже среднего значения вышеприведенных графиков (рисунки 4–6).

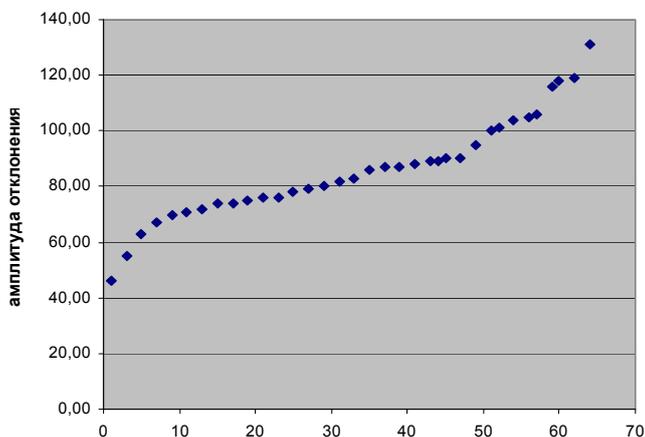


Рисунок 6 — Амплитуда движения позвонка С5

Предлагаемый метод позволяет также определить объем (амплитуду движения) всего шейного отдела позвоночника для позвонков, смещаемых относительно друг друга по одинаковым законам (т. е. С7 – С2). При этом объем движения можно определить как сумму углов отклонения от вертикали при максимальных сгибании-разгибании позвонка С2. Зависимость амплитуды движения позвонка С2 от числа пациентов представлена на рисунке 6. Среднее значение объема движения для позвонка С2 составляет $87 \pm 18^\circ$. При этом вклад в общую амплитуду движения при наклонах головы вперед-назад неравномерный: доля угла при наклоне вперед 60 %, назад — 40 %.

Следует отметить, что в результате проведенных исследований выявлена следующая закономерность: усредненная амплитуда угловых движений позвонков монотонно возрастала от $\approx 15^\circ$ у позвонка С7 до $\approx 90^\circ$ у позвонка С2. Учитывая большое колебание амплитуд движения как всего шейного отдела позвоночника, так и на уровне интересующего нас сегмента у пациентов с клиническими проявлениями остеохондроза, а также большой разброс в амплитудах движения в норме, приводимые различными авторами (см. выше), следует сделать вывод, что проводить анализ амплитуд движения для изучения функционального состояния позвоночника целесообразно в динамике по времени, а не по отношению к усредненному значению.

Анализ амплитуд движения может являться объективным критерием эффективности проводимого лечения, объективным показателем про-

грессирования дегенеративно-дистрофического процесса у конкретного пациента, а возможность архивирования позволяет легко провести эти сравнительные характеристики.

Программное обеспечение цифрового аппарата «УНИСКАН» позволяет также измерить смещения тел позвонков. Особенно важна данная информация, если пациенту планируется проведение курса мануальной терапии. По литературным данным (И. С. Абельская, О. А. Митхайлов, 2004), наличие локальных смещений более 2 мм считается патологическим. Проводить подобные измерения с помощью обычной линейки по рентгенограммам крайне затруднительно ввиду малых размеров. Измерения проводились по следующей методике [13]: от задне-нижнего угла смещенного позвонка проводили прямую линию АВ до нижне-заднего угла нижележащего, как показано на рисунке 7. От выступающего верхне-заднего угла нижележащего позвонка опускаем перпендикуляр ВГ на эту линию. При этом на экране монитора указывается расстояние в мм. При наличии смещений кзади, по мнению автора, пациенты должны быть направлены для обследования на МРТ с целью исключения давления на спинной мозг смещенным позвонком либо пораженным диском.

При проведении функциональных проб у 23 из 64 пациентов имело место смещение кпереди более чем на 2 мм, у 17 — смещение кзади, у 12 — сочетание смещений кпереди и кзади при наклонах головы, при этом только у 5 пациентов имело место смещение в вертикальном положении.

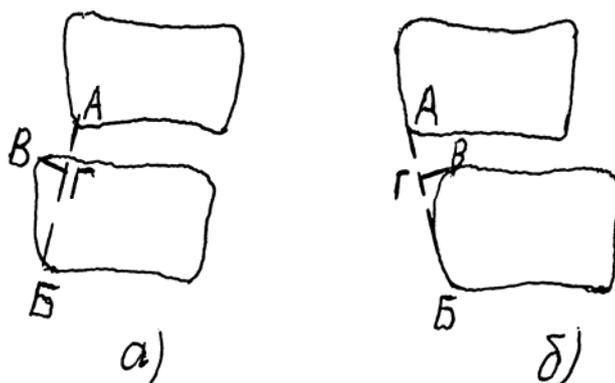


Рисунок 7 — Метод определения смещений тел позвонков:
а) смещение вперед, б) смещение назад

Заключение

1. Анализ цифровых данных, характеризующих функциональное состояние шейного отдела позвоночника, полученных разработанным способом планиметрии ШОП, позволяет объективно оценить объем движения позво-

ночно-двигательных сегментов и шейного отдела позвоночника в целом. Амплитуда движения исследуемых позвонков при наклоне вперед больше, чем при наклоне головы назад относительно вертикальной оси. Данный метод позволяет изучить эффективность проведенно-

го лечения путем измерения амплитуды движения как до, так и после лечения. Помимо этого можно судить о состоянии ШОП во времени.

2. Наличие современных цифровых аппаратов позволяет шире внедрять в практику планиметрические измерения шейного отдела позвоночника, такие как изучение амплитуды движения при проведении функциональных проб, наличие смещений. Данные показатели являются простыми в исполнении и объективными для определения критериев функционального состояния шейного отдела позвоночника.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гончар, А. А. Способы рентгенологического исследования шейного отдела позвоночника / А. А. Гончар, И. С. Абельская. — Мн.: БелМАПО, 2006. — 19 с.
2. Рентгенологическая диагностика остеохондроза позвоночника / А. Н. Михайлов [и др.] // В сб. под ред. А. Н. Михайлова «Актуальные вопросы лучевой визуализации». — Мн.: БелМАПО, 2006. — С. 173–180.
3. Полойко, Ю. Ф. Рентгеноспондилограмметрическая характеристика остеохондроза шейного отдела позвоночника: дис. ... канд. мед. наук / Ю. Ф. Полойко. — Мн.: БелМАПО, 1993. — С. 20.
4. Драгун, В. Л. Методы обработки изображений в вычислительной рентгенографии: диагностика остеохондроза / В. Л. Драгун. — Мн.: ИТМО. — 1992. — препринт № 5. — 46 с.
5. Тесаков, Д. К. Методический алгоритм определения рентгенологических параметров деформаций позвоночника при диспластическом сколиозе / Д. К. Тесаков // В сб. под редакцией

А. Н. Михайлова «Лучевая диагностика; настоящее и будущее: Матер. 5 съезда специалистов лучевой диагностики Республики Беларусь. — Гомель, 2005. — С. 209–212.

6. Ульрих, Э. В. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках / Э. В. Ульрих, А. Ю. Мушкин. — СПб.: ЭЛМА, 2005. — С. 37.

7. Абельская, И. С. Остеохондроз шейного отдела позвоночника / И. С. Абельская, О. А. Михайлов. — Мн.: БелМАПО, 2004. — 21 с.

8. Михайлов, А. Н. Физико-технические основы рентгенологии / А. Н. Михайлов. — Мн.: БелМАПО, 2005. — 200 с.

9. Жарнова, В. В. Изучение амплитуды движения шейных позвонков у больных с неврологическими проявлениями шейного остеохондроза / В. В. Жарнова, А. Н. Михайлов, И. С. Абельская // В сб. «Актуальные вопросы лучевой диагностики»; под ред. А. Н. Михайлова. — Мн.: БелМАПО, 2006. — С. 104–107.

10. Жарков, Л. П. Остеохондроз и другие дистрофические изменения позвоночника у взрослых и детей / Л. П. Жарков. — М.: Медицина, 1994. — 240 с.

11. Попелянский, Я. Ю. Болезни периферической нервной системы: руководство для врачей / Я. Ю. Попелянский. — М.: Медицина, 1989. — 464 с.

12. Жарнова, В. В. Способ функционального исследования позвоночника, МПК 7 А 61В 6/02 / В. В. Жарнова, А. Н. Михайлов, А. М. Жарнов; заявитель УО Гродненский государственный университет имени Янки Купалы — № а 20041241; заявл. 27.12.04; регистрация изобретения в Государственном реестре изобретений под № 11863 на основании решения о выдаче патента от 10.02.2009.

13. Жарнов, А. М. Способ рентгенологической диагностики спондилолистеза шейного отдела позвоночника, МПК (2006) А 61В 6/02 / А. М. Жарнов, В. В. Жарнова, А. Н. Михайлов, С. С. Абельская; заявитель УО Гродненский государственный университет имени Янки Купалы — № а 20050946; заявл. 03.10.05; решение о выдаче патента от 13.03.2009.

Поступила 12.06.2009

УДК 616.33-002:615.276

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГАСТРОПАТИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Э. Н. Платошкин^{1,2}, Н. В. Василевич^{1,2}

¹Гомельский государственный медицинский университет»

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

В статье представлены результаты обследования, лечения и динамического наблюдения 19 пациентов, применявших нестероидные противовоспалительные препараты. Они были направлены в кабинет превентивной гастроэнтерологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в связи с наличием метаплазии, дисплазии и гиперплазии, выявленных при морфологическом исследовании гастробиоптатов. Проанализированы клинико-морфологические проявления гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, побочные эффекты, диспепсия, гастропатия, воспаление, дисплазия, метаплазия, гиперплазия.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS OF GASTROPATHIES CAUSED BY TAKING NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

E. N. Platoshkin^{1,2}, N. V. Vasilevich^{1,2}

¹Gomel State Medical University

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

The results of examination, treatment and case monitoring of 19 patients, taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, consulted at the preventive gastroenterological center of the «Republican Research and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology» because of metaplasia, dysplasia and hyperplasia on morphological re-

search of biopsy material are presented. Clinical and morphological manifestation of gastropathy, induced by taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs are analyzed.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, side effects, dyspepsia, gastropathy, inflammation, dysplasia, metaplasia, hyperplasia.

Введение

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) признаны важнейшим фактором поражения желудочно-кишечного тракта [1]. Чаще всего внимание практических врачей акцентируется на желудочно-кишечных кровотечениях из НПВП-индуцированных эрозий и язв [2]. Большинство НПВП — это слабые органические кислоты, которые, находясь в неионизированном состоянии в кислой среде желудка, могут приводить к локальному повреждению слизистой оболочки. Но основные патогенетические механизмы действия НПВП связаны с блокадой физиологической изоформы циклооксигеназы 1 и подавлением синтеза простагландина E и простаглицлина, обладающих цитопротективными свойствами и регулирующими защитный потенциал слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, а также активированием апоптоза [3]. Термин НПВП (англ. NSAID) предложил в прошлом веке J. Flower. Морфологическая картина, развивающаяся у больных, принимающих НПВП, сходна с изменениями при рефлюкс-гастрите (иначе — химическом или реактивном, обусловленном дуодено-гастральным рефлюксом желчи) и характеризуется фовеолярной гиперплазией, отеком и пролиферацией гладкомышечных клеток в собственной пластинке на фоне воспаления [4]. Для разграничения этих отдельных по своей природе нозологических форм и дифференцированного подхода к их лечению экспертами ВОЗ в 1986 году был введен термин «НПВП-гастропатия». Учитывая колоссальное количество больных, получающих НПВП, становится очевидным, что диагностика и предупреждение гастроинтестинальных осложнений имеет характер общемедицинской и социальной проблемы [5].

Цель исследования

Определить особенности клинико-морфологических проявлений НПВП-гастропатий и оценить их обратимость на фоне отмены НПВС и адекватной антисекреторной и цитопротективной терапии.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 19 пациентов, применявших НПВП по поводу различных заболеваний и направленных в кабинет превентивной гастроэнтерологии Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Причиной направления на консультацию явились данные морфологического исследова-

ования гастробиоптатов (наличие в гастробиоптатах метаплазии, дисплазии, гиперплазии). В исследование не включались больные с хроническими гастродуоденальными язвами и симптоматическими язвами другой этиологии (эндокринные и т. д.). Все исследования выполнялись с соблюдением этических норм и с информированного согласия пациентов.

После сбора жалоб, анамнеза, физикального обследования всем больным была выполнена фиброэзофагогастродуоденоскопия с хромокопией на видеоэндоскопической системе «Fujinon AVE 400» со множественной биопсией слизистой желудка и последующим гистологическим исследованием биоптатов, а также постановкой быстрого уреазного теста для определения *Helicobacter pylori*. Описание морфологической картины гастробиоптатов проводилось по визуально-аналоговой шкале Хьюстонско-Сиднейской классификации гастритов.

Контроль эрадикации *Helicobacter pylori*, динамики эндоскопической картины и морфологических изменений в слизистой оболочке желудка проводился не ранее 1 месяца после окончания курса лечения.

Для обработки полученных данных использованы методы описательной статистики: математическая обработка результатов включала вычисление среднего арифметического значения M ; вычисление стандартного отклонения — SD .

Результаты и обсуждение

Консультативный кабинет превентивной гастроэнтерологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» решает задачу диспансерного наблюдения лиц, входящих в группы повышенного риска развития онкопатологии желудочно-кишечного тракта (наличие полипов, атрофически-метапластического гастрита, дисплазии, анамнеза по раку желудочно-кишечного тракта у кровных родственников первой линии родства и др.). Из 19 пациентов, направленных на консультацию врачами первичного звена по подозрению на предопухловую патологию, которым в результате дообследования был установлен диагноз «НПВП-гастропатия», было 7 мужчин и 12 женщин. Средний возраст больных составил $61 \pm 9,8$ лет, в том числе мужчин — $66,4 \pm 7,4$ лет, женщин — $58,3 \pm 10$ лет. Возрастно-половое распределение пациентов с НПВП-гастропатиями представлено на рисунке 1.

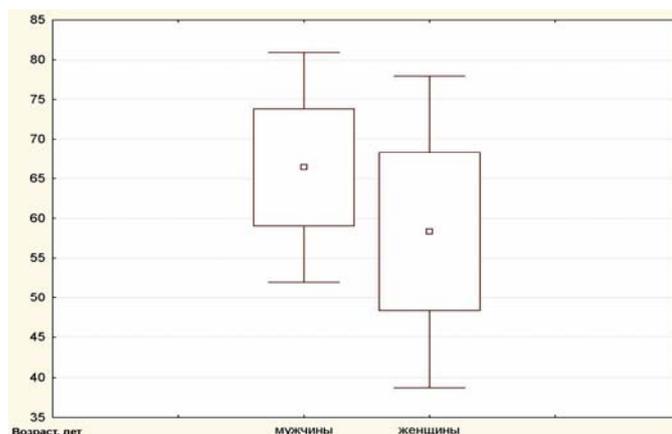


Рисунок 1 — Возрастно-половое распределение пациентов с НПВП-гастропатиями

Как видно на рисунке 1, основное количество пациентов с НПВП-индуцированными гастропатиями было в возрасте 50–69 лет, преимущественно, лица женского пола. Именно на этот возраст приходится рост различных сопутствующих заболеваний, требующих длительного приема НПВП. Чаще всего НПВП применялись по поводу ишемической болезни сердца, деформирующего остеоартроза, подагры, ревматоидного артрита, невралгий и др.

Основными препаратами, ставшими причинами возникновения НПВП-индуцированной гастропатии, были: ацетилсалициловая кислота, диклофенак, бутадион в стандартных лечебно-профилактических дозах. Длительность приема НПВП составила от 2 недель до 12,5 лет.

Количество коморбидных состояний других органов и систем у лиц мужского и женского пола с НПВП-гастропатиями в возрастном аспекте представлено на рисунках 2 и 3.

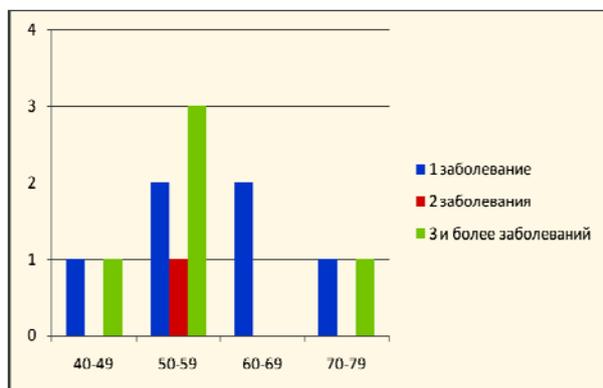


Рисунок 2 — Коморбидность в возрастной структуре лиц женского пола с НПВП-гастропатиями

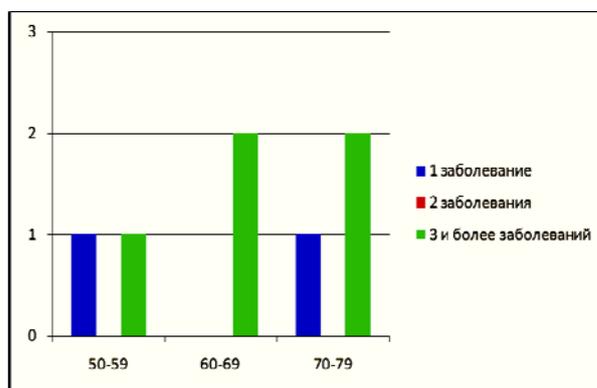


Рисунок 3 — Коморбидность в возрастной структуре лиц мужского пола с НПВП-гастропатиями

Клиническая картина у пациентов с НПВП-индуцированными гастропатиями не имела специфических особенностей, проявлялась эпигастральным болевым синдромом, быстрым насыщением, тошнотой, дискомфортом, связанными с приемом пищи или НПВП, что укладывалось в картину желудочной диспепсии и служило показанием для эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Эндоскопическая картина НПВП-индуцированной гастропатии также была неспецифичной и проявлялась очаговой или диффузной гиперемией и отеком слизистой антрального отдела желудка у всех обследуемых пациентов («эритематозная гастропатия») с наличием единич-

ных или множественных эрозий (небольших поверхностных дефектов слизистой оболочки). Преимущественное поражение антрального отдела желудка может быть объяснено неодинаковой плотностью расположения рецепторов к простагландину E в различных отделах желудка (в антральном отделе их значительно больше, поэтому НПВП-индуцированное подавление синтеза защитных простагландинов E приводит к преимущественному поражению агрессивными агентами антрума).

Морфологическая картина НПВП-гастропатии при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка представлена на рисунке 4.

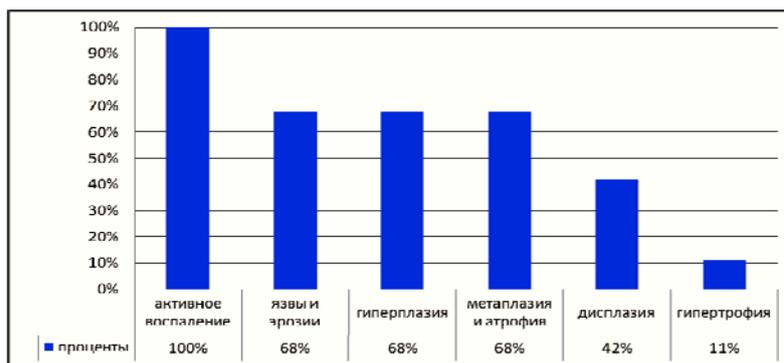


Рисунок 4 — Встречаемость морфологических признаков НПВП-гастропатиями

Морфологические проявления активного воспаления с эрозированием слизистой антрального отдела желудка, имевшие максимальную выраженность при сочетании НПВП-гастропатии с геликобактерным гастритом (рисунок 5) в сочетании с фовеолярной гиперплазией, неполной (толстокишечной метаплазией), хотя и часто встречались у обследуемых пациентов, имеют низкую чувст-

вительность и специфичность (по данным различных авторов, 34–47 % и 82–88 % соответственно — цит. по Аруин Л.И. и соавт.[4]). Из этого следует, что морфологическое исследование может лишь подтвердить клинический диагноз и о НПВП-гастрите на основании только морфологического исследования можно говорить только предположительно.

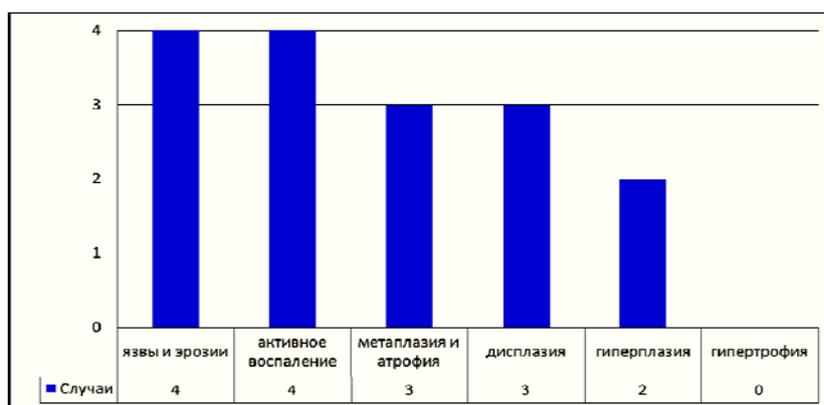


Рисунок 5 — Встречаемость морфологических признаков у лиц с НПВП-гастропатиями в сочетании с инфекцией *Helicobacter pylori*

Всем больным с НПВП-гастропатиями рекомендовалось прекратить прием НПВП (что оказалось возможным у 15 человек) и назначалась терапия ингибиторами протонной помпы в стандартных дозировках на протяжении 4–8 недель. При необходимости продолжения приема НПВП (4 случая) назначалась постоянная терапия блокаторами секреции хлористоводородной кислоты (ингибиторами протонной помпы или блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов). Дополнительно с целью цитопротекции использовались антацидные препараты (коротким 2-недельным курсом), сукральфат, препараты висмута (последние — в стандартной дозировке на протяжении 4 недель). При выявлении персистенции в слизистой оболочке желудка *Helicobacter pylori*, согласно Маастрихтскому консенсусу III, в течение 14 дней назначалась эрадикационная терапия по «тройной схеме»: два раза в сутки пациент принимал

внутри ингибитор протонной помпы в стандартной дозе, кларитромицин по 0,5 и амоксициллин по 1,0.

Во всех 19 случаях НПВП-гастропатии после проведенного курса лечения пациенты отмечали субъективное улучшение самочувствия, а при выполнении динамической фиброгастроскопии и гистологического исследования гастробиоптатов отмечена выраженная регрессия морфологических признаков гастропатии и полное отсутствие диспластических изменений слизистой оболочки желудка (что свидетельствует об обратимости этих изменений). Учитывая, что «регрессия» морфологических изменений может быть результатом биопсии из разных участков слизистой оболочки, больным выполнялась хромогастроскопия. Последнее позволило более прицельно выполнять гастробиопсию из визуализирующихся очагов метаплазированного эпителия и

обеспечивало большую вероятность «попадания», особенно при очаговом поражении слизистой оболочки желудка.

Заключение

НПВП в настоящее время трудно заменить при многих заболеваниях и состояниях, позволяя продлить качественную жизнь не только ревматологическим больным, но и помогая при болях и лихорадках различного генеза, а также способствуя снижению вероятности артериальных тромбозов, определяющих исход болезней системы кровообращения. Проблема НПВП-гастропатии актуальна для практического здравоохранения не только в связи с возможностью развития эрозивно-язвенных поражений и желудочно-кишечных кровотечений у этих больных, но и в связи с необходимостью проведения у них в ряде случаев дифференциального диагноза с предопухолевыми изменениями слизистой оболочки желудка. Поскольку клиническая и морфологическая картина НПВП-гастропатий неспецифична, кроме того, отсутствует возможность широкого использования молекулярно-генетических исследований, для исключения предопухолевых изменений слизистой оболочки желудка у пациентов, принимающих НПВП, важным является представление о возможной обратимости клинико-морфологических изменений при условии отмены НПВП и дифференцированного лечения НПВП-гастропатии.

Таким образом, при наличии анамнеза по приему НПВП у пациентов, предъявляющих

жалобы диспепсического характера, методом подтверждения НПВП-индуцированных гастропатий является фиброэзофагогастродуоденоскопия со множественной прицельной биопсией слизистой оболочки желудка и гистологическим исследованием гастробиоптатов.

Для повышения эффективности динамического эндоскопического и морфологического наблюдения за пациентами с атрофически-метапластическими и диспластическими изменениями слизистой оболочки желудка целесообразно использование метода хромогастроскопии.

В отличие от истинной дисплазии (как предопухолевого состояния), дисплазия при НПВП-гастропатии на фоне адекватного дифференцированного лечения является обратимым процессом и регрессирует параллельно регрессии воспалительных, метапластических и гиперпластических изменений в слизистой оболочке желудка.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke. A meta-analysis of controlled trials / H. J. Whelton [et al.] // JAMA. — 1998. — Vol. 280. — P. 1930.
2. Gabriel, S. E. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: a meta-analysis / S. E. Gabriel, L. Jaaklimainen, C. Bombadier // Ann Intern Med. — 1991. — Vol. 115. — P. 787.
3. Vane, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs / J. R. Vane // Nature. — 1971. — Vol. 231. — P. 232.
4. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. — М.: Триада-Х, 1998. — 496 с.
5. Roth, S. H. NSAID gastropathy. A new understanding / S. H. Roth // Arch Intern Med. — 1996. — Vol. 156. — P. 1623.

Поступила 06.07.2009

УДК 616.284-002.1-089-053.2

ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ЭКССУДАТИВНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ

В. П. Ситников, А. Ханфар, Н. Галёб

Гомельский государственный медицинский университет

Предложен способ анестезиологического пособия при хирургическом лечении экссудативного среднего отита (ЭСО) у 170 детей в возрасте от 1 до 10 лет.

У 120 пациентов ЭСО сочетался с наличием аденоидов и хроническим тонзиллитом. В зависимости от объема хирургического вмешательства применялось 2 вида анестезиологического пособия — масочный и интубационный наркоз.

Проведение адекватного анестезиологического пособия и специального фиксатора-держателя для ранорасширителя значительно снижает вероятность психологической травмы ребенка, сокращает время операции и максимально предупреждает осложнения во время операции и в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: дети, экссудативный средний отит, анестезиологическое пособие, фиксатор-держатель.

ANAESTHETIZATION UNDER SURGICAL TREATMENT OF CHILDREN, SUFFERING FROM EXUDATIVE OTITIS MEDIA

V. P. Sitnikov, A. Hanfar, N. Galeb

Gomel State Medical University

The method of anaesthetizological aids has been offered in case of surgical treatment of 170 children aged from 1 till 10 for exudative otitis media (EOM).

120 patients had exudative otitis media (EOM) together with adenoids and chronic tonsillitis. Depending on the scope of a surgical operation, 2 types of anaesthetiziological aids have been used — mask narcosis and intubation narcosis.

The conducting of appropriate anaesthetiziological aids and a special fixation holder — a holder for retractor noticeably decreases the possibility of a child's psychological trauma, reduces operation duration and prevents complications during and shortly after an operation.

Key words: children, exudative otitis media, anaesthetiziological aids, a fixation holder.

В последние годы вновь проявляется повышенный интерес оториноларингологов и педиатров к проблеме ЭСО в связи с нарастающим количеством больных, страдающих указанной патологией. Эта проблема является интернациональной, о чем свидетельствуют литературные данные, опубликованные как в прошлые годы, так и в настоящее время в странах Европы, Америки, Азии, Австралии.

Высокая распространенность ЭСО связана, в первую очередь, со значительным ухудшением экологической ситуации в мире, повышением уровня аллергизации населения, связанной, в частности, с широким внедрением в пищу так называемых пищевых добавок, бурным развитием фармацевтической промышленности, поставляющей на потребительский рынок ряд лекарственных препаратов, применение которых (особенно бесконтрольно) вызывает ряд побочных осложнений.

Данные литературы свидетельствуют об отсутствии единой точки зрения по вопросам тактики хирургического лечения ЭСО у детей, объема операций при сочетании отита с патологией верхних дыхательных путей, целесообразности введения ВТ, оптимального анестезиологического пособия.

Относительно метода обезболивания при хирургическом лечении ЭСО у детей не существует единого мнения [1]. Хотя операция миринготомии с наложением шунта барабанной полости является кратковременной (до 5 минут), она требует достаточно высокой и прецизионной техники от хирурга при выполнении ее основных этапов. В большинстве стран Европы операция осуществляется под общим наркозом с использованием операционного микроскопа [2]. Задача анестезиолога значительно усложняется, если одновременно необходимо произвести аденотомию (АТ) или аденотонзиллэктомию (АТЭ). Указанная операция на верхних дыхательных путях, как правило, производится у детей под общим наркозом с обязательной интубацией, так как основным осложнением ее является аспирация раневого отделяемого с последующим развитием аспирационной бронхопневмонии [3].

Несмотря на то, что некоторые хирурги производят АТ с применением нейролептаналгезии, их аргументация в пользу указанного метода обезболивания не является достаточно

убедительной и не нашла большого числа сторонников среди анестезиологов и оториноларингологов из-за ряда возникающих осложнений в ходе операции и раннем послеоперационном периоде [4].

Исходя из вышеизложенного, мы полагаем, что право на существование имеет метод обезболивания, который в полной мере гарантирует отсутствие осложнений во время операции, не оказывает негативного влияния на организм ребенка, позволяет максимально сократить сроки выхода пациента из наркоза без наличия каких-либо побочных явлений последнего. Кроме того, указанный метод должен быть приемлем для хирурга, вселять в него уверенность в благоприятном исходе операции, обеспечивать максимальный обзор операционного поля в довольно своеобразных условиях хирургического вмешательства, позволять своевременно и в полном объеме устранять осложнения, возникающие по ходу операции и непосредственно после нее.

Нами осуществлено анестезиологическое пособие 170 пациентам в возрасте от 1 до 10 лет, страдающим изолированными формами ЭСО в сочетании с хроническим тонзиллитом и аденоидами. Из них 50 пациентам вводились только вентиляционные трубки (ВТ), а у 120 введение ВТ осуществлялось одновременно с АТ или АТЭ. Исходя из концепции одномоментного хирургического лечения ЭСО и сопутствующей патологии верхних дыхательных путей и учета продолжительности операции, проводилось два вида анестезиологического пособия: масочный наркоз и интубационный наркоз.

Масочный наркоз проводился, если операция не превышала по длительности семи минут и не существовало угрозы аспирации отделяемого глотки в дыхательные пути, то есть только при миринготомии и наложении шунтов. При сочетании наложения шунтов с одновременной АТ (АТЭ) с продолжительностью операции более 10 минут осуществлялся общий интубационный наркоз с управляемым дыханием.

Независимо от способа общего наркоза всем пациентам проводилась стандартная предоперационная подготовка, которая включала в себя подробный сбор анамнеза и изучение соматического статуса, учитывались противопоказания к хирургическому лечению. Проводились лабораторные исследования показате-

лей крови, времени и длительности кровотечения, тромбоцитарный индекс, общий анализ мочи. Пациенту не давались пища и вода за 4–6 часов до операции. Затем всем пациентам накладывалась интравензная канюля в области тыла кисти. В предоперационной больному вводился внутривенно медазолам из расчета 0,15–0,20 мг на кг веса ребенка. На каждого пациента заводился контрольный лист анестезии, в котором отражались применяемое оборудование, лекарства, фамилия анестезиолога и хирурга и их ассистентов, медицинской сестры. После доставки в операционную пациент укладывался на спину с незначительно опущенным головным концом операционного стола и подложенным под затылок кольцевидным фиксирующим валиком. По ходу операции за больным осуществлялся полный анестезиологический контроль путем мониторинга ЭКГ, парциального давления кислорода и углекислого газа крови, пульса.

Проведение анестезиологического пособия при установке вентиляционных трубок без аденотомии (аденотонзилэктомии)

Дополнительно в операционной пациенту вновь вводили медазолам (0,15–0,20 мг на кг веса), затем кетамин (1–2 мг на кг веса) внутривенно. В случае затруднения нахождения вены у детей первых лет жизни допустимо внутримышечное введение кетамина, из расчета 5 мг на 1 кг веса. В полость рта вводилась газоотводная трубка.

Во время операции больной находился на спонтанном дыхании. В отдельных наблюдениях использовались наркотические препараты короткого действия типа фентанила, барбитуратов, смеси закиси азота с кислородом. По ходу операции использовались два электроас-

пиратора: один для хирурга, второй — для анестезиолога для предупреждения аспирации содержимого глотки при возможной гиперсекреции. Как правило, после подобного анестезиологического пособия после 2–4 часов наблюдения в палате хирургом и анестезиологом пациент отправлялся домой.

Анестезиологическое пособие при установке вентиляционных трубок в сочетании с аденотомией (аденотонзилэктомией)

На этапе, предшествующем доставке больного в операционную, производились вышеперечисленные стандартные мероприятия. Ввод в наркоз осуществлялся внутривенным введением пентоата натрия из расчета 4–5 мг на кг веса или пропофола из расчета 2–2,5 мг на кг веса. В качестве миорелаксантов применялись недеполяризующие препараты короткого действия — векурониум или тракриум, вводимые внутривенно. Затем после внутривенного введения фентанила — 1–2 мг на кг веса осуществлялась трансоральная интубация с фиксацией армированной интубационной трубки лейкопластырем к коже подбородка.

В целях создания оптимального обзора операционного поля для манипуляций хирурга и анестезиолога в глубоких отделах полости рта и глотки нами разработан оригинальный фиксатор-держатель для роторасширителя. Устройство состоит из металлической пластины длиной 50 см, шириной 5 и толщиной 2 см с нанесенными на одной из ее поверхностей углублениями до 0,5 см (рисунок 1).

Помимо этого в состав устройства входят два металлических штыря диаметром 0,5 см, верхние отделы которых представляют пять металлических колец, а нижние конусообразно закруглены.

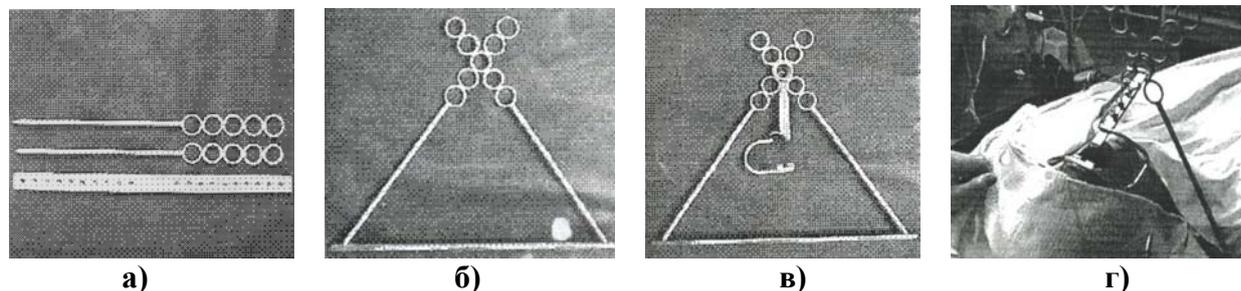


Рисунок 1 — Фиксатор-держатель для роторасширителя:
 а) составные части опорного устройства; б) опорное устройство в сборе;
 в) опорное устройство с закрепленным роторасширителем;
 г) установка фиксатора с роторасширителем при операции

После интубации пациента и последующего введения роторасширителя в полость рта под нижние отделы шеи укладывается металлическая пластинка с углублениями. Развода branши роторасширителя, добиваются опти-

мального обзора операционного поля, перекрещивают и соединяют кольца штырей, выбирая необходимую высоту для фиксации роторасширителя, верхний отдел (ручка) которого вводится в образованное кольцами отвер-

стие. Конусообразные концы штырей жестко фиксируют в углублениях (гнездах) горизонтальной металлической пластинки. Помимо оптимального обзора операционного поля и жесткой установки роторасширителя, предложенное устройство способствует надежной до-

полнительной фиксации интубационной трубки, которая может быть случайно смещена в ходе операции, за счет помещения ее в паз шпателя, отдавливающего язык. Общий вид устройства и его положение во время операции приведены на рисунке 2.

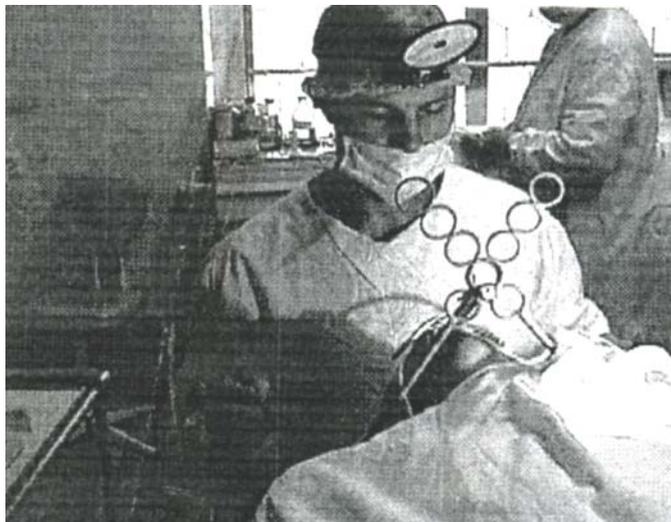


Рисунок 2 — Операция — аденотонзиллэктомия, проводимая с применением держателя-фиксатора роторасширителя

Следует отметить, что ни у одного из пациентов указанных групп не отмечалось ни интра-, ни послеоперационных осложнений.

Возникшее в конце операции незначительное сосудистое кровотечение из нижних отделов миндалин у 4 пациентов было остановлено коагуляцией с помощью биполярного электрокоагулятора.

Наш опыт использования указанных методов и приемов анестезиологического пособия при операциях на ухе и верхних дыхательных путях у детей младшего возраста подтверждает их адекватность, надежность и безопасность для пациента, максимально снижая вероятность психологической травмы, сокращая время операции,

создавая комфорт для хирурга и максимально предупреждая осложнения во время операции и раннем послеоперационном периоде.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Преображенский, Н. А. Экссудативный средний отит / Н. А. Преображенский, И. И. Гольдман. — М.: Медицина, 1987. — 192 с.
2. Hsu, G. S. Management of otitis media using Agency for Health Care Policy and Research guidelines. The Agency for Health Care Policy and Research / G. S. Hsu, S. C. Levine, G. S. Giebink // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. — 1998. — Vol. 118, № 4. — P. 437–443.
3. Egeli, E. Is aspiration necessary before tympanostomy tube insertion? / E. Egeli, M. Kiris // Laryngoscope. — 1998. — Vol. 108, № 3. — P. 443–444.
4. Maw, A. R. Tonsils and adenoids. Their relation to secretory otitis media / A. R. Maw // Adv. Otorhinolaryngol. — 1988. — № 40. — P. 81–88.

Поступила 24.07.2009

УДК 616.344-002-031.84

ФЕКАЛЬНЫЙ МАРКЕР БОЛЕЗНИ КРОНА

Е. И. Михайлова, Т. В. Сатырова

Гомельский государственный медицинский университет

Цель исследования: изучить диагностическую значимость фекального калпротектина в выявлении болезни Крона.

В исследование вошли 14 больных с болезнью Крона и 137 пациентов без воспалительной и онкологической патологии кишечника.

Установлено, что фекальный калпротектин превосходит иммунохимический тест на скрытую кровь в кале, С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов по диагностической значимости (ППК: 0,94, СО: 0,05; ППК: 0,73, СО: 0,08; ППК: 0,71, СО: 0,09; ППК: 0,72, СО: 0,08 соответственно, $p < 0,05$). Чувствительность маркера в выявлении болезни Крона при точке отсечения 75,18 мкг/г составила 92,31 % (95 % ДИ: 63,90–98,70), а специфичность — 95,49 % (95 % ДИ: 90,40–98,30).

Ключевые слова: болезнь Крона, неинвазивная диагностика, фекальный калпротектин.

THE FAECAL MARKER OF CROHN'S DISEASE

E. I. Mihailova, T. V. Satirova

Gomel State Medical University

Research aim: to study the diagnostic amount of faecal stoolproctine in revealing Crohn's disease.

During the research have been examined 14 patients, suffering from Crohn's disease and 137 patients without any inflammatory or oncologic bowels pathology. It has been ascertained, that the faecal stoolproctine exceeds the immunochemical test, which reveals latent blood in stool, also S-reactive albumen and erythrocyte sedimentation rate in the diagnostic amount (ППК: 0,94, СО: 0,05; ППК: 0,73, СО: 0,08; ППК: 0,71, СО: 0,09; ППК: 0,72, СО: 0,08 accordingly, $p < 0,05$). The marker sensitivity in revealing Crohn's disease at the cutting off point of 75,18 mkg/g was 92,31 % (95 % ДИ: 63,90–98,70) and specificity — 95,49 % (95% ДИ: 90,40–98,30).

Key words: Crohn's disease, noninvasive diagnostics, faecal stoolproctine.

Болезнь Крона крайне трудна для диагностики, поэтому между первыми симптомами заболевания и сроком установления диагноза может пройти значительное время, что существенно затрудняет своевременность и правильность назначения адекватной терапии и неизбежно негативно сказывается на прогнозе заболеваний. Используемые в настоящее время рентгенологические, эндоскопические и морфологические методы ее диагностики являются не только дорогостоящими, но и, в известной мере, инвазивными. Последние годы ведется активный поиск простых и доступных маркеров, которые позволили бы заподозрить наличие болезни Крона и установили показания к дальнейшему углубленному обследованию пациентов.

Цель исследования

Изучить диагностическую значимость фекального калпротектина в выявлении болезни Крона.

Материал и метод исследования

Группа исследования формировалась из пациентов, направленных на консультацию к гастроэнтерологу или поступивших на стационарное лечение в гастроэнтерологическое отделение Гомельской областной клинической больницы и проктологическое отделение Гомельской областной клинической специализированной больницы. Диагноз болезни Крона выставлялся на основе данных рентгенологического и эндоскопического исследования с биопсией [1]. Активность болезни Крона оценивалась с помощью индекса активности болезни Крона Беста (CDAI — Chron's disease activity index). Индекс, превышающий 300 баллов, соответство-

вал высокой активности воспаления и тяжелому течению, 150–300 баллов — умеренно выраженной активности, менее 150 баллов — заболевание расценивалось как неактивное [2].

Группа исследования включала 14 пациентов (5 мужчин и 9 женщин) с болезнью Крона в возрасте от 27 до 60 лет ($m = 38,5$; 95 % ДИ: 31,00–58,35).

Жалобы на боли в животе по ходу кишечника предъявляли 12 пациентов (85,7 %). Из них 3 больных (25,0 %) расценивали боль как интенсивную, 7 пациентов (58,3 %) — как умеренную и 2 (16,7 %) — как слабую. Наличие жидкого стула имело место у 13 человек (92,9 %). У 13 пациентов (92,9 %) отмечалось повышение температуры тела, из них у 7 больных (53,8 %) она поднималась выше 37,5 °С. Нарушение общего самочувствия наблюдалось у 13 больных (92,9 %).

При объективном исследовании болезненность при пальпации живота отмечалась у 13 человек (92,9 %). В 4 случаях (28,6 %) выявлена нечеткая резистентность мышц передней брюшной стенки. Масса тела была ниже нормальной у 13 пациентов (92,9 %). У 3 больных (21,4 %) обнаружены параректальные свищи, у 2 (14,3 %) — абдоминальные инфильтраты.

При лабораторном исследовании у 1 пациента (7,1 %) обнаружен гематокрит ниже его нормальных значений.

Симптоматическое лечение диареи применяли 3 больных (21,4 %).

Характеристика анализируемых признаков пациентов с болезнью Крона представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика пациентов с болезнью Крона

Признак	Анамнез		Форма заболевания			Локализация процесса			Активность воспаления		
	Менее 1 года	Более 1 года	Воспалительно-инфильтративная	Фистулообразующая	Стенозирующая	Тонкая кишка	Толстая кишка	Сочетанная локализация	Неактивная фаза	Умеренная активность	Высокая активность
	5	9	9	4	1	5	7	2	1	11	2

В группу сравнения вошли 68 больных (34 мужчины и 34 женщины) язвенным колитом в разных фазах его развития в возрасте от 17 до 72 лет ($m = 44,5$; 95 % ДИ: 38,58–48,00).

Для установления диагноза язвенного колита использовались эндоскопические, рентгенологические и морфологические методы.

Группа контроля включала 93 пациента (35 мужчин и 58 женщин) с синдромом раздраженного кишечника (СРК) в возрасте от 19 до 79 лет ($m = 50,0$; 95 % ДИ: 45,7–55,0), 19 пациентов (5 мужчин и 14 женщин) с дивертикулами толстой кишки в возрасте от 48 до 79 лет ($m = 69,0$; 95 % ДИ: 64,0–74,8) и 25 (19 мужчин и 6 женщин) здоровых добровольцев в возрасте от 19 до 80 лет ($m = 65,0$; 95 % ДИ: 56,0–73,6).

Отбор больных СРК проводился в соответствии с диагностическими критериями Римского III консенсуса. Для исключения иной патологии, имеющей схожую симптоматику, использовались рентгенологические, эндоскопические и морфологические методы. Здоровые добровольцы не имели симптомов заболевания желудочно-кишечного тракта и не подвергались абдоминальному хирургическому вмешательству. Выявление дивертикулов толстой кишки проводилось с использованием эндоскопических и рентгенологических методов.

Выполнялись общий анализ крови и биохимический анализ крови по стандартным методикам. Рутинный анализ фекалий использовался для исключения кишечных и паразитарных инфекций. Нормальными значениями гематокрита у мужчин считались значения от 39 до 49 %, у женщин — от 35 до 45 %. За норму принимался у мужчин уровень скорости оседания эритроцитов (СОЭ) ниже 10 мм/час, у женщин — ниже 18 мм/час. С-реактивный белок (СРБ) в сыворотке крови определялся полуколичественным способом (–, +, ++, +++).

Калпротектин определяли в образцах кала больных, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом с использованием стандартных наборов фирмы «Nova Tec Immundiagnostica GmbH», Германия.

Наличие гемоглобина в образцах кала, взятых из одной дефекации, выявляли с помощью иммунохимического теста на скрытую кровь в кале наборами фирмы «Biotech Atlantic, Inc.», США.

Статическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica» 6.0 (США) и MedCalc Software (Belgium). Соответствие распределения количественных признаков закону нормального распределения оценивали с помощью тестов Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Значения показателей представлены как медиана (m) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Для анализа различия частот значения качест-

венного признака в одной или в двух и более выборках использовался двусторонний тест точного критерия Фишера. Оценка взаимосвязи количественных и (или) качественных признаков производилась с помощью ранговой корреляции по Кендаллу. Для определения информативности метода исследования строились характеристические кривые (ROC-кривые) чувствительность-1-специфичность с расчетом коэффициента — площадь под кривой (ППК) и стандартной ошибки (СО). Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами установлено, что медиана значений фекального калпротектина для болезни Крона равна 266,00 мкг/г (95 % ДИ: 138,19–1089,95), для язвенного колита — 454,00 мкг/г (95 % ДИ: 239,70–951,67), для СРК — 17,33 мкг/г (95 % ДИ: 15,19–23,09), для дивертикулов толстой кишки — 20,70 мкг/г (95 % ДИ: 11,57–31,95), для здоровых добровольцев — 14,75 мкг/г (95 % ДИ: 12,87–15,68). Статистически значимые различия присутствовали при сравнении группы больных болезнью Крона и пациентов с дивертикулами толстой кишки ($p = 0,0001$), СРК и здоровыми добровольцами ($p < 0,0001$). Значения фекального калпротектина у пациентов с болезнью Крона не имели статистически достоверных различий при сравнении с группой больных язвенным колитом ($p = 0,72$).

Медиана значений фекального калпротектина для активной болезни Крона составила 366,63 мкг/г (95 % ДИ: 142,69–1962,11). Различия были статистически достоверны между уровнем маркера у больных терминальным илеитом и пациентами с дивертикулами толстой кишки, СРК и здоровыми добровольцами ($p < 0,0001$). Значения фекального калпротектина у пациентов с болезнью Крона не имели статистически достоверных различий при сравнении с группой больных язвенным колитом ($m = 624,00$ мкг/г, 95 % ДИ: 351,11–1146,27; $p = 0,33$).

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований. Медиана фекального калпротектина у пациентов с болезнью Крона, по данным различных авторов, варьирует от 62 до 675 мкг/г [3].

Используя ранговую корреляцию по методу Кендалла, мы не нашли ассоциации уровня фекального калпротектина с полом больных терминальным илеитом ($\tau = 0,14$, $p = 0,55$), их возрастом ($\tau = -0,33$, $p = 0,10$), продолжительностью у них анамнеза заболевания ($\tau = 0,23$, $p = 0,32$) и уровнем СОЭ ($\tau = 0,25$, $p = 0,27$). Значения маркера коррелируют с индексом активности болезни Крона ($\tau = 0,82$, $p = 0,0005$, 95 % ДИ: 0,50–0,95) и ассоциированы с СРБ ($\tau = 0,59$, $p = 0,006$, 95 % ДИ: 0,18–0,76). Активность воспалительного процесса определя-

ет уровень фекального калпротектина. Чем выше значения маркера, тем чаще встречается появление положительной пробы на СРБ. Корреля-

ция уровней фекального калпротектина и индекса активности болезни Крона представлена на рисунке 1.

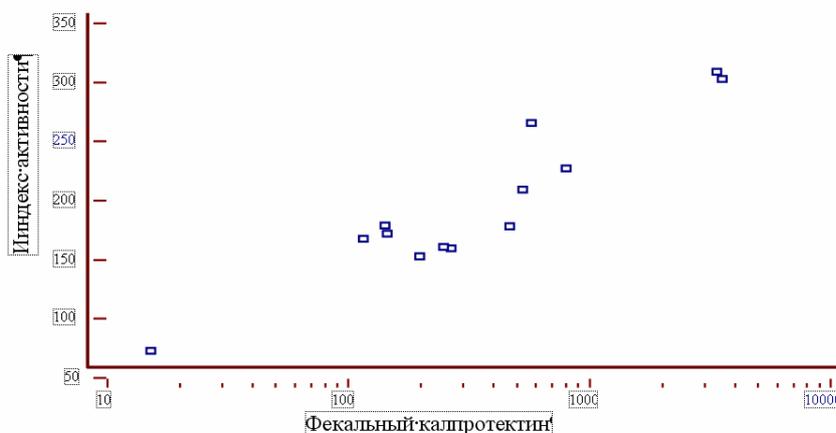


Рисунок 1 — Корреляция уровней фекального калпротектина и индекса активности болезни Крона

Диагностические характеристики фекального калпротектина в выявлении болезни Крона и активной болезни Крона представлены в таблице 2. Точка отсечения находится на уровне 75,18 мкг/г.

ROC кривая диагностической значимости фекального калпротектина в неинвазивной диагностике активной болезни Крона представлена на рисунке 2.

Таблица 2 — Операционные характеристики фекального калпротектина в неинвазивной диагностике болезни Крона

Показатели	Точка отсечения	Чувствительность	95% доверительный интервал	Специфичность	95% доверительный интервал	Отношение правдоподобия для положительного результата	Отношение правдоподобия для отрицательного результата	Положительная прогностическая ценность	Отрицательная прогностическая ценность
Болезнь Крона	> 75,18	92,31	63,9–98,7	95,49	90,4–98,3	20,46	0,081	66,7	99,2
Активная болезнь Крона	> 75,18	100,00	73,4–100,0	95,49	90,4–98,3	22,17	0,00	66,7	100,0

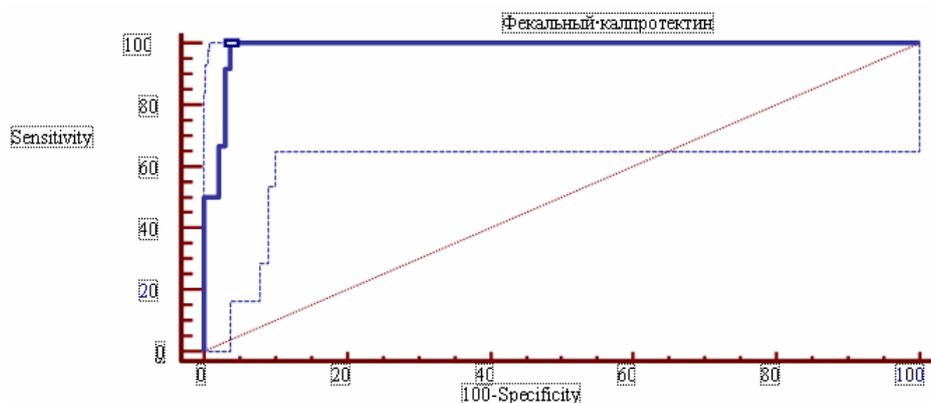


Рисунок 2 — Диагностическая значимость фекального калпротектина в выявлении активной болезни Крона

Результаты определения фекального калпротектина, иммунохимического теста на скрытую кровь в кале, СОЭ и СРБ у пациентов с болезнью Крона представлены в таблице 3. Иммунохимический тест показал ложноотрицательный результат у 20 из 68 пациентов с язвенным колитом, отрицательный результат – у 90 из 93 больных СРК, у всех из 17 исследованных пациентов с дивертикулами толстой кишки и у 22 из 25 здоровых добровольцев.

Уровень фекального калпротектина находился в пределах нормальных значений у 11 из 68 пациентов с язвенным колитом, у 86 из 92 больных СРК, у 17 из 18 пациентов с дивертикулами толстой кишки и у всех исследованных здоровых добровольцев. Нормальные значения СОЭ были у 38 из 68 пациентов с язвенным колитом, у 77 из 93 больных СРК, у 12 из 19 пациентов с дивертикулами толстой кишки и у 19 из 25 здоровых добровольцев.

Таблица 3 — Результаты определения фекальных и серологических маркеров у пациентов с болезнью Крона

Патология	Иммунохимический тест		Фекальный калпротектин		СОЭ		СРБ	
	положительный	отрицательный	положительный	отрицательный	положительный	отрицательный	положительный	отрицательный
Болезнь Крона	7 (50,00 %)	7 (50,00 %)	13 (92,86 %)	1 (7,14 %)	9 (64,29 %)	5 (35,71 %)	8 (57,14 %)	6 (42,86 %)

Положительный результат фекального калпротектина чаще встречается у больных болезнью Крона по сравнению с пациентами с дивертикулами толстой кишки ($p = 0,000001$), больными СРК, здоровыми добровольцами и пациентами без воспалительной и онкологической патологии в ки-

шечнике ($p < 0,000001$). Отсутствуют статистически значимые различия в частоте выявления положительной пробы у больных болезнью Крона и язвенным колитом ($p = 0,68$). Распределение фекального калпротектина у пациентов с болезнью Крона и контрольной группы представлены на рисунке 3.

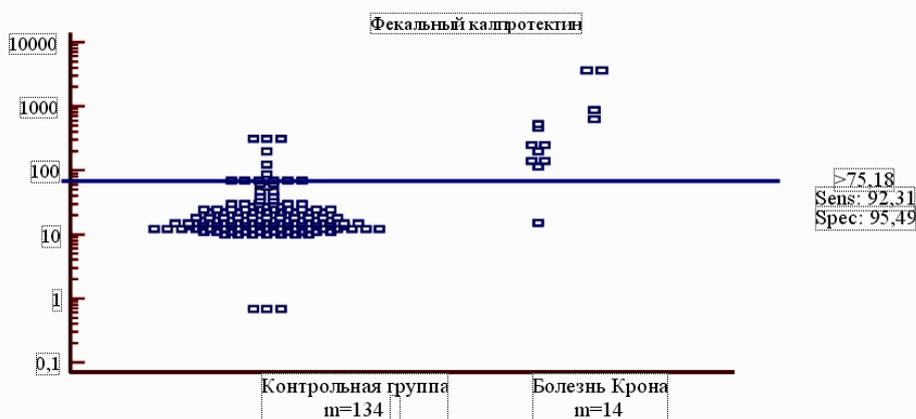


Рисунок 3 — Распределение фекального калпротектина у пациентов с болезнью Крона и контрольной группы

При изучении диагностической значимости СОЭ в неинвазивной диагностике болезни Крона выявлено, что повышение показателя достоверно чаще встречается у пациентов с терминальным илеитом по сравнению с больными СРК ($p = 0,0005$), здоровыми добровольцами ($p = 0,02$) и пациентами, не имеющими органической патологии кишечника ($p = 0,001$). Результаты определения СОЭ у больных болезнью Крона не отличаются от пациентов с дивертикулами толстой кишки ($p = 0,16$) и язвенным колитом ($p = 0,24$).

Изучая наличие и силу статистической связи, мы не нашли ассоциации повышения уров-

ня СОЭ с полом больных терминальным илеитом ($\tau = -0,07$, $p = 0,62$), их возрастом ($\tau = 0,08$, $p = 0,75$), продолжительностью у них анамнеза заболевания ($\tau = -0,24$, $p = 0,18$), СРБ ($\tau = 0,26$, $p = 0,24$), формой заболевания ($\tau = -0,02$, $p = 0,83$), локализацией процесса в кишечнике ($\tau = -0,23$, $p = 0,21$) и индексом активности болезни Крона ($\tau = 0,50$, $p = 0,07$). Нами установлена ассоциация между СОЭ и выявлением оккультной крови в кале ($\tau = -0,45$, $p = 0,02$, 95 % ДИ: $-0,086-0,08$).

Мы изучили диагностическую значимость СРБ в неинвазивной диагностике болезни Крона. В качестве контрольной группы использовали

больных СРК. Ложноположительная проба при определении маркера имела место у 5 из 35 больных СРК. Различия между группами статистически достоверны ($p = 0,002$). Результаты определения СРБ у пациентов с болезнью Крона отличались и от больных ЯК ($p = 0,009$).

Используя ранговую корреляцию по методу Кендалла, мы не нашли ассоциации выявления СРБ с возрастом больных терминальным илеитом ($\tau = -0,36, p = 0,06$), продолжительностью у них анамнеза заболевания ($\tau = -0,04, p = 0,75$), появлением оккультной крови в кале ($\tau = 0,29, p = 0,18$), формой заболевания ($\tau = -0,02, p = 0,83$) и локализацией процесса в кишечнике ($\tau = -0,28, p = 0,13$). Маркер имеет ассоциацию с полом больных ($\tau = 0,56, p = 0,007, 95\% \text{ ДИ: } -0,07-1,00$) и индексом активности болезни Крона ($\tau = 0,63, p = 0,02, 95\% \text{ ДИ: } 0,15-0,87$). У женщин СРБ выявляется чаще, чем у мужчин. Активность болезни Крона определяет уровень маркера.

Мы изучили диагностическую значимость иммунохимического теста в неинвазивной диагностике болезни Крона. Положительный резуль-

тат маркера достоверно чаще встречается у пациентов с болезнью Крона по сравнению с больными СРК и пациентами без воспалительной и онкологической патологии кишечника ($p = 0,00001$), пациентами с дивертикулами толстой кишки ($p = 0,001$) и здоровыми добровольцами ($p = 0,02$). Результаты выявления оккультной крови в кале у пациентов с болезнью Крона больных язвенным колитом не различались ($p = 0,21$).

Используя ранговую корреляцию по методу Кендалла, мы не нашли ассоциации выявления оккультной крови в кале с возрастом больных терминальным илеитом ($\tau = -0,29, p = 0,12$), их полом ($\tau = 0,15, p = 0,52$), продолжительностью анамнеза заболевания ($\tau = 0,15, p = 0,52$), формой заболевания ($\tau = 0,08, p = 0,76$), локализацией процесса в кишечнике ($\tau = -0,06, p = 0,71$) и индексом активности болезни Крона ($\tau = 0,02, p = 0,95$).

Операционные характеристики иммунохимического теста на скрытую кровь в кале, СОЭ и СРБ в выявлении болезни Крона и активной болезни Крона представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Операционные характеристики иммунохимического теста на скрытую кровь в кале, СОЭ и СРБ в выявлении болезни Крона и активной болезни Крона

Патология	Маркер	Чувствительность	95 % доверительный интервал	Специфичность	95 % доверительный интервал	Отношение правдоподобия для положительного результата	Отношение правдоподобия для отрицательного результата	Положительная прогностическая ценность	Отрицательная прогностическая ценность
Болезнь Крона	СОЭ	64,29	35,2–87,1	78,99	71,2–85,4	3,06	0,45	23,7	95,6
	СРБ	57,14	28,9–82,2	85,71	69,7–95,1	4,00	0,50	61,5	83,3
	ИХТ	50,00	23,1–76,9	95,56	90,6–98,3	11,25	0,52	53,8	94,9
Активная болезнь Крона	СОЭ	69,23	38,6–90,7	78,99	71,2–85,4	3,29	0,39	23,7	96,5
	СРБ	61,54	31,6–86,0	85,71	69,7–95,1	4,31	0,45	61,5	85,7
	ИХТ	53,85	25,2–80,7	95,56	90,6–98,3	12,12	0,48	53,8	95,6

Примечание. ИХТ — иммунохимический тест

Мы сравнили чувствительность и специфичность фекального калпротектина в выявлении болезни Крона и активной болезни Крона с диагностическими характеристиками иммунохимического теста на скрытую кровь в кале, СРБ и СОЭ. Как в неинвазивной диагностике болезни Крона, так и активной болезни Крона фекальный калпротектин превосходит по чувствительности все другие маркеры ($p < 0,00001$). Проба обладает одинаковой специфичностью с иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ($p = 1,00$), но превосходит СРБ ($p = 0,0003$) и СОЭ ($p = 0,0001$). В результате по диагностиче-

ской значимости фекальный калпротектин превосходит иммунохимический тест на скрытую кровь в кале, СРБ и СОЭ в выявлении болезни Крона (ППК, 0,94, СО: 0,05 против ППК, 0,73, СО: 0,08; ППК, 0,71, СО: 0,09; ППК, 0,72, СО: 0,08 соответственно, $p = 0,02$) и активной болезни Крона (ППК, 0,99, СО: 0,02 против ППК, 0,75, СО: 0,08, $p = 0,005$; ППК, 0,74, СО: 0,09, $p = 0,003$; ППК, 0,74, СО: 0,08, $p = 0,004$).

Наши данные согласуются с результатами других исследований. Например, В. Johne с соавторами доказали, что чувствительность и специфичность фекального калпротектина в выявле-

нии болезни Крона составляет 100 и 97 % соответственно при точке отсечения 30 мкг/л [4]. Эти результаты были значительно лучше, чем те, которые были получены для иммунохимического теста на скрытую кровь в кале, СРБ и СОЭ [5].

S. Dolvani с соавторами определили медиану значений фекального калпротектина для пациентов с болезнью Крона и здоровыми добровольцами на уровне 227 и 10 мкг/г соответственно ($p < 0.0001$). Отрицательная прогностическая ценность маркера при точке отсечения на уровне 60 мкг/г составляет 100 % в сравнении с 91 % для СОЭ и 84 % — для комбинации СОЭ и СРБ [6].

В метаанализе, включающем 5 исследований и 733 пациента, чувствительность и специфичность фекального калпротектина в выявлении болезни Крона была 95 % (95 % ДИ: 92–97) и 84 % (95 % ДИ: 80–87) соответственно. В 2 исследованиях, включающих детей, страдающих болезнью Крона, чувствительность и специфичность при точке отсечения на уровне 100 мкг/г были еще выше [7].

Обобщая представленные результаты исследования, можно сделать следующие **выводы**:

1. Медиана значений фекального калпротектина для болезни Крона равна 266,00 мкг/г (95 % ДИ: 138,19–1089,95), для язвенного колита — 454,00 мкг/г (95 % ДИ: 239,70–951,67), для СРК — 17,33 мкг/г (95 % ДИ: 15,19–23,09), для дивертикулов толстой кишки — 20,70 мкг/г (95 % ДИ: 11,57–31,95), для здоровых добровольцев — 14,75 мкг/г (95 % ДИ: 12,87–15,68). Статистически значимые различия присутствовали при сравнении группы больных терминальным илеитом и пациентов с дивертикулами толстой кишки ($p = 0,0001$), СРК и здоровыми добровольцами ($p < 0,0001$). Значения маркера у пациентов с болезнью Крона не имели статистически достоверных различий при сравнении с группой больных язвенным колитом ($p = 0,72$).

2. Медиана значений фекального калпротектина для активной болезни Крона составила 366,63 мкг/г (95 % ДИ: 142,69–1962,11). Различия были статистически достоверны между уровнем маркера у больных терминальным илеитом и пациентами с дивертикулами толстой кишки, СРК и здоровыми добровольцами ($p < 0,0001$). Значения маркера у пациентов с болезнью Крона не имели статистически достоверных различий при

сравнении с группой больных язвенным колитом ($m = 624,00$ мкг/г, 95 % ДИ: 351,11–1146,27; $p = 0,33$).

3. Чувствительность фекального калпротектина в выявлении болезни Крона при точке отсечения 75,18 мкг/г составляет 92,31 % (95 % ДИ: 63,90–98,70), специфичность — 95,49 % (95 % ДИ: 90,40–98,30), положительная прогностическая ценность — 66,70 %, отрицательная прогностическая ценность — 99,20 %.

4. В выявлении болезни Крона фекальный калпротектин превосходит иммунохимический тест на скрытую кровь в кале, СРБ и СОЭ по чувствительности ($p < 0,00001$) и диагностической значимости (ППК, 0,94, СО: 0,05; ППК, 0,73, СО: 0,08; ППК, 0,71, СО: 0,09; ППК, 0,72, СО: 0,08 соответственно, $p = 0,02$).

5. Чувствительность фекального калпротектина в выявлении активной болезни Крона составляет 100,00 % (95 % ДИ: 73,40–100,00), специфичность — 95,49 % (95 % ДИ: 90,40–98,30), положительная прогностическая ценность — 66,70 %, отрицательная прогностическая ценность — 100,00 %.

6. Значения фекального калпротектина ассоциированы с индексом активности болезни Крона ($\tau = 0,82$, $p = 0,0005$, 95 % ДИ: 0,50–0,95).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лечение болезни Крона у взрослых // Рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов [Электронный ресурс]. — 2001. — Режим доступа: <http://practica.ru/SMM/0104/0104part6.pdf> — Дата доступа: 12.07.2008.
2. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease / F Costa [et al.] // Gut. — 2005. — Vol. 54, № 3. — P. 364–368.
3. Konikoff, M. R. Role of fecal calprotectin as a Biomarker of intestinal inflammation in Inflammatory Bowel Disease / M. R. Konikoff // Inflamm. Bowel Dis. — 2006. — Vol. 12. — P. 524–534.
4. Johne, B. New fecal calprotectin test for colorectal neoplasia. The Clinical results and comparison with preceding method / B. Johne // Scand. J. Gastroenterol. — 2001. — № 36. — P. 291–296.
5. Limburg, P. J. The Level Faecal Calprotectin predict colorectal inflammation amongst patient with chronic diarrhoea ed for colonoscopy / P. J. Limburg // J. Gastroenterol. — 2000. — № 95. — P. 2831–2837.
6. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin estimation in prediction of abnormal small bowel radiology / S. Dolvani [et al.] // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. — 2004. — № 20(6). — P. 615–621.
7. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy / A.C. Roon [et al.] // Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). — [Electronic resource]. — 2008. — Mode of access: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=12007001290>. — Date of access: 08.08.2008.

Поступила 10.07.2009

УДК 616.5-001:611.018

МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОЖИ: СОКРАТИМОСТЬ И РАСТЯЖИМОСТЬ, ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ, ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА И ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

М. Ф. Курек, В. В. Аничкин, С. В. Шилько, Р. В. Дорошенко

Гомельский государственный медицинский университет

Знание процессов изменения, происходящих в коже во время пластических операций, необходимы для эффективного их планирования. С точки зрения биомеханики человеческая кожа представляет собой слож-

ный материал, обладающий гетерогенными нелинейными анизотропными вязкоупругими свойствами. С этим связана сложность эффективного моделирования мягких тканей и кожи. Большинство исследователей считают, что главную роль, определяющую *механические свойства* кожи, играет *дерма*, а главной причиной механических различий является архитектура тканей. Один из методов изучения свойств кожи — механические опыты, которые служат своего рода «функциональной биопсией», т.к. поведение кожи детерминировано ее микроструктурным составом и организацией. Целью исследования было изучение свойств сократимости и растяжимости кожи, их гистологической детерминанты и возможности прогнозирования. В результате исследования мы обнаружили, что изучаемые свойства хотя и обусловлены одними и теми же микроанатомическими структурами, имеют сложную нелинейную взаимосвязь и зависят от разных характеристик соединительнотканых волокон.

Ключевые слова: механические свойства кожи, сократимость, растяжимость, эластичность.

MECHANICAL SKIN QUALITIES: CONTRACTILITY AND TENSILITY, THEIR CORRELATION, HISTOLOGICAL BASIS AND THE POSSIBILITY OF FORECASTING

M. F. Kurek, V. V. Anichkin, S. V. Shilko, R. V. Doroshenko

Gomel State Medical University

Learning the process of changes in skin that occurs during plastic surgery is of great importance for the effective planning of plastic operations. According to biomechanics the human skin is a composite material with heterogeneous nonlinear anisotropic viscoelastic characteristics. This is associated with difficulties in building an effective model of soft tissues and skin. Most investigators consider dermis to be the determinative of mechanical properties of the full-thickness skin. And architectonics is the main reason of differences in mechanical behaviour of the skin. One of the methods of studying the skin properties is mechanical test, which is considered as functional biopsy, as its behavior is defined by its microstructural composition and organization. The aim of this study was to determine such features as contractility and tensile strength, their histological foundation and an opportunity to predict them. As we've found the features of interest in spite of being determined by the same microanatomical structures have a complicated nonlinear correlation and depend on different characteristics of connective tissue fibers.

Key words: mechanical properties of the skin, contractility, tensile strength, elasticity.

Введение

Знание процессов изменения, происходящих в коже во время пластических операций, необходимы для эффективного их планирования. При пластических операциях А. А. Лимберг выделял 3 основные механические свойства кожи: сокращение, перемещение, растяжение [1].

С точки зрения биомеханики основными физическими свойствами кожи являются: натяжение (напряжение), растяжимость, вязкоупругость, анизотропия.

Натяжение (напряжение) присуще всем тканям и варьирует в зависимости от анатомической области и возраста. Оно проявляется сокращением краев раны после нанесения разреза, обуславливает некоторое сокращение размеров лоскута после нанесения разреза и отделения его от подлежащих тканей. Если измерить толщину кожи *in vivo*, а затем толщину этой же кожи после разреза, то во втором случае она окажется значительно толще. За это свойство отвечает сеть эластиновых волокон [2, 3].

Растяжимость кожи — ее ответ на механическое воздействие. Она позволяет растягиваться коже, покрывающей суставы и грудную клетку при вдохе, и возвращаться в исходное состояние. Это свойство также является причиной некоторого уменьшения площади лоскута после препаровки [2]. Когда деформация кожи выхо-

дит за пределы ее эластичности, упругая деформация переходит в пластическую. Коллагеновые волокна разрушаются, и кожа не может восстановить первоначальную форму и размеры [4].

Вязкоупругость включает ползучесть и релаксацию напряжения. Ползучесть проявляется, когда сила, приложенная для длительного растяжения кожи, вызывает ее постепенное удлинение [2]. Эффекты вязкости проявляются только при приложении силы большей, чем кожа встречает обычно *in vivo*, в течение какого-то продолжительного периода времени. Если дерма подвергается последовательным циклам нагрузки, получается немного отличная кривая. Более того, кожа проявляет релаксацию напряжения при постоянной деформации и ползучесть при постоянном напряжении. Такое поведение кожи с зависимостью по времени может быть связано с вязким сопротивлением *основного вещества дермы*, по которому перемещаются *соединительнотканые волокнистые структуры* [4].

Анизотропия. Сеть коллагеновых волокон обуславливает предпочтительную растяжимость в определенном направлении, которое характеризуют *линии Лангера*. Коллагеновые и эластиновые волокна более растяжимы вдоль этих линий [3].

Таким образом, человеческая кожа представляет собой сложный материал, обладаю-

щий гетерогенными нелинейными анизотропными вязкоупругими свойствами [5]. С этим связана сложность эффективного моделирования мягких тканей и кожи [6].

Большинство исследователей считают, что главную роль, определяющую *механические свойства* кожи, играет богатая коллагеном *дерма*. Зияние раны после линейного разреза через всю толщину кожи или кожи и подкожной клетчатки является следствием сокращения соединительнотканного слоя кожи, клетчатка и эпителиальный слой сами не сокращаются, но следуют за соединительнотканном слоем кожи [1]. Биомеханические опыты, проведенные над полнослойной кожей и над дермальным коллагеном отдельно, дают практически одинаковые результаты [3].

Эластин — фибриллярный белок, который образует сетчатую структуру между коллагеновыми волокнами и обеспечивает механическую прочность при небольших нагрузках [7]. Прямой связи коллагеновых и эластиновых волокон не обнаружено. Коллагеновые волокна закручиваются вокруг эластинового стержня. При растяжении примерно в 1,3 раза коллагеновая спираль выпрямляется. Благодаря эластиновой сети восстанавливается нормальное расположение волокон, измененное под действием внешних сил [3].

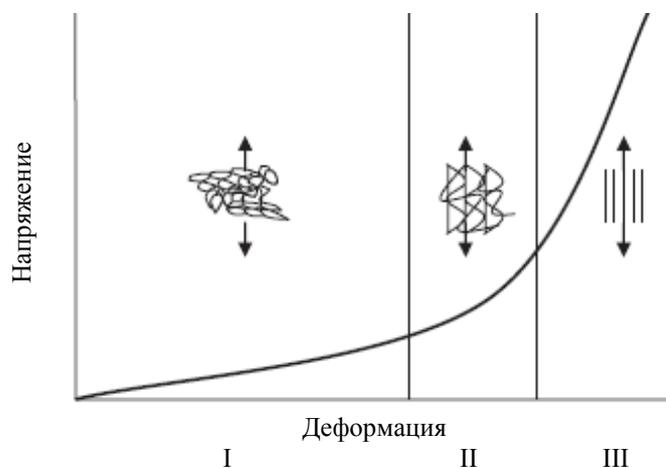


Рисунок 1 — График «напряжение-натяжение»

При растяжении кожи на кривой «напряжение-деформация» выявляется период небольшой деформации (отрезок I), который первично зависит от тонкой *эластиновой сети*. Вкладом нераспрямившихся коллагеновых волокон в эту фазу можно пренебречь. В эту фазу небольшие нагрузки вызывают сильное растяжение при малом напряжении в лоскуте. На отрезке II этой кривой случайно расположенные коллагеновые волокна начинают упорядочиваться в направлении действия силы и распрямляться. Деформация становится более трудной. Позднее, на отрезке III, все коллагеновые волокна ориенти-

рованы в соответствии с направлением действия силы, и возможна лишь незначительная деформация. Клинически, когда попытка закрытия раны приводит к избыточному натяжению (отрезок III кривой «напряжение – деформация»), дополнительное усилие не приводит к смещению ткани, что свидетельствует о необходимости прибегнуть к другим методам закрытия (трансплантатам или лоскутам). В первую фазу кривой «напряжение – деформация» кожа ведет себя как эластичный материал. Во II и III — проявляет вязко-упругие свойства [3].

Прочность на разрыв и модуль Юнга в отдельных коллагеновых волокнах, выделенных из разных тканей, различаются незначительно. Главной причиной механических различий является архитектура тканей, т. е. способы укладки волокон и пучков и характер взаимодействия коллагеновых волокон с другими компонентами. Основным фактором, определяющим архитектуру волокон, являются сила и топографическое распределение действующих на ткань нагрузок [8].

Эпидермис также вносит свой вклад в ответ кожи на механическое воздействие. Несмотря на то, что эпидермис обладает большей прочностью по сравнению с дермой, его вкладом в суммарную прочность кожи пренебрегают [3].

Один из методов изучения свойств кожи — механические опыты, которые служат своего рода «функциональной биопсией», т. к. поведение кожи детерминировано ее микроструктурным составом и организацией [9]. В литературе описано биомеханическое поведение кожи человека при ее нагружении по продольной оси в виде графика «напряжение-деформация», отражающего зависимость деформации (натяжения) и напряжения в кожном лоскуте, изображенного на рисунке 1.

Цель исследования

Изучить свойства сократимости и растяжимости кожи, их взаимосвязь и микроанатомическую основу, определить возможность прогнозирования одного свойства, зная другое.

Материал и метод

Исследование проводилось на образцах кожи из эпи- и гипогастральной области у 30 человек от 23 до 87 лет, из них 10 женщин и 20 мужчин.

Для определения сократимости на коже эпигастральной и гипогастральной области размечали маркером образцы в виде полос кожи 80×15 мм, ориентированных по длине в кранио-каудальном направлении. Кожу рассекали скальпелем (лезвие № 23) по размеченным линиям до подкожного слоя, измеряли, вычисляли площадь, затем кожу отделяли от гиподермы и проводили аналогичные измерения. Образцы кожи помещались в физиологический раствор и в течение часа подвергались испытаниям на испытательной машине INSTRON 5567 для статических испытаний материалов на растяжение (ГОСТ 11262-80). С целью анализа данных испытаний кожи на растяжение, строили графики зависимости деформации от напряжения в лоскутах (кривая «напряжение-натяжение»). Анализировали напряжение, деформацию, модуль Юнга (модуль упругости) в момент смены фаз биомеханического поведения кожи и в момент максимальной деформации, предшествовавшей разрыву лоскута.

Точки перехода фаз I, II и III определяли визуально по графику, в сомнительных случаях дополнительно вычисляли коэффициент роста напряжения (темп роста) — относитель-

ную величину, характеризующую интенсивность изменения показателя за определенный промежуток времени:

$$A_i = x_i/x_{i-1},$$

где, A_i — коэффициент роста напряжения в момент времени i с, x_i — напряжение в i с, x_{i-1} — напряжение в предыдущий момент времени.

Дополнительно производили забор кожи с подкожной клетчаткой до Скарповской фасции из эпи- и гипогастральной области 10×10 мм для гистологического исследования. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином и по ван Гизону с целью исследования соединительнотканых волокон.

Оценка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Распределение можно считать приблизительно нормальным, что говорит о влиянии множества факторов на изучаемые явления.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica» 6.0.

Сравнительный анализ между группами проводился с использованием непараметрических критериев (тест совпадающих пар Уилкинсона для связанных групп, критерий Манна-Уитни для несвязанных групп, гамма-корреляция, тау Кендалла). Разность показателей считали статистически достоверной при $p \leq 0,05$.

В качестве средних значений в тексте приведены медианы.

Результаты и обсуждение

Полученные данные приведены в таблице 1, курсивом выделены показатели, разность которых между группами статистически значима.

Таблица 1 — Сравнение показателей биомеханических тестов кожи эпи- и гипогастральной области

Показатели	Эпигастральная область медиана	Гипогастральная область медиана	Разность медиан, %	<i>P</i>
Деформация в конце I фазы, %	12,6	9,8	22	0,42
Напряжение в конце I фазы, МПа	0,225	0,199	12	0,91
Модуль Юнга в конце I фазы, МПа	0,0188	0,0149	21	0,67
Деформация в конце II фазы, %	28,2	22,0	22	0,041
Напряжение в конце II фазы, МПа	1,54	1,28	17	0,0017
Модуль Юнга в конце II фазы, МПа	0,0579	0,0498	14	0,23
Предельная деформация, %	111	98	12	0,02
Предельное напряжение, МПа	18,9	12,5	34	0,00001
Модуль Юнга в момент максимального напряжения, МПа	0,151	0,127	16	0,002
Площадь образцов после нанесения разрезов, %	71,3	71,5	0,3	0,216
Площадь образцов после отделения ПКЖ, %	66,0	64,3	3	0,027

Тест на сокращение

Статистически значимой разности сократимости кожных лоскутов из эпи- и гипогастральной области после нанесения разрезов не выявлено.

Сократимость кожных лоскутов после отделения их от подкожного жира (ПКЖ) оказалась лучше в гипогастрии по сравнению с эпигастрием при $p = 0,027$.

Распределение по полу и возрасту в этих группах оказалось одинаковым.

Тест на растяжение

Средняя деформация в конце фазы I кривой «напряжение-натяжение» оказалась 12,6 % в эпигастральной и 9,8 % в гипогастральной области. Среднее напряжение кожи эпигастральной области в конце I фазы составило 0,225 МПа,

гипогастральной — 0,199 МПа, модуль Юнга — 0,0188 и 0,0149 МПа соответственно. Статистически значимой разности изучаемых параметров не выявлено.

В 16 случаях в конце I фазы деформация кожи эпигастральной области оказалась больше, чем кожи гипогастральной области, в 14 случаях — наоборот. Распределение по полу и возрасту оказалось одинаково в обеих группах.

Таким образом, биомеханические опыты не выявили статистически значимой разности эластических свойств кожи между эпи- и гипогастральной областью, детерминированных сетью эластиновых волокон.

Средняя деформация в конце II фазы лоскутов кожи из эпигастральной области оказалась больше, чем кожи из гипогастральной области на 22 %, $p = 0,041$.

В конце II фазы среднее напряжение кожи эпигастральной области также оказалось больше напряжения кожи гипогастральной области на 17 %, $p = 0,0017$.

Т. е., статистически значима разность показателей, обусловленных взаимодействием эластиновых и коллагеновых волокон.

Средняя предельная деформация кожи в выборке эпигастральной области оказалась больше деформации кожи гипогастральной области на 12 %, $p = 0,02$.

Анализ предельной прочности (максимальное напряжение, приводящее к упругой деформации) исследуемых образцов показал, что кожа эпигастральной области в среднем выдерживает большее напряжение, чем кожа гипогастральной области на 34 %, $p = 0,00001$.

Модуль Юнга в момент максимального напряжения кожи в области эпигастрия оказался больше, чем в гипогастральной области на 16 %, $p = 0,002$.

При сравнении среднего предела прочности и предельной деформации по полу статистически достоверной разности не выявлено.

Гистоморфология

При гистоморфологическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином, определялась толщина слоев кожи: эпидермиса, сосочкового и сетчатого слоев дермы. Статистически значимых различий средней толщины различных слоев кожи между эпи- и гипогастральной областью не выявлено. Корреляционный анализ данных биомеханических опытов и гистологического исследования также не дал результатов.

Разделение слоев подкожного жира на апикальный, поверхностный и глубокий обнаружено только при значительной толщине подкожного жира (толщина кожно-жировой складки от 4,5 см).

Учитывая наличие статистически значимых топографических различий механических свойств кожи живота, можно сделать вывод,

что эти отличия не связаны непосредственно с толщиной слоев кожи.

Однако в группе, где деформация кожи гипогастральной области оказалась больше, чем эпигастральной, средняя толщина сосочкового слоя кожи гипогастральной на 3,8 %, сетчатого слоя кожи эпигастрия на 5,3 % больше среднего основной группы.

При анализе препаратов, окрашенных по ван Гизону использовали полуколичественный метод: оценивалась плотность соединительнотканых волокон (1 — отдельные волокна; 2 — волокна прилежат друг к другу; 3 — волокна образуют конгломерат); их расположение (1 — волокна расположены линейно; 2 — образуют волнистые структуры; 3 — образуют завитки, клубки); муаровость (1 — волнистость до 90°; 2 — волнистость до 180°; 3 — волнистость до 360°).

В образцах кожи эпи- и гипогастральной области, показавших максимальные значения предела прочности, соединительнотканые волокна имели свободное расположение, среднюю волнистость и муаровость 180°.

Большим значениям предельной деформации сопутствовало более плотное расположение соединительнотканых волокон. В области эпигастрия хуже растягивались образцы, в которых волокна располагались в виде клубков и завитков.

Модуль Юнга принимал минимальные значения (т. е. кожа деформировалась с меньшим усилием) при более плотном расположении соединительнотканых волокон.

По способности кожи к сокращению мы выделили 3 группы: максимальное, среднее, минимальное значение.

В области эпигастрия связи с толщиной слоев кожи не обнаружено. В области гипогастральной чем толще сосочковый слой дермы, тем хуже сокращалась кожа.

Также не найдено связи с плотностью соединительнотканых волокон.

Чем больше закручены волокна соединительной ткани, тем лучше сократилась кожа. Корреляционный анализ с применением критерия тау Кендалла и гамма-корреляции выявил линейную зависимость сократительной способности кожи эпигастрия с муаровостью СТ волокон образцов кожи из одноименной области при $p = 0,039$.

В гипогастральной области такой связи не обнаружено.

Таким образом, статистически значимыми оказались различия сократимости кожи из эпи- и гипогастральной, которая, по данным литературы, детерминирована сетью эластиновых волокон.

При сравнении данных опытов на растяжение в конце I фазы, которая, согласно литературе, также отражает состояние эластиновой сети, разности между группами не выявлено.

Выявлена статистически значимая разность между группами в фазу II и III, которая должна быть обусловлена взаимодействием коллагеновых и эластиновых волокон.

Свойства деформации и прочности, с которыми связана растяжимость, зависят от плотности расположения соединительнотканых волокон: чем более плотно они расположены, тем больше потенциал растяжения, чем более свободно расположены волокна, тем прочнее кожа.

Со свойствами сократимости связана волнистость и муаровость: чем более закручены соединительнотканые волокна, тем лучше сокращается кожа.

Статистически значимой прямой или обратной связи сократимости и растяжимости мы не обнаружили, тем не менее способность к деформации и упругость оказались больше в области эпигастрия, сокращалась лучше кожа гипогастрия. В эпигастрии большая извитость соединительнотканых волокон соответствовала меньшей деформации и лучшему сокращению образцов кожи. Таким образом, результаты механических и гистологических исследований имеют единое направление.

Выводы

1. Механические свойства кожи определяются не волокнами отдельного вида, а их взаимным расположением и влиянием друг на друга, т. е. архитектоникой соединительнотканых волокон.

2. Эти свойства динамичны и изменяются по мере перестройки соединительнотканых волокон под действием внешних и внутренних сил.

3. Свойства сократимости и растяжимости кожи хотя и обусловлены одними и теми же микроанатомическими структурами, зависят от разных характеристик соединительнотканых волокон и не имеют прямой зависимости. Наблюдается некоторая тенденция к обратной зависимости этих свойств в совокупности. Однако в отдельно взятом случае, зная одно свойство, невозможно предсказать второе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лимберг, А. А. Планирование местнопластических операций / А. А. Лимберг. — Л.: МЕДГИЗ, 1963. — 590 с.
2. Cordes, S. Tissue Expanders / S. Cordes, K. H. Calhoun, F. B. Quinn // UTMB Dept. of Otolaryngology Grand Rounds [Electronic resource]. — 1997. — Mode of access: <http://www.utmb.edu/otoref/grnds/tissue-expand.html>. — Date of access: 10.01.2009.
3. Hendriks, F. M. Mechanical Behaviour of Human Skin in Vivo: A Literature Review / F. M. Hendriks // Nat.Lab. Unclassified Report 2001/820 [Electronic resource]. — 2001. — Mode of access: www.extra.research.philips.com/publ/rep/nl-ur/NL-UR2001-820.pdf. — Date of access: 10.01.2009.
4. Пейпл, А. Д. Пластическая и реконструктивная хирургия лица / Под ред. А. Д. Пейпла; пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2007. — С. 52.
5. Федоров, А. Е. О механических свойствах кожи человека / А. Е. Федоров, В. А. Самарцев, Т. А. Кириллова // Российский журнал биомеханики. — 2006. — Т. 10, № 2. — С. 24–42.
6. Finite element crash simulations of the human body: Passive and active muscle modelling / S. Mukherjee [et al.] // Sadhana. — 2007. — Vol. 32, № 4. — P. 409–426.
7. Non-invasive prediction of skin flap shrinkage: A new concept based on animal experimental evidence / K.H. Lim [et al.] // Journal of Biomechanics. — 2008. — Vol. 41, № 8. — P. 1668–1674.
8. Серов, В. В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. — М.: Медицина, 1981. — 312 с.
9. Effects of subcutaneous expansion on the mechanical properties of porcine skin / S. M. Belkoff [et al.] // Journal of surgical research. — 1995. — Vol. 58, № 2. — P. 117–123.

Поступила 13.08.2009

УДК 616-091.818:616.83-005.4

МЕХАНИЗМЫ АПОПТОЗА ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Т. С. Угольник, Т. Н. Чубукова

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлен литературный обзор, обобщающий современные данные о механизмах апоптоза, который развивается вследствие ишемии головного мозга.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, инфаркт мозга, апоптоз, Aif, микроэлементы, металлотионеины, половой диморфизм, PARP, NO.

MECHANIZMS OF APOPTOSIS IN CEREBRAL ISCHEMIA

T. S. Ugolnick, T. N. Chubukova

Gomel State Medical University

The article consists of the literary review, which summarized current data about mechanisms of apoptosis, in consequence of the developing cerebral ischemia.

Key words: cerebral ischemia, cerebral infarction, apoptosis, Aif, methallothioneins, micronutrients, sexual dimorphism, PARP, NO.

Введение

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) включают различные формы острых и хронических расстройств мозгового кровообращения, сопровождаются стойкими последствиями и являются одной из наиболее актуальных проблем современной ангионеврологии [1].

По данным ВОЗ за 2009 г., ЦВЗ приводят к значительным трудовым потерям, являются ведущей причиной инвалидизации населения, занимают второе место в структуре общей смертности, что определяет научную и социально-экономическую значимость проблемы.

Смертность от ЦВЗ в странах СНГ наиболее высокая: стандартизованный коэффициент смертности (СКС) достигает 225,42 на 100 тыс. населения. В Российской Федерации у мужчин он составляет 324,4, у женщин — 238,6 на 100 тыс. населения, в Украине соответственно: 210,2 и 147,2. В Республике Беларусь показатели смертности также высокие (190,6 — у мужчин и 122,9 — у женщин). В странах Европейского Союза показатели смертности от сосудистых заболеваний головного мозга на порядок ниже и достигают 60,8 на 100 тыс. населения, составляя во Франции 34,6 у мужчин и 25,5 — у женщин, в Швеции соответственно 47,6 и 40,0, в Англии — 49,4 и 46,6 [2].

Одной из наиболее тяжелых форм ЦВЗ является инсульт [3]. Инсульт — это клинический синдром, представленный очаговыми и (или) общемозговыми нарушениями, которые развиваются внезапно вследствие острого нарушения мозгового кровообращения и сохраняются не менее 24 ч или заканчиваются смертью больного в эти или более ранние сроки [4].

По данным American Heart Association (2009 г.), наиболее распространенным типом инсульта (до 87 % случаев) является инфаркт мозга. В связи с этим большое количество современных научных работ посвящено изучению патогенеза церебральной ишемии и инфаркта мозга [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Значительный интерес представляют работы по изучению апоптоза — процесса, на фоне которого развивается каскад биохимических реакций [11, 12, 13, 14, 15]. По данным В.И. Скворцовой [9], ранние признаки апоптоза при церебральной ишемии наблюдаются уже после 1–2 ч от начала инфаркта, выраженные проявления — спустя 12 ч, максимальные — на 2 и 3 сут.

Апоптотические изменения в клетках нервной ткани при инфаркте мозга наблюдаются в зоне пенумбры и представлены сморщиванием клетки, конденсацией и фрагментацией ядра, разрушением цитоскелета, буллезным выпячиванием клеточной мембраны [9, 11, 15]. Пенумбра, или зона «ишемической полутени» соответствует перифокальной зоне инфаркта.

Она формируется вокруг «ядерной» (центральной) зоны ишемии [13, 8, 10]. При фокальной ишемии мозга большинство апоптотических клеток определяется вдоль внутренней границы ишемического ядра [5]. Апоптоз клеток и другие последствия ишемии участвуют в доформировании очага инфаркта в зоне пенумбры [8, 9]. В связи с этим изучение механизмов апоптоза в перспективе позволит создавать новые фармакологические препараты и применять терапевтические методики, ориентирующие свое воздействие на механизм медленной клеточной гибели, способные продлить период «терапевтического окна» [6, 9, 13]. Продолжительность «терапевтического окна» — периода, в течение которого возможно восстановление функций нейронов в области «ишемической полутени», обычно определяется 3–6 ч от начала инсульта [8, 16].

В настоящее время не существует единого мнения о влиянии половых различий на механизмы апоптоза при инфаркте мозга, недостаточно изучена роль белков металлотионеинов и микроэлементов в этих процессах [6, 17, 18]. В связи с этим целью обзора стало обобщение современных данных о механизмах апоптоза, развивающегося вследствие ишемии головного мозга.

Ишемия головного мозга является одним из результатов снижения мозгового кровотока и ограничения поступления кислорода к его тканям. Этот процесс относится к числу наиболее распространенных причин нарушений функций мозга. Тотальная церебральная ишемия является следствием остановки сердца, грубых нарушений ритма, выраженной системной артериальной гипертензии, фокальная (локальная) — возникает при нарушении кровообращения в отдельном сосудистом бассейне головного мозга. Церебральная ишемия является основополагающим процессом патогенеза инфаркта мозга [8].

Патогенез ишемии мозга можно выразить в виде схемы патобиохимических каскадов:

- 1 этап — снижение мозгового кровотока;
- 2 этап — глутаматная эксайтоксичность;
- 3 этап — внутриклеточное накопление кальция;
- 4 этап — активация внутриклеточных ферментов;
- 5 этап — повышение синтеза NO и развитие оксидантного стресса;
- 6 этап — экспрессия генов;
- 7 этап — отдаленные последствия ишемии (реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждение гематоэнцефалического барьера);
- 8 этап — апоптоз [19].

Апоптоз играет важную роль в механизмах повреждения ткани мозга. Термин «апоптоз»

впервые был упомянут в классическом труде J. F. Kerr в 1972 г. и дословно означает «опадание листьев». Апоптоз является генетически запрограммированным универсальным механизмом клеточной гибели, при котором происходит разделение клетки на части в виде апоптотических тел [12, 14, 19]. Этот механизм связан с генетически определенной элиминацией клеток и отвечает за гибель клеток в нормальных и патологических условиях [14].

Механизм клеточной гибели путем апоптоза состоит из двух этапов: фазы формирования и проведения апоптотических сигналов, а также фазы, при которой происходит разрушение клеточных структур. В каскаде реакций апоптотической гибели принимают участие цистеинсодержащие протеазы — каспазы, которые находятся в клетках в неактивном состоянии [15]. В настоящее время выделяют три группы каспаз: активаторы цитокинов (каспазы 1, 4, 5, 13), каспазы-индукторы (2, 8, 9, 10), каспазы-эффекторы (3, 6, 7). Проведение апоптотических сигналов осуществляется каспазами-индукторами, а демонтаж клеточных структур — каспазами-эффекторами [14].

Существует два основных пути проведения апоптотических сигналов: внешний и внутренний. Внешний сигнальный путь является рецепторно-опосредованным. Инициация апоптоза осуществляется при участии рецепторов, членов суперсемейства фактора некроза опухоли (TNF) и соответствующих лигандов. Наиболее известными из них являются FasL/FasR, TNF- α /TNFR1, Apo3L/DR3, Apo2L/DR4, Apo2L/DR5. Связывание рецепторов с лигандами приводит к активации каспазы-8. Внутренний сигнальный путь опосредован нерцепторными стимулами: ионизирующим излучением, токсическими агентами, глюкокортикоидами и другими факторами, которые повреждают ДНК клетки. Вследствие этого активируется ген проапоптотического белка p53 и гены семейства bcl-2 (Bcl-10, Bax, Bak, Bid, Bad, Bim, Bik, Blk). Белки этих генов индуцируют повышение проницаемости мембраны митохондрий и выход в цитозоль цитохрома С, апоптоз-индуцирующего фактора (Aif) и ДНКазы. Цитохром С активирует цитозольный белок АРАF-1, образуя апоптосому, в которой происходит активация каспазы-9 [11, 14]. Активированные эффекторные каспазы осуществляют демонтаж клеточных структур: реорганизацию цитоскелета, разрыв ядерной мембраны, фрагментацию ДНК [14].

В настоящее время в литературе значительное внимание уделяется роли Aif в апоптозе, в том числе и при инсульте. С. Culmse et al. на модели экспериментального инфаркта мозга, проводимой на мышах, а также на модели экспериментальной ишемии *in vitro* с исполь-

зованием клеточных культур было показано, что Aif играет одну из ключевых ролей в механизме апоптоза при ишемии нервной ткани. Апоптоз нейронов *in vitro* был индуцирован токсическим действием глутамата и использованием среды со сниженной концентрацией кислорода и глюкозы (OGD). Введение ингибитора Aif-SirNa (Small inhibitory RNA) приводило к снижению экспрессии Aif, вследствие чего апоптоз нейронов, опосредованный действием глутамата и OGD, был редуцирован на 37 и 60 % соответственно ($p < 0,01$). Индуцирование апоптоза посредством транзиторной окклюзии средней мозговой артерии (СМАО) у мутантных мышей Harlequin, характеризующихся низким уровнем экспрессии Aif, приводило к снижению объема зоны инфаркта ($p < 0,03$) по сравнению с мышами контрольной группы. Таким образом, снижение экспрессии Aif приводит к редукции апоптоза при инфаркте мозга и, возможно, является потенциальной целью для проведения нейропротекции.

Многие факторы могут выступать в качестве ингибиторов и активаторов апоптоза, в том числе и микроэлементы [11].

Микроэлементы (МЭ) — это группа химических элементов, которые существуют в диапазоне ионных концентраций 10^{-8} – 10^{-10} моль/мл и входят в состав подавляющего большинства кофакторов ферментов, факторов транскрипции и ДНК-обслуживающего аппарата. По своему значению для обеспечения жизнедеятельности микроэлементы разделяются на эссенциальные (Fe, Cu, Mn, Li, Co, Cr, Zn, I, Se, Mo), условно-эссенциальные (Sn, B, As, Ni, Si, V), токсичные (Cd, Ba, Pb, Al, Bi, Hg, Tl), потенциально токсичные (Ti, Te, Pd, W, Zr, Ag, Br, Au) и малоизученные (Sc, Ge, Y, Sb, Cs, Ga, Rb, Sr, Nb, Rh, Ru, La, Ir, Pt, U, Os) [20].

Изучению спектра микроэлементов при мозговых инсультах посвящено большое количество работ [17, 20, 21]. Значительный интерес представляют работы по изучению их влияния на апоптоз нервных клеток. Важную роль в регуляции этого процесса играют цинк, железо и медь, между которыми существуют сложные антагонистические взаимоотношения [17].

Известно, что микроэлементы, в зависимости от концентрации, способны ингибировать или активировать процесс апоптоза клеток в разных органах и тканях. Ионы цинка, в зависимости от концентрации, оказывают различное влияние на апоптоз нейронов и эндотелиальных клеток сосудов. В концентрации от 0,05 до 2 мкмоль/л ионы цинка вызывают активацию апоптоза нейронов за счет стабилизации транскрипционных факторов, стимуляции продукции амилоидного белка, торможения ферментов, участвующих в деградации β -амилоида.

При концентрации от 2 до 0,05 моль/л ионы цинка вызывают торможение кальцийзависимых процессов, что ведет к активации апоптоза эндотелиальных клеток. В концентрации от 0,05 до 2 моль/л они стимулируют торможение апоптоза эндотелиальных клеток сосудов, вызывая стабилизацию митохондрий и активацию синтеза металлотioneинов.

Влияние цинка на апоптоз нейронов было продемонстрировано на экспериментальных моделях. М. Fujimura et al. индуцировали локальный ишемический инсульт у крыс, в результате чего было показано, что низкий уровень Cu-Zn-супероксиддисмутазы сопровождается ишемическим повреждением мозга и инициирует ускоренный выход из митохондрий нейронов цитохрома C, что способствует развитию апоптоза [17].

Экспериментальные исследования, проведенные А. Calderone et al., продемонстрировали, что цинк является триггером нейрональной смерти при ишемии мозга [22]. Применение хелатора цинка Са-ЭДТА блокировало ранние стадии апоптоза гиппокампальных нейронов (CA-1) за счет снижения уровня цитохрома C и активности каспазы-3.

Железо входит в состав коферментов дыхательной цепи митохондриальной мембраны нервных клеток. Избыток свободных ионов железа активирует свободнорадикальные механизмы окислительного стресса, которые стимулируют нейрональную клеточную гибель. Экспериментальные исследования показали, что трехкратное введение хелатора железа Deferoxamine в дозе 6 мг интраназально за 48 ч до проведения СМАО уменьшает объем инфаркта на 55% по сравнению с контролем. При ишемии мозга происходит высвобождение железа из транспортных белков: ферритина и трансферина. Вследствие этого транспортные белки приобретают способность связывать ионы токсических металлов (Al^{3+} , Ga^{3+} и др.). Токсические металлы вызывают апоптоз эндотелиальных и периваскулярных клеток, что нарушает систему детоксикации металлов и транспорт эссенциальных микроэлементов нейронам. Таким образом, железо является физиологическим активатором апоптоза при церебральной ишемии [17].

Медь является кофактором более чем 30 различных ферментов, в том числе церулоплазмينا и медь-цинксодержащей супероксиддисмутазы, утилизирующей свободные радикалы. Этот микроэлемент вызывает оксидативную модификацию липопротеидов низкой плотности, что приводит к апоптозу нейронов. Инкубация НерG2 клеток с 1,10-фенантролином-Си также индуцирует фрагментацию ДНК и апоптоз клеток в эксперименте. Медь выполняет не только проапоптотическую функцию, но и

способствует ингибированию апоптоза посредством белков металлотioneинов [17].

Металлотioneины (МТ) — это богатые цистеином низкомолекулярные протеиды, содержащие цинк и медь, которые выполняют в организме защитную и транспортную функцию. МТ транспортируют эти микроэлементы в нервную ткань, связывают токсические металлы, а затем выводят их в кровь [17]. Соединяясь со свободными ионами железа, МТ предотвращают воздействие оксидантного стресса на клетки [25].

В настоящее время выделяют 4 класса МТ (МТ-1, 2, 3, 4). Кодирование этих белков осуществляется функциональными генами, располагающимися в регионе 13q хромосомы 16 [23]. Гены МТ-1 и МТ-2 экспрессированы в большинстве тканей организма человека, включая нервную ткань. Экспрессия генов МТ-3 и МТ-4 наблюдается преимущественно в нервной ткани и плоском эпителии [18, 24].

Защитная роль МТ была продемонстрирована на экспериментальных моделях ишемии [23]. Самцам трансгенных мышей МТ-TG, для которых характерна повышенная экспрессия МТ, и контрольной группе мышей Wild-type (WT) производилась окклюзия правой средней мозговой артерии в течение 45 мин. Было выявлено, что объем инфаркта у МТ-TG мышей меньше на 42 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Поведенческие тесты, проведенные через 3 недели после реперфузии, выявили более высокую моторную активность МТ-TG мышей по сравнению с активностью животных контрольной группы ($p < 0,05$). Таким образом, высокая экспрессия МТ является фактором защиты при ишемии, который коррелирует со способностью экспериментальных животных к выздоровлению [18].

Половые различия

Изучению половых различий при инсульте посвящено большое количество исследований [6, 26, 27, 28, 29, 30], которые привели к новому пониманию процесса апоптоза при церебральной ишемии [6].

По данным L.Ch. Turtzo et al. [26], инсульт встречается с большей частотой у мужчин в возрасте до 85 лет и у женщин старше этого возраста. Для женщин характерно более тяжелое течение инсульта, более распространен выход на инвалидность, чем у мужчин. В возрастном диапазоне от 40 до 68 лет повторные инсульты чаще наблюдаются у женщин (22 %), чем у мужчин (13 %). В возрасте старше 69 лет частота повторных случаев инсультов уравнивается.

Известно, что у женщин в пременопаузальном периоде риск развития инсульта ниже, чем у мужчин аналогичного возраста. В постменопаузальном периоде этот риск возраста-

ет и становится выше, чем у мужчин. В связи с этим проводилось большое количество исследований с целью выяснения нейропротекторной роли женских половых гормонов при инсульте [26]. Результаты данных мета-анализа [28] свидетельствуют о том, что заместительная гормональная терапия у женщин ассоциирована с повышением риска тотального инсульта [OR = 1,29; 95 % CI 1,13–1,47]. При проведении гормональной терапии выход на инвалидность и риск развития инсульта со смертельным исходом выше [OR = 1,56; 95 % CI 1,11–2,20], чем благоприятный исход [OR = 1,23; 95 % CI 1,06–1,44].

Экспериментальные исследования указывают на то, что женские половые гормоны оказывают нейропротекторный эффект на животных при инсульте. F. Liu et al. [29] показали на экспериментальной модели инфаркта мозга, что введение ингибиторов каспаз мышам линии C57BL/6 приводит к различным исходам заболевания у самцов и самок мышей разных возрастных групп. Мышам в возрасте 9–12 недель проводилась СМАО в течение 90 мин. В первую опытную группу вошли самцы, во вторую — самки, в третью — самки с овариоэктомией, в четвертую — самки с овариоэктомией, которым проводилось лечение 17- β -эстрадиолом. В период реперфузии мышам производилось введение ингибитора каспаз (Q-VD-OPh). Вследствие проведенной гормональной терапии у мышей четвертой группы объем инфаркта был меньше по сравнению с другими группами ($p < 0,05$). Результаты исследования свидетельствуют о том, что эстрадиол оказывает нейропротекторный эффект на организм самок мышей при инсульте. При сравнении объема инфаркта у мышей разного возраста и пола было выявлено, что у самцов в возрасте 16 месяцев объем повреждения меньше, чем у 12-недельных самцов. Однако у зрелых мышей наблюдался более выраженный неврологический дефицит и более низкие показатели выживаемости по сравнению с молодыми. У зрелых самок статистически значимых отличий по сравнению с молодыми самками выявлено не было.

В отечественной и зарубежной литературе, посвященной изучению влияния половых гормонов на патогенез инфаркта мозга, значительное внимание уделяется механизмам апоптоза. Экспериментальные данные указывают на то, что исход инсульта зависит от биологического пола, воздействия половых гормонов и путей клеточной гибели. Предполагается, что у мужчин клеточная гибель происходит вследствие активации нейрональной синтазы оксида азота (nNOS). Увеличение уровня NO и пероксинитрита (ONOO) приводит к повреждению ДНК и последующей активации поли-АДФ-рибоза полимеразы-1 (PARP-1). PARP является

энзимом, принимающим участие в репарации ДНК. Вследствие активации PARP расходуется большое количество NAD^+ , что приводит к истощению энергетических запасов клетки и выходу апоптоз-индуцирующего фактора (Aif) из митохондрий. На экспериментальных моделях инсульта было показано, что апоптоз клеток, опосредованный действием NO, наблюдается у самцов животных, а также в первичных нейрональных клетках смешанного пола. У самок апоптотическая гибель клеток происходит вследствие активации цитохрома C и каспаз [6, 29, 30].

Различия путей апоптотической гибели клеток в зависимости от пола были отражены в экспериментальных исследованиях. L. D. McCullough et al. показали, что прерывание апоптотического пути клеточной гибели, обусловленного активацией NO и PARP, оказывает нейропротекторный эффект только на самцов экспериментальных животных.

Нокаутным мышам (nNOS $^{-/-}$) и мышам Wild-type (WT) проводилась СМАО, в результате чего у самцов опытной и контрольной группы не было выявлено различий в объеме инфаркта. У самок опытной группы повреждение нервной ткани было более выражено по сравнению с группой контроля. Введение ингибитора nNOS (7-нитроиндозола) в дозе 25 мг/кг мышам WT приводило к увеличению размера инфаркта мозга у самок по сравнению с самцами. Нокаутные самки мышей (PARP1 $^{-/-}$) были менее устойчивы к ишемическому повреждению по сравнению с самками группы контроля, в отличие от самцов. Лечение ингибитором PARP (PJ-34) в дозе 34,1 мг/кг также приводило к увеличению ишемического повреждения у самок по сравнению с самцами.

Таким образом, ингибирование путей апоптоза, обусловленных активацией NO и PARP, оказывает нейропротекторный эффект только у самцов экспериментальных животных, что подтверждает существование разных путей апоптотической гибели, зависящих от пола.

Заключение

Таким образом, инфаркт мозга является многофакторным заболеванием. Многие вопросы патогенеза инфаркта остаются малоизученными. Необходимо дальнейшее исследование влияния микроэлементов и металлосодержащих белков на апоптоз при инфаркте мозга с целью разработки более эффективных способов лечения. Выявление половых различий в механизмах инфаркта мозга остается актуальным вопросом в связи с тем, что позволяет уточнить патогенез заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Камчатнов, П. Р. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга в соответствии с МКБ-10 / П. Р. Камчатнов // Журн. неврологии и психиатрии. — 2000. — № 3. — С. 12–15.

2. База данных «Здоровье для всех» [Электронный ресурс] / Европейское региональное бюро ВОЗ. — Копенгаген, 2009. — Режим доступа: <http://www.euro.who.int/hfadb>. — Дата доступа: 10.06.2009.
3. Гусев, Е. И. Эпидемиология инсульта в России / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии: прил. к журналу Инсульт. — 2003. — № 8. — С. 4–9.
4. Верещагин, Н. В. Принципы диагностики и лечения больных в остром периоде инсульта / Н. В. Верещагин, М. А. Пирадов, З. А. Суслина // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3, № 5. — С. 221–225.
5. Скороход, А. А. Инфаркт мозга: этиология и патогенез / А. А. Скороход, А. В. Борисов // Мед. журн. — 2006. — № 4. — С. 19–21.
6. Lang, J. T. Pathways to ischemic neuronal cell death: are sex differences relevant? / J. T. Lang, L. D. McCullough // Journal Translational Medicine. — 2008. — Vol. 6. — P. 33–43.
7. Механизм повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной ишемии / В. И. Гусев [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. — 1999. — № 5. — С. 55–60.
8. Гусев, В. И. Ишемия головного мозга / В. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 325 с.
9. Скворцова, В. И. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга / В. И. Скворцова // Журн. неврологии и психиатрии: прил. к журналу Инсульт. — 2001. — Вып. 2. — С. 12–18.
10. Скворцова, В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии / В. И. Скворцова // Журн. неврологии и психиатрии: прил. к журналу Инсульт. — 2003. — Вып. 9. — С. 20–22.
11. Владимирская, Е. Б. Механизмы апоптотической смерти клеток / Е. Б. Владимирская // Гематология и трансфузиология. — 2002. — Т. 47, № 2. — С. 35–40.
12. Новиков, В. С. Программированная клеточная гибель / В. С. Новиков. — СПб.: Наука, 1996. — 276 с.
13. Церебральная ишемия и апоптоз / М. М. Одинак [и др.] // Сб. науч. тр. — СПб.: Военно-медицинская академия, 1998. — Т. 246: Физиологические и клинические проблемы апоптоза. — С. 184–196.
14. Elmore, S. Apoptosis: a review of programmed cell death / S. Elmore // Toxicologic Pathology. — 2007. — Vol. 35, № 4. — P. 495–516.
15. Cell death modalities: classification and pathophysiological implication / L. Galluzzi [et al.] // Cell Death and Differentiation. — 2007. — № 14. — P. 1237–1266.
16. Reperfusion differentially induces caspase-3 activation / C. Manabat [et al.] // Stroke. — 2003. — Vol. 34, № 1. — P. 207–213.
17. Кудрин, А. В. Микроэлементы в неврологии / А. В. Кудрин, О. А. Громова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 304 с.
18. Metallothionein in the central nervous system: roles in protection, regeneration and cognition / A. K. West [et al.] // Neurotoxicology. — 2008. — Vol. 29, № 3. — P. 488–502.
19. Эффективность церебромедина при лечении больных мозговым инсультом / Г. К. Недзьведь [и др.] // Сб. науч. тр. / НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии. — Мн.: Белорусская наука, 2003. — Вып. 5: Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии. — С. 101–107.
20. Улубиев, М. А. Изменения микроэлементов при ишемическом инсульте / М. А. Улубиев, А. Г. Маликова // Журн. неврологии и психиатрии: прил. к журналу Инсульт. — 2007. — Вып. 20. — С. 37–42.
21. Маликова, А. Г. Изменения спектра микроэлементов при геморрагическом инсульте / А. Г. Маликова, Н. М. Улубиев // Журн. неврологии и психиатрии. — 2008. — № 3. — С. 76–79.
22. Galasso, S. L. The role of the zinc in cerebral ischemia / S. L. Galasso, R. H. Dyck // Molecular Medicine. — 2007. — Vol. 13, № 7/8. — P. 380–387.
23. Evidence for a protective role of metallothionein-1 in focal cerebral ischemia / M. v. L. Compagne [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 1999. — Vol. 96, № 22. — P. 12870–12875.
24. Intracellular zinc release, 12-lipoxygenase activation and MAPK dependent neuronal and oligodendroglial death / Y. Zang [et al.] // Molecular Medicine. — 2007. — Vol. 13, № 7/8. — P. 350–355.
25. Baird, S. K. Metallothionein protects against oxidative stress induced lysosomal destabilization / S. K. Baird, T. Kurz, U. T. Brunk // Biochemical Journal. — 2006. — Vol. 394. — P. 275–283.
26. Turtzo, L. Ch. Sex differences in stroke / L. Ch. Turtzo, L. D. McCullough // Cerebrovascular Diseases. — 2008. — Vol. 26, № 5. — P. 462–474.
27. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, outcomes / M. J. Reeves [et al.] // Lancet Neurology. — 2008. — Vol. 7, № 10. — P. 915–926.
28. Bath, Ph. M.W. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis / Ph. M.W. Bath, L. J. Gray // British Medical Journal. — 2005. — Vol. 330, № 7487. — P. 342–345.
29. Sex differences in caspase activation after experimental stroke / F. Liu [et al.] // Stroke. — 2009. — Vol. 40, № 5. — P. 1842–1848.
30. Hurn, P. D. Adult or perinatal brain injury. Does sex matter? / P. D. Hurn, S. J. Vannucci, H. Hagberg // Stroke. — 2004. — Vol. 36. — P. 193–195.

Поступила 01.09.2009

УДК 615.835.3

ЛЕЧЕБНЫЙ КИСЛОРОД: ОТ ФИЗИОЛОГИИ К ПРЕДПОСЫЛКАМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИПЕРОКСИИ В РЕЖИМАХ «МАЛЫХ ДОЗ» В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д. П. Саливончик

Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

Применение гипербарической оксигенации является патофизиологически обоснованным при лечении сердечно-сосудистых заболеваний ишемического генеза. Использование ГБО в «малых» (0,02–0,03 МПа) режимах при ИБС имеет значимое преимущество перед «большими» (0,25–0,3 МПа) режимами гипероксии.

Ключевые слова: гипербарическая оксигенация, ишемическая болезнь сердца, «малые» и «высокие» режимы гипероксии.

THE TREATMENT OXYGEN: FROM PHYSIOLOGY DO THE APPLICATION OF THE HYPEROXII IN THE «LITTLE» DOSES IN THE CLINICAL MEDICINE (REFERENCES REVIEW)

D. P. Salivonchik

Gomel Regional Clinical Cardial Dinspensary

HBO is pathophysiology based method in the medical treatment of the ischemical cardiovascular diseases. The application of the HBO in the «little» regimes in the ischemical disease of the card has important advantage in comparison with «high» regimes hyperoxii.

Key words: hyperbaric oxygenation, ischemic disease of the heart, «little» and «high» regimes hyperoxii.

Введение

На сегодняшний день уникальность всей живой и неживой природы напрямую связана с присутствием в окружающей среде кислорода (O_2) как химического и фармакологического агента. Длительный период эволюции нашей планеты связан с периодами нехватки его продукции и скачками его избытка до формирования атмосферы. И если живые существа адаптируются к его недостатку, классический пример — беременность и гипоксия плода, то изучение воздействия избытка последнего возможно лишь в специфических замкнутых пространствах (барокамерах) [20, 21].

Целью исследования явилась необходимость изучения продвижения O_2 от альвеол к клеткам в естественных условиях и различных режимах («малых» и «высоких» доз) гипероксии, создаваемых при гипербарической оксигенации — ГБО с избыточным давлением одного газа — O_2 .

Роль кислорода в обменных процессах

Снабжение организма O_2 в достаточном количестве — основное условие его нормальной жизнедеятельности. Протекающие с его участием обменные процессы являются основным источником потребляемой организмом энергии.

Возникновение на Земле высокоорганизованной жизни и дальнейший процесс эволюции связан с накоплением в атмосфере земли достаточного количества O_2 для осуществления процессов биологического окисления. В результате этого появились новые виды животных организмов, у которых для получения энергии появились процессы аэробного окисления, в энергетическом отношении в десятки раз более выгодного, чем анаэробное окисление. O_2 — наиболее распространенный химический элемент в природе. Большая масса O_2 находится в связанном состоянии: в воде — 85,82 %, в человеческом теле — около 65 % [8, 13].

O_2 был открыт XVII веке независимыми учеными (Карл Вильгельм Шееле и Джозеф Пристли). В 1775 г. Лоран Лавуазье установил участие O_2 в горении. Дальнейшие исследования И. М. Сеченова, Barcroft, Haldane показали исключительную роль O_2 в процессах жизнедеятельности [13].

В основе дыхания лежит газообмен между окружающей средой и тканями тела. Прежде чем молекулы O_2 столкнутся в митохондриях клеток с потоком электронов, им предстоит преодолеть каскад давления. При атмосферном давлении 760 мм рт. ст. парциальное давление кислорода (pO_2) воздуха составляет 159 мм рт. ст., в альвеолах падает до 100–110 мм рт. ст., в артериях равно 85–105 мм рт. ст., в венах — 20–60 мм рт. ст. В тканях эта величина 20–45 мм рт. ст., в клетках — 8–10 мм рт. ст., а в митохондриях — 6–8 мм рт. ст. [12].

Транспорт кислорода

Поступление и транспорт O_2 к тканям зависят не только от физиологических возможностей организма, но и от некоторых физических законов, определяющих поведение газов в пространстве и их растворение в жидкостях. Исходя из того, что парциальное давление каждого газа в смеси прямо пропорционально процентному содержанию этого газа и общему давлению, в атмосферном воздухе при давлении 760 мм рт. ст. парциальное давление кислорода будет равно $0,21 \times 760 = 159$ мм рт. ст. Следует отметить, что именно pO_2 является определяющей величиной его поступления в легкие [8].

Переход O_2 из альвеол в эритроциты происходит через несколько слоев: альвеолярную мембрану, интерстициальную жидкость, стенку капилляра, слой плазмы, мембрану эритроцитов. Поэтому диффузия O_2 в определенной степени зависит от функционального состояния альвеолярно-капиллярной мембраны, толщина которой в норме 0,004 мм. Физической величиной, определяющей процесс диффузии из легких в кровь, является разность парциальных давлений O_2 по обе стороны альвеолярно-капиллярной мембраны. В альвеолярном воздухе pO_2 несколько больше 100 мм рт. ст., в венозной крови — около 40 мм рт. ст. Благодаря разнице в парциальном давлении и происходит диффузия O_2 в кровь, а затем соединение его с гемоглобином (Hb). Присутствие Hb ускоряет диффузию O_2 через полупроницаемую мембрану. Период оксигенации Hb составляет примерно 0,003 с, а дезоксигенации — 0.003 с.

Таким образом, в крови O_2 находится в двух состояниях — физически растворенный в жидкой части и связанный с Hb. Содержание и насыщение крови O_2 выражаются следующим образом:

1. Насыщение O_2 крови или парциальное давление его, выражается в мм рт. ст.

2. Насыщение Hb O_2 выражается в процентах и отражает отношение Hb, связанного с O_2 (оксиHb), к сумме восстановленного и связанного Hb:

$$\frac{HbO_2}{Hb + HbO_2} \times 100$$

3. Кислородная емкость крови (количество O_2 , связываемого гемоглобином при 100 % его насыщении) выражается в объемных процентах.

4. Содержание O_2 в крови выражается в объемных процентах и отражает количество O_2 , находящегося в данный момент в связи с Hb и растворенного в жидкой части крови, данные приведены в таблице 1.

Величина физически растворенного O_2 определяется парциальным давлением и коэффициентом растворимости Бунсена. При температуре 37 °C значение последнего равно 0,0214 мл на 1 мл плазмы, а при добавлении O_2 , раство-

ренного в жидкой части эритроцита, равного 0,00216 мл, при кислородной емкости 20 об. %, составит 0,0236 мл O₂ на 1 мл крови при 760 мм рт. ст. В 100 мл крови будет соответ-

венно содержаться 2,36 мл O₂ при 760 мм рт. ст., а при обычно имеющемся в артериальной крови Pa O₂ 100 мм рт. ст. — 0,3 мл, или 0,3 об. %. В 5 л крови будет растворено 15 мл O₂.

Таблица 1 — Показатели содержания кислорода, его парциального давления в крови человека

Параметры	Артериальная кровь	Венозная кровь
Парциальное давление, мм рт. ст.	95	40
Количество O ₂ в растворе, об. %	0,3	0,12
Количество O ₂ , связанного с гемоглобином	20,0	15,4
Общее количество, об. %	20,3	15,5
Кислородная емкость, об. %	20,6	20,6
Оксигемоглобин, %	97	75

Известно, что 1г Hb присоединяет 1,34 мл O₂ (константа Гюфнера). При содержании 15 г Hb в 100 мл крови будет связываться около 20 мл O₂, или 20 об.%, а в 5 л крови будет содержаться около 1000 мл O₂.

В крови находится 95–97 % оксигемоглобина, поэтому дальнейшее увеличение доставки O₂, переносимого Hb, ограничивается дополнительным насыщением 5–3 % и зависит от pO₂ в жидкой части крови.

Взаимосвязь напряжения O₂ и количества оксиHb отражается кривой диссоциации последнего (рисунок 1).

S-образная кривая диссоциации имеет большой физиологический смысл. Она показывает, что насыщение Hb в легких происходит даже при уменьшении его парциального давления до 70 мм рт. ст. (верхняя пологовая часть кривой). Снижение pO₂ в тканях даже на несколько мм рт. ст., приводит к значительному освобождению O₂ от Hb, что облегчает снабжение тканей O₂.

Одним из важных этапов обеспечения организма O₂ является поступление его из капилляров в ткани. Наиболее сложным и «узким» местом в транспорте O₂ является его диффузия из капилляра в клетку, а физический процесс диффузии O₂ может существенно ограничить интенсивность окислительных процессов. Очевидно, что в наиболее худших условиях будут клетки, находящиеся на середине расстояния от капилляров, в области так называемого «мертвого угла», по определению Opitz и Schneider. Участок тканей, расположенный на границе двух цилиндров над венозным концом капилляра, имеет самое низкое PaO₂. Напряжение O₂ в этой точке («мертвом углу») является показателем адекватности оксигенации, в большей степени чем pO₂ остальных участков тканевого цилиндра. Если напряжение O₂ в венозном отрезке капилляра считать равным 31,6 мм рт. ст., то pO₂ в «мертвом углу» тканевого цилиндра в норме составляет 16,8 (31,6–14,8) мм рт. ст. PO₂ в этом участке ниже указанного уровня уже свидетельствует о начинающейся гипоксии (рисунок 2) [13].

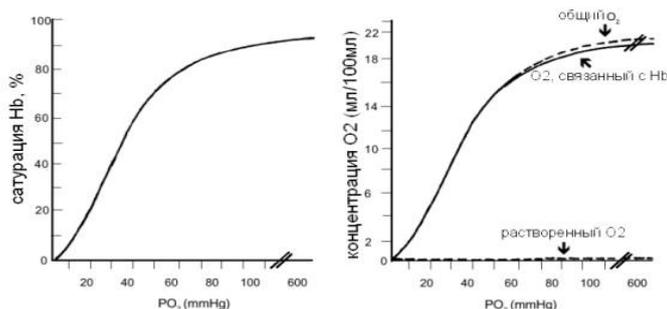


Рисунок 1 — а) Кривая диссоциации HbO₂ при pH = 7,4, PCO₂ = 40 ммHg и 37 °C; б) Относительные доли O₂, растворенного в плазме, и O₂, связанного с Hb.

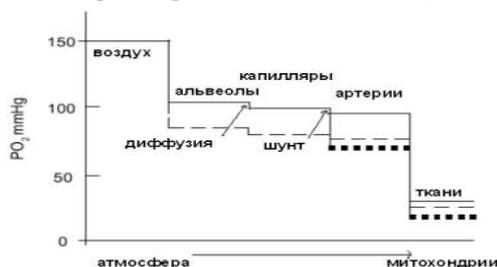


Рисунок 2 — Кислородный каскад. Эффекты гиповентиляции показаны тонким пунктиром, шунта — жирным

Нарушение кровообращения в тканях, спазм артериол или дилатация венул, отек тканей будут неминуемо приводить к снижению P_{aO_2} и нарушению обменных процессов, что, в свою очередь, вызывает расстройство функции клетки (рисунок 2). O_2 , поступая путем диффузии в клетки тканей, включается в сложную систему дыхательной цепи, в результате выделяется энергия, необходимая для жизнедеятельности организма, и образование конечных продуктов обмена — углекислоты и воды.

В обычных условиях каждый этап следования O_2 от атмосферного воздуха к клеткам обеспечивается с избытком: воздушная поверхность легких в 10–20 раз больше, чем этого требует физиологический минимум, кровь, оттекающая от тканей, сохраняет в себе еще 60–70 % неиспользованного O_2 , капилляризация тканей в зависимости от потребностей может возрастать в 30 раз и более раз. Даже существующий в норме уровень pO_2 в тканях и клетках значительно превышает критическое значение pO_2 для данной ткани и клеток.

Применение кислородной терапии в условиях обычного атмосферного давления не всегда может существенно увеличить величину pO_2 в тканях, особенно при циркулярной и тканевой гипоксии, хотя и позволяет в некоторой мере уменьшить гипоксемию [12].

Кислородный режим организма в условиях ГБО

В основе терапевтического эффекта ГБО лежит значительное увеличение кислородной емкости жидких сред организма (кровь, лимфа, тканевые жидкости), позволяющее быстро повышать содержание (напряжение) O_2 в клетках, страдающих от гипоксии.

100 % оксигенация Hb происходит при pO_2 в альвеолах, равном 170–180 мм рт. ст. Дальней-

ший рост альвеолярного pO_2 уже не будет оказывать никакого влияния на насыщение Hb, но повлечет за собой линейное нарастание уровня физически растворенного в крови O_2 [8]. Кислородная емкость жидких сред организма (а они составляют примерно 70 % массы тела) при ГБО повышается преимущественно за счет увеличения растворения в них O_2 , количество которого определяется законом Генри-Дальтона. Напряжение O_2 в клетках обуславливается его парциальным давлением в интерстициальной жидкости, где оно, в свою очередь, зависит от pO_2 артериальной крови и альвеол.

Давление воздуха в альвеолах равно окружающему (атмосферному) и в соответствии с законом Дальтона представляет собой сумму парциальных давлений отдельных газов (кислород, азот, углекислота, пары воды). При повышении давления внешней среды pO_2 , азота и других газов в легких увеличивается пропорционально его нарастанию во вдыхаемом воздухе [13].

Если человек дышит чистым O_2 , азот из альвеол вымывается (замещается O_2) и величина альвеолярного pO_2 зависит только от уровня P_{CO_2} и pH_2O в альвеолах. Эти величины практически не изменяются при перемене окружающего давления и в норме регулируются самим организмом: pCO_2 (в среднем 40 мм рт. ст.) в основном зависит от активности метаболических процессов и уровня альвеолярной вентиляции, а альвеолярное pH_2O (в среднем 47 мм рт. ст.) — от температуры тела (насыщенные пары законам газовой гемодинамики не подчиняются). Увеличение давления вдыхаемого O_2 до 2–4 атмосфер (1 избыточная атмосфера = 2 атм = 0,1 МПа) ведет к соответствующему подъему альвеолярного pO_2 , возрастающему примерно в 14–30 раз по сравнению с дыханием воздухом при атмосферном давлении (таблица 2).

Таблица 2 — Зависимость альвеолярного pO_2 от давления вдыхаемого кислорода

Давление, атм.	Давление поступающего в легкие кислорода, мм рт. ст.	Альвеолярное pO_2 , мм рт. ст.
1 = 0 МПа	760	673
1,2 «малые» дозы	912	807,6
1,3 «малые» дозы	988	874,9
2	1520	1433
3	2280	2193
4	3040	2953
5	3800	3717

Подъем pO_2 в легких вызывает резкое нарастание разности между напряжением O_2 в альвеолах и венозной крови легочных капилляров. Например, при дыхании O_2 под давлением 0,3 МПа этот градиент возрастает до 2000–1800 мм рт. ст. (по сравнению с 90–70 мм рт. ст. при гипероксии в режиме «малых» доз).

Количество O_2 , растворенного в плазме крови, подчиняется закону Генри. Согласно ему, оно прямо пропорционально pO_2 над кровью (в альвеолах) и его коэффициенту растворимости. Так, при дыхании чистым O_2 под давлением в ноль МПа (1 атм) и температуре 38 °С в 100 мл крови, приходящей в соприкосновение с O_2 альвеол, растворяется 2,04 об. %.

При 1 атм в крови растворяется —

$$\frac{0,023 \times 100 \times 673}{760} = 2,04 \text{ мл (2,04 об. \%)}.$$

При 2 атм —

$$\frac{0,023 \times 100 \times 1433}{760} = 4,34 \text{ мл (4,34 об. \%)}.$$

При 3 атм —

$$\frac{0,023 \times 100 \times 2193}{760} = 6,65 \text{ мл (6,65 об. \%)}.$$

При 4 атм —

$$\frac{0,023 \times 100 \times 2953}{760} = 8,94 \text{ мл (8,94 об. \%)}.$$

Таким образом, каждое повышение давления вдыхаемого O_2 на 0,1 МПа при неизменной температуре влечет за собой дополнительное растворение в 100 мл крови около 2,3 мл O_2 [8, 13]. Если в обычных условиях дыхания содержание O_2 в крови в среднем (с учетом растворенного O_2) составляет 19,7 об %, то при дыхании O_2 под давлением 0,1–0,3 МПа кислородная емкость крови соответственно возрастает до 22,5–26,8 об %.

В нормальных условиях при артериальном pO_2 95 мм рт. ст. в крови растворено 0,29 об. % кислорода ($0,0031 \times 95$ мм рт. ст.), а при дыхании 0,2 МПа кислорода, когда pO_2 в среднем 2000 мм рт. ст., количество находящегося в растворе O_2 составляет 6,2 об. %.

В такой ситуации Hb при этом практически не диссоциирует, так как даже без участия Hb кислородная емкость крови является вполне достаточной для поддержания жизни (феномен, лежащий в основе жизни без крови). Следовательно, при 0,25–0,3 МПа O_2 большинство тканей будут целиком удовлетворять свои потребности в O_2 и при отсутствии в кровеносных сосудах эритроцитов. Исключением практически является лишь миокард, для покрытия энергетических затрат которого только за счет растворенного в плазме O_2 артериальное pO_2 должно достигать 3530 мм рт. ст., для коры головного мозга достаточно 2400 мм рт. ст., а для поперечно-полосатых мышц — 2000 мм рт. ст. На этих математических расчетах и базировалась модель использования «высоких» доз гипероксии в клинической практике.

Сравнительная характеристика использования ГБО в режимах «малых» и «высоких» доз в кардиологической практике

Предложения по использованию ГБО в качестве одного из методов антигипоксической терапии различных форм ишемической болезни сердца (ИБС), включая инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильную стенокардию (НС), известны давно ввиду прямого воздействия на основное патогенетическое звено болезни — кислородную недостаточность миокарда [2, 8, 15, 17, 21, 25–27].

Патогенетическое использование ГБО в медицинской практике до недавних пор осно-

вывалось применением лишь «высоких» доз, когда количество растворенного O_2 в крови по сути замещало кислородтранспортную систему Hb (0,25–0,3 МПа). По мнению D. Mathieu (2005 г.), при использовании ГБО необходимо рассматривать не только физиологические реакции организма на повышенное давление O_2 , но и токсические, о которых предупреждал еще в XIX веке Paul Bert [25]. Причем именно пороговой величиной давления одного газа (O_2), за превышением уровня которого следовал токсический эффект, явились режимы в 0,3 МПа [25]. На сегодняшний день использование «малых» доз (на порядок меньших — 0,02–0,03 МПа) O_2 позволяет исключить возможность развития токсических проявлений при гипероксии.

В связи с этим большим ИБС все реже применялись «высокие» дозы гипероксии ввиду отсутствия значимых позитивных эффектов терапии, особенно при терапии нестабильных форм заболевания (ИМ и НС), что предопределило необходимость перехода на использование «промежуточных» или «малых» доз ГБО [15, 17]. Так, у больных, получавших ГБО 1–2 раза в год («промежуточные» режимы $pO_2 = 0,05$ – $0,07$ МПа), отмечено более «мягкое» течение стабильной стенокардии, уменьшение частоты регоспитализаций при НС за 3 года наблюдения [17]. При этом одновременно снижался объем антиангинальной фармакотерапии, которая, вероятно, становится более действенной при повторном применении ГБО [2, 4]. Позитивные эффекты антиангинальной терапии частично связаны с понижением содержания ренина в плазме крови [19].

Роль недостатка O_2 в генезе развития любой аритмии особенно велика. Несоответствие между потребностью миокарда в O_2 и его поступлением создает электрофизиологическую негетогенность миокарда, его электрическую нестабильность, что способствует возникновению эктопических аритмий. Использование курса ГБО на фоне антиаритмической терапии у больных с органическими аритмиями позволило у 75 % больных восстановить ритм или улучшить качество жизни [6, 9, 11].

Сегодня многими авторами высказываются предположения о возможном повреждающем эффекте ГБО, интенсификации свободно-радикального окисления и развитии повреждающего воздействия перекисного окисления липидов (ПОЛ). Активация последней приводит к повреждению мембран и других клеточных структур кардиомиоцитов [30]. Под влиянием свободных радикалов модифицируются липопротеиды низкой плотности, которые, обладая цитотоксичными свойствами, способны повреждать артериальный эндотелий, приводя

к еще большим повреждениям тканей и органов [22, 24].

Установлена патогенетическая связь между степенью тяжести стенокардии, ее стабильностью и уровнем окислительной устойчивости плазмы крови, причем, чем тяжелее течение стенокардии, тем выше окислительная модификация липопротеинов [7, 16]. Поэтому каждому пациенту должен быть подобран индивидуальный курс лечения и выбор дозы ГБО. С этой целью проведены экспериментальные исследования различных режимов ГБО для изучения их влияния на ПОЛ и клиническую эффективность лечения. Использование «промежуточных» и «высоких» доз гипероксии приводит к усилению агрегации тромбоцитов с соответствующими последствиями, а «малые» дозы гипероксии уменьшают указанные проявления, увеличивая фибринолитическую активность крови [5, 10, 14].

При анализе действия ГБО на процессы ПОЛ установлено, что достоверно увеличивались содержание МДА (в 1,3 раза) и интенсивность ПОЛ (в 1,2 раза) в эритроцитах при давлении O_2 0,05 МПа, что не происходит при режимах в 0,02 МПа. Улучшение гемореологических и гемокоагуляционных свойств крови у больных ИБС сопровождалось и достоверным снижением приступов стенокардии: с $9,8 \pm 0,6$ до $3,7 \pm 0,5$ приступов в неделю. Уменьшалось количество принятых таблеток нитроглицерина: с $10,3 \pm 1,2$ до $4,1 \pm 0,8$ в неделю при режиме «малых» доз (0,02 МПа). При режиме «промежуточных» доз (0,05 МПа) клиническая эффективность была выражена значительно меньше.

Параллельно пациентам ИБС на фоне антиангинальной терапии проводился курс нормобарической оксигенации (0 МПа pO_2), который не приводил к улучшению изучаемых параметров, что свидетельствует о положительном действии на вышеуказанные параметры именно гипербарии. Возможно, именно активизация ПОЛ при «высоких» и «промежуточных» режимах приводит к нивелированию положительного гемореологического действия ГБО. Авторы приводят в заключение, что при ИБС рекомендовано использование «малых» доз ГБО [5].

Подобное заключение получено в результате сравнительного анализа использования «высоких», «промежуточных» и «малых» доз гипероксии в эксперименте. Нормализация проявлений «окислительного стресса» у оперированных и интактных животных наблюдается уже при применении самых «малых» доз ГБО. Только использование короткого курса при 0,02 МПа уменьшает проявления «окислительного стресса», все прочие режимы вызывают выраженную интенсификацию ПОЛ с повреждением тканей жизненно важных органов [10, 14].

В работах отечественных и зарубежных авторов отмечено увеличение ПОЛ при использовании «высоких» доз гипербарического O_2 , приводящего к ухудшению состояния больных [25]. Отдельной темой использования «высоких» режимов ГБО является возможность развития баротравмы, удлинение времени проведения сеансов, развитие осложнений в виде бароотитов, головных болей, снижение приверженности к лечению. Невозможность быстрого окончания сеанса, опасность развития декомпрессионной болезни, паническое поведение пациентов в замкнутом пространстве, наличие выраженных реперфузионных осложнений приводит к снижению общего эффекта терапии и удорожанию курса лечения. Отдельной темой становился выраженный спазм артериол, приводящий к ухудшению микроциркуляции, уменьшению клинических положительных результатов лечения, что минимизировано при использовании «малых» доз O_2 [25].

Таким образом, теория использования высоких доз ГБО сохраняет на сегодняшний день небольшой спектр экстренных состояний, требующих заместить «выключенную» по различным причинам транспортную систему Hb, будь то отравление угарным газом, терапию анаэробной инфекции, геморрагический шок [8, 13]. Отдельной темой стоит применение ГБО до и во время кардиохирургических вмешательств, эффективность использования которой, к сожалению, уже становится историей [3].

Оксигенотерапия показана всем больным в остром периоде ИМ, особенно при его осложненном течении [1]. Благоприятный эффект ГБО при лечении больных ИМ обусловлен стимуляцией окислительно-восстановительных процессов в митохондриях, усилением окислительного фосфорилирования и улучшением биоэнергетики миоцитов [8, 15, 18].

В опытах на животных с экспериментальным ИМ обнаружено уменьшение перифарктной зоны, улучшение морфофункционального состояния интактных отделов миокарда, увеличение уровня макроэргов, снижение содержания молочной и жирных кислот после применения ГБО [13, 28]. Лечение гипербарическим O_2 , начатое срочно после окклюзии коронарной артерии в эксперименте, способствует нормализации сердечного ритма, снижению числа аритмий и частоты возникновения фибрилляции сердца более чем в 4 раза, увеличению выживаемости до 100 % в первые 2 часа от начала заболевания [8, 28, 29]. Причем эффективность была показана при использовании «высоких» доз, но в клинической практике результат получен не был. В настольных книгах барофизиологов под редакцией С. Н. Ефунги и Б. В. Петровского обсуждают-

ся данная проблема, несмотря на многократные попытки переноса эксперимента в практику, хотя отсутствие результата возможно связано с использованием именно «высоких» режимов ГБО [8, 13].

Использованная нами методика ГБО в режиме «малых» доз гипероксии привела к более быстрой стабилизации состояния пациентов с острым ИМ, позволила увеличить выживаемость на 8,4 %, снизить частоту развития повторного ИМ, инсульта на 20 % по сравнению с контрольной группой по результатам 2-летнего проспективного исследования [15].

ГБО, включенная в комплексную терапию ИМ, способствует не только ликвидации артериальной гипоксемии, но и уменьшению степени сердечной недостаточности [26, 27]. Действительно используемый режим «малых» доз ГБО, в отличие от давлений 0,3 МПа, позволил не только ликвидировать кислородную задолженность тканям: рост PaO_2 увеличился на 26 %, а артерио-венозная разность по O_2 почти на 50 % — но и оказал достаточно выраженный кардиопротекторный эффект: фракция выброса увеличилась почти на 8 %, а ударный объем — на 12 % [4, 18].

Лечение с помощью ГБО в комбинации с тромболитисом оказывается доступным и безопасным для пациентов с острым ИМ, в результате чего может происходить снижение уровня маркеров некроза миокарда, более быстрое купирование боли и улучшение фракций выброса [25].

Заключение

Настольные пособия баротерапевтов последних десятилетий по ГБО не содержат информации об использовании гипербарического O_2 в остром периоде ИМ, указывая на блестящие экспериментальные результаты и отсутствие клинического эффекта на практике [8, 13]. Это заставило нас задуматься и предпринять попытки ухода от «высоких» доз гипероксии, учитывая, что миокард при последних защищается от избытка O_2 и включает защитные механизмы

от оксидантного стресса, развиваются реперфузионные повреждения, «включается» апоптоз. Поэтому более физиологически обоснованным, менее травматичным и одновременно более эффективным нам показалось использование ГБО в режиме «малых доз», что с успехом продемонстрировано увеличением выживаемости и снижением частоты развития повторного ИМ в наших предшествующих исследованиях [15].

Кроме того, использование ГБО в режиме «малых» доз экономически выгоднее (дешевле), уменьшает длительность процедуры, позволяет при необходимости быстро открыть барокамеру, не вызывая баротравмы и декомпрессионной болезни, увеличивает комплаентность к лечению (таблица 3). «Малые» дозы гипероксии более физиологичны для организма. «Высокие» режимы гипероксии не имеют таких преимуществ, зачастую приводя к срыву адаптации организма, выраженному спазму сосудов, реперфузионным повреждениям с серьезными последствиями для ишемизированной зоны организма. Они показаны пациентам с выраженным нарушением кислородтранспортной функции Hb при сохраненной проходимости артериальных сосудов, что объясняет, к примеру, их неэффективность при терапии острого ИМ. Поэтому, опираясь на данные экспериментальных исследований [10, 14] отечественных и зарубежных авторов, более перспективными в терапии ИБС, в частности, ИМ и НС, является использование «малых» доз ГБО. Выполняемое нами сегодня экспериментальное и клиническое исследование в первые часы-сутки от начала острого ИМ подтверждают безопасность и эффективность использования ГБО в режиме «малых» доз. Мы надеемся, что анализ формирующейся базы данных позволит определить соответствующую нишу для возможности использования ГБО в терапии сердечно-сосудистых заболеваний ишемического генеза в режиме «малых» доз гипероксии.

Таблица 3 — Сравнительная характеристика использования различных режимов гипербарии

Изучаемые факторы	«Малые» режимы ГБО	«Высокие» режимы ГБО
Физиологичность	+	–
Агрегация тромбоцитов, эритроцитов, тромбоз	–	+
Баротравма	–	+
Ограничения применения у больных с ЛОР патологией	–	+
Интенсификация ПОЛ	–	+
Спазм артериальных сосудов	– – –/+	+
Реперфузионные нарушения	–	+
Срыв адаптации организма	–	–/+
Возможность быстрой экстренной декомпрессии	+	–
Удлинение времени сеанса	–	++
Удлинение времени открытия камеры	–	++
Комплаентность к лечению	+	–/+
Увеличение стоимости сеанса	–	++
Клиническая эффективность при ИБС	+	–/+
Отсутствие осложнений во время процедуры	+++	–/+

Выводы

1. Применение метода гипербарической оксигенации является патофизиологически обоснованным при лечении сердечно-сосудистых заболеваний ишемического генеза.

2. Применение ГБО в «мягких» (0,02–0,03 МПа) режимах при ИБС имеет значимое преимущество перед «большими» (0,25–0,3 МПа) режимами гипероксии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Альперт, Д. Лечение инфаркта миокарда / Д. Альперт, Г. Френсис; пер. с англ. — М.: Практика, 1994. — 117 с.
- Ашурова, Л. Д. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении хронической ишемической болезни сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. Д. Ашурова. — М., 1979. — 16 с.
- Бокерия, Л. А. Гипербарическая оксигенация в кардиохирургии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. А. Бокерия. — М., 1973. — 23 с.
- Влияние гипербарической оксигенации на показатели функционального состояния миокарда у больных ишемической болезнью сердца / В. А. Ерошина [и др.] // Кардиология. — 1986. — № 10. — С. 61–64.
- Влияние гипербарической оксигенации на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца / Г. Я. Левин [и др.] // Гемореология и микроциркуляция: матер. Междунар. конф. (Ярославль, 27–29 июля 2003 г.). — Ярославль, 2003. — С. 67.
- Гипербарическая оксигенация при пароксизмальных и экстрасистолических нарушениях сердечного ритма / А. П. Голиков [и др.] // Кардиология. — 1983. — № 7. — С. 35–39.
- Динамика адаптационных индексов, перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при нестабильной стенокардии / А. А. Николаева [и др.] // Кардиология. — 1998. — № 7. — С. 16–21.
- Ефуни, С. Н. Руководство по гипербарической оксигенации / С. Н. Ефуни. — М.: Медицина, 1986. — 267 с.
- Инфаркт миокарда: диагностика и лечение: пособие для врачей / Л. З. Полонецкий [и др.]; под ред. Л. З. Полонецкого. — Мн.: Доктор Дизайн, 2005. — 112 с.
- Казанцева, Н. В. Влияние различных режимов ГБО на процессы свободно-радикального окисления при экспериментальном инсульте у крыс / Н. В. Казанцева // Гипербарическая биология и медицина. — 1996. — Т. 4, № 1–4. — С. 27–32.
- Клинические рекомендации. Кардиология / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 640 с.
- Мясников, А. П. Взаимодействие человека с повышенным давлением газовой и водной среды: учеб. пособие / А. П. Мясников, А. А. Мясников. — СПб., 2006. — 99 с.
- Петровский, Б. В. Основы гипербарической оксигенации / Б. В. Петровский, С. Ефуни. — М.: Медицина, 1976. — 344 с.
- Сазонтова, Т. Г. Адаптация организма к изменению уровня кислорода — к гипоксии и гипероксии: роль активных форм кислорода и редокс-сигнализации / Т. Г. Сазонтова // Вопросы гипербарической медицины. — 2006. — № 1. — С. 4–19.
- Саливончик, Д. П. Отдаленные результаты применения гипербарической оксигенации при лечении острого инфаркта миокарда / Д. П. Саливончик, Э. А. Доценко, В. И. Козыро // Гипербарическая физиология и медицина. — 2006. — № 4. — С. 11–18.
- Связь между тяжестью стенокардии, ее стабильностью и уровнем окислительной модификации липидов у больных ишемической болезнью сердца / А. Л. Сыркин [и др.] // Терапевтический архив. — 2001. — Т. 73, № 9. — С. 38–42.
- Серяков, В. В. Течение стабильной стенокардии и особенности антиангинальной фармакотерапии при повторном применении гипербарической оксигенации, по данным трехлетнего наблюдения / В. В. Серяков, Н. В. Бокарев, З. М. Фаина // Кремлевская медицина. — 1998. — № 2. — С. 45–47.
- Ухолкина, Г. Б. Влияние оксигенотерапии в сочетании с реперфузией на течение острого инфаркта миокарда / Г. Б. Ухолкина, И. Ю. Костянов, Н. В. Кучкина // Кардиология. — 2005. — Т. 45, № 5. — С. 59.
- Хайдарова, Г. Х. Влияние гипербарической оксигенации на состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при хронической недостаточности кровообращения у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста / Г. Х. Хайдарова, Е. С. Борухова, М. И. Асинова // Анестезиология и реаниматология. — 1989. — № 3. — С. 33–35.
- Хочачка, П. Биохимическая адаптация / П. Хочачка, Дж. Семеро. — М.: Мир, 1988. — 568 с.
- Baromedicine today. Rational uses of hyperbaric oxygen therapy / F. L. Tabrah [et al.] // Hamam. Med. J. — 1994. — Vol. 53, № 4. — P. 112–115, 119.
- Berliner, J. A. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis / J. A. Berliner, J. W. Heinicke // Free Radic. Biol. Med. — 1996. — Vol. 20. — P. 707–727.
- Guest, J. R. The Leeuwenhoek lecture, 1995. Adaptation to life without oxygen / J. R. Guest // Phill. Trans. R. Soc. Lond. — 1995. — Vol. 350. — P. 189–202.
- Gutteridge, J. M. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage / J. M. Gutteridge // Clinical Chemistry. — 1995. — Vol. 41, №1 2B. — P. 1819–1828.
- Handbook on Hyperbaric Medicine / D. Mathieu [et al.]. — B.: Springer, 2005. — 415 p.
- Hyperbaric oxygen and thrombolysis in myocardial infarction: the 'HOT MI' randomized multicenter study / Y. Stavitsky [et al.] // Cardiology. — 1998. — Vol. 90, № 2. — P. 131–136.
- Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrome / M. Bennett [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — № 18(2). — CD004818.
- Hyperbaric oxygenation pretreatment induces catalase and reduces infarct size in ischemic rat myocardium / C. H. Kim [et al.] // Pflugers Arch. — 2001. — Vol. 442(4). — P. 519–525.
- Hyperbaric oxygen limits infarct size in ischemic rabbit myocardium in vivo / D. L. Sterling [et al.] // Circulation. — 1993. — Vol. 88, № 4. — P. 1921–1936.
- Kaneko, M. Stunned myocardium and oxygen free radicals — sarcolemmal membrane damage due to oxygen free radicals / M. Kaneko, H. Hayashi, A. Kobayashi // Jpn. Circulat. J. — 1991. — Vol. 55. — P. 885–892.

Поступила 01.09.2009

УДК 616.314-085

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ОРТОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПЕРИОДОНТИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ЗУБОЧЕЛЮСТНЫМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ

Ю. Л. Денисова

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Изучено структурно-функциональное состояние костной ткани при ортодонтическом лечении пациентов с генерализованным сложным периодонтитом в сочетании с зубочелюстными деформациями. Установлено выраженное лечебно-профилактическое действие ортодонтических мероприятий, а особенно с использованием самолигирующих мультибондинг-систем (Damon System), которое отражалось в стабилизации пато-

логического процесса в тканях периодонта у $70 \pm 8,37$ % пациентов, в достоверном увеличении уровня высоты альвеолярного отростка в 2,24 раза ($p < 0,05$), в улучшении процессов ремоделирования кости, а также эстетических показателей зубочелюстной системы.

Ключевые слова: периодонтит, зубочелюстная деформация, ортодонтическая техника, Damon System.

THE STRUCTURED-FUNCTIONAL CONDITION BONE FABRICS AT THE ORTHODONTIC TREATMENT THE PATIENT WITH PERIODONTITIS IN COMBINATION WITH MALOCCLUSIONS

Y. L. Denisova

Belorussian State Medical University, Minsk

Functional condition bone fabrics is studied structured at the orthodontic treatment patient with periodontitis in combination with malocclusions. It is installed expressed medical-preventive action orthodontic action, but particularly with the use save ligation system (Damon System), which was reflected in stabilizations of the pathological process in the periodontal tissues of beside $70 \pm 8,37$ % patient, in reliable increase level heights of the alveolar bone in 2,24 times ($P < 0,05$), in improvement of the processes to remodeling bones, as well as aesthetic factors teeth-jaws systems.

Key words: periodontitis, malocclusion, orthodontic technics, Damon System.

Костная ткань постоянно обновляется благодаря процессам моделирования и ремоделирования. При этом в ней постоянно идут два процесса: разрушение кости (резорбция) и ее восстановление (остеосинтез). У здоровых людей молодого возраста скорость ремоделирования кости остается постоянной и составляет 2–10 % в год, при этом количество костной ткани, резорбированной остеокластами, соответствует количеству костной ткани, образованной остеобластами. После 35–40 лет каждый цикл ремоделирования ведет к потере костной ткани примерно на 1 % в год у женщин и на 0,5 % у мужчин [4].

При болезнях периодонта под воздействием ряда неблагоприятных факторов нарушается физиологическое равновесие в кости, возникает разбалансировка процессов остеосинтеза и остеорезорбции, что ведет к ее деструкции [8]. При этом потеря альвеолярной кости может быть результатом увеличения резорбции при нормальном или незначительном костеобразовании, уменьшения остеосинтеза при нормальном процессе резорбции, а также усиления резорбции в сочетании с уменьшением костеобразования. При воспалительно-деструктивных болезнях периодонта в период их обострения увеличивается убыль костной ткани в связи с превалированием процессов резорбции над остеосинтезом и установлением отрицательного костного баланса. Однако в период ремиссии эти процессы уравниваются [12].

Ортодонтическое лечение зубочелюстных аномалий и деформаций активно воздействует на ткани периодонта, в частности, на костную ткань альвеолярного отростка. Но и воспалительно-деструктивные болезни периодонта агрессивно разрушают опорно-удерживающие

структуры зуба, усугубляя имеющуюся аномалию прикуса и вызывая вторичные деформации зубных рядов, при комбинации воспаления, больших ортодонтических сил и окклюзионной травмы, что ведет к неблагоприятному прогнозу течения болезней периодонта. Болезни периодонта сопровождаются зубочелюстными деформациями с миграцией зубов в виде: зубоальвеолярного удлинения (протрузии или веерообразного расхождения передних зубов), трем и диастем, вращения премоляров и моляров, скученности, и как следствие — снижение высоты нижнего отдела лица, нарушение окклюзии, изменение в височно-нижнечелюстных суставах и жевательной мускулатуре, ухудшение эстетики лица и нарушение речи [13]. К предполагающим факторам, приводящим к указанным зубочелюстным деформациям, относят: дисбаланс между влиянием языка, губ и ослабленными тканями периодонта; вредные артикуляционные привычки, а также явления бруксизма; перегрузка тканей периодонта функционирующих передних зубов вследствие потери боковых; давление патологической грануляционной ткани в костных периодонтальных карманах и контралатеральных периодонтальных волокон [14].

Следует отметить, что потеря альвеолярной кости ведет к зубочелюстным деформациям. Зубочелюстные аномалии, не устраненные в детском возрасте, также являются причиной развития болезней периодонта у взрослых, а также фактором, усугубляющим течение, прогноз и планирование болезней периодонта [6]. В связи с этим ортодонтическое лечение с последующим шинированием зубов должно быть обязательным этапом комплексного лечения болезней периодонта, направленным не только

на построение гармоничной улыбки, окклюзии и профиля, но и на механическую стабилизацию зубов, перераспределение жевательной нагрузки на все зубы, а также стимуляцию реконструкции альвеолярной кости [7]. При этом по результатам обследования у 60 % пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении, в структуре костной ткани выявлены изменения, которые требуют пристального внимания не только ортодонт, но и врачей-эндокринологов [5].

Ортодонтическое передвижение зубов у данной категории пациентов может вызвать патологические изменения в тканях периодонта при применении больших ортодонтических сил, частых активаций и без адекватного подготовительного периодонтологического лечения. В ранних публикациях есть сообщения о неблагоприятном влиянии ортодонтического лечения у пациентов с болезнями периодонта вследствие усиления резорбции межальвеолярной перегородки [6, 14]. Однако эти взгляды ушли в прошлое. С появлением современной ортодонтической техники — Damon System (DS 3, DS 3MX) (Ormco) лечение со значительным передвижением зубов у пациентов с болезнями периодонта без деструктивных явлений стало возможным [13]. Так как Damon System — это единственная система пассивного типа самолигирующих брекетов, которая выгодно отличается от систем активного типа тем, что предусматривает низкое трение между ортодонтической дугой и пазом брекета, возможность применять длительное время малые ортодонтические силы и редко проводить активации аппаратуры.

В настоящее время у пациентов с генерализованным периодонтитом целесообразно проведение денситометрии костной ткани с целью определения ее минеральной плотности. Вместе с этим для определения уровня кальция и его гомеостаза в организме, а также для определения костного ремоделирования следует проводить биохимические исследования крови. При этом стандартом базового исследования зубочелюстного аппарата необходимо считать ортопантомографию с прицельными рентгенограммами. В связи с этим для успешного комплексного лечения болезней периодонта в сочетании с зубочелюстными деформациями необходимо междисциплинарное взаимодействие периодонтолога и ортодонта, а также применение ими современных методов диагностики и лечения [2].

Цель исследования

Изучение структурно-функционального состояния костной ткани при ортодонтическом лечении пациентов с генерализованным периодонтитом в сочетании с зубочелюстными деформациями.

Материал и метод исследования

Для решения поставленной цели проведено обследование и комплексное лечение 91 пациента в возрасте 35–44 года с хроническим генерализованным сложным периодонтитом в сочетании с зубочелюстными деформациями.

В зависимости от метода лечения пациенты были разделены на три группы. Состав групп был однотипен по выраженности патологии, возрасту и полу. Первую группу составили 30 ($32,97 \pm 4,98$) пациентов, которым проводили только периодонтологическое лечение без включения в план лечения ортодонтических мероприятий. Во вторую группу вошел 31 ($34,06 \pm 4,90$) пациент, которым в комплекс лечебных мероприятий включили ортодонтическое лечение несъемной лигатурной ортодонтической аппаратуры по общепринятой методике с последующим долгосрочным шинированием зубов. Третью группу составили 30 ($32,97 \pm 4,98$) пациентов, которым в комплекс лечебных мероприятий включали применение ортодонтической системы самолигирующихся брекетов пассивного типа (Damon System, Ormco) и постоянного долгосрочного шинирования перемещенных зубов.

При проведении исследования состояния зубочелюстной системы различали несколько этапов. Первый этап: знакомство с пациентом, выяснение анамнеза жизни, общих заболеваний и жалоб, определение статуса ротовой полости, первичная визуальная характеристика аномалии, предварительный диагноз. Второй этап состоял в детальном исследовании диагностических моделей челюстей, ортопантограммы, телерентгенограммы, состояния тканей периодонта, проведении ультразвуковой денситометрии и биохимического анализа крови, установлении окончательного диагноза и прогноза. При периодонтологическом осмотре оценивали состояние тканей периодонта, включая степень и распространенность воспаления, глубину зубодесневых карманов, чувствительность периодонта, кровоточивость десны, подвижность зубов, интенсивность и распространенность рецессии десны, микроциркуляцию, электроодонтометрию зубов, исследование ротовой жидкости, также другие потенциальные проблемы с помощью объективных методов исследования [1, 2].

Состояние костной ткани альвеолярных отростков челюстей оценивали с помощью ортопантомографии (ортопантомограф — ORTHOPHOS DS (Германия)). На ортопантомограммах определяли тип деструкции альвеолярного отростка — вертикальный, горизонтальный, комбинированный. Степень тяжести болезней периодонта оценивали по степени резорбции межзубных костных перегородок, расширению периодонтальной щели и наличии костных карманов. Качественными признака-

ми плотности костной ткани на ортопантомограммах служили особенности ее архитектоники: крупнопетлистый рисунок кости, степень прозрачности, пятнистая рарефикация, утончение кортикальных пластинок, характерные для остеопорозного типа. Утолщение костных перегородок губчатой кости, увеличение их количества на единицу объема, мелкопетлистый рисунок свидетельствовали о наличии остеосклеротических изменениях [3]. Для выявления активности резорбтивно-деструктивных процессов в тканях периодонта, определения степени потери высоты альвеолярного отростка нами проведен анализ 122 ортопантомограммы больных, которые обратились за консультативно-лечебной помощью на 3-ю кафедру терапевтической стоматологии БГМУ. Рентгеностеометрию проводили в 12 квадрантах с учетом коэффициента дисторсии изображения альвеолярного отростка для ортопантомографа ORTHOPHOS DS.

Состояние костной ткани изучали с помощью ультразвукового денситометра «Achilles», производства фирмы Lunar Corp. (США). Оценка результатов исследования T, Z-критериям позволила определить наличие остеопении или

остеопороза и риска возникновения перелома костной ткани в зоне исследования.

Лабораторные исследования включали определение уровня паратгормона, кальцитонина, остеокальцина, С-терминального телопептида коллагена I типа и β-КроссЛапса и кальция [9, 10, 11].

Результаты исследования

При клиническом обследовании 91 пациента с хроническим генерализованным сложным периодонтитом в сочетании с зубочелюстными деформациями до лечения выявлены следующие аномалии положения отдельных зубов: протрузия фронтальных зубов — 70 (76,92 %), поворот зубов вокруг оси (тортопозиция) — 43 (47,25 %), диастемы и тремы — 78 (85,71 %), скученность фронтальных зубов — 36 (39,56 %), экстрюзия зубов — 61 (70,33 %), увеличение мезиальной миграции отдельных зубов — 40 (43,96 %) (рисунок 1). Из 91 пациента определено нейтральное соотношение моляров (I класс по Энгля) у 51 (56,04 %); у 35 (38,46 %) пациентов — дистальное соотношение; у 5 (5,5 %) — мезиальное соотношение (III класс). Кроме того, у 32 (35,16 %) пациентов был глубокий прикус, у 13 (14,29 %) — открытый прикус, у 14 (15,38 %) — перекрестный.

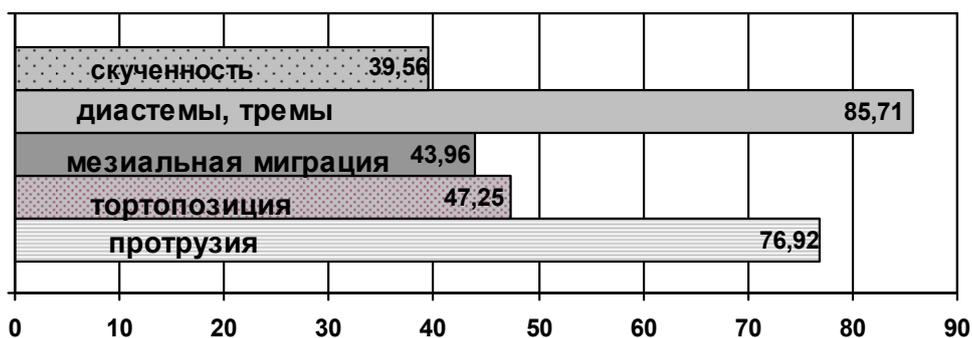


Рисунок 1 — Распределение пациентов по виду аномалий положения отдельных зубов, %

По данным ультразвуковой денситометрии, из 91 обследованного пациента трех групп остеопороз выявлен у 1 (1,1 %), а остеопения — у 30 (32,97 %). Нормальная костная ткань, по данным ультразвуковой денситометрии, была у 60 человек (65,93 %). Так, у 31 (34,07 %) человека патологический процесс в тканях периодонта связан с низкой минерализацией костной ткани.

Комплексная оценка состояния тканей периодонта у пациентов первой группы показала, что после периодонтологических мероприятий только у 5 (16,67 %) пациентов его показатели были хорошими, а у остальных 25 (83,33 %) пациентов они были удовлетворительными (рисунок 2). Полученные данные указывают, что с целью стабилизации патологического процесса в тканях периодонта у пациентов с хроническим сложным периодонтитом в сочетании с зубочелюстными деформациями толь-

ко периодонтологических мероприятий недостаточно, необходимо включение ортодонтических мероприятий. У пациентов второй группы после периодонтологического и ортодонтического лечения лигатурной мультибондинг-системой 15 (48,39 %) человек имели хорошее состояние тканей периодонта, а 16 (51,61 %) — удовлетворительное. После снятия ортодонтической аппаратуры Damon System у пациентов третьей группы в 70 % случаях было выявлено хорошее состояние тканей периодонта, которое также отмечалось на протяжении всего периода ортодонтического лечения.

При анализе состояния костной ткани альвеолярных отростков челюстей с помощью ортопантомографии определили, что до лечения вертикальный тип деструкции альвеолярного отростка выявлен у 21 (29,67 %) пациента, а комбинированный — у остальных 70 (70,33 %)

пациентов. Остеопорозный тип утончения кортикальных пластинок альвеолярных отростков определялся у 23 (25,27 %) пациентов, а остео-

склеротичные изменения выявлены на 1 (1,1 %) ортопантограмме. Расширение периодонтальной щели имел 21 (23,08 %) пациент.

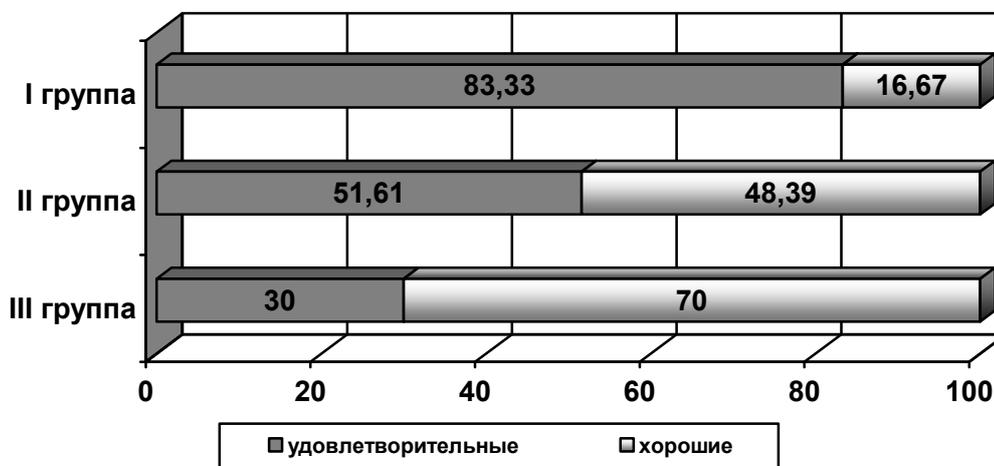


Рисунок 2 — Оценка состояния тканей периодонта у пациентов трех групп после лечения, %

Результаты рентгеноosteометрии до и после лечения у пациентов трех групп свидетельствовали об увеличении высоты альвеолярного отростка у пациентов, которым в комплекс мероприятий включали ортодонтическое лечение мультибондинг-системами (рисунок 3). При этом потеря высоты альвеолярного отростка до лечения в первой группе составила $4,11 \pm 0,41$ мм, после периодонтологического лечения через 1 год несколько увеличилась до $4,85 \pm 0,34$ мм. Кроме этого в этой группе рентгенологически определяли остеопороз межзубных костных перегородок, их резорбцию, разволокненную кортикальную пластинку, губчатая костная ткань не имела четкого рисунка.

Во второй группе до лечения потеря высоты составила $4,57 \pm 0,38$ мм, после ортодонтического лечения лигатурными мультибондинг-системами произошло небольшое восстанов-

ление альвеолярного отростка, при этом потеря высоты альвеолярного отростка уменьшилась до $3,09 \pm 0,25$ мм. Однако в третьей группе установили достоверное увеличение высоты альвеолярного отростка в 2,24 раза (до лечения потеря высоты составила $4,75 \pm 0,41$ мм, после лечения — $2,12 \pm 0,23$ мм, $P < 0,05$), отсутствие активных процессов вертикальной резорбции, уменьшение очагов остеопороза, уплотнение кортикальной пластинки, усиление четкости рисунка губчатой костной ткани, что подтверждает благоприятное влияние ортодонтического лечения с использованием Damon System при применении малых ортодонтических сил длительного воздействия с последующим постоянным шинированием перемещенных зубов для улучшения положения зубов и прикуса, а также для стимуляции репаративного остеогенеза альвеолярного отростка.



Рисунок 3 — Сравнительная характеристика степени потери высоты альвеолярного отростка у пациентов трех групп, мм

У пациентов трех групп было определено функциональное состояние костной системы при определении показателей гормонов и биохимических маркеров костного ремоделирования. Результаты биохимических исследований свидетельствовали, что у пациентов первой группы до и после лечения выявлен достоверно низкий показатель паратгормона ($34,72 \pm 4,39$ пг/мл) в сравнении с пациентами третьей группы ($52,85 \pm 4,29$ пг/мл; $p < 0,05$). Показатель кальцитонина у пациентов третьей группы составил $4,51 \pm 1,02$ пг/мл, а у пациентов первой группы он достоверно ниже и составил $2,18 \pm 0,7$ пг/мл. Однако достоверных различий между показателями кальция у пациентов трех групп не выявлено.

Увеличение концентрации маркеров резорбции костной ткани в первой группе — С-концевой телопептид коллагена I типа ($2,3 \pm 0,027$ нг/мл) и β -КроссЛапса ($0,43 \pm 0,06$ нг/мл) в сравнении с пациентами третьей группы ($1,98 \pm 0,17$ нг/мл; $0,391 \pm 0,03$ нг/мл), что указывает на усиление процессов резорбции в костной ткани у пациентов первой группы. Выявлено увеличение уровня остеокальцина на 13,51 % ($33,08 \pm 1,89$ нг/мл) в сравнении с пациентами третьей группы.

В связи с этим у пациентов первой группы установлено ослабление процессов остеосинтеза костной ткани и усиление процессов резорбции, что свидетельствует о разбалансировании процессов ремоделирования. Однако у пациентов второй и третьей группы после лечебно-реабилитационных мероприятий с применением ортодонтического лечения и долгосрочного шинирования выявлялось улучшение процессов ремоделирования и равновесие процессов остеосинтеза и резорбции.

Выводы

В результате выполненных исследований, включающих комплексное динамическое обследование и лечение больных с болезнями периодонта в сочетании с зубочелюстными деформациями, получены данные, которые позволяют сделать следующие выводы:

1. У пациентов с хроническим генерализованным сложным периодонтитом в сочетании с зубочелюстными деформациями до лечения определяются клинические и рентгенологические признаки деструкции альвеолярных отростков челюстей, нарушения ремоделирования кости (замедление процессов остеосинтеза и преобладание процессов резорбции костной ткани), а также системные нарушения костного метаболизма, дисбаланс кальцийтропных гормонов, регулирующих гомеостаз кальция, а у 34,07 % пациентов патологический процесс в

тканях периодонта связан с низкой минерализацией костного скелета.

2. Установлено выраженное лечебно-профилактическое действие ортодонтических мероприятий, а особенно с использованием самолигирующихся мультибондинг-системам (Damon System), которое отражалось в стабилизации патологического процесса в тканях периодонта у $70 \pm 8,37$ % пациентов, в достоверном увеличении уровня высоты альвеолярного отростка в 2,24 раза ($p < 0,05$), в улучшении процессов ремоделирования кости (по показателям уровня кальцийтропных гормонов и маркеров резорбции кости, $p < 0,05$), а также эстетических показателей зубочелюстной системы. Это подтверждает целесообразность применения в комплексном лечении данной категории пациентов ортодонтических мероприятий с последующим постоянным шинированием перемещенных зубов для улучшения положения зубов и прикуса, для перераспределения жевательного давления, а также для стимулирования репаративного остеогенеза альвеолярного отростка челюстей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дедова, Л. Н. Диагностика болезней периодонта: учеб.-метод. пособие / Белор. госуд. мед. ун-в.; сост. Л. Н. Дедова. — Мн., 2004. — 70 с.
2. Денисова, Ю. Л. Клинико-функциональная характеристика тканей периодонта при комплексном лечении больных с зубочелюстными аномалиями современными несъемными ортодонтическими аппаратами: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Белор. госуд. мед. ун-в. — Мн., 2006. — 20 с.
3. Рабухина, Н. А. Рентгендиагностика в стоматологии / Н. А. Рабухина, А. П. Аржанцев. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1999. — 452 с.
4. Поворозюк, В. В. Костная система и заболевания пародонта / В. В. Поворозюк, И. П. Мазур. — Киев, 2003. — 446 с.
5. Генерализованный периодонтит и системный остеопороз. Клинико-рентгенологическая оценка: Ч. 1 / А. В. Цимбалистов [и др.] // Институт стоматологии. — 2007. — № 3. — С. 98–99.
6. Alveolar bone changes during phase I orthodontic treatment / G. C. Bills [et al.] // J. Dent. Res. — 2001. — № 1132. — P. 177.
7. Artun, J. The effect of orthodontic treatment on periodontal bone support in patients with advanced loss of marginal periodontium / J. Artun, K.S. Urbye // Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop. — 1988. — Vol. 93, № 2. — P. 143–148.
8. Carranza's Clinical Periodontology. — 9th ed. / [edited by] / M. G. Newman, H. H. Takei, F. A. Carranza. — 2002. — 1033 p.
9. Delmas, P. D. Biochemical markers of bone turnover. I. Theoretical considerations and clinical use in osteoporosis / P. D. Delmas // Am. J. Med. — 1993. — Vol. 95. — P. 11–16.
10. Delmas, P. D. Markers of Bone Formation and Resorption / P. D. Delmas // Primer on the metabolic bone disease of mineral metabolism / Ed. By Favus M. J. — 2 ed., New York: Press, 193. — P. 108–112.
11. Bone Gla protein (osteocalcin) assay standardization report / P. D. Delmas [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 1990. — Vol. 5. — P. 5–11.
12. Kanis, J.A. Osteoporosis / J. A. Kanis. — Oxford: Blackwell Science, 1994. — 254 p.
13. Orthodontics for the next Millennium / R. Sachdeva [et al.]. — Texas — Dallas, 1997. — 620 p.
14. Periodontal Diseases / S. Schluger [et al.]. — Philadelphia — London, 1990. — 759 p.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 546.15:577.32]:57.081

**ГИДРАТИРОВАННЫЙ ЭЛЕКТРОН КАК ИНИЦИАТОР ОБРАЗОВАНИЯ
МОЛЕКУЛЯРНОГО ЙОДА ПОД ДЕЙСТВИЕМ УЛЬТРАФИОЛЕТА И УЛЬТРАЗВУКА****В. А. Игнатенко, А. В. Лысенкова, В. А. Филиппова****Гомельский государственный медицинский университет**

Гидратированный электрон, который является самым сильным восстановителем и самым простым нуклеофильным агентом, в эксперименте получали в системе, состоящей из бензола или ксилола, наложенных на водный раствор калий йода, под действием УФ при непрерывном встряхивании и перемешивании смеси, а также под действием УЗ. Образование молекулярного йода происходит за счет взаимодействия КJ с кислородными радикалами и водород пероксидом, которые образуются при взаимодействии гидратированного электрона с кислородом воздуха. Использование триптофана показано, что под действием УФ и УЗ происходит разрыв индольного кольца, аналогично и для ароматики, и возникает гидратированный электрон. При помощи различных лигандов, спирта, NaNO_2 и дитионита показана роль гидратированного электрона в образовании молекулярного йода. Представлена схема получения молекулярного йода.

Ключевые слова: ультрафиолет, ультразвук, гидратированный электрон, кислородные радикалы — гидроксильный радикал, супероксид радикал, водород пероксид, водород радикал, молекулярный йод, этиловый спирт.

**THE HYDRATED ELECTRON AS THE INITIATOR
OF MOLECULAR IODINE PRODUCTION UNDER THE EFFECT OF UV AND US****V. A. Ignatenko, A. V. Lysenkova, V. A. Filippova****Gomel State Medical University**

The hydrated electron that is the most powerful reducing agent and the most simple nucleophilic reagent, was generated experimentally in a two phase system composed of benzene or xylitol (one phase) and aqueous potassium iodide solution (another phase), when exposed to ultra violet or ultra sonic under permanent stirring and shaking of the mixture. Molecular iodine was prepared at the result of KI reaction with oxygen radicals and hydrogen peroxide that were generated when hydrated electrons were treated by atmospheric oxygen. Using tryptophan as a substrate we proved that indole ring undergoes bond cleavage when exposed to UV or US, and this process resulted in production of the hydrated electrons. The role of hydrated electrons in molecular iodine elimination was developed with the help of different ligands, alcohols, NaNO_2 and dithionate. The scheme of molecular iodine preparing is represented.

Key words: ultraviolet, ultrasonic, hydrated electron, oxygen radicals, hydroxyl radical, superoxide radical, hydrogen peroxide, hydrogen radical, molecular iodine, ethyl alcohol.

Для объяснения механизмов окислительно-восстановительных реакций в жидкой фазе, связанных с переносом электрона, широко используют предположение о существовании активной частицы — сольватированного электрона, который отличается по свойствам от свободного электрона.

Впервые предположение об образовании сольватированного электрона было высказано в 1908 г. К. Краусом. Он предсказал (позже это было подтверждено), что при растворении щелочных металлов в аммиаке образуется катион металла и сольватированный электрон.

Образование сольватированного электрона можно объяснить следующим образом. Свободный электрон, возникший в среде, поляризует ее и тем самым превращает среду в свою ловушку. Из-за высоких масс ядер по сравнению с массой

электрона возникающая система является инерционной. Поле электрона поддерживает поляризацию среды в стационарном состоянии. Вследствие этого образуется довольно устойчивая система, состоящая из электрона, окруженного поляризованными молекулами среды. Кроме того, сольватированный электрон может образоваться за счет захвата электрона полостями, которые расположены между молекулами растворителя.

В средах с малой диэлектрической проницаемостью электростатическое взаимодействие электронов с положительными ионами сильнее, чем взаимодействие с неполярными молекулами. Электроны быстро рекомбинируют с положительными ионами, поэтому сольватация и стабилизация электронов в неполярных средах незначительна. В полярных жидкостях, характеризующихся высокой диэлектрической про-

нищаемостью, кулоновское поле положительных ионов ослаблено средой, а взаимодействие электрона с дипольными молекулами растворителя достаточно велико. Дипольные молекулы ориентируются вокруг электрона и образуют сольватированный электрон. Расчеты показывают, что электрон сольватируется группой из 4–8 молекул растворителя.

Сольватированный или гидратированный электрон является самым сильным восстановителем и самым простым нуклеофильным реагентом.

Материал и метод

Первая экспериментальная модель образования гидратированного электрона под действием ультрафиолета (УФ) представляла раствор бензола или ксилола, наслоенный на воду. Данная смесь подвергалась действию ультрафиолета через кварцевое стекло. Всю систему встряхивали, при этом происходило перемешивание жидкостей и обогащение смеси воздухом. Действие гидратированного электрона контролировали по появлению молекулярного йода в водном растворе спектрофотометрическим методом при длине волны, равной 350 нм. Смесь готовили следующим образом: в стеклянный цилиндрический сосуд наливали 0,3 М раствор КJ и ароматическое вещество (бензол или о-ксилол), сосуд плотно закрывали кварцевым стеклом и помещали в механический встряхиватель под включенную ультрафиолетовую лампу мощностью 0,003 Вт в УФ области облучения.

Для второй модели раствор КJ различных концентраций помещали в прозрачную кювету, находящуюся в кюветном отделении фотометра КФК-3 в режиме термостатирования. Объем исследуемой пробы 11 мл. Излучающая голов-

ка ультразвукового аппарата через крышку кюветного отделения погружалась на 4 мм ниже поверхности раствора в кювете.

Для опыта использовали ультразвук частотой 880 кГц, интенсивностью 1 Вт/см², площадь излучения — 0,785 см². Ультразвук (УЗ) действовал на содержимое кюветы.

Количество образовавшегося под действием УЗ или УФ молекулярного йода определяли фотометрическим методом по оптической плотности при длине волны 350 нм на 5, 10, 20, 30, 40, 60 минутах действия ультразвука или ультрафиолета. Аналогично определяли образование йода под действием УЗ или УФ при добавлении в раствор КJ различных лигандов, спирта, NaNO₂ и дитионита.

Раствор триптофана облучали УЗ частотой 880 кГц, интенсивностью 2 Вт/см² в стеклянном сосуде при охлаждении термостатирующей жидкостью. Спектр флуоресценции триптофана определяли на спектрофлуориметре Aminco-Bowman. Дезаминирование и декарбоксилирование контролировали спектрофотометрическим методом по нингидриновой реакции после прогревания пробы с нингидрином при температуре 100 °С в течение 5–10 минут.

Влияние различных веществ (NaNO₂, этанола, дитионита) на образование молекулярного йода под действием УЗ и УФ контролировали спектрофотометрически.

В данной работе использовали химические реактивы: КJ, NaNO₂, триптофан, нингидрин, спирт ректификат, бензол или о-ксилол, дитионит (Na₂S₂O₄).

Результаты и их обсуждение

Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Кинетика образования молекулярного J₂ из водного раствора КJ (УЗ) или (УФ)

Водный раствор КJ концентрации	Оптическая плотность полученного молекулярного J ₂ на λ = 350 нм						
	0 мин	5 мин	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	60 мин
0,03 М + УЗ (ультразвук)	0	0,015	0,030	0,060	0,085		
0,06 М + УЗ	0	0,022	0,055	0,100	0,150		
0,09 М + УЗ	0	0,035	0,075	0,145	0,215		
0,12 М + УЗ	0	0,040	0,080	0,160	0,240		
0,18 М + УЗ	0	0,030	0,065	0,120	0,180		
0,09 М + 2,5 Мэт (этанола) + УЗ	0	0	0	0,040	0,080		
0,12 М + 2,5М эт + УЗ	0	0	0	0,050	0,095		
0,18 М + 2,5М эт + УЗ	0	0	0	0,035	0,065		
0,12 М + NaNO ₂ 0,01 М + УЗ	0.	0,115	0,13	0,145	0,160		
0,12 М + NaNO ₂ 0,01 М + 2,5 Мэт + УЗ	0	0,015	0,065	0,080	0,100		
0,12 М + NaNO ₂ 0,03 М + 2,5 Мэт + УЗ	0	0	0,005	0,01	0,015		
0,12 М + дитионит + УЗ	0	0	0	0	0		
0,3 М + УФ (ультрафиолет)	0		0,030	0,055		0,080	0,095
0,3 М + о-ксилол (бензол) + УФ	0		0,110	0,210		0,305	0,400
0,3 М + о-ксилол + 2,5 Мэт + УФ	0		0	0,050		0,100	0,140
0,3 М + дитионит + УФ	0		0	0		0	0

Относительная ошибка во всех экспериментах не превышает 5 %.

В водном растворе КJ под действием УФ образуется молекулярный йод (J_2), имеющий максимум поглощения на $\lambda = 350$ нм. Наличие йода качественно подтверждено реакцией с крахмалом по его посинению.

При облучении УФ системы, состоящей из слоя водного раствора КJ и слоя ароматического вещества, в водном растворе образуется J_2 , концентрация которого в 3–4 раза больше, чем в отсутствие ароматического вещества. При использовании о-ксилола в качестве ароматического вещества происходит образование йод-производных ксилола, имеющих розовую окраску. Аналогичное соединение образуется и при

взаимодействии водного раствора молекулярного йода (кристаллического йода) с о-ксилолом.

Под действием УЗ в кювете происходит образование молекулярного йода. Выделение молекулярного йода доказывает его качественная реакция с крахмалом, в результате которой раствор синее.

Для подтверждения влияния на бензольное кольцо УФ и УЗ оценивали кинетику дезаминирования и декарбоксилирования триптофана, а также разрыв индольного кольца нингидриновым и флюориметрическим методами.

Наряду с дезаминированием в триптофане происходит разрыв индольного кольца, наблюдаемое флюориметрически, а также образование продукта изменения аминокислоты под действием ультразвука (рисунок 1).

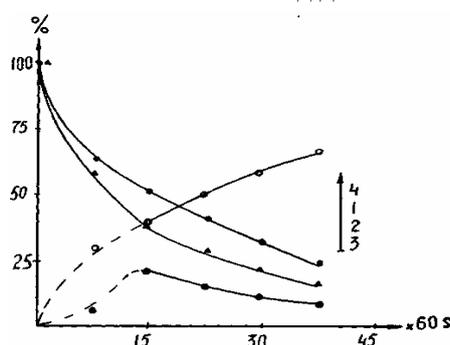
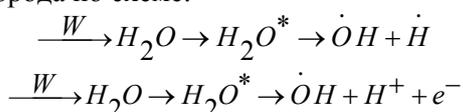
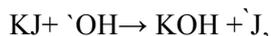


Рисунок 1 — Кинетика превращения триптофана — дезаминирование, разрыв индольного кольца, образование продуктов изменения триптофана при действии ультразвука частотой 880 кГц, интенсивностью 2 Вт/см². Концентрация аминокислоты 2×10^{-4} М, фосфатный буфер pH — 6.8: 1 — по нингидрину; 2 — по флюорисценции (λ -возбуждения 290 нм, λ -флюорисценции 350 нм); 3 — продукт с разрушенным индольным кольцом и отщепленной аминогруппой (1–2); 4 — продукт без аминогруппы (исходная концентрация минус 1, в относительных единицах)

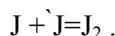
Известно, что, распространяясь в среде, ультразвуковые волны оказывают на нее действие как носитель энергии. Поглощенная H_2O энергия приводит к образованию радикалов кислорода по схеме:



Следовательно, гидроксильный радикал ($\dot{O}H$), как и другие активные частицы, образуются при действии УЗ на воду [1, 2]. Образование молекулярного йода происходит по реакции:



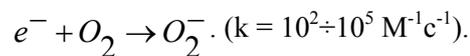
а затем:



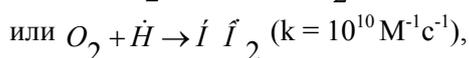
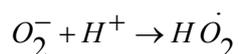
При увеличении концентрации калий йодида до 0,18 М наблюдаем уменьшение выхода молекулярного йода, вызванное как перехватом КJ всех образовавшихся гидроксильных радикалов, так и взаимодействием КJ с радикалом водорода и растворенным кислородом.

Механизм образования молекулярного йода можно объяснить возникновением гидрати-

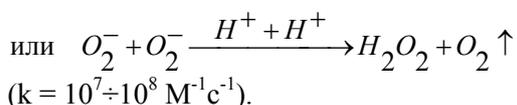
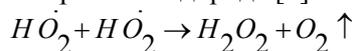
рованного электрона с последующим образованием свободных радикалов кислорода и водород пероксида при наличии растворенного в воде кислорода при действии УФ на систему, состоящую из ароматического вещества, наложенного на водный раствор КJ. Под действием УФ происходит отрыв электрона от ароматического вещества, который во время встряхивания через границу раздела между ксилолом и водным раствором КJ попадает в воду. Образовавшийся электрон может взаимодействовать с водой, и тогда появляется гидратированный электрон, который может существовать в водной среде до 600 миллисекунд [3]. Аналогичный процесс может происходить и при действии УЗ на воду. В этом случае при наличии в растворе молекул кислорода вероятен процесс образования супероксида по реакции:



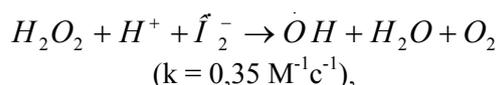
В свою очередь $O_2^- \cdot$, взаимодействуя с H^+ , образует супероксид:



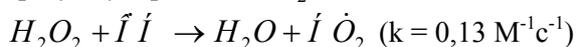
которые, взаимодействуя друг с другом, образуют перекись водорода [4]:



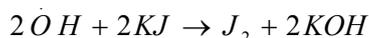
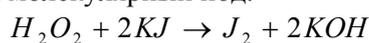
H_2O_2 может инактивироваться при взаимодействии с O_2^- :



образуя гидроксильный радикал $\dot{O}H$, или с $\dot{O}H$, образуя супероксид $\dot{I} \dot{O}_2$:

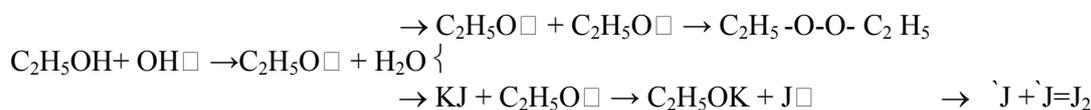


При взаимодействии КJ с гидроксильным радикалом или водород пероксидом образуется молекулярный йод. При добавлении в водный раствор КJ водорода пероксида в растворе образуется молекулярный йод:

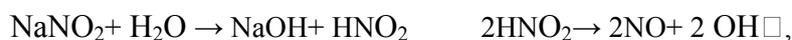


На причастность гидроксильного радикала или водород пероксида в образовании молекулярного йода указывают следующие эксперименты. При добавлении в систему (водный раствор КJ и о-ксилол) этанола и под действием УФ или УЗ в течение 10 минут молекулярный йод не образуется.

В работе [5] показаны превращения этилового спирта при взаимодействии со свободными радикалами. Известно, что радикалы Н и ОН взаимодействуют с молекулами этилового спирта с константами скорости $K = 2,8 \times 10^7$ и $K = 1,6 \times 10^9 \text{ M}^3 / (\text{кмоль c})$ соответственно, а гидратированный электрон — с $K = 10^5 \text{ M}^3 / (\text{кмоль c})$



В опыте 9 к водному раствору КJ добавили кристаллический $NaNO_2$. При облучении УЗ раствора наблюдали резкое увеличение концентрации молекулярного йода в первый промежу-



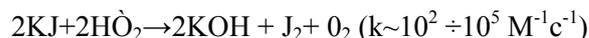
В следующем опыте к смеси КI и $NaNO_2$ добавили 1 мл спирта и воздействовали УЗ. Получили кривую с менее выраженным первоначальным скачком и, соответственно, меньшим значением оптической плотности. Это

[6] и с (определенной методом импульсного фотолиза) [7] $K = 4 \times 10^2 \text{ M}^3 / (\text{кмоль c})$.

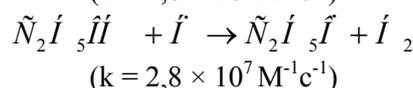
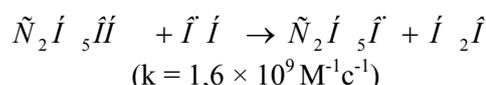
В ультразвуковом поле при увеличении кислорода происходит его взаимодействие с альфа-гидроксиэтильным радикалом спирта с константой $K = 4,3 \times 10^9 \text{ M}^3 / (\text{кмоль c})$ [8] с последующим образованием уксусного альдегида, уксусной кислоты и водород пероксида.

С увеличением концентрации кислорода выход уксусного альдегида возрастает. В этом случае этанол выполняет роль перехватчика гидроксильных радикалов, и только через определенное время в системе образуется водород пероксид, инициируя выделение молекулярного йода.

Спустя 10 минут после включения УЗ или УФ наблюдается динамичный рост концентрации молекулярного йода, объясняемый взаимодействием КJ с супероксид-радикалом, образовавшимся при взаимодействии гидратированных электронов с кислородом. Ультразвуковой выход гидратированного электрона под действием ультразвука соответствует ультразвуковому выходу гидроксильного радикала. Реакции образования молекулярного йода имеют вид:



Известно, что гидроксильный радикал взаимодействует со спиртами по схеме:



В водном растворе C_2H_5OH под действием УЗ или УФ вследствие высокой упругости паров спирта происходит перехват гидроксильного радикала с образованием $C_2H_5O\dot{\square}$.

При этом также возможно протекание следующих радикальных реакций:

ток времени и дальнейший, более замедленный рост. В этом случае предполагается образование дополнительных ОН, по нижеприведенным уравнениям реакций $\dot{\square}$ в слабо кислой среде:

обусловлено перехватом ионов $OH\dot{\square}$, образовавшихся при взаимодействии воды с нитритом натрия. Видимый рост оптической плотности раствора при образования молекулярного йода под действием УЗ при наличии спирта

может быть обусловлен взаимодействием KI и H₂O₂ через гидроксильный радикал. При увеличении концентрации NaNO₂ в 3 раза содержание молекулярного йода увеличивается незначительно. Это обусловлено уменьшением растворимости кислорода, а также это возможно при взаимодействии радикалов O[•]H с радикалом NO, с супероксидным анион — радикалом и перекисью водорода, которые, взаимодействуя между собой, образуют оксопероксонитрат водорода, который не образует молекулярный йод. При растворении в растворе KI дитионита, который связывает свободный ки-

слород, под действием УЗ или УФ образование молекулярного йода не происходило вследствие отсутствия диссоциации кислорода в реакционных областях. При образовании молекулярного йода под действием УФ или УЗ pH растворов увеличивалось в сторону щелочной среды.

Заключение

По результатам эксперимента можно предположить, что механизм образования молекулярного йода в исследованных моделях под действием УЗ и УФ одинаков и протекает под воздействием гидратированного электрона (рисунок 2).

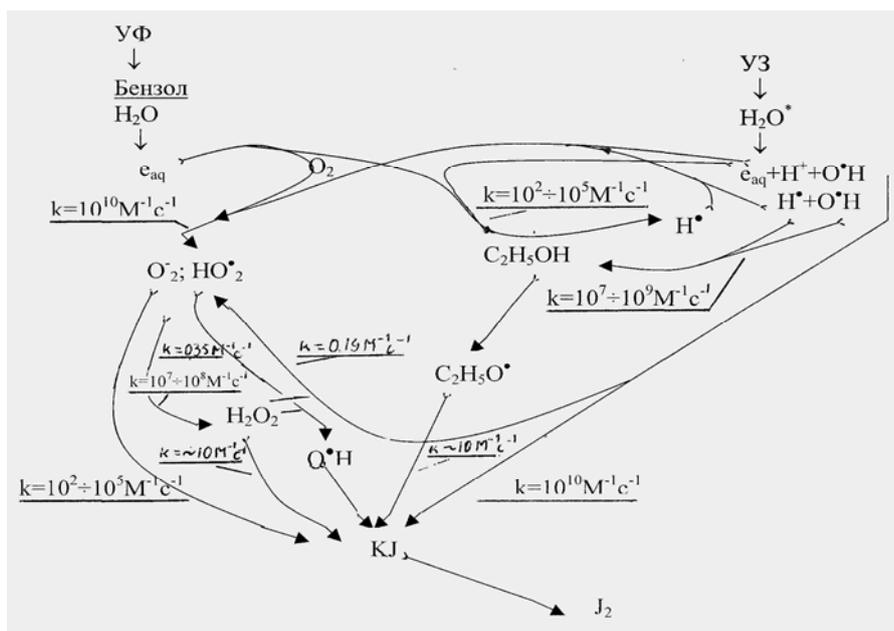


Рисунок 2 — Схема образования молекулярного йода, инициированного гидратированным электроном под действием УФ и УЗ

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Маргулис, М. А. Звукохимические реакции и сонолюминесценция / М. А. Маргулис. — М., 1986. — С. 260.
2. Маргулис, М. А. Основы звукохимии / М. А. Маргулис. — М.: Химия, 1984. — 260 с.
3. Маргулис, М. А. О механизме многопузырьковой сонолюминесценции. / М. А. Маргулис // Журнал физической химии. — 2006. — Т. 80, № 10. — С. 1908–1913.
4. Химия и ультразвук / под ред. А. С. Козьмина. — М.: Мир, 1993. — С. 560.
5. Freeman, G. R. Radiation chemistry of ethanol: A review of data on yields, reactions rates parameters and spectral proper-

- ties of transients / G. R. Freeman // NSRDS-NBS. — 1974. — № 48. — P. 56.
6. Hart, E. T. A review of the radiation chemistry of the hydrated electron in aqueous solution / E. T. Hart, J. K. Thomas, S. A. Gordon // Radiat. Res. — 1964. — Vol. 21, № 4. — P. 74–87.
7. Anbar, M. Selected specific rates of transients from water in aqueous solution. 1. Hydrated electron / M. Anbar, M. B. Ross. // NSRDS-NBS. — 1973. — № 43. — P. 1–59.
8. Adams, G. E. Pulse radiolysis studies on the oxidation of organic radicals in aqueous solution / G. E. Adams, R. L. Willson // Trans. Faraday Soc. — 1969. — Vol. 65, № 9. — P. 2981–2987.

Поступила 22.04.2009

УДК 618. 2: 616. 157: 547.458.1] – 092. 9

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА

Т. С. Милош, Н. Е. Максимович

Гродненский государственный медицинский университет

В опытах на 155 беременных крысах с внутримышечным введением липополисахарида E.coli «Sigma» в период беременности установлено нарушение репродуктивной функции, характер которого зависел от дозы вводимого препарата и сроков его введения.

Ключевые слова: беременность, липополисахарид, репродуктивная функция.

REPRODUCTION FUNCTION OF RATS AT INTRODUCTION OF LIPOPOLYSACCHARIDE

T. S. Milosh, N. E. Maksimovich

Grodno State Medical University

On 155 pregnancy rats with intramuscular introduction of *E. coli* lipopolysaccharides, «Sigma» during pregnancy determination disturbances reproduction function, dependent from dose of lipopolysaccharides and the period pregnancy.

Kew words: pregnancy, lipopolysaccharide, reproduction function.

Важнейшим направлением развития здравоохранения Республики Беларусь остается охрана материнства и детства. Прогресс современной перинатологии привел к необходимости решения новых проблем, связанных с гестационным периодом и антенатальной охраной плода. Одно из ведущих мест в этиологии осложненного течения гестационного периода принадлежит различным инфекциям. В связи с этим важнейшей проблемой акушерства и перинатологии является борьба с вирусными и бактериальными инфекциями, частота которых неуклонно возрастает.

В Беларуси доля инфекции среди перинатальных потерь в настоящее время занимает 3 место после гипоксии и респираторного дистресс-синдрома [3, 4]. До сих пор нерешенной проблемой остается младенческая смертность, причиной которой часто являются заболевания вирусной и бактериальной природы [6]. Инфекции, специфичные для перинатального периода, в РБ ежегодно регистрируются у 3–4 тыс. новорожденных. В структуре заболеваемости новорожденных внутриутробная инфекция (ВУИ) составляет 20–40 % случаев, она часто приводит к развитию тяжелых осложнений и может стать причиной смерти плода (ребенка) в перинатальном периоде [9, 2].

Исходом ВУИ являются инфекционные заболевания плода и новорожденного, пороки развития, хроническая гипоксия, гипотрофия плода, невынашивание беременности, плацентарная недостаточность, многоводие, нарушение адаптации новорожденных. Часто инфекционная патология у плода является основным фоном, на котором возникают асфиксия, внутричерепная травма, неврологические нарушения [7]. У выживших детей с ВУИ часто развиваются серьезные нарушения, среди которых значительное место составляют нарушения физического и психического развития [10]. Последствиями инфекции могут быть умственные нарушения, шизофрения, аутизм, церебральные параличи [11].

Среди инфекционных агентов, способствующих возникновению нарушений в системе «мать-плод», значительную роль играют грамотрицательные бактерии [5]. Патогенные эффекты этих микроорганизмов во многом обу-

словлены входящим в их состав липополисахаридом (ЛПС).

Целью исследований явилось выяснение состояния репродуктивной функции самок крыс при введении ЛПС в различные периоды беременности.

Материал и метод

Исследования выполнены на 155 белых беспородных беременных крысах массой 200–250 г, разделенных на две серии: крысы I серии (контроль) внутримышечно получали стерильный изотонический раствор NaCl в объеме 0,5 мл в различные периоды беременности, крысы II серии внутримышечно получали ЛПС (*Lipopolysaccharide E. coli Serotype 0127:B8 «Sigma»*) в различные периоды беременности.

Изучали эффекты ЛПС после внутримышечного введения препарата в ранний период (имплантации и эмбриогенеза, 4 сутки), средний период (плацентации, 13 сутки) и поздний период (период завершения органогенеза, 17 сутки) беременности в дозах 0,04 мг/кг; 0,4 мг/кг; 2,4 мг/кг; 5,0 мг/кг и 10 мг/кг.

Крысы I серии разделены на три группы (контроль 1, контроль 2, контроль 3), им вводили изотонический раствор NaCl на 4 (n = 8), 13 (n = 9) и 17 сутки беременности (n = 8) соответственно.

Животные II серии разделены на три группы соответственно срокам введения ЛПС в первый, второй и третий периоды беременности. В свою очередь, каждая из групп была разделена на несколько подгрупп в соответствии с дозами вводимого препарата. Животные I группы (n = 51) получали ЛПС в дозах 0,04 мг/кг; 0,4 мг/кг; 2,4 мг/кг на 4 сутки беременности, животные 2 группы (n = 44) — в дозах 0,04 мг/кг; 0,4 мг/кг; 2,4 мг/кг; 5,0 мг/кг на 13 день беременности, животным 3 группы (n = 35) препарат вводили в дозах 0,04 мг/кг; 0,4 мг/кг; 2,4 мг/кг; 5,0 мг/кг на 17 сутки беременности.

Изучение репродуктивной функции крыс осуществляли с помощью общепринятых тестов, исследования осуществляли в условиях наркоза (внутримышечно тиопентал натрия, 40–60 мг/кг) [1]. После лапаротомии в яичниках самок крыс 20 дня беременности определяли количество желтых тел (ЖТ), в рогах матки

подсчитывали количество мест имплантации (МИ) и живых плодов (ЖП), определяли массу плацент (МП). Рассчитывали показатели эмбриональной или доимплантационной смертности (ДИС) и плодовой или постимплантационной смертности (ПИС), плацентарно-плодовый коэффициент (ППК).

Показатель ДИС определяли как отношение разности количества желтых тел и количества мест имплантации к количеству желтых тел и выражали в процентах $ДИС (\%) = (ЖТ - МИ) / ЖТ \times 100 \%$. Показатель ПИС плодов определяли как отношение разности между количеством мест имплантации и количеством живых плодов к количеству мест имплантации и выражали в процентах $ПИС (\%) = (МИ - ЖП) / МИ \times 100 \%$. ППК рассчитывали как отношение между массой плаценты и массой тела крысенок и выражали в процентах $ППК = \text{масса плаценты} / \text{масса крысенок} \times 100 \%$.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 6,0» и «Microsoft Excel 2003». Достоверность различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Все данные представлялись в виде среднего арифметического и ошибки среднего арифметического ($M \pm m$). Критический уровень значимости p принимали равным 0,05. Нормальное распределение признаков проверяли с использованием метода Шапиро-Уилко. Поскольку в большинстве групп признаки не имели нормального распределения, соответственно при сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический метод — тест Манна-Уитни [8].

Результаты и их обсуждение

Изучение репродуктивной функции крыс после введения ЛПС в период беременности выявило наличие ее нарушений в виде увеличения ДИС и ПИС, полной или частичной резорбции плодов у части крыс, задержки антенатального развития плодов и изменения ППК.

Во всех исследуемых группах с введением ЛПС в различных дозах в различные периоды беременности количество ЖТ в яичниках беременных крыс не отличалось от значений данного показателя в контрольных группах ($p > 0,05$). Характер изменений других показателей при введении ЛПС зависел от сроков и дозы вводимого препарата.

Наибольшая выраженность изменений репродуктивной функции крыс установлена при введении ЛПС в период имплантации и эмбриогенеза. Даже после введения препарата в дозе 0,04 мг/кг отмечалось снижение количества МИ в матке до $4,6 \pm 0,53$ ($n = 7$, $p < 0,001$), в контроле — $10,8 \pm 1,28$ ($n = 8$). Отмечалось

повышение показателя ДИС до 58,2 % (в контроле — 7,8 %, $p < 0,001$), ПИС — до 15,2 % (в контроле — 1 %, $p < 0,001$), а также отмечалось снижение количества ЖП в помете до $3,9 \pm 0,69$ ($n = 7$), что на 63,2 % меньше ($p < 0,001$), чем у крыс 1 контрольной группы ($10,6 \pm 0,52$, $n = 8$).

После введения ЛПС в дозе 0,4 мг/кг количество МИ ($3,5 \pm 0,53$, $n = 8$) было еще меньше ($p < 0,001$), чем в контроле и меньше по сравнению с их числом при введении ЛПС в дозе 0,04 мг/кг ($p < 0,05$). Количество ЖП ($2,6 \pm 0,52$, $n = 8$) было на 75,5 % меньше ($p < 0,001$), чем у крыс 1 контрольной группы и меньше по сравнению с их числом при введении ЛПС в дозе 0,04 мг/кг ($p < 0,05$). Показатели ДИС (67,6 %), ПИС (25,7 %) были больше ($p < 0,001$), чем в контроле и несколько больше, чем в предыдущей подгруппе ($p < 0,05$). Также отмечалось увеличение количества крыс с полной резорбцией плодов до 50 % ($n = 7$) при введении ЛПС в дозе 0,04 мг/кг и до 70 % ($n = 19$) — в дозе 0,4 мг/кг.

После введения ЛПС в дозе 2,4 мг/кг ДИС составила 27 %, ПИС — 37,5 %, у 90 % ($n = 9$) крыс отмечена полная резорбция плодов, что отражает прямо-пропорциональную зависимость эмбриотоксического эффекта ЛПС от дозы вводимого препарата.

Таким образом, при введении ЛПС в первый период отмечалось дозозависимое повышение показателя ДИС, уменьшение количества ЖП в помете, а также увеличение количества крыс с полной резорбцией плодов.

Абсолютная МП в подопытных группах с введением ЛПС в первый период была ниже, а во второй и третий — выше, чем в контрольной ($p < 0,001$). Так, после введения ЛПС в период имплантации и эмбриогенеза МП составила $453,3 \pm 22,36$ мг ($n = 9$), в контроле — $545,6 \pm 28,47$ мг ($n = 8$). Масса плодов подгруппы с введением ЛПС в период имплантации и эмбриогенеза составила $5,5 \pm 0,32$ г ($n = 18$).

При введении ЛПС в период плацентации в дозе 0,04 мг/кг количество МИ ($11,0 \pm 0,82$, $n = 7$) не отличалось от значений этого показателя во 2 контрольной группе ($11,4 \pm 0,88$, $n = 9$, $p > 0,05$) и от количества МИ в группе крыс с введением ЛПС в первый период. Отмечалось уменьшение количества ЖП до $9,0 \pm 0,58$, $n = 7$ (на 18,9 %) в отличие от этого показателя во 2 контрольной группе ($11,1 \pm 0,93$, $n = 9$) и было на 56,7 % больше ($p < 0,05$) по сравнению с числом ЖП в группе крыс с введением ЛПС в первый период ($3,9 \pm 0,69$, $n = 7$). ДИС составила 3,5 %, ПИС — 18,2 %, что меньше ($p < 0,05$), чем у крыс, получавших препарат в аналогичной дозе в первый период.

При введении ЛПС в дозе 0,4 мг/кг количество ЖТ и МИ также не отличалось от их значений во 2 контрольной группе. Однако ко-

личество МИ ($10,8 \pm 0,46$, $n = 8$) было больше ($p < 0,001$) в отличие от количества МИ в группе с введением ЛПС в первый период ($3,5 \pm 0,53$, $n = 8$). Также наблюдалось уменьшение количества ЖП в помете до $6,9 \pm 0,99$ ($n = 8$), или на 37,8 % по сравнению с количеством ЖП во 2 контрольной группе ($p < 0,001$) и было на 62,3 % больше ($p < 0,05$), чем в группе с введением ЛПС в аналогичной дозе в первый период, но меньше ($p < 0,05$) по сравнению с их числом при введении ЛПС в дозе 0,04 мг/кг.

У крыс, получавших препарат во второй период беременности, показатель ДИС в этой группе не изменился (6,9 %, $p > 0,05$) и отмечалось увеличение показателя ПИС (36,1 %, $p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой (2,6 %), что было выше ($p < 0,001$), чем у крыс, получавших препарат в аналогичной дозе в первый период.

При использовании ЛПС в дозе 2,4 мг/кг в период плацентации отмечался более высокий показатель плодовой гибели (61,2 %), чем при введении ЛПС в дозе 0,04 мг/кг (18,2 %) и в дозе 0,4 мг/кг (36,1 %). Отмечалось снижение количества ЖП до $3,8 \pm 1,49$ ($n = 8$), что не отличалось от их количества в группе с введением ЛПС в первый период ($p > 0,05$), но было меньше ($p < 0,05$) по сравнению с их числом при введении ЛПС в дозе 0,4 мг/кг и на 65,8 % меньше ($p < 0,001$), чем во 2 контрольной группе.

При введении ЛПС в дозе 5 мг/кг отмечался еще более высокий показатель плодовой гибели (62,5 %), чем при введении ЛПС в дозе 2,4 мг/кг, что отражает зависимость эмбриотоксического эффекта ЛПС от его дозы.

При использовании ЛПС в дозе 10 мг/кг отмечалась гибель беременных крыс ($n = 3$) в течение 2 часов от септического шока.

Как и у беременных крыс с введением ЛПС в первый период, у крыс с введением ЛПС в период плацентации также отмечалось дозозависимое увеличение количества крыс с полной резорбцией плодов, однако повышение данного показателя отмечалось при более высоких дозах вводимого препарата.

Так, при введении ЛПС в дозе 0,04 мг/кг, которая вызывала полную резорбцию плодов у 50 % ($n = 7$) беременных крыс, получавших аналогичную дозу вводимого препарата в период имплантации и эмбриогенеза, крыс с полной резорбцией плодов в данной группе не наблюдалось, при введении ЛПС в дозе 0,4 мг/кг этот показатель составил 27 % ($n = 3$). Полная резорбция плодов у 50 % ($n = 8$) крыс этой группы отмечалась при введении ЛПС в дозе 2,4 мг/кг, а при введении ЛПС в дозе 5 мг/кг этот показатель составил 90 % ($n = 9$, $p < 0,001$).

После введения препарата в первый период отмечалось понижение МП ($p < 0,001$), а во второй и третий — увеличение, $p < 0,001$.

После введения препарата в первый период отмечалось снижение МП до $453,3 \pm 22,36$ мг ($n = 9$, $p < 0,001$), а во второй и третий периоды увеличение МП составило $640,0 \pm 11,46$ мг ($n = 9$, $p < 0,001$) и $622,2 \pm 16,98$ мг ($n = 9$, $p < 0,001$) соответственно. Плацентарно-плодовый коэффициент после введения ЛПС в первый период снизился до 8,2 % (в контроле — 9,2 %), а после введения ЛПС во второй и третий периоды его значение повысилось (13,1, 11,3 % соответственно). Вес плодов подгруппы с введением ЛПС в период плацентации составил $4,9 \pm 0,28$ г ($n = 12$), что меньше ($p < 0,05$), чем в 1 контрольной группе ($5,9 \pm 0,39$ г, $n = 17$).

Период завершения органогенеза оказался наиболее устойчивым к введению ЛПС в плане возникновения нарушений репродуктивной функции. После введения ЛПС в дозе 0,04 мг/кг количество МИ в рогах матки и ЖП не отличалось от значений этих показателей в 3 контрольной группе ($p > 0,05$) и было выше ($10,7 \pm 1,11$, $n = 7$), чем в группе с введением ЛПС в первый период ($p < 0,05$), но не отличалось от значений этого показателя в группе крыс с введением ЛПС во второй период ($p > 0,05$). Количество ЖП ($10,3 \pm 0,49$, $n = 7$) было, соответственно, на 35 и 12,6 % выше ($p < 0,05$), чем в группах с введением ЛПС в первый и во второй периоды и не отличалось от значения в контрольной группе ($p > 0,05$). Показатели ДИС (2,7 %) и плодовой гибели (3,7 %) не отличались от значений в контроле и были значительно ниже, чем при введении ЛПС в аналогичной дозе в первый период (58,2 и 15,2 % соответственно).

При использовании ЛПС в дозе 0,4 мг/кг и 2,4 мг/кг количество МИ $9,1 \pm 1,25$ ($n = 8$) и $10,3 \pm 0,76$ ($n = 7$), соответственно, было меньше по сравнению с этим показателем в группах с введением ЛПС в аналогичной дозе во втором периоде. Количество ЖП в помете ($7,9 \pm 1,05$, $n = 9$) было на 26,9 % меньше, чем в 3 контрольной группе ($10,8 \pm 0,46$, $n = 8$, $p < 0,001$) и больше, чем после введения ЛПС в дозе 0,04 мг/кг ($p < 0,001$), а также после введения препарата в аналогичной дозе в первый период ($p < 0,05$).

При введении ЛПС в дозе 0,4 мг/кг отмечался несколько более высокий показатель ДИС (9 %), чем при введении ЛПС в аналогичной дозе во втором периоде (6,9 %, $p > 0,05$) и более низкий показатель плодовой гибели (13,2 %), чем при введении ЛПС в аналогичной дозе в первый (25,7 %, $p < 0,001$) и во второй периоды (36,1 %, $p < 0,001$).

При использовании ЛПС в дозе 2,4 мг/кг также отмечалось более низкое количество ЖП в помете ($7,0 \pm 0,87$, $n = 9$) на 35,2 % ($p < 0,001$), чем в 3 контрольной группе, но более высокие значения по сравнению с введением препарата в

аналогичной дозе во второй период ($p < 0,05$) и после введения ЛПС в дозе 0,04 мг/кг ($p < 0,05$).

При введении ЛПС в дозе 5 мг/кг наблюдалось снижение количества ЖП в помете ($4,8 \pm 1,48$, $n = 9$, $p < 0,001$) на 55,6 % в сравнении с количеством ЖП в 3 контрольной группе и в сравнении с количеством ЖП в группе с введением ЛПС в дозе 0,04 мг/кг ($p < 0,001$). Высокие значения показателя ПИС (31,1 % и 54,3 %) отмечались ($p < 0,001$) при введении препарата в более высоких дозах (2,4 и 5 мг/кг соответственно) в сравнении со значением ПИС в 3 контрольной группе (1,8 %). Введение ЛПС в этих дозах в данный период сопровождалось увеличением количества крыс с полной резорбцией плодов (15 %, $n = 1$ и 35 %, $n = 5$ соответственно).

Итак, введение ЛПС беременным крысам приводит к изменениям в системе «мать – плод», что проявляется нарушением репродуктивной функции: снижением количества мест имплантации в рогах матки, увеличением резорбции плодов, показателей до- и постимплантационной смертности плодов, плацентарно-плодового коэффициента и снижением количества живых плодов (плодовитости), характер которых определяется сроками введения микробного компонента.

Наибольшая чувствительность нарушений репродуктивной функции крыс отмечается при введении ЛПС препарата в период имплантации и эмбриогенеза. Уже при введении ЛПС в дозах 0,04 и 0,4 мг/кг отмечается дозозависимое повышение как доимплантационной смертности эмбрионов (58,2 %, $p < 0,001$ и 67,6 %, $p < 0,001$), так и постимплантационной смертности плодов (15,2 %, $p < 0,001$ и 25,7 %, $p < 0,001$), а также снижение количества живых плодов в помете (на 63 %, $p < 0,001$ и на 75 %, $p < 0,001$).

Введение препарата в период плацентации характеризовалось наличием нарушений репродуктивной функции при введении препарата в более высоких дозах ЛПС. Доза ЛПС 0,4 мг/кг приводила к уменьшению показателя плодовитости на 38 % ($p < 0,001$) и повышению показателя постимплантационной смертности плодов до 36,1 % ($p < 0,001$), а доза ЛПС 2,4 мг/кг — на 66 % ($p < 0,001$) и 61,2 % ($p < 0,001$) соответственно.

Период завершения органогенеза оказался наиболее устойчивым к введению препарата. Снижение плодовитости отмечалось при введении только высоких доз препарата (2,4 и 5 мг/кг), наблюдалось снижение количества живых плодов в помете на 34 % ($p < 0,001$) и 56 % ($p < 0,001$).

Изучение репродуктивной функции крыс после введения ЛПС выявило дозозависимое увеличение ДИС после введения ЛПС в период

имплантации и эмбриогенеза, а также дозозависимое увеличение показателя ПИС после введения препарата в периоды плацентации и завершения органогенеза. Причем такая закономерность прослеживалась в подгруппах крыс с введением ЛПС в период плацентации в более низких дозах. Изменения массы плаценты и ППК были разнонаправлены. После введения ЛПС в первый период происходит их снижение, а во второй и третий — увеличение.

Таким образом, выявлена зависимость нарушения репродуктивной функции после введения ЛПС как от дозы вводимого препарата, так и от сроков беременности, в которые осуществляли его введение. Наиболее выраженные нарушения отмечаются после введения ЛПС в период имплантации и эмбриогенеза, наименее выраженные — в период завершения органогенеза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бурыкин, Г. Н. Введение димефосфана в ранние сроки беременности и оценка его действия на потомство крыс / Г. Н. Бурыкин, Р. Х. Алеева, Р. Х. Хафизьянова // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2004. — Т. 67, № 2. — С. 35–37.
2. Гнедько, Т. В. Инфекционная заболеваемость новорожденных в родовспомогательных учреждениях Республики Беларусь / Т. В. Гнедько, Н. Г. Капура, О. Н. Гриценко // Безопасное материнство в XXI в.: сб. матер. VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов республики Беларусь. — Мн., 2007. — С. 481–483.
3. Организационное обеспечение безопасного материнства в Республике Беларусь / В. И. Жарко [и др.] // Безопасное материнство в XXI в.: сб. матер. VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь. — Мн., 2007. — С. 3–13.
4. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2007 г. — Мн.: ГУ РНМБ, 2008. — 30 с.
5. К вопросу о становлении микробиоценоза у недоношенных новорожденных / И. Г. Земляной [и др.] // Безопасное материнство в XXI в.: сб. матер. VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь. — Мн., 2007. — С. 490–491.
6. Куличковская, И. В. Внутриутробные инфекции плодов и новорожденных / И. В. Куличковская, В. Ф. Ерёмин / Медицинские новости. — 2004. — № 6. — С. 17–21.
7. Орджоникидзе, Н. В. Диагностика внутриутробной инфекции / Н. В. Орджоникидзе, Е. К. Ушницкая // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 5. — С. 12–14.
8. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ статистика / О. Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2002. — 312 с.
9. Сорокина, С. Э. Ценность клинических методов обследования в прогнозировании внутриутробного инфицирования плода / С. Э. Сорокина // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 5. — С. 50–53.
10. Особенности течения перинатального периода у детей с патологией нервной системы / А. А. Черенкевич [и др.] // Безопасное материнство в XXI в.: сб. матер. VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь. — Мн., 2007. — С. 523–525.
11. Edwards, M. J. Hyperthermia and fever during pregnancy / M. J. Edwards // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. — 2006. — № 76(7). — P. 507–516.

УДК 616.133:615.837.3

**ВЛИЯНИЕ УЛЬТРАЗВУКА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНСТРУКЦИИ ГОЛОВКИ ВОЛНОВОДА**И. Э. Адзерихо¹, Н. Н. Ефимова², Р. В. Дорошенко²¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск²Гомельский государственный медицинский университет

Цель исследования — изучить влияние различных параметров ультразвука на степень повреждения артериальной стенки в зависимости от конструкции головки волновода *in vivo*. Показано, что степень повреждения сосудистой стенки увеличивается с ростом интенсивности ультразвукового воздействия и зависит от конструкции головки волновода. Сквозность в диапазоне от 15 до 45 % не оказывает влияния на степень повреждения сосудистой стенки.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ультразвук, волновод, артериальная стенка.

**INFLUENCE OF ULTRASOUND ON THE ARTERIAL SIDE DAMAGE DEPENDING
ON THE HEAD OF THE WAVE GUIDE STRUCTURE**I. E. Adzerikho¹, N. N. Yafimava², R. V. Doroshenko²¹Belarusian Medical Academy Post Gradual Education, Minsk²Gomel State Medical University

The aim of the study: to study the influence of various ultrasound parameters on a damage rate of an arterial side depending on a head of a wave guide structure *in vivo*. It is shown, that the damage rate of a vascular side increases with the growth of intensity of ultrasonic influence and depends on a head of a wave guide structure. Porosity in a range from 15 to 45 % does not influence on a damage rate of a vascular side.

Key words: cardiovascular diseases, ultrasound, a wave guide, an arterial wall.

Введение

Несмотря на достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), данная патология продолжает оставаться главной причиной заболеваемости и смертности в мире, ежегодно унося 17 млн. жизней. Так, 1 из 8 мужчин и 1 из 17 женщин в мире умирают от ССЗ до 65-летнего возраста. А в России от этих болезней умирают около 1 млн 500 тыс. человек, причем значительная доля случаев приходится на сравнительно молодой возраст. Так, в возрасте 25–64 года умирают от ССЗ 36 % мужчин и 40,5 % женщин [1]. Аналогичная ситуация наблюдается и в Республике Беларусь: на ССЗ приходится 55,5 % всех случаев смерти. По сравнению с 2005 г. наблюдается рост показателя общей заболеваемости болезнями системы кровообращения: с 2301,0 до 2379,8 на 10 тыс. взрослого населения. При этом в структуре болезней системы кровообращения отмечается рост уровня заболеваемости ИБС и цереброваскулярной патологией [2]. Они в 91 % случаев являются причинами смертельных исходов от болезней системы кровообращения среди всего населения.

Интервенционные методы являются традиционными при лечении острых ишемических состояний, развивающихся при ишемической болезни сердца, мозга и нижних конечностей. Однако существующие недостатки (невозмож-

ность реканализации длинных и тотальных окклюзий, повторные тромбозы) ограничивают их применение [3–6], что свидетельствует о необходимости разработки новых методов восстановления артериальной проходимости.

Одним из наиболее перспективных направлений в области интервенционной кардиологии является внутрисосудистое использование низкочастотного (НЧ) высокоинтенсивного (ВИ) ультразвука (УЗ). В многочисленных исследованиях продемонстрирована высокая эффективность разрушения не только тромбов, но и атеросклеротических бляшек с использованием низкочастотного (НЧ) высокоинтенсивного (ВИ) УЗ [7–11].

Среди наиболее значимых результатов исследований последних нескольких лет в области УЗ-реканализации является установление влияния формы головки волновода на эффективность УЗ-разрушения атеросклеротических бляшек [12]. В то же время конструкция головки волновода может являться одним из факторов, который влияет на эффективность и безопасность УЗ-разрушения тромбов, что в дальнейшем может быть использовано с целью усовершенствования метода ультразвуковой ангиопластики. Однако выбор конструкции головки волновода и параметров УЗ-воздействия невозможен без учета влияния на сосудистую стенку.

Целью исследования явилось изучение влияния различных параметров ультразвука на степень повреждения артериальной стенки в зависимости от конструкции головки волновода *in vivo*.

Материал и методы исследования

В работе использована установка для акустоиндуцированного тромбозиса (РНПЦ «Кардиология», технопарк БНТУ «Метолит», Беларусь), состоящая из ультразвукового генератора, пьезоэлектрического преобразователя и 4 типов волноводов. Выходная мощность установки составляет 80 Вт. Диапазон плавного регулирования частоты генератора позволяет произвести изменения в диапазоне 24–26 кГц. Ультразвуковой генератор работает в импульсном режиме со скважностью от 5 до 99 %. Волноводы выполнены из стали марки 12Х18Н10 длиной 23,5 см, имеют сферическую и плоскую головки как с отверстиями (ВСФО и ВПФО), так и без них (ВСФ и ВПФ). Волноводы сконструированы по типу стержневого концентратора, что позволяет без существенных энергетических потерь передавать колебания на дистальный конец волновода. Интенсивность ультразвукового воздействия на выходе волновода находится в диапазоне от 4,2 до 46,2 Вт/см² и составляет в соответствии с делениями калибровочной шкалы прибора 4,2; 8,1; 14,2; 25,1; 46,2 Вт/см².

Способность волноводов при использовании различного по параметрам УЗ вызывать повреждение интактных сонных артерий изучалась на экспериментальной модели животных. Исследования проведены на сонных артериях 10 беспородных собак массой 20–40 кг. Все животные вводились в наркоз и фиксировались в положении на спине.

Общая продолжительность анестезии составляла до 1 ч. После премедикации фентанилом (0,0005 мг/кг) и дроперидолом (0,1 мг/кг) внутримышечно животным вводили тиопентал натрия (10 мг/кг). Для поддержания анестезии по мере не-

обходимости внутривенно болюсно вводили тиопентал натрия (10 мг/кг) и фентанил (0,0003 мг/кг). С целью компенсации испаряемой в процессе дыхания жидкости и кровопотери проводилась катетеризация бедренной вены и налаживалась постоянная инфузия 0,9 % раствора хлорида натрия со скоростью 15 капель/минуту.

Сонную артерию выделяли на протяжении 10–15 см хирургическим путем. На выделенный сегмент накладывали дистальную и проксимальную лигатуры. В выделенный сегмент сосуда внутрисосудисто вводили волновод и осуществляли УЗ-обработку в течение 3 минут с интенсивностью 16,2 и 25,1 Вт/см² и скважностью 15, 30 и 45 %.

После выведения животного из эксперимента сегменты сонных артерий иссекались и фиксировались в 10 % растворе нейтрального формалина. Микропрепараты сосудистой стенки, окрашенные гематоксилином и эозином по методу Мансона, изучали в тринокулярном микроскопе «Nikon ECLIPSe E-200» (Германия) с увеличением х50 – х200. Оценка степени повреждения сосудистой стенки проводилась полуколичественным методом. В качестве оценки степени повреждения использованы размер и глубина очага повреждения. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica» 6.0 с использованием непараметрических критериев.

Результаты исследования

Исследование проводилось в 2 этапа: на 1 этапе изучалось влияние скважности УЗ-воздействия в зависимости от конструкции головки волновода, на 2 этапе — влияние интенсивности воздействия.

1. Выявлено, что УЗ-воздействие со скважностью от 15 до 45 %, интенсивностью 16,2 и 25,1 Вт/см² в течение 3 мин не приводило к статистически значимым изменениям ($p > 0,05$) в повреждении сосудистой стенки при использовании всех конструкций головок волноводов (таблица 1).

Таблица 1 — Степень повреждения сосудистой стенки интактной сонной артерии после действия УЗ при использовании различных конструкций головок волноводов (интенсивность — 16,2 Вт/см²)

Конструкция волновода	Скважность УЗ, %			P
	15	30	45	
	1	2	2	
ВСФ	2,1 (2; 3)	2 (2; 3)	2,4 (2; 3)	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$ $P_{1-3} > 0,05$
ВСФО	3 (3; 4)	3,2 (3; 4)	3,4 (3; 4)	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$ $P_{1-3} > 0,05$
ВПФ	4,5 (4; 5)	4,3 (4; 5)	4,6 (4; 5)	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$ $P_{1-3} > 0,05$
ВПФО	2,4 (2; 3)	2,8 (2; 3)	2,5 (2; 3)	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$ $P_{1-3} > 0,05$

2. Межгрупповые сравнения не выявили статистически значимых различий между ВСФ и ВПФО по степени повреждения сосудистой стенки.

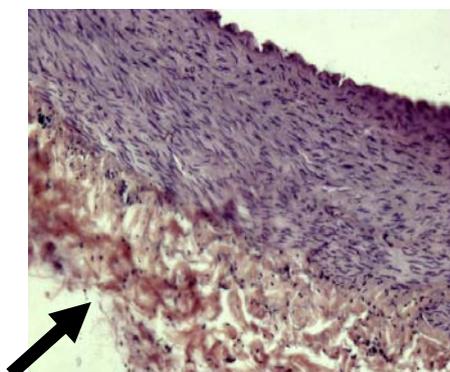
Установлено, что в течение трех минут УЗ-воздействия появляются очаги повреждения интимы с одновременным разрывом и распадом ее (рисунок 1). Кроме того, наблюдалось расслоение меди и с формированием мелких полиморфных полостей, без содержимого в их просвете. Отмечалось изменение структуры

мышечных клеток в патологически измененных участках меди, которое проявлялось радиальным или хаотичным расположением, приобретением палочковидной или вытянутой формы. В целом размер патологического очага сосудистой стенки составил 2 (2; 2) балла и 2,9 (2; 3) балла для ВСФ при интенсивности 16,2 и 25, 1 Вт/см² и для ВПФО 2,7 (2; 3) балла и 3,2 (3; 4) балла при интенсивности 16,2 и 25, 1 Вт/см² соответственно (таблица 2).

Таблица 2 — Степень повреждения сосудистой стенки интактной сонной артерии после действия УЗ при использовании различных конструкций головок волноводов

Конструкция волновода	Интенсивность, Вт/см ²	Степень повреждения сосудистой стенки (баллы)
ВСФ	16,2	2 (2; 2) ^{†§}
	25,1	2,9 (2; 3) ^{†§‡}
ВСФО	16,2	3,6 (3; 4) ^{*†#}
	25,1	5 (4; 6) ^{*†#‡}
ВПФ	16,2	4,3 (4; 5) ^{*§#}
	25,1	5,6 (5; 6) ^{*§#‡}
ВПФО	16,2	2,7 (2; 3) ^{†§}
	25,1	3,2 (3; 4) ^{†§‡}

* Значимость различий ($p < 0,01$) по сравнению с волноводом со сферической формой головки в ряду с одинаковой интенсивностью воздействия; † значимость различий ($p < 0,01$) по сравнению с волноводом с плоской формой головки в ряду с одинаковой интенсивностью воздействия; § значимость различий ($p < 0,01$) по сравнению с волноводом со сферической формой головки с отверстием в ряду с одинаковой интенсивностью воздействия; # значимость различий ($p < 0,01$) по сравнению с волноводом с плоской формой головки с отверстием в ряду с одинаковой интенсивностью воздействия; ‡ значимость различий ($p < 0,05$) по сравнению с интенсивностью 16,2 Вт/см².



Сохранение органотипического строения интимы и мышечно-эластического слоя, разволокнение и отек адвентициальной оболочки. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: 200^x.

Рисунок 1 — Стенка сонной артерии собаки после УЗ-воздействия ВПФО (интенсивность — 25,1 Вт/см², скважность — 45%)

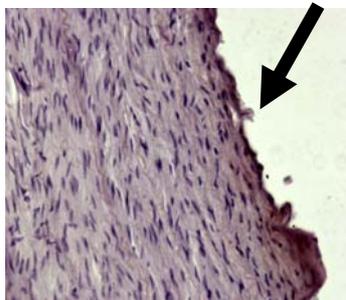
При использовании ВСФО наблюдалось еще большее увеличение повреждения сосудистой стенки по сравнению с ВСФ и ВПФО (рисунок 2). По результатам морфологического исследования было установлено образование крупного в размере очага повреждения интимы и подлежащей меди. В целом повреждение сосудистой стенки достигало 3,6 (3; 4) и 5 (4; 6) баллов при интенсивности 16,2 и 25, 1 Вт/см² соответственно. Отмечался разрыв, отрыв фрагментов стенки с расслоением и образованием полиморфных полостей. В перифокальной зоне появлялись сморщенные

или лизированные мышечные клетки с ретенцией клеточной оболочки и формированием полостей.

Максимальное повреждение сосудистой стенки наблюдалось при УЗ-воздействии с использованием ВПФ (рисунки 3, 4, 5). Изменения характеризовались полным разрушением интимы в месте контакта головки волновода с сосудистой стенкой. Кроме того, наблюдались ее отслоение и фрагментирование. Подлежащий узкий слой меди также повреждался. Выявлялось разволокнение среднего слоя с образованием мелких, щелевидных областей без со-

держимого в просвете, кровоизлияния в мышечной оболочке. В данном участке меди структура мышечных клеток была также патологически изменена. Определялась их хаотичность, фрагментация и лизис. Форма большинства

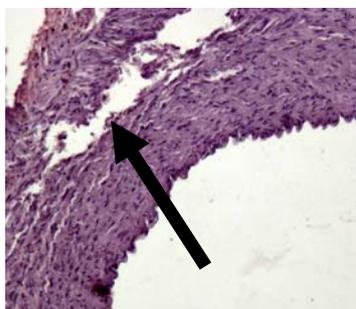
мышечных клеток была вытянутой палочковидной или волнистой. Размер повреждения сосудистой стенки в целом составил 4,3 (4; 5) балла и 5,6 (5; 6) баллов при интенсивности 16,2 и 25,1 Вт/см² соответственно.



Десквамация эндотелия, нарушение структурной целостности внутренней эластической мембраны.

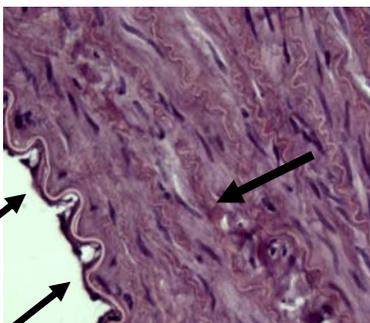
Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: 200^x.

Рисунок 2 — Стенка сонной артерии собаки после УЗ-воздействия ВСФО (интенсивность — 16,2 Вт/см², скважность — 45%)



Расслоение мышечно-эластической оболочки. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: 100^x.

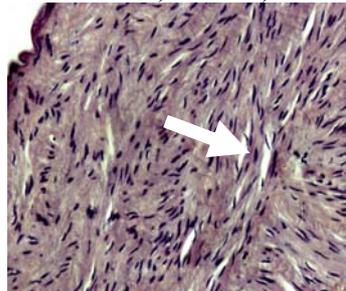
Рисунок 3 — Стенка сонной артерии собаки после УЗ-воздействия ВПФ (интенсивность — 25,1 Вт/см², скважность — 45%)



Отложения фибрина и десквамация эндотелия. Очаги кровоизлияний.

Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: 200^x.

Рисунок 4 — Стенка сонной артерии собаки после УЗ-воздействия ВПФ (интенсивность — 16,2 Вт/см², скважность — 45%)



Межклеточный отек в мышечно-эластическом слое.

Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: 200^x.

Рисунок 5 — Стенка сонной артерии собаки после УЗ-воздействия ВПФ (интенсивность — 16,2 Вт/см², скважность — 45%)

Выводы

1. Степень повреждения сосудистой стенки увеличивается с ростом интенсивности ультразвукового воздействия, а также зависит от конструкции головки волновода.

2. Сквозность в диапазоне от 15 до 45 % не оказывает влияния на степень повреждения сосудистой стенки.

3. По степени влияния на увеличение размера очага повреждения артериальной сосудистой стенки при ультразвуковом воздействии волноводы располагаются в следующей последовательности: ВПФО = ВСФ < ВСФО < ВПФ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России / Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиология. — 2007. — № 1. — С. 4–7.
2. Государственная программа по формированию здорового образа жизни населения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. — 2007. — Режим доступа: <http://www.minzdrav.by>. — Дата доступа: 10.05.2008.
3. Тромбоз стента у пациентов с острым инфарктом миокарда / С. В. Роган [и др.] // Кардиология. — 2003. — Т. 43, № 2. — С. 77–81.
4. Serial intravascular ultrasound assessment of the efficacy of intracoronary gamma-radiation therapy for preventing recurrence in

very long, diffuse, in-stent restenosis lesions / J. M. Ahmed [et al.] // Circulation. — 2001. — Vol. 104, № 8. — P. 856–859.

5. The impact of the stent era on the management strategy for acute myocardial infarction: A population-based perspective / H. L. Dauerman [et al.] // Catheter Cardiovasc Interv. — 2000. — Vol. 11, № 51. — P. 255–258.

6. Procedural results and late clinical outcomes after percutaneous interventions using long (> or = 25 mm) versus short (< 20 mm) stents / R. Komowski [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 35, № 3. — P. 612–618.

7. Experimental ultrasonic angioplasty: disruption of atherosclerotic plaques and thrombi in vitro and arterial recanalization in vivo / U. Rosenschein [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 1990. — Vol. 15, № 3. — P. 711–717.

8. Ultrasound arterial recanalization in acute myocardial infarction / C. A. Monteverde [et al.] // Circulation. — 1990. — Vol. 62. — P. 2473.

9. Siegel, R. J. Ultrasound augmentation of thrombolysis and tissue perfusion / R.J. Siegel // Clin. Physiol. Funct. Imaging. — 2004. — Vol. 24. — P. 156–163.

10. Effect of 40-kHz ultrasound on acute thrombotic ischemia in a rabbit femoral artery thrombosis model / V. N. Suchkova [et al.] // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 2296–2301.

11. Does external ultrasound accelerate thrombolysis? / R. Korowski [et al.] // Circulation. — 1994. — Vol. 89. — P. 339–344.

12. Тун, Цзяи. Эффективность восстановления проходимости пораженных атеросклерозом артерий ультразвуковыми волноводами различных модификаций in vitro: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.06/ Цзяи Тун; БелМАПО. — Мн., 2006. — 21 с.

Поступила 01.07.2009

УДК 615.47:620.2 (0.75.8)

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич

Гомельский государственный медицинский университет

Представлены разработанные авторами новые хирургические инструменты для проведения оперативных вмешательств на лабораторных животных (крысах). Параметры рабочих частей инструментов: ранорасширитель, криохирургический наконечник, иглодержатель и пинцет позволяют оптимизировать выполнение экспериментальных исследований. Предложенные инструменты легко воспроизводимы, что дает возможность широкого их использования в экспериментальной хирургии.

Ключевые слова: хирургические инструменты, экспериментальная хирургия.

SURGICAL INSTRUMENTS FOR EXPERIMENTAL RESEARCHES

S. V. Doroshkevich, E. Yu. Doroshkevich

Gomel State Medical University

New surgical instruments, created by the authors, for realization of operative operations on laboratory animals (rats) are introduced. The parameters of working parts of the instruments: wound dilator, cryosurgical tip, needle holder and pincers allow to optimize realization of experimental researches. The offered instruments are easily reproduced, that give an opportunity of their broad usage in experimental surgery.

Key words: surgical instruments, experimental surgery.

Введение

Современная медицина развивается в условиях бурного прогресса науки и техники. Широко применяются технические новшества, повышающие эффективность диагностики и лечебно-профилактических мероприятий. В немалой степени совершенствуется и медицинский инструментарий [1, 2]. Номенклатура медицин-

ских инструментов обширна. Она включает технические средства, при помощи которых производятся те или иные манипуляции на органах человеческого организма, в основном с целью механического воздействия на них, а также необходимые действия с материалами, применяемыми при этих манипуляциях. Параметры рабочих частей отдельных медицинских

инструментов зачастую не позволяют их использовать во время операций на лабораторных животных из-за громоздкости.

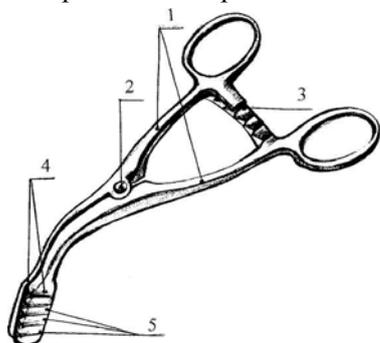
Цель исследования

Создание новых инструментов и устройств для проведения экспериментальных исследований.

Материал и метод

Анатомия органов брюшной полости белой крысы характеризуется схожим строением с человеком.

Желудок размещен слева и имеет четыре отдела: пищеводный, кардиальный, фундальный и пилорический. Длина тонкой кишки составляет около 1 м 19 см, толстый — 22–29 см. Печень у крысы занимает 4–6 % ее веса. Желчный пузырь отсутствует. Различают следующие доли печени: левую боковую, левую внутреннюю, правую внутреннюю, правую боковую, хвостатую и добавочную. Поджелудочная железа представляет собой уплотненное гроздевидное тело, залегающее в брыжейке кишечника. Часть железы, обращенной к желудку (головка), подразделяют на правую и левую доли. Противоположный отдел определяют как хвост, а среднюю часть — телом. Поджелудочная железа достигает в длину — 30 мм, в ширину — 3 мм, ее толщина — 1 мм. Средний вес — 0,47 г. Орган имеет два тонких протока впадающих прямо в двенадцатиперстную кишку или непосредственно рядом в желчный про-



1 — бранши; 2 — соединительный винт;
3 — кремальера; 4 — рабочие губки;
5 — поперечные канавки.

Рисунок 1 — Ранорасширитель

Криохиргический наконечник используют следующим образом: с помощью резьбового соединения присоединяют к операционному инструменту криохиргического комплекса КСН 3А/В (Хирана, Брно) и после охлаждения до необходимой температуры осуществляют непосредственное соприкосновение торцевой поверхности наконечника с органами мелких лабораторных животных.

Предлагаемый криохиргический наконечник позволяет осуществлять точечное воздей-

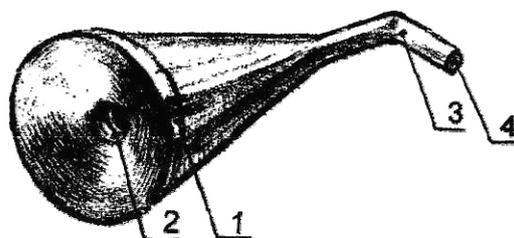
ток. Селезенка узкая плотная, расположена вблизи желудка и относительно большая. У крыс весом 130–250 г этот орган может достигать 0,7–2 г.

Результаты

Для проведения оперативных вмешательств на мелких лабораторных животных (крысах) могут быть рекомендованы инструменты предложенной нами конструкции.

Для расширения ран во время операций на лабораторных животных целесообразно использовать ранорасширитель (патент РБ № 3641). Инструмент (рисунок 1) состоит из бранш, соединительного винта, кремальеры, рабочих губок с поперечными канавками. В рану вводят губки ранорасширителя, при разведении которых происходит расширение раны. Поперечные канавки обеспечивают надежный захват и удержание краев раны. Наличие кремальеры позволяет фиксировать автоматически края раны в разведенном состоянии. При раскрытии кремальеры происходит сближение губок и высвобождение инструмента из раны.

Для осуществления холодового воздействия на ткани предлагается криохиргический наконечник (патент РБ № 3979). Криохиргический наконечник (рисунок 2) имеет основание с внутренней фиксационной резьбой, рабочую часть, торцевую поверхность с заданной площадью.



1 — основание; 2 — внутренняя фиксационная резьба;
3 — рабочая часть; 4 — торцевая поверхность с заданной площадью.

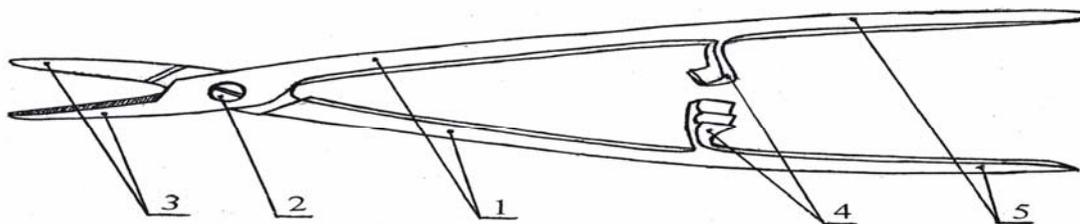
Рисунок 2 — Криохиргический наконечник

ствие на ткани мелких лабораторных животных. Использование данного наконечника увеличивает предельный угол наклона инструмента, что упрощает проведение манипуляций в глубине раны.

Предложенный нами иглодержатель (патент РБ № 4451) состоит (рисунок 3) из двух бранш, соединенных винтом, на которых различают рабочую часть, кремальеру и рукоятки. Иглодержатель используют следующим образом: при сжатии рукояток инструмента происходит смыкание рабочей части, что обеспечи-

вает фиксацию иглы. Одновременно при сближении бранш происходит сцепление двух половин иглодержателя с помощью зубцов кремальеры, фиксируя инструмент в определенной рабочей позиции. При дальнейшем

увеличении нагрузки на рукоятки происходит саморазмыкание кремальеры инструмента и высвобождение иглы из рабочей части.

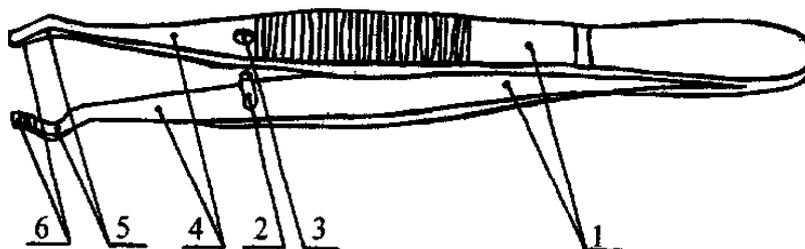


1 — бранши; 2 — винт; 3 — рабочая часть; 4 — кремальера; 5 — рукоятки

Рисунок 3 — Иглодержатель

Нами предложен пинцет (патент РБ № 4891) с параметрами рабочей части, позволяющей использовать его для захватывания и удержания различных тканей с минимальной их травматизацией (рисунок 4). Инструмент состоит из двух пластин, на которых имеется штифт и с противоположной стороны сквозное отверстие. Рабочие части имеют наружный изгиб радиусом 2,5 мм и смыкающиеся поверхности с легкой насечкой. При

сжатии двух пластин пинцета происходит сближение рабочих частей, одновременно штифт входит в сквозное отверстие, предохраняя рабочие части от перекоса. Наличие наружного изгиба рабочей части уменьшает площадь смыкающихся поверхностей, что обеспечивает минимальную травматизацию тканей. Легкая насечка на смыкающихся поверхностях достаточна для прочного захвата и удержания различных тканей.



1 — пластины; 2 — штифт; 3 — сквозное отверстие; 4 — рабочие части; 5 — наружный изгиб; 6 — смыкающиеся поверхности с легкой насечкой

Рисунок 4 — Пинцет

Предлагаемые инструменты изготовлены из металла, стойкого к химическим воздействиям, с числом твердости по Роквеллу (HRC) 42–50. Возможно применение хромистой нержавеющей стали марки 3X13 или инструментальной стали марки У7А с покрытием группы М-1.

Заключение

Предлагаемые инструменты позволяют оптимизировать действия при проведении оперативных вмешательств на мелких лабораторных животных. Они легко воспроизводимы, достаточно просты, что дает возможность их широкого использования в экспериментальной хирургии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Крендаль, П. Е. Медицинское товароведение / П. Е. Крендаль, Ю. Ф. Кабагов. — М.: Медицина, 1974. — С. 138–251.
2. General Catalogue Aescular. — Edition, 1991. — 896 p.
3. Гамбарян, П. П. Крыса / П. П. Гамбарян, Н. М. Дукельская. — М.: Сов. Наука, 1955. — 269 с.

4. Западнюк, И. П. Лабораторные животные / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария. — Киев: Вища школа, 1974. — С. 202–203.

5. Ранорасширитель: пат. 3641 Респ. Беларусь, МПК (2006) А 61 В 17/00, А 61 D 1/00 / С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич; заявитель Гомельский гос. мед. ун-т. — № и 20060673; заявл. 20.10.2006; опубл. 02.04.2007 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2007. — № 3. — С. 168.

6. Кривохирургический наконечник: пат. 3979 Респ. Беларусь, МПК (2006) А 61 D 1/00 / С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич; заявитель Гомельский гос. мед. ун-т. — № и 20070286; заявл. 18.04.2007; опубл. 01.08.2007 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2007. — № 5. — С. 168.

7. Иглодержатель: пат. 4451 Респ. Беларусь, МПК (2006) А 61 В 17/04 / С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич; заявитель Гомельский гос. мед. ун-т. — № и 20070767; заявл. 02.11.2007; опубл. 17.03.2008 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2008. — № 3. — С. 186.

8. Пинцет: пат. 4891 Респ. Беларусь, МПК (2006) А 61 В 17/30, А 61 D 1/00 / С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич; заявитель С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич — № 20080372; заявл. 07.05.2008; опубл. 01.09.2008 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2008. — № 6. — С. 167.

Поступила 07.07.2009

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 61:502

**МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ.
ЗАКОНОДАТЕЛЬНО-ПРАВОВЫЕ ОСНОВЫ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ****Н. В. Карташева, В. Н. Бортновский****Гомельский государственный медицинский университет**

Медицинская экология — область научной и практической деятельности врача любого профиля. Необходима первичная профилактика экологически зависимых и обусловленных заболеваний. На государственном уровне разработаны законодательные и правовые документы по охране биосферы и здоровья населения.

Ключевые слова: экология, медицинская экология, первичная профилактика заболеваний, правовые акты по охране биосферы и здоровья населения.

**MEDICAL ECOLOGY.
LEGISLATIVE FUNDAMENTALS OF HEALTH CARE****N. V. Kartasheva, V. N. Bortnovsky****Gomel State Medical University**

Medical ecology is a sphere of scientific and practical activity of a doctor of any description. It is necessary to carry out preventive measures of ecologically depending and conventional diseases. Legislative documents on preservation of biosphere and health of population have been worked out at the state level.

Key words: ecology, medical ecology, primary preventive measures of diseases, legislative acts on preservation of biosphere and health of population.

Введение

Медицинская экология — область научной и практической деятельности врача любого профиля, так как объект изучения — организм человека, а предмет изучения — окружающая среда.

Использование человеком природных ресурсов в целях обеспечения своей жизнедеятельности нарушает естественный ход биогеоценоза. Закон толерантности Шелфорда утверждает, что лимитирующим фактором процветания организма (вида) может быть как минимум, так и максимум экологического воздействия. Наряду с экологически зависимыми заболеваниями появляются и экологически обусловленные заболевания [1–4].

В крупных городских, мегаполисных экосистемах температура воздуха на 2–3 градуса выше, а концентрация загрязняющих веществ в 5–25 раз превышает нормативные величины, уровни. Снижение подвижности воздуха между городскими постройками уменьшает естественную аэрацию, рассеивание контаминантов, прозрачность атмосферы, увеличивает количество туманов, смогов. По этим причинам экологически обусловленная заболеваемость городского населения повышена [5–7]. Жизнь в городе приводит к десинхронизации биологических ритмов человека (трехсменная работа, ночные клубы, дискотеки, казино), напряжению вегето-соматических

функций, сенсорно-рецепторно-анализаторных систем, повышению шумовой нагрузки. Происходит загрязнение не только химическими, физическими, но и биологическими факторами, возрастают инфекционная и неинфекционная, неспецифическая заболеваемость, развиваются устойчивые формы внутриколлективных инфекций. Тесный контакт людей в закрытых помещениях, в транспорте, на культурных мероприятиях приводит к быстрому развитию эпидемической цепочки воздушно-капельных, контактных заболеваний.

Развитие профилактического направления в медицине, в частности, первичная профилактика имеет цель выявить отклонения в здоровье на более раннем этапе, так называемую предболезнь. Контаминанты — ксенобиотики биосферы обладают пролонгированным воздействием на низком, подпороговом уровне по механизмам функциональной и материальной кумуляции. Особенность течения экологически обусловленных и экологически зависимых заболеваний — хроническое, трудно поддающееся лечению. Диагностика отдаленных последствий воздействия повреждающих факторов возможна и расчетно-статистическим методом коэффициента риска. Методология оценки риска в медицине позволяет разрабатывать и применять комплекс мероприятий для смягчения или нейтрализации негативных влияний компо-

нентов биосферы. На основе длительных наблюдений и установления зависимости заболеваний от факторов среды проводят санитарно-гигиенические мероприятия, предупредительный и текущий санитарный надзор.

Критериями оценки благополучия взаимодействия биосферы и человека являются демографические показатели и физиолого-гигиенические: физическое развитие, биологическое созревание, стабильность функциональных систем.

Актуальность решения этих вопросов отражены в законе «О санитарно-эпидемическом благополучии населения», в Положении о Министерстве природных ресурсов и охраны окружающей среды [8].

Источники контаминирования биосферы

Источники контаминирования биосферы условно делятся на естественные (природные) и искусственные (антропогенные). Природные источники — извержения вулканов; лесные и степные пожары; горение торфяников; сильные ветры — бури, вихри, тайфуны; насыщение воздуха солями, пылью, выделениями животных; землетрясения, наводнения, смерчи; космическая пыль. Искусственные источники связаны с деятельностью человека: теплоцентрали; автотранспорт; промпредприятия; сельское хозяйство; бытовая деятельность. Различные загрязнители — контаминанты постепенно рассеиваются в воздухе благодаря вертикальным и горизонтальным перемещениям воздушных потоков, циклонов и антициклонов. Иногда в приземном слое создается инверсия.

Непрерывное поступление различных токсических веществ ингаляционным путем способствует их быстрому всасыванию большой поверхностью альвеол. Насыщение организма жирорастворимыми токсическими веществами наступает быстро. Водорастворимые, например, хлорид водорода или аммиак, полностью растворяются и сорбируются в верхних дыхательных путях. Для аэрозолей имеет значение дисперсность их частиц. Крупные оседают в верхних дыхательных путях, часть мелких частиц уходит с мокротой и может заглатываться, попадая в желудочно-кишечный тракт. Так, хлорид водорода при адсорбции на твердых частицах достигает бронхиол и десорбируется в глубоких дыхательных путях, вызывает ожог с последующим отеком легких. Пары бензина при совместном действии с аэрозолем оксида алюминия теряют свою токсичность. Аэрозоли металлов (например, ртуть, свинец, медь, цинк, кадмий, кобальт, марганец) образуют в организме комплексы с жирными кислотами и аминокислотами, создают материальную кумуляцию. Свинец, бериллий, уран депонируются в костной ткани и образуют там малорастворимые соединения с фосфором — фосфаты.

Кадмий, ртуть накапливаются в паренхиматозных органах. Хром фиксируется на клеточных мембранах эритроцитов.

В зависимости от интенсивности воздействия ксенобиотики могут вызвать воспаление, дистрофические нарушения, аллергические состояния, фиброзные изменения в органах и тканях, повреждение ДНК, расстройство эмбриогенеза, развитие опухолевого процесса. В зависимости от совокупности проявлений действия и преимущественно поражаемой системы организма, химические вещества объединяют в следующие группы: раздражающего действия, нейротропные яды, гепатотропные, яды крови, почечные. Это условное деление не исключает политропности. По классификации ВОЗ, различают эффекты: аддитивный тип (суммация) двух или трех эффектов; сверхаддитивный тип (потенцирование, синергизм); антагонизм (эффект комбинации меньше или равен изолированным эффектам). Смеси, содержащие в своем составе ферментные яды (СО, цианистые соединения, ингибиторы, индукторы микросомальных ферментов) даже на низких уровнях могут вызвать незакономерные эффекты.

Воздействие контаминантов, ксенобиотиков на здоровье человека в единой пищевой цепочке

Для хозяйственно-бытовой, промышленной, сельскохозяйственной деятельности человек добывает, извлекает из литосферы минеральные вещества, топливно-энергетические ресурсы, драгоценные и редкие металлы, перерабатывает и использует их на 30–50 %, все остальное складывается в отвалы на поверхности — пустые породы. Под действием осадков, ветра они вымываются, выветриваются и становятся загрязнителями, контаминантами почвы, воздуха, воды, жилищ. Почва является естественной биогеохимической лабораторией, в ней разрушаются органические и неорганические вещества, происходит самоочищение.

Литосфера и почва оказывают опосредственное воздействие на здоровье человека - по пищевой цепочке. Недостаток или избыток в почве, воде, сельскохозяйственных культурах, в организме птиц, животных эссенциальных (необходимых) для организма человека элементов способствует развитию эндемичных заболеваний. Эссенциальных элементов девять: железо, йод, медь, хром, кобальт, молибден, марганец, цинк, селен. Условно эссенциальные — фтор, никель, ванадий, мышьяк, кремний, литий, бор, бром. Группа токсических веществ — алюминий, кадмий, свинец, ртуть, бериллий, барий, висмут, таллий.

Первичная профилактика — это главное средство в противостоянии болезням пищевой цепочки. Истинная причина большинства эко-

логически обусловленных заболеваний — антропогенное загрязнение литосферы, почвы, воды, продуктов питания. Постоянное увеличение капиталовложений в медицину, на оздоровление не приводит к снижению заболеваемости. Необходима разумная деятельность человека по отношению к литосфере, почве. Врач любого профиля должен понимать связь цепочки биогеохимии почвы — воды, пищевых веществ и здоровья человека. Клиническая медицина без знания законов экологии, внедрения профилактических мероприятий бессильна.

Критерий чистоты почвы — санитарное число Хлебникова. Восполнение почвы азотом, необходимым для выращивания сельскохозяйственных культур, производится внесением органических и минеральных удобрений. Азот усваивается растениями в виде нитритов, нитратов и по пищевым цепочкам его остаточное количество поступает в организм человека. В атмосферу азот из почвы поступает благодаря процессам денитрификации почвенными и водными бактериями. Из-за чрезмерной увлеченности минеральными удобрениями и ядохимикатами в почвах постепенно накапливаются и создаются искусственные геохимические провинции разного рода технофильных элементов. Кроме того, ядохимикаты подавляют биологическую активность почв, уничтожают микроорганизмы, червей, уменьшают естественное плодородие, приводят к гибели множества опылителей. Выпас скота, вырубка лесов разрушают почву, приводят к ее эрозии. Неправильная мелиорация способствует засолению почв, а антропогенное засоление происходит за счет бытовых и промышленных сточных вод. Агрэкосистемы с крупными животноводческими, птицеводческими комплексами не имеют эффективных очистных сооружений. Нитратное загрязнение почвы и подземных вод выводит из эксплуатации колодцы в сельской местности.

Медицинские последствия антропогенного загрязнения почвы, дефицита или избытка в ней жизненно важных элементов. Гигиеническое нормирование

В медицине различают острое и хроническое повреждающее действие факторов — физических, химических, биологических. Формирование токсических туманов в атмосфере в период температурных инверсий способствует росту летальных исходов от сердечно-сосудистых и легочных заболеваний. Контаминирование воздушной среды белковыми компонентами провоцирует приступы бронхиальной астмы. Наиболее же частым является хроническое повреждающее действие контаминантов, ксенобиотиков. Естественный дефицит эссенциальных элементов в почве способствует возник-

новению эндемичных заболеваний. Дефицит йода приводит не только к эндемичному зобу, но и развитию кретинизма, глухоты, умственной отсталости. Избыток стронция при дефиците кальция приводит к деформирующему остеоартрозу, урвской болезни Кашина-Бека. В зоне песчано-подзолистых почв Республики Беларусь регистрируется мочекаменная болезнь, связанная с избытком кальция и магния. Одновременный дефицит йода и кальция на фоне избытка кремния вызывает тиреотоксический зоб, рассеянный склероз, сахарный диабет, гастрит. Дефицит в почве эссенциальных элементов усиливает токсический эффект свинца, кадмия, никеля. Учитывая это, можно прогнозировать заболевания, корректировать дефицит элементов, внося их в питьевую воду, хлеб, молоко, соль, молочно-кислые продукты.

Техногенные, антропогенные загрязнения биосферы формируют экологически обусловленные заболевания. Описано заболевание Итай-Итай, спровоцированное кумуляцией в организме кадмия, с изменениями в мышечной и костной ткани. С метилртутью связывают заболевание Минамата, которое протекает по типу церебрального паралича. При накоплении в масличных культурах полихлорированных бифенилов (ПХБ) и употреблении такого масла в пищу, может развиваться масляное заболевание Юшо — потемнение кожи, появление сыпи, блефароконъюнктивиты. Пыль с содержанием бериллия, асбеста вызывает узелковые процессы в легких. Повышенное содержание фтора в атмосфере способствует развитию флюороза. Нитраты способствуют росту сердечно-сосудистых заболеваний, иммунной системы, такой болезни крови, как метгемоглобинемия. Хлорорганические соединения стабильны в биосфере, липотропны, кумулятивны, блокируют ферменты дыхательной системы. Наиболее стабильны, канцерогенны бензапирен, нитрозамины, полиароматические углеводороды (ПАУ).

Комплекс мероприятий по снижению загрязнения биосферы и сохранению здоровья включает:

- технологические — создание безотходных производств;
- планировочные — зонирование территории города, агрэкосистем с учетом розы ветров; озеленение; обводнение; создание санитарно-защитных зон;
- санитарно-технические — установка пылеулавливателей типа «циклон», которые работают по принципу центробежного пылеотделения, использование электростатических фильтров (пылинки приобретают заряд в силовом поле); использование скрубберов с подачей орошаемых жидкостей;

— санитарно-гигиенические — нормирование ПДК, ПДУ, ПДС, ПДВ с учетом суммации эффектов и потенцирования.

Экспериментальным путем рассчитывают также ПДУВ — предельно допустимые уровни внесения химических веществ в почву с безопасными остаточными количествами (БОК). Такие дозы рассчитаны у нас на 13 анионов металлов, на десятки пестицидов и агрохимикатов.

Законодательно-правовые основы охраны здоровья

Нормативно-правовые основы охраны биосферы освещены в Конституции Республики Беларусь: право граждан на охрану здоровья обеспечивается мерами по оздоровлению окружающей среды (ст. 45), государство осуществляет контроль за охраной и восстановлением окружающей среды (ст. 46), охрана природной среды — долг каждого (ст. 55) [6].

В Законе Республики Беларусь «О санитарно-эпидемическом благополучии населения» в общих положениях главы I ст. 1 дается определение понятия санитарно-эпидемического благополучия населения. Это состояние здоровья населения, при котором отсутствует неблагоприятное воздействие на организм человека факторов среды его обитания. Среда обитания человека — это часть окружающей среды: атмосферный воздух, почва, вода. Фактор среды обитания человека — любой химический, физический или биологический компонент среды природного либо антропогенного происхождения, способный влиять на организм человека [7].

Государственное санитарно-эпидемическое нормирование (глава II ст. 8) устанавливает требования:

- к планировке и застройке населенных пунктов;
- к факторам среды обитания человека;
- к критериям безопасности для человека атмосферного воздуха, воды;
- допустимые уровни риска возможного ухудшения здоровья в связи с неблагоприятным воздействием на организм человека факторов среды его обитания.

Согласно Закону «О санитарно-эпидемическом благополучии населения Республики Беларусь», социально-гигиенический мониторинг (глава II ст. 12) проводят органы и учреждения, осуществляющие государственный санитарный надзор: за качеством среды обитания человека; окружающей воздушной средой; за заболеваемостью, смертностью, рождаемостью населения. Граждане Республики Беларусь обязаны заботиться о состоянии своего здоровья, детей и об их гигиеническом воспитании (глава III ст. 16).

Мониторинг окружающей среды включает наблюдения; оценку фактического состояния;

прогноз состояния; оценку прогнозируемого состояния; регулирование качества среды обитания. Основная цель мониторинга — максимально раннее предупреждение нежелательных последствий антропогенного воздействия.

Для г. Гомеля и Гомельской области разработаны основные принципы и методические подходы по осуществлению социально-гигиенического мониторинга на основе медико-экологической информационной системы (МЭИС). Ведется он централизованно, сбор информации идет в органах и учреждениях, осуществляющих санитарно-эпидемический надзор. На основе этого мониторинга обоснована своевременность перехода здравоохранения на использование в практике методов интегральной экспертизы состояния здоровья населения во взаимосвязи с внешней средой на основе современных информационных технологий — областной комплексной медико-экологической информационной системы «Гомельский регион» [4].

Заключение

Экологическая медицина и медицинская экология в отличие от гигиены нормирует или рассчитывает коэффициенты риска для канцерогенных и неканцерогенных химических агентов при токсическом их действии на уровне клеток, ДНК, хромосом. Врач любого профиля обязан знать этиологию экологически обусловленных или экологически зависимых заболеваний при комплексном ингаляционном и энтеральном их воздействии, понимать значимость контаминантов — ксенобиотиков для здоровья человека при проведении комплексов мероприятий первичной, вторичной профилактики и реабилитационных.

Предупредительный санитарный надзор предусматривает лицензирование всех видов работ, землепользования, землеустройства. Важным моментом в текущем санитарном надзоре является контроль за правильным применением пестицидов и агрохимикатов, замена их на менее токсичные препараты; возобновление лесных массивов, зеленых насаждений; соблюдение санитарно-защитных зон; грамотное ведение мелиорации. На уровне Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды — координация всех экономических и социальных вопросов с приоритетом здоровья населения.

Усиливающееся антропогенное влияние на окружающую среду привело к такому уровню взаимоотношений между человечеством и природой, который мы называем экологическим кризисом. Овладев самыми передовыми технологиями, человек оказался бессилён перед естественными процессами в природе, которые совершаются по общемировым законам сохранения веществ и энергии, их круговороте. Экологическая медицина призвана вернуть че-

ловека, его сознание на философские позиции единства и борьбы противоположностей, сформировать экологическое мышление: субъект-объект. Основа стабильности экосистемы — ее разнообразие, биоразнообразие. Природа Беларуси уже потеряла около 40 видов растений и 20 видов животных, она ранима и хрупка. Наш общий дом загрязняется, и это не может не сказаться негативно на здоровье человека.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Роль экологии в совершенствовании системы общеобразовательной и специальной подготовки: матер. Гомельской областной науч.-практ. конф. / В. Н. Бортовский [и др.]. — Гомель, 2004. — С. 227–231.
2. Аналитический материал по санитарно-гигиенической и эпидемической обстановке в Республике Беларусь в 2004–2007 гг. / Информационный бюллетень Республиканского ЦГЭиОЗ.

3. *Карташева, Н. В.* Современные гигиенические аспекты охраны и укрепления здоровья детей и подростков / Н. В. Карташева, В. Н. Бортовский // Проблемы здоровья и экологии. — 2006. — № 4 (10). — С. 113–118.

4. *Ключенович, В. И.* Основные принципы и методические подходы по осуществлению социально-гигиенического мониторинга на основе медико-экологической информационной системы. — Гомель, 1996. — С. 20.

5. *Карташева, Н. В.* Гигиенические основы профилактики метеозависимых заболеваний / Н. В. Карташева, В. Н. Бортовский // Проблемы здоровья и экологии. — 2007. — № 4 (14). — С. 117–123.

6. Конституция Республики Беларусь, статьи 45, 46, 55 Раздел 2 Личность, Общество, Государство.

7. Закон Республики Беларусь «О санитарно-эпидемическом благополучии населения» / Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. — 2006. — № 782 / 1/2006.

8. Положение о Министерстве природных ресурсов и охраны окружающей среды Республики Беларусь / Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. — 2001. — № 106-5/9342.

Поступила 23.04.2009

УДК 612.616.31:616.69

МОДЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ С ПРОБЛЕМАМИ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА

О. Н. Василькова¹, Т. М. Шаршаква¹, Т. В. Мохорт²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Необычайный интерес, проявляемый исследователями к проблеме возрастного андрогенного дефицита, связан, прежде всего, с его широкой распространенностью. Распространенность возрастного андрогенного дефицита трудно оценить из-за разнородности населения, методов определения уровня тестостерона (общего и свободного) и зачастую нехватки реактивов для определения биохимического гипогонадизма. Проблема андрогенного дефицита у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в настоящее время является очень актуальной. Диагностика и лечение возрастного гипогонадизма позволяет не только предупредить развитие такого серьезного заболевания, как сахарный диабет 2 типа, но и добиться компенсации углеводного и липидного обмена при наличии этой патологии. Это диктует необходимость организации андрологической службы, в задачи которой должны быть включены вопросы обеспечения ранней диагностики нарушений половой функции у мужчин, в том числе при возрастном андрогеном дефиците.

Ключевые слова: возрастной андрогенный дефицит, сахарный диабет 2 типа, организация помощи.

MODEL OF THE ORGANIZATION OF RENDERING OF THE TREATMENT AND PROPHYLACTIC HELP TO THE POPULATION WITH ANDROGEN DEFICIENCY

O. N. Vasilkova¹, T. M. Sharshakova¹, T. V. Mokhort²

¹Gomel State Medical University

²Belorussian State Medical University, Minsk

Androgen deficiency in the aging male has become a topic of increasing interest and debate throughout the world. The prevalence of androgen deficiency in the aging male population is difficult to estimate due to the heterogeneity of the studied populations, the differing methods of estimating testosterone levels (total, free estimates) and the lack of consistency of nominal values for defining biochemical hypoandrogenism. The problem of androgen deficiency in men with diabetes type 2 is very actually now. Investigation and treatment androgen deficiency allow not only prevent diabetes type 2, but also have a good control of diabetes. This condition of problem leads to organization of andrology services, including questions of early diagnostics of sexual dysfunction in men with androgen deficiency.

Key words: androgen deficiency, diabetes type 2, organization of help.

Введение

Необычайный интерес, проявляемый исследователями к проблеме возрастного андрогенного дефицита, связан, прежде всего, с его широкой распространенностью. Согласно опросам

социологов, в пожилом возрасте мужчины чувствуют себя хуже, чем женщины, в то же время проблемами женщин в климактерическом периоде активно занимаются гинекологи, терапевты, эндокринологи. Проблемам угасания поло-

вой функции мужчин, напротив, уделяется недостаточно внимания, и к сожалению, они в большинстве случаев не могут рассчитывать на подобную помощь. В развитых странах человек проводит в пожилом возрасте около 1/3 жизни, поэтому повышение качества жизни в этот возрастной период, продление сексуальной и творческой активности являются актуальными проблемами медицины XXI века [1, 6].

Несмотря на проводимые аналогии с менопаузой, возрастные изменения, происходящие у мужчин, существенно отличаются от таковых у женщин, когда происходит резкое снижение функциональной активности яичников со значительным снижением эстрогенемии, исчезают менструации, появляются характерные климактерические симптомы, при этом фертильный период заканчивается. Эти резкие изменения отражены в термине «климакс» (от лат. *climax* — лестница, ступень). В 1939 году Вернером был предложен по аналогии термин «мужской климакс». Однако у мужчин отсутствует столь резкое падение уровня гормонов, более того, способность к воспроизводству в ряде случаев сохраняется до глубокой старости, поэтому такой термин является некорректным. Впоследствии разными авторами было предложено множество терминов для обозначения процессов, происходящих в мужском организме с возрастом: «менопауза», «виropауза», «андропауза». В 1994 г. Австрийским обществом урологов был предложен, а впоследствии и получил широкое распространение термин «частичный андрогенодефицит пожилых мужчин» (PADAM — partial androgen deficiency in aging male). Этот термин более полно отражает происходящие изменения [2]. В последний год ведущими специалистами по вопросам возрастного андрогенного дефицита (А. Morales, E. Nieshlag) был предположен термин «поздно начавшийся гипогонадизм» (late onset hypogonadism). Данный термин подчеркивает универсальный характер изменений, связанных с дефицитом тестостерона, а также расширяет возрастные рамки данного состояния, ранее ограничивающегося пожилыми мужчинами [3].

Международным обществом по изучению пожилых мужчин (The International Society for The Study of the Aging Male — ISSAM) для определения динамических изменений половой функции у мужчин был предложен термин, наиболее полно отражающий происходящие процессы: недостаточность андрогенов у мужчин зрелого возраста, или возрастной андрогенный дефицит (ADAM — Androgen Deficiency in the Aging Male)[4].

Согласно определению ISSAM, синдром ADAM — это биохимический синдром, который возникает в зрелом возрасте и характеризуется недостаточностью андрогенов в сыво-

ротке крови, он либо сопровождается, либо не сопровождается снижением чувствительности организма к андрогенам. В итоге это может привести к значительному ухудшению качества жизни и неблагоприятно сказаться на функциях многих систем организма [5].

Доказано, что у мужчин происходит постепенное (начиная с 30–40 лет) снижение уровня половых гормонов, в первую очередь, тестостерона. Так, в ходе Масачуссетского проспективного исследования [7], которое среди прочих параметров оценивало уровень тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды, у мужчин 40–70 лет в течение 10 лет, было выяснено, что уровень общего тестостерона снижается в среднем на 1,6 % в год, свободного — на 2,8 %. При этом на 1,3 % ежегодно возрастает уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), что вносит дополнительный вклад в снижение биодоступной фракции тестостерона. Вследствие различий в способности ГСПГ связываться с мужскими и женскими половыми гормонами увеличение его циркулирующих уровней содействует выработке эстрогенов в большей степени, чем андрогенов. Кроме того, отмечается изменение амплитуды пульсов лютеинизирующего гормона гипофиза (ЛГ) в сторону снижения и урежения. Согласно указанному исследованию, относительное количество «здоровых» мужчин (без сопутствующей соматической патологии) со сниженным уровнем тестостерона возрастает от 8 % в возрасте 40–60 лет до 20 % в возрасте 61–80 лет, а после 80 лет только у 15 % мужчин сохраняется уровень тестостерона в нормальных пределах. Таким образом, у большинства мужчин с увеличением возраста нарастает вероятность развития гипогонадизма.

Актуальность проблемы

Как показывает проведенный нами анализ, в официальной статистической отчетности практически отсутствуют данные об организации помощи пациентам с возрастным андрогенным дефицитом.

Причин здесь несколько:

- низкая обращаемость за данным видом помощи;
- отсутствие специализированного врачебного приема;
- практически полное отсутствие разделов по проблемам возрастного андрогенного дефицита в образовательных программах подготовки врачей (урологов, эндокринологов, андрологов), что не нацеливает их на выявление данного состояния при осуществлении профессиональной деятельности.

Подготовка по андрологии в настоящее время проводится на недостаточно высоком уровне. Создание кафедр и курсов, в названии которых присутствует андрология как раздел

медицинской науки, не только не исправляет ситуацию, но и порождает формальную неопределенность при обучении урологов по андрологии. В своем развитии андрология должна придерживаться междисциплинарного принципа и тесно сотрудничать с такими специальностями, как эндокринология, гинекология, сексология, пластическая хирургия, дерматовенерология.

Анализ литературных данных и имеющегося опыта показывает, что определенные сведения об организации лечения и наблюдения пациентов с возрастным андрогенным дефицитом в настоящее время отсутствуют.

Алгоритм обследования мужчин с гипогонадизмом и тем более возрастным андрогенным дефицитом известен очень узкому кругу специалистов, что существенно отражается на адекватности лечения и реабилитации пациентов с указанной патологией.

Учитывая, что проблема возрастного андрогенного дефицита имеет достаточную значимость и распространенность, мы пришли к убеждению о необходимости научного обоснования специализированного приема данной категории населения.

Анализ нормативно-правовой базы, а также сложившейся практики в здравоохранении показал, что определенной системы в оказании лечебно-профилактической помощи населению с возрастным андрогенным дефицитом до настоящего времени не выработано.

Большинству пациентов с андрогенным дефицитом в силу различных обстоятельств: недостаточной материальной базы, отсутствия специализированных кабинетов, неадекватной оценки выявленных симптомов врачами и др. — не проводится комплексное обследование и не выявляются истинные причины, обуславливающие жалобы и объективные нарушения, выявленные у пациентов.

Приказом Министерства здравоохранения БССР № 210 от 25.12.89 г. на базе 40-коечного урологического отделения Минской областной клинической больницы на функциональной основе был создан Республиканский андрологический центр, оказывающий лечебно-диагностическую и профилактическую помощь, и организован прием больных андрологического профиля.

По направлениям урологов первичного медицинского наблюдения Республиканский андрологический центр оказывает лечебно-диагностическую и консультативную помощь с последующим наблюдением больным, страдающим бесплодием, импотенцией, некоторыми формами хронического простатита с нарушением эректильной и эякуляторной функций, варикозным расширением вен семенного канатика, крипторхизмом, гипоспадием, болезнью Пейрони, приапизмом, стриктурой уретры и другими заболеваниями,

нарушающими половую и репродуктивную функции. Кроме того, согласно указанному приказу в функции Республиканского андрологического центра входит организационно-методическая помощь органам и учреждениям здравоохранения республики по вопросам профилактики, диагностики и лечения андрологических заболеваний, изучение заболеваемости мужчин, страдающих андрологической патологией, разработка и внедрение в практику новых методов микрохирургической коррекции мужского бесплодия, васкулогенной импотенции, а также эндоскопических, лазерномагнитных и других способов лечения андрологических больных; повышение квалификации врачей по вопросам диагностики и лечения андрологических заболеваний; разработка методических рекомендаций по вопросам андрологии. Тем не менее по-прежнему практически не проводят необходимое обследование для выявления возрастного андрогенного дефицита врачи различных специальностей — терапевты, неврологи, не в полном объеме — эндокринологи.

Вместе с тем, данные специалисты в ходе социологического исследования указали на недостаточный уровень их подготовки в части диагностики и оказания медицинской помощи при возрастном андрогенном дефиците. В результате на первичном звене не выявляются жалобы, позволяющие заподозрить возрастной андрогенный дефицит и направить пациента для последующего гормонального тестирования и оценки необходимости и возможности проведения заместительной терапии андрогенами и ее адекватного мониторинга.

Таким образом, в Республике Беларусь отсутствует система этапного скринингового обследования пациентов и их последующего направления из территориальных организаций здравоохранения в специализированные медицинские учреждения.

Достаточно распространенным вариантом является самолечение. Пациенты при этом используют методы народной медицины, рекомендации знакомых, а также получают информацию рекламного характера из средств массовой информации. Нередко пациенты не знают, куда и к каким специалистам им следует обратиться.

Это диктует необходимость организации андрологической службы, в задачи которой должны быть включены вопросы обеспечения ранней диагностики нарушений половой функции у мужчин, в том числе при возрастном андрогенном дефиците. В идеале андролог должен быть так же доступен для мужчины, как гинеколог для женщины.

С учетом существующих алгоритмов диагностики и лечения мужчин с возрастным андрогенным дефицитом предлагается нижесле-

дующий алгоритм обследования и лечения пациентов с указанной патологией:

1 этап (первичное звено — врачи-терапевты, эндокринологи, неврологи территориальных учреждений здравоохранения) имеет задачи оценки клинической симптоматики и оценки симптоматики по опроснику ADAM (Androgen Deficiency in Aging Males questionnaire);

2 этап (специализированное обследование на уровне городского или областного эндокринологического диспансера (центра) или урологического (андрологического) центра) включает проведение лабораторного и инструментального обследования (оценка уровня общего и свободного тестостерона, уровней гонадотропинов, ГСПГ, пролактина, тиреотропного гормона и других исследований для уточнения причин гипогонадизма и дополнительное обследование для оценки возможности проведения заместительной терапии андрогенами — пальцевое ректальное исследование и (или) ректальное сонографическое исследование предстательной железы и грудных желез, оценка простатического специфического антигена, гематокрита, биохимических тестов, характеризующих функциональное состояние печени и др.);

3 этап (республиканский уровень эндокринологической и андрологической службы) — дообследование, необходимое для уточнения причин выявленной патологии и проведение необходимого лечения, включая хирургическую коррекцию.

Несмотря на предпринимаемые меры, проблемы в сфере нарушения состояния здоровья мужского населения остаются. В связи с этим, считаем, что необходимо объединить усилия областных органов управления здравоохранением для их решения, а именно:

1. Развернуть на районном, городском, областном уровнях кампанию в СМИ по пропаганде здорового образа жизни и информированию населения о проблеме возрастного андрогенного дефицита.

2. Привлекать врачей-урологов и эндокринологов к диспансерным осмотрам населения мужского пола с обязательной минимальной

оценкой состояния андрогенного статуса (с учетом специального опросника).

3. Организовать систему охраны мужского здоровья, в том числе дополнительную подготовку врачей-урологов и эндокринологов по проблемам андрологии и репродуктивного мужского здоровья.

4. Активнее использовать возможности консультирования мужского населения на базе региональных медико-генетических центров.

5. Создать дополнительные специализированные андрологические амбулаторные приемы с целью повышения доступности данного вида медицинской услуги.

6. Разработать программу скрининга групп риска среди мужского населения (оценка симптоматики с помощью опросников, определение ПСА (простат-специфический антиген), уровня тестостерона у мужчин).

Выводы

Таким образом, разработанная модель может быть рекомендована для использования в практическом здравоохранении как способ совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с возрастным андрогенным дефицитом, что, в конечном итоге, будет способствовать улучшению репродуктивного здоровья населения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: вопросы терминологии и современные подходы к выбору метода заместительной гормональной терапии / С. Ю. Калинин [и др.] // Урология. — 2006. — № 6. — С. 6–9.
2. Jockenhovel, F. Testosterone therapy: When, how, why? / F. Jockenhovel / The Aging Male. — 2004. — Vol. 7. — P. 319–324.
3. A. Morales. Andropause or symptomatic late-onset hypogonadism / A. Morales. / The Aging Male. — 2004. — Vol. 7. — P. 297–303.
4. Christopher B. Cutter. Transdermal Testosterone Mimics the Rhythm of Natural Testosterone / Christopher B. Cutter / Drug Ther Perspect. — 1999. — Vol. 13 (2). — P. 1–4.
5. Dittgen, M. New dosage form for pulsatile delivery of melatonin: development and testing in animal and human subjects / M. Dittgen, H. Hoffmann / Aging Male. — 1998. — № 1. — P. 1–8.
6. Ebert, T. Clinical experience testosterone therapy, prostate safety / T. Ebert / The Aging Male. — 2004. — Vol. 7. — P. 304–311.
7. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study / H. A. Feldman [et al.] / J. Urol. — 1994. — Vol. 151. — P. 54–61.

Поступила 23.04.2009

УДК 616.12+616.83:[616.441-008.64:616-007.119 ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМ ПРИ ГИПОТИРОЗЕ В АСПЕКТЕ СТАРЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А. А. Укла

Гомельский государственный медицинский университет

В процессе старения организма происходят гормонально-метаболические изменения, среди которых важную роль играют тироидные дисфункции. Гипотироз плохо распознается у лиц пожилого возраста, так как имеет множество клинических «масок». Но недиагностированный гипотироз вызывает дегенеративные изменения в сердечнососудистой системе и центральной нервной системе, способствуя преждевременному старению организма и социальной дезадаптации человека. Поэтому ранняя диагностика и адекватная коррекция гипотироза у лиц пожилого возраста позволит продлить им активную жизнь.

Ключевые слова: манифестный гипотироз, субклинический гипотироз, сердечнососудистая система, центральная нервная система, старение, пожилой возраст, тироидные гормоны.

CARDIOVASCULAR AND CENTRAL NEURAL SYSTEM'S DISORDERS AT HYPOTHYROIDISM IN THE ELDERLY

A. A. Ukla

Gomel State Medical University

There are the hormonal and metabolic disorders during the elderly of organism. The most important of them are the thyroid dysfunctions. Hypothyroidism is difficult to diagnose in old age, because it has many clinical «masks». But undiagnosed hypothyroidism leads to degenerative changes in cardiovascular system and central neural system, exceeding early elderly and human social disadaptation. That's why preliminary diagnostic and adequate correction of hypothyroidism can prolong active life in elderly.

Key words: manifest hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, cardiovascular system, central neural system, elderly, old age, thyroid hormones.

Введение

Высокая социальная значимость заболеваний, характерных для пожилого возраста, обуславливает повышенное внимание к проблемам возрастной патологии. По данным ООН средняя продолжительность жизни в развитых странах неуклонно растет, в прошлом веке она увеличилась с 49 до 79 лет, и как прогнозируется к 2010 году, составит 85 лет [1]. Проблема старения общества диктует необходимость продления активной жизни человека, что позволит снизить ежегодно возрастающие затраты на содержание и лечение нетрудоспособных пожилых людей. При этом речь идет не столько о продлении жизни в целом, сколько о повышении ее качества.

Группу главных заболеваний у лиц пожилого возраста составляют: артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, возрастная психическая депрессия, абдоминальное ожирение, патологический климакс, сахарный диабет типа 2 и новообразования. Увеличение средней продолжительности активной жизни можно достигнуть, если воздействовать не отдельно на каждую болезнь этой группы, а на все перечисленные заболевания одновременно, как на группу, так как причиной, определяющей закономерность возникновения этих болезней, является нарушение механизмов нормального развития организма.

В генезе гормонально-метаболических изменений, происходящих в организме в процессе старения, одной из важных осей энергетического гомеостаза является тиреоидный статус. Тиреоидные гормоны участвуют в регуляции деятельности всех органов и систем организма. Причем эта взаимосвязь коррелирует со степенью тяжести дисфункции щитовидной железы (ЩЖ), возрастом больных и сопутствующими или ассоциированными с возрастом заболеваниями. Важность тиреоидного статуса в жизнеобеспечении организма прежде всего связана с функцией головного мозга и сердечнососудистой системы (ССС).

Исследование изменений со стороны ССС и центральной нервной системы (ЦНС) при заболеваниях щитовидной железы имеет важное

значение в профилактике преждевременной смерти от инфаркта, инсульта, острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Физиологическое действие тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему и головной мозг

Тиреоидные гормоны (тироксин-Т4 и трийодтиронин-Т3) оказывают непосредственное влияние на миокард, вызывая положительный хронотропный и инотропный эффекты, за счет увеличения экспрессии и аффинности β -адренорецепторов и биосинтеза высокоактивных в энергетическом отношении тяжелых α -цепей миозина, повышают объем циркулирующей крови (ОЦК), повышают систолическое и пульсовое давление. В мембране миокардиоцитов Т3 и Т4 усиливают поглощение аминокислот, глюкозы, калия и выведение натрия, кальция и фосфора, оказывают ускорение генерации биопотенциалов и реполяризации.

В целом в организме тиреоидные гормоны стимулируют липолиз, окисление жирных кислот, индукцию рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), стимулируют транскрипцию и экспрессию β -адренорецепторов. Тиротропный гормон гипофиза (ТТГ) усиливает экспрессию $\alpha 1$ -рецепторов на самих тироцитах.

Некоторые эффекты тиреоидных гормонов, такие как ускорение захвата аминокислот, активация калий-натриевой АТФ-азы, детерминированы поверхностной рецепцией гормонов, часть зависит от внутримитохондриального действия, но в большинстве определяется влиянием на специфические ядерные рецепторы, гомологи онкобелка c-erbA, воспринимающие только Т3. Имеются два типа тиреоидных внутриклеточных рецепторов: TR α -рецепторы, кодируемые 17-й хромосомой и преобладающие в мозге, и TR β -рецепторы, закодированные в 3-й хромосоме и преобладающие в печени и почках. Сердце содержит оба типа TR-рецепторов [2, 3]

Тиреоидные гормоны оказывают непосредственное влияние на функции ЦНС: участвуют в развитии клеток головного мозга, синтезе короткоживущих РНК и белков, активи-

вируют биосинтез дифференцировочных протеинов в ЦНС и стимулируют обучаемость, память, обеспечивают подвижность нервных процессов, контролируют эмоции [3, 4, 5].

Определение гипотироза

Гипотироз впервые описал В. Галл в 1873 году. Гипотироз — это синдром относительного или абсолютного дефицита тироидных гормонов с выпадением их действия в тканях-мишенях. Главными причинами гипотироза у пожилых людей в настоящее время являются: аутоиммунная деструкция ЩЖ при аутоиммунном тироидите и послеоперационный гипотироз в результате хирургического или лучевого (радиойодтерапия) частичного или полного удаления ткани ЩЖ. [6].

Манифестный первичный гипотироз — это недостаточность функции ЩЖ, при которой уровень ТТГ в сыворотке крови превышает 10 мМЕ/мл на фоне снижения концентрации свободного тироксина (FT4) с наличием характерных симптомов гипотироза. Критерием субклинического первичного гипотироза является повышение уровня ТТГ в сочетании с нормальным уровнем FT4. При вторичном (гипоталамо-гипофизарном) гипотирозе наблюдается снижение концентрации и ТТГ, и FT4.

Эпидемиология гипотироза

Оценка распространенности гипотироза по данным различных современных исследований неоднозначна в различных регионах. Манифестный гипотироз в популяции составляет 0,2–2,0 %, субклинический гипотироз — 7–10 % среди женщин и 2–3 % — среди мужчин. Распространенность гипотироза прогрессивно увеличивается с возрастом и составляет 10–15 % лиц пожилого и старческого возраста по сравнению с 4 % у людей в общей популяции [7].

По данным различных исследований среди пациентов среднего и пожилого возраста гипотироз составляет 2,5 %, по данным Роттердамского исследования субклинический гипотироз в исследовании составил 10,8 % и около 1 % лиц исследуемой популяции имели ранее не выявленный явный гипотироз. По данным Колорадского исследования субклинический гипотироз был выявлен у 9,5 % всех обследованных, при этом в зависимости от возраста распространенность гипотироза варьировала от 4 до 21 % у женщин и от 3 до 16 % у мужчин [7].

Ряд контролируемых исследований последних лет показал, что субклинический гипотироз ассоциируется с атеросклерозом аорты [8]. Так, австралийское 20-летнее контролируемое исследование показало, что гипотироз является фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) и сильным индикатором риска атеросклероза и инфаркта миокарда у пожилых женщин, а также связан с развитием ХСН [9].

Тем не менее Gussekloo J. et al (2004 г.) на основании результатов проспективного исследования пришли к выводу о том, что гипотироз ассоциирован с меньшим уровнем смертности и не сопровождается снижением качества жизни среди пациентов 85–89 лет [5]. Аналогичным образом в исследовании Van den Beld A. W., et al (2005 г.), в котором изучалась смертность среди 103 человек в возрасте 73–94 лет, выяснилось, что более высокие уровни FT4 и реверсивного Т3 были ассоциированы с худшими показателями толерантности к физической активности у лиц в возрасте 73–94 лет, тогда как более низкий уровень FT4 — с лучшей 4-летней выживаемостью [3]. Однако результаты контролируемых исследований в полной мере нельзя перенести на клиническую практику и экстраполировать на пациентов с сочетанной патологией, доля которых в возрасте старше 55 лет превышает 60% [1].

Особенности гипотироза в пожилом возрасте

Гипотироз в пожилом возрасте отличают весьма неспецифические клинические проявления на фоне наличия атеросклероза, АГ, сопутствующих заболеваний. Только у 25–50 % больных можно выявить умеренно выраженные отдельные симптомы гипотироза: сонливость, одутловатость лица, зябкость, брадикардию, запоры [10]. Обычно четкие симптомы гипотироза отсутствуют или обнаруживаются ретроспективно, после лабораторного выявления субклинического или манифестного гипотироза. Общеизвестны так называемые «маски» гипотироза: терапевтические, гематологические, неврологические, психиатрические [6, 9].

Кардиоваскулярные изменения при гипотирозе

«Микседематозное сердце» — термин, который впервые предложил Н. Zondek в 1918 году для определения изменений в миокарде у больных гипотирозом. Характер и степень изменений в миокарде зависят от возраста больных, длительности и тяжести гипотироза, сопутствующих и перенесенных заболеваний. Клинически отмечают одышка при физической нагрузке, малый медленный пульс, перебои в работе сердца и боли колющего или неопределенного характера. Симптомы гипотироза у пожилых больных очень похожи на симптомы ХСН и ИБС [8, 11].

При гипотирозе обменные процессы в миокарде снижены, уменьшен транспорт и потребление кислорода, что приводит к ослаблению деятельности сердца и развитию дистрофии миокардиоцитов.

По данным Колорадского исследования, какие-либо симптомы гипотироза отсутствовали более, чем у 25 % лиц с явным гипотирозом

и у 35 % — с субклиническим. С другой стороны, по данным этого же исследования, четыре и более симптома гипотироза обнаруживались более, чем у 15 % обследованных с эутирозом [7]. Последний факт имеет большое клиническое значение, поскольку если до 15 % лиц с эутирозом могут иметь симптомы, характерные для гипотироза, это может объяснить то, что симптомы «гипотироза» сохраняются у многих пациентов, которые получают заместительную терапию левотироксином, несмотря на стойкую нормализацию уровня ТТГ.

Гемодинамически при гипотирозе скорость кровотока, в том числе коронарного, снижена, снижены сердечный выброс, ударный объем сердца, и частота сердечных сокращений (ЧСС), а общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) повышено. Объем циркулирующей крови снижен за счет увеличения интерстициальной жидкости в результате связывания воды и натрия мукоидом. Дистолическое артериальное давление (АД) нормальное за счет увеличения ОПСС при значительном уменьшении массы циркулирующей крови, а венозное давление увеличено даже при отсутствии ХСН.

У 30 % больных из-за повышенной проницаемости капилляров возникают плевральный и перикардиальный выпот, но тампонада сердца бывает очень редко. Границы относительной сердечной тупости расширены, верхушечный толчок и тоны сердца ослаблены, может быть акцент II тона над аортой, брадикардия и пульс малого наполнения.

До проведения когортных исследований считалось, что АГ выявлялась у 7–8 % больных, а по данным доказательной медицины, АГ выявляется у 75 % больных гипотирозом и служит самостоятельной детерминантой развития истинной гипертрофии левого желудочка. Ремоделирование миокарда левого желудочка протекает преимущественно по типу эксцентрической недилатационной гипертрофии, что ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности по сравнению с больными без гипертрофии, сопоставимыми по уровню АД [2, 3, 7, 8, 12].

По данным инструментальных исследований характерны: низковольтная ЭКГ, отрицательный зубец Т, удлинение интервала PR и QT, расширение QRS, брадикардия. У пожилых пациентов могут наблюдаться мерцание/трепетание предсердий, синдром слабости синусового узла, политопная экстрасистолия, систолическая дисфункция левого желудочка при физической нагрузке и диастолическая — в покое, пролапс митрального клапана вследствие дистрофии папиллярных мышц, а также гидроперикард — при рентгенологическом и эхокардиографическом исследованиях. На рентгенограмме вид-

ны расширенная, иногда округлая, тень сердца, кардиомегалия, плевральный выпот, при наличии сердечной недостаточности — застой в легких [13].

При лабораторном исследовании липидов сыворотки крови общепринятым фактом считается повышение содержания общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ЛПНП при нормальном или сниженном содержании липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Атерогенная дислипидемия является существенным фактором, усугубляющим сердечно-сосудистый риск при гипотирозе, роль которой особенно усугубляется на фоне повышенного АД [6, 12].

По данным аутопсии сердце больных значительно увеличено в массе и в размере, камеры сердца расширены, миокард бледный, дряблый, гистологически в нем обнаруживаются интерстициальный фиброз, атрофия миофибрилл, исчезновение их поперечной исчерченности, может присутствовать вакуолизация и базофильная дегенерация миофибрилл, очаги несколько зернистой или аморфной базофильной массы в волокнах миокарда, частично замещающей саркоплазму. Как следствие этого развивается дегенерация миокарда с последующим фиброзом миокардиоцитов. Увеличено количество интерстициальной жидкости, которая приводит к отеку миокарда; часто наблюдается перикардиальный выпот [6, 11, 14].

Клиническая характеристика состояния ЦНС при гипотирозе

Головной мозг чрезвычайно чувствителен к дефициту тироидных гормонов. У пожилых больных чаще всего страдает эмоциональная сфера, что проявляется подавленным настроением и депрессией. Также снижаются познавательные функции, ухудшаются память и внимание, снижается интеллект, что коррелирует с возрастом и церебральным атеросклерозом [5, 11, 14, 15]. Эти изменения характеризуются как гипотироидная энцефалопатия.

Распространенность депрессии при субклиническом гипотирозе, по данным разных авторов, колеблется от 38 до 56 %, тогда как в общей популяции — от 6 до 20 % [5]. Среди больных с депрессией частота субклинического гипотироза выше, чем в общей популяции. При гипотирозе имеет место нарушение обмена и продукции ряда медиаторов, а развитие депрессии при субклиническом и манифестном гипотирозе связывают со снижением активности в ЦНС 5-гидрокситриптамина [6]. В литературе можно встретить описания тяжелых психических изменений и так называемого микседематозного делирия, в результате которых пациенты ошибочно госпитализировались в психиатрические клиники [6].

АГ и обусловленное гипотирозом резкое угнетение энергетических и анаболических про-

цессов в веществе мозга у пожилых пациентов способствует формированию органического поражения головного мозга. Важное место в формировании церебральной патологии при гипотирозе играет дислипидемия. Повышение содержания в сыворотке крови ХС и ТГ относится к числу факторов, которые, изменяя функциональное состояние эндотелия сосудов, способствуют процессу инфильтрации интимы липидами и приводят к развитию церебрального атеросклероза.

При гипотироидной энцефалопатии отмечаются: замедление мышления и речи, заторможенность, сонливость, дизартрия, обусловленная снижением подвижности губ и отеком языка, а также отеком голосовых связок, что приводит к снижению тембра голоса и охриплости. Характерна эмоциональная бедность, головные боли в связи с наличием внутричерепной гипертензии, парестезии, туннельный синдром, снижение слуха вследствие отека слизистой среднего уха в сочетании с кохлеарным невритом, когнитивные нарушения (снижение памяти, нарушение внимания, снижение счета). Отмечается неуверенность походки, слабость, замедление сухожильных рефлексов, диссомния (сонливость днем и бессонница ночью) [6]. Больные жалуются на частые головокружения, а при обследовании выявляются симптомы мозжечковой атаксии.

При тяжелом гипотирозе возможна псевдодеменция с угнетением когнитивных функций, нарушением социальной адаптации, даже навыков самообслуживания. От истинной деменции она отличается обратимостью при правильно назначенном лечении [10, 13].

На электроэнцефалограмме (ЭЭГ): низкоамплитудные тета- и дельта волны, преобладание медленно-волнового сна над быстро-волновым. По данным реоэнцефалографии (РЭГ) и ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) часто выявляется хроническая ишемическая недостаточность головного мозга и церебральный атеросклероз. Изучение хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК) при гипотирозе выявляет преимущественные нарушения в вертебробазилярном бассейне и влияние вертеброгенной патологии [15].

Заключение

Все вышеизложенное привлекает внимание к проблеме гипотироза у лиц пожилого возраста. Дефицит тироидных гормонов в целом приводит к дегенеративным изменениям во всех органах и системах организма человека, особенно в ССС и ЦНС.

Таким образом, гипотироз способствует преждевременному старению и уменьшает период активной жизни у лиц старшего и пожилого возраста, снижая качество жизни и социальную адаптацию человека. Поэтому повы-

шенное внимание к этой проблеме, ранняя диагностика гипотироза и правильная коррекция внесут вклад в снижение инвалидности и продление активной жизнедеятельности лиц старшего и пожилого возраста.

В процессе старения организма происходят гормонально-метаболические изменения, среди которых важную роль играют тироидные дисфункции. Гипотироз плохо распознается у лиц пожилого возраста, т. к. имеет множество клинических «масок». Но недиагностированный гипотироз вызывает дегенеративные изменения в ССС и центральной нервной системе, способствуя преждевременному старению организма и социальной дезадаптации человека. Поэтому диагностика и коррекция гипотироза у лиц пожилого возраста позволит продлить активную жизнь.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ломоть, Л. Н. Медико-демографические процессы как основа устойчивого развития общества: Беларусь на рубеже веков / Л. Н. Ломоть // Мед. новости. — 2003. — № 4. — С. 27–37.
2. Зайчик, А. Ш. Основы патохимии / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2000.
3. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men / Van den Beld [et al.] // J. Clin Endocrinol Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 6403–6409.
4. Кандрор, В. И. Молекулярно-генетические аспекты тироидной патологии / В. И. Кандрор // Пробл. эндокр. — 2001. — № 35. — С. 3–7.
5. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age / J. Gussekloo [et al.] // JAMA. — 2004. — Vol. 292. — P. 2591–2599.
6. Фадеев, В. В. Гипотироз: руководство для врачей / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко. — М., 2002. — 216 с.
7. The Colorado thyroid disease prevalence study / G. J. Canaris [et al.] // Arch Intern Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 526–534.
8. Subclinical Thyroid Dysfunction as a Risk Factor for Cardiovascular Disease / P. John [et al.] // Arch Intern Med. Nov. — 2005. — Vol. 28, № 165. — P. 2467–2472.
9. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly woman: the Rotterdam study / A. E. Hak [et al.] // Ann Internal Med. — 2000. — Vol. 132. — P. 270–278.
10. Diez, J. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure / J. Diez, P. Iglesias // J Clin Endocrinol Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 4890–4897.
11. Zonszein, J. Endocrine disease and the cardiovascular system. In: The heart, Alexander R.W., Schlant R.C., Fuster V. — 9th ed. / J. Zonszein, E. H. Sonnenblick // McGraw Hill. — 1998. — P. 2117–2142.
12. Fletcher, A. K. Hypertension and hypothyroidism / A. K. Fletcher, A. P. Weetman // J. Hum Hypertens. — 1998. — № 12. — P. 79–82.
13. Пинкоро, А. Э. Международный опыт изучения заболеваний ЩЖ (по материалам журнала «Thyroid International» [Перевод, комментарии и редакция д.м.н. В. В. Фадеева / А. Э. Пинкоро, М. Мариньо, Э. Фиорэ. — М.: РКИ Соверо пресс, 2004. — С. 54–67.
14. Ulla Feldt-Rasmussen Treatment of Hypothyroidism in Elderly Patients and in Patients with Cardiac Disease Thyroid Jul. — 2007. — Vol. 17, № 7. — P. 619–624.
15. Калинин, А. П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях / А. П. Калинин, С. В. Котов. — М., 2001.

УДК 614.88(476.2)

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАБОТЫ СЛУЖБЫ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ОБСЛУЖИВАНИЮ НАСЕЛЕНИЯ Г. ГОМЕЛЯ И ГОМЕЛЬСКОГО РАЙОНА, ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬН. В. Василевич¹, Э. Н. Платошкин¹, Д. В. Попков²¹Гомельский государственный медицинский университет²Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

В статье представлен сравнительный анализ показателей работы службы скорой медицинской помощи г. Гомеля — как первичного звена по оказанию медицинской помощи населению, за 7 лет ее функционирования. Проанализированы факторы, влияющие на ее эффективность.

Ключевые слова: скорая и неотложная медицинская помощь, население, показатели работы, анализ, эффективность.

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF INDICATORS OF FIRST MEDICAL AID SERVICE ON RENDERING FIRST AID TO GOMEL AND THE GOMEL AREA POPULATION, THE FACTORS AFFECTING ITS EFFICIENCYN. V. Vasilevich¹, E. N. Platoshkin¹, D. V. Popkov²¹Gomel State Medical University²Gomel Clinical Emergency Hospital

The comparative analysis of indicators of first aid service of Gomel — as primary level of rendering medical aid for 7 years of its functioning is presented in this article. The factors affecting its efficiency are analyzed.

Key words: first aid, emergency aid, the population, work indicators, the analysis, efficiency.

Введение

Служба скорой медицинской помощи (СМП) является важным звеном системы здравоохранения Республики Беларусь (РБ). Основная ее задача состоит в оказании скорой и неотложной медицинской помощи взрослому и детскому населению РБ при угрожающих жизни состояниях [1]. В отдельных случаях диагностика на догоспитальном этапе должна занимать секунды или единичные минуты [4]. От выбора правильной тактики, проведения адекватной терапии на догоспитальном этапе часто зависит жизнь больного [5].

Гомельская служба СМП является структурным подразделением Гомельской городской клинической больницы скорой медицинской помощи. Она представлена 47 круглосуточными бригадами СМП, из которых — 15 фельдшерских и 10 специализированных: 1 реанимационная; 4 кардиологические; 1 травматологическая; 1 психиатрическая и 3 бригады интенсивной терапии. Обслуживаемое население составляют жители города Гомеля, Гомельского района, а также части населенных пунктов Лоевского района, расположенных по правую сторону реки Днепр.

Согласно приказу МЗ РБ № 164 от 31 августа 1992 г., служба СМП обслуживает вызовы по скорой и неотложной медицинской помощи. К вызовам по скорой медицинской помощи относятся вызовы к больным с угрожающими жизни состояниями, требующими оказания экстренной

медицинской помощи (травмы, отравления, комы, тяжелые внезапные заболевания и др.). Выезд бригады СМП на такой вызов должен быть обеспечен в течение 4 минут, доставка бригады на место происшествия — в течение 15 минут для городского населения и 30 минут для жителей сельской местности. К вызовам по неотложной медицинской помощи относятся вызовы к больным, состояния которых не являются угрожающим для их жизни и здоровья. Выезд бригады СМП на такой вызов должен быть обеспечен в течение одного часа.

Служба СМП является первичным звеном в сложной системе оказания всех видов медицинской помощи населению РБ.

От организации, слаженной работы и квалификации бригад скорой медицинской помощи часто непосредственно зависят и жизнь пациентов, и дальнейший прогноз их заболеваний.

Цель исследования: провести сравнительную оценку показателей работы службы СМП по обслуживанию населения г. Гомеля и Гомельского района, выделить факторы, влияющие на ее эффективность.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили: архивная отчетная документация работы службы СМП г. Гомеля за 2002–2008 гг.; карты вызова скорой медицинской помощи. Для обработки полученных результатов использованы методы

статистического анализа. Математическая обработка результатов включала вычисление среднего арифметического значения M ; вычисление средней ошибки среднего арифметического значения — m . Достоверность изменений определялась путем расчета t -критерия Стьюдента и различия считались достоверными при $p \leq 0,05$, что соответствует вероятности различия 95 %.

Результаты и обсуждение

Одним из важнейших показателей работы службы СМП является количество обращений граждан за медицинской помощью и количество выполненных вызовов бригадами СМП.

В начале 2000-х годов число больных, ежегодно пользовавшихся услугами службы СМП, достигло нереально высокой величины — более 4 млн. человек, а число вызовов на тысячу населения в 2001 г. составило 402,3. Служба СМП стала превращаться в одну из самых высокозатратных отраслей здравоохранения [6].

В 2003 г. были введены среднереспубликанские нормативы объемов оказания медицинской помощи гражданам РБ за счет средств бюджета, в том числе и показатель количества вызовов СМП на 1000 населения.

В таблице 1 представлены данные по обращаемости населения за медицинской помощью в службу СМП г. Гомеля и количество выполненных вызовов бригадами СМП. Динамика изменений показателя количества вызовов на 1000 населения за 7 лет наглядно изображена на рисунке 1.

Как видно из приведенных в таблице 1 и представленных на рисунке 1 данных, несмотря на статистически достоверное ($p \leq 0,01$) снижение количества выполненных вызовов в расчете на 1000 населения в 2008 г. по отношению к 2002 г., этот показатель на протяжении всех предшествующих лет оставался высоким и превышал прогнозируемые МЗ РБ цифры.

Таблица 1 — Количество обращений граждан и выполненных вызовов службой СМП г. Гомеля с 2002 по 2008 гг.

Год	Количество обслуживаемого населения	Количество обращений	Количество выполненных вызовов	Количество вызовов на 1000 населения	Рекомендуемое МЗ РБ количество вызовов на 1000 населения
2002	585000	207923	204828	350	—
2003	564400	188687	177859	315	330
2004	564000	173710	168599	299	300
2005	564000	167859	159243	282	280
2006	563960	198656	189044	335	260
2007	563900	187720	184919	328	260
2008	564600	181252	172693	306	280

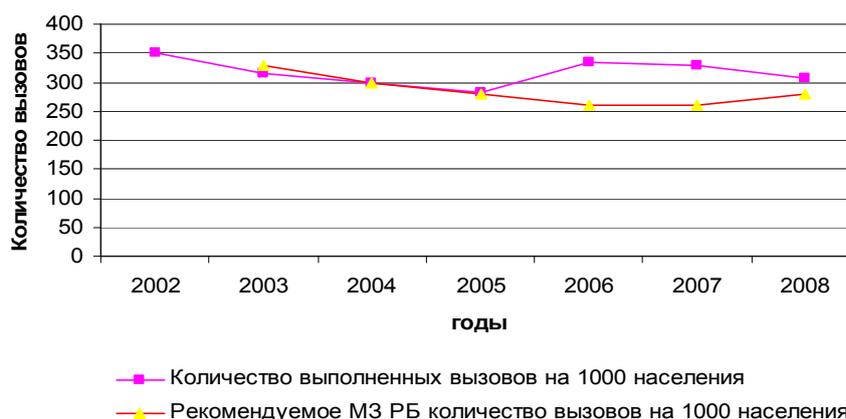


Рисунок 1 — Количество выполненных вызовов службой СМП и рекомендуемых МЗ РБ в расчете на 1000 населения за 7 лет наблюдения

Все это указывает на высокую доступность СМП для обслуживаемого населения и в то же время свидетельствует о недостаточной организации работы амбулаторно-поликлинического звена.

В таблице 2 представлены данные об эффективности выполненных вызовов бригадами СМП г. Гомеля за изучаемый период времени.

Таблица 2 — Отдельные показатели эффективности выполненных вызовов службой СМП по годам исследования

Год	Безрезультатные вызовы (%)	Диагностические ошибки (%)	Повторные вызовы (%)	% доставленных в приемное отделение больницы	% госпитализированных от числа доставленных
2002	4	7,8	0,5	26,5	89,6
2003	5,5	6,9	0,8	26,5	88,2
2004	2,8	6,9	0,7	26,0	90,2
2005	3,3	4,2	0,8	25,9	94,0
2006	1,8	4,1	0,8	27,1	90,8
2007	0,8	4,5	1,3	30,4	90,2
2008	0,6	4,1	1,4	34,8	91,8

Как видно из представленных в таблице данных, отмечается снижение процента безрезультатных вызовов с 4 % в 2002 г. до 0,6 % в 2008 г. ($p \leq 0,01$), а также снижение процента диагностических ошибок с 7,8 % в 2002 г. до 4,1 % в 2008 г. ($p \leq 0,01$). Однако при этом имеет место рост повторных вызовов с 0,5 % в 2002 г. до 1,4 % в 2008 г. ($p \leq 0,01$). Необходимо отметить и рост количества больных, доставленных в приемные отделения больниц, с 26,5 % в 2002 г. до 34,8 % в 2008 г. ($p \leq 0,01$). Этот показатель стал прогрессивно увеличиваться с 2006 г., при этом процент госпитализаций от числа доставленных существенно не изменялся на протяжении всех 7 лет.

Важным показателем в работе службы скорой медицинской помощи является ее опе-

ративность, и в первую очередь, своевременность выезда бригады СМП со станции скорой помощи: до 4 минут по скорой медицинской помощи и до 1 часа на вызов по неотложной медицинской помощи. Соответствующие данные представлены в таблице 3.

Таким образом, необходимо отметить значительный рост количества своевременных выездов бригад СМП по экстренным показаниям с 80,1 % в 2002 г. до 96,6 % в 2008 г. ($p \leq 0,01$), что свидетельствует о качественном росте оперативности службы СМП г. Гомеля.

Несомненный интерес представляет и структура обслуженных вызовов службой СМП г. Гомеля. Соответствующие данные представлены в таблице 4.

Таблица 3 — Оперативность работы скорой медицинской помощи по годам исследования (своевременность выезда бригад с места нахождения)

	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.
Вызов по скорой медицинской помощи	80,1%	82,1%	88,0%	93,1%	91,9%	92,6%	96,6%
Вызов по неотложной медицинской помощи	97,4%	97,5%	97,8%	98,2%	97,4%	96,3%	97,8%

Таблица 4 — Структура обслуженных вызовов за 7 лет наблюдения

Год	Травмы и несчастные случаи		Острые внезапные заболевания		Роды и патология беременности		Перевозки		Неотложная медицинская помощь	
	абсол. кол-во	%	абсол. кол-во	%	абсол. кол-во	%	абсол. кол-во	%	абсол. кол-во	%
2002	19843	9,7	63213	30,9	2525	1,2	22238	10,8	97009	47,4
2003	17691	9,9	58405	33,0	1180	0,7	22958	12,9	77625	43,5
2004	15926	9,5	42345	25,0	18	—	22869	13,6	87441	51,9
2005	15064	9,5	35389	22,2	17	—	19987	12,6	88786	55,7
2006	17175	8,7	39987	20,4	16	—	25641	13,0	113608	58,9
2007	14986	8,2	39287	21,4	24	—	20481	11,2	108452	59,2
2008	15708	9,1	40939	23,7	13	—	14753	8,5	101280	58,7

Анализируя полученные данные, необходимо отметить некоторое снижение выездов СМП по поводу травм и несчастных случаев с 9,7 % в 2002 г. до 9,1 % в 2008 г., а также уменьшение количества вызовов по поводу острых внезапных заболеваний с 30,9 % в 2002 г. до 23,7 % в 2008 г. ($p \leq 0,01$). Это могло бы свиде-

тельствовать в пользу улучшения работы поликлинического звена здравоохранения, если бы нестораживающий рост количества выездов бригад СМП для оказания неотложной медицинской помощи с 47,4 % в 2002 г. до 58,7 % в 2008 г. ($p \leq 0,01$), а также высокий процент выездов бригад СМП для осуществления перевозок больных.

Диаграмма, представленная на рисунке 2, наглядно показывает процентное соотношение между обслуживаемыми вызовами по скорой и

неотложной медицинской помощи, осуществленными перевозками в структуре оказания медицинской помощи службой СМП.

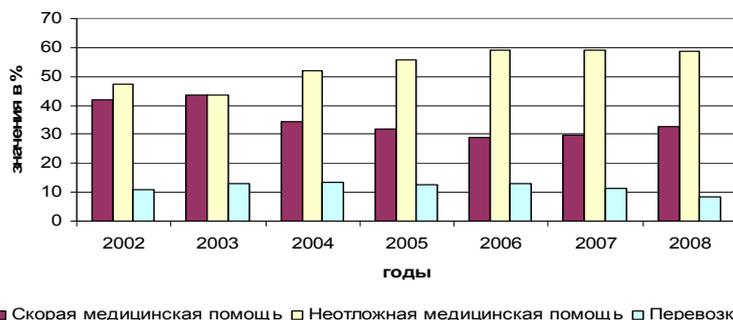


Рисунок 2 — Структура оказанной медицинской помощи службой СМП

Таким образом, служба скорой медицинской помощи г. Гомеля за прошедшие 7 лет в $65,4 \pm 2,2\%$ выполняла не свойственные ей функции по оказанию экстренной медицинской помощи, в частности, подменяла амбулаторно-поликлиническую службу, оказывая неотложную помощь на дому, и занималась перевозками пациентов. Естественно, что в

этом случае представляет интерес структура лиц, обслуженных бригадами СМП. Соответствующие данные представлены в таблице 5.

Диаграмма удельного веса обслуживаемого населения линейными, специализированными и фельдшерскими бригадами представлена на рисунке 3.

Таблица 5 — Удельный вес лиц, обслуженных различными бригадами СМП

Бригады СМП	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.
Линейные (%)	43,3	29,8	32,5	24,4	25,3	23,1	29,6
Специализированные (%)	10,0	11,0	14,5	20,4	17,3	18,3	18,6
Фельдшерские (%)	46,7	59,2	53,0	55,1	57,4	58,6	51,8

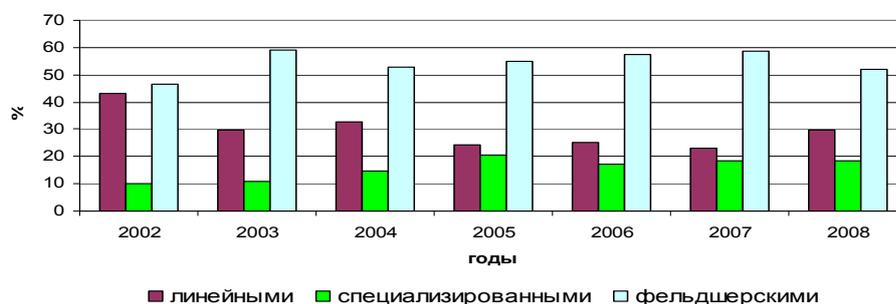


Рисунок 3 — Диаграмма удельного веса обслуживаемого населения линейными, специализированными и фельдшерскими бригадами

Приведенная выше диаграмма показывает постоянно высокий процент обслуживания населения фельдшерскими бригадами на протяжении всех указанных лет ($54,5\% \pm 1,7$). При этом отмечается статистически достоверный рост оказания скорой медицинской помощи специализированными бригадами СМП с 10 % в 2002 г. до 18,6 % в 2008 г. ($p \leq 0,01$), что наглядно свидетельствует об улучшении качества оказания СМП населению г. Гомеля. Естественно, что большой процент больных, обслуживаемых фельдшерскими бригадами, опять же

связан с оказанием неотложной (не экстренной) медицинской помощи и перевозками, что должно являться прерогативой амбулаторно-поликлинической службы.

В контингент обслуживания СМП г. Гомеля входят жители Гомельского района и небольшая часть сельского населения Лоевского района (около 1100 чел.), проживающего по правую сторону реки Днепр. Такие отдаленные от г. Гомеля населенные пункты усложняют работу СМП. Соотношение обслуженных вызовов СМП в г. Гомеле и сельской местности представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Структура вызовов СМП в зависимости от района обслуживания

Показатели	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.
Городское население, абсолютное количество	184553	157611	153001	143826	167212	161161	148635
% вызовов	90,1	88,6	90,8	90,3	88,5	87,2	86,1
Сельское население, абсолютное количество	20275	20248	15598	15417	21832	23758	24058
% вызовов	9,9	11,4	9,2	9,7	11,5	12,8	13,9

По приведенным в таблице данным отчетливо прослеживается статистически достоверный рост вызовов бригады службы СМП г. Гомеля к «закрепленному» за ней сельскому населению — с 9,9 % в 2002 г. до 13,9 % в 2008 г. ($p \leq 0,01$). С учетом отдаленности многих населенных пунктов от города это значительно усложняет работу службы СМП, и в первую очередь, снижает ее оперативность, затрудняет обслуживание сельского населения специализированными бригадами СМП.

Заключение

Объем медицинской помощи, оказываемый службой СМП г. Гомеля по экстренным показаниям (обслуженные вызовы по скорой медицинской помощи), за последние 4 года составляет менее 1/3 всего объема. Подавляющее количество вызовов связано с оказанием неотложной (не экстренной) медицинской помощи, перевозками, обезболиванием онкобольных. Все это «загружает» службу СМП не экстренной работой, мешает находиться в режиме ожидания для оказания экстренной помощи при внезапных и чрезвычайных ситуациях и быть готовой к выезду в любое время и в соответствующем составе. Разбросанность функций службы СМП является важнейшим фактором, снижающим эффективность ее работы.

Несмотря на рост количества обслуженных вызовов специализированными бригадами СМП,

сохраняется постоянно высокий ($54,5 \pm 1,7$ %) процент объема медицинской помощи весомым фактором, влияющим на эффективность и качество оказываемой медицинской помощи.

Значительное влияние на оперативность и качество работы службы СМП г. Гомеля оказывает и удаленность от города сельских населенных пунктов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Жилевич, Л. А. О мерах по дальнейшему совершенствованию скорой медицинской помощи населению / Л. А. Жилевич // Состояние и перспективы службы скорой медицинской помощи в Республике Беларусь: матер. Респ. науч.-практ. конф. — 13 марта 2009 г. — Мн.: ООО «Белпринт», 2009. — С. 3–10.
2. Костюченко, А. Л. Угрожающие жизни состояния в практике врача первого контакта / А. Л. Костюченко. — Спб.: Специальная литература, 1999. — 248 с.
3. Неотложные состояния у детей / А. Д. Петрушина [и др.]; под общ. ред. А. Д. Петрушиной. — М.: Медицинская книга, 2002. — 176 с.
4. Воронко, Е. А. Неотложные состояния: диагностика и неотложная помощь на догоспитальном этапе / Е. А. Воронко // Состояние и перспективы службы скорой медицинской помощи в Республике Беларусь: матер. Респ. науч.-практ. конф. 13 марта 2009 г. — Мн.: ООО «Белпринт», 2009. — С. 31–36.
5. Руксин, В. В. Неотложная кардиология / В. В. Руксин. — 4-е изд. перераб. и доп. — СПб., 2000. — 503 с.
6. Глинская, Т. Н. К вопросу о функционировании скорой медицинской помощи в современных условиях / Т. Н. Глинская, М. В. Щавелева // Состояние и перспективы службы скорой медицинской помощи в Республике Беларусь: матер. Респ. науч.-практ. конф. 13 марта 2009 г. — Мн.: ООО «Белпринт», 2009. — С. 40–43.

Поступила 06.07.2009

УДК 616-036.8:616.12-008(476.2)

ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В 2003–2007 ГОДАХ

А. Л. Лопатина¹, В. М. Дорофеев², Т. М. Шаршакова²

¹Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

²Гомельский государственный медицинский университет

С целью выявления основных закономерностей динамики причин смертности населения Гомельской области от болезней системы кровообращения проведено изучение показателей смертности за период с 2003 по 2007 гг.

За последние 5 лет наибольший удельный вес в структуре общей смертности населения Гомельской области наблюдался в 2005 г. (55,7%), в 2007 г. отмечено наименьшее значение этого показателя — 50,2%.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, смертность, преждевременная смертность, стандартизованные показатели смертности, трудоспособное население, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные болезни.

THE DYNAMICS OF A DEATH RATE AMONG PATIENTS WITH DISEASES OF CIRCULATORY SYSTEM IN GOMEL REGION IN 2003–2007

A. L. Lopatina¹, V. M. Dorofeev², T. M. Sharshakova²

¹Gomel Regional Cardiology Dispenser

²Gomel State Medical University

An analysis of the death-rate was performed in 2003–2007 for the purpose of revealing the consistent patterns in the dynamics of the reasons of mortality from diseases of the circulatory system among the population of Gomel Region.

For the last 5 years the greatest rate of mortality among the population of Gomel Region was registered in the year 2005 — 55,7 %, in 2007 this rate was the lowest.

Key words: diseases of the circulatory system, mortality, premature mortality, death-rate, standardized death-rate, able-bodied population, coronary heart disease, cerebrovascular disease.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2005 г. от ССЗ в мире умерли 17,5 млн. человек, что составило 30 % всех случаев смерти [2]. В 2015 г. от ССЗ могут умереть около 20 млн. человек, главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые, согласно прогнозам, останутся основными причинами смерти.

В Гомельской области болезни системы кровообращения (БСК) также являются главной причиной смертности населения.

С целью стабилизации демографической ситуации и формирования предпосылок демографического роста в Республике Беларусь принята «Национальная Программа демографической безопасности Республики Беларусь на 2007–2010 гг.», одна из основных задач которой является снижение смертности [1]. В связи с этим изучение основных причин смертности от БСК на современном этапе и разработка путей предотвращения

преждевременной смертности приобретает особую социальную значимость [3].

Для выявления основных закономерностей динамики причин смертности населения Гомельской области от БСК нами проведено изучение показателей смертности за период с 2003 по 2007 гг.

За последнее 5-летие наибольший удельный вес БСК в структуре общей смертности населения Гомельской области наблюдался в 2005 г. (55,7 %), в 2007 г. отмечено наименьшее значение этого показателя — 50,2 % (рисунок 1).

Высокий удельный вес смертей от БСК характерен для всех стран бывшего СССР: РФ — 56,4 %, Украина — 62,5 %, Латвия — 55,1 %, Литва — 54,4 %. В развитых Европейских странах этот процент значимо ниже: Франция — 28,9 %, Великобритания — 37,1%, Германия — 45,0 %.

За последнее 5-летие наиболее высокие относительные показатели смертности регистрировались в 2005–2006 гг. (834,8 и 826,4 на 100 тыс. нас.) (рисунок 2).

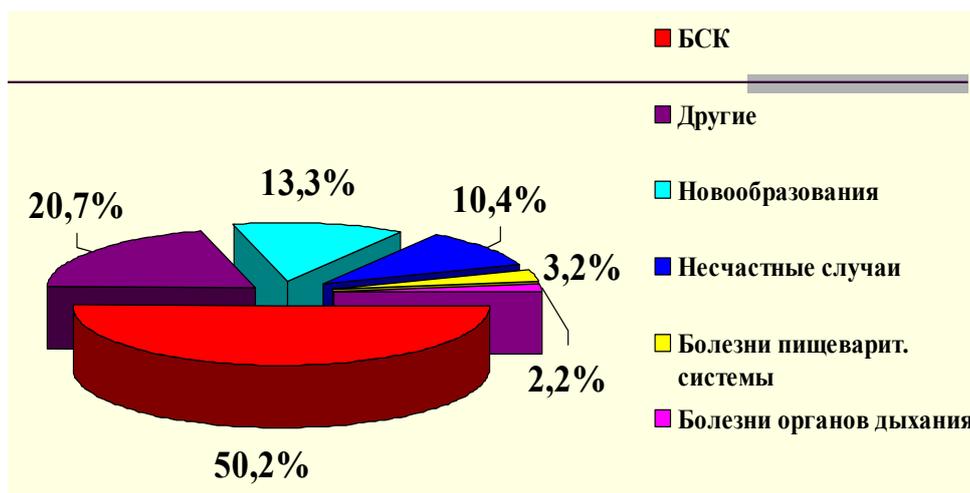


Рисунок 1 — Структура смертности населения Гомельской области за 2007 год

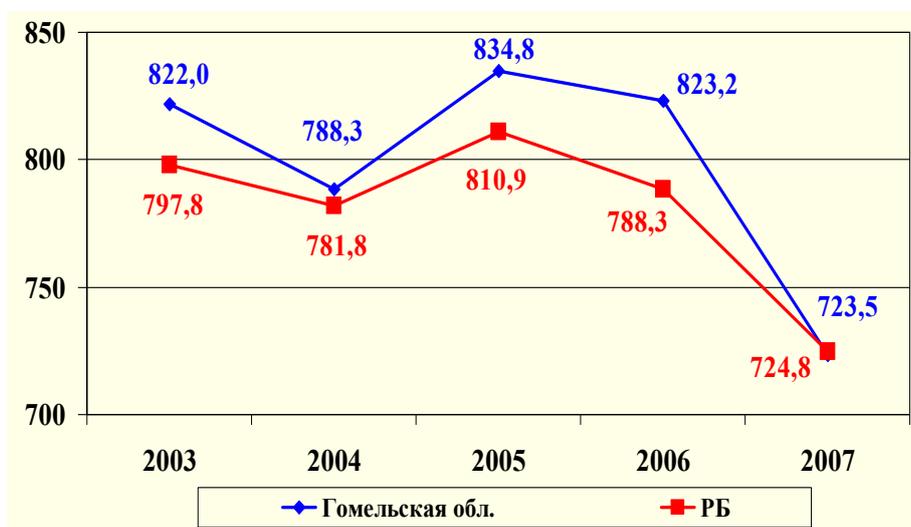


Рисунок 2 — Смертность от БСК населения Гомельской области в сравнении с РБ за период 2003-2007гг.

Наиболее низкий показатель смертности от БСК за последние 5-летие зарегистрирован в 2007 г. — 723,5 на 100 тыс. нас, когда относительный показатель смертности снизился по сравнению с 2006 г. на 12,1 %. Среднереспубликанский показатель смертности от БСК в 2007 г. составил 724,8 на 100 тыс. нас., что на 8,1 % ниже, чем в 2006 г. За последние 5 лет показатель смертности в Гомельской области снизился на 12,0 % (2003 г. — 822,0 на 100 тыс. нас., 2007 г. — 723,5 на 100 тыс. нас.), в РБ —

на 9,2 % (2003 г. — 797,8 на 100 тыс. нас., 2007 г. — 724,8 на 100 тыс. нас.).

За 2003–2007 гг. структура причин смертности от БСК значительно не изменилась. Основные заболевания, определяющие высокий уровень смертности населения от БСК — ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные болезни (ЦВБ), удельный вес которых в структуре смертности от БСК составил в 2007 г., соответственно, 69,0 и 24,3 % (таблица 1).

Таблица 1 — Структура смертности от БСК населения Гомельской области за период 2003–2007 гг. (%)

Нозология	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.
Хроническая ревматическая болезнь сердца	0,5	0,5	0,6	0,5	0,6
Артериальная гипертензия	2,0	2,3	1,5	1,6	1,3
Инфаркт миокарда	1,8	1,8	1,8	1,9	1,9
Хроническая ишемическая болезнь сердца	63,1	64,4	64,8	66,5	64,9
Другие острые формы ИБС	2,7	2,3	2,1	2,2	2,2
Другие болезни сердца	6,4	5,3	5,3	4,0	2,0
Субарахноидальное кровоизлияние	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Внутричерепное кровоизлияние	5,3	5,4	5,6	4,8	5,6
Инфаркт мозга	6,4	6,9	8,0	7,9	9,7
Инсульт неуточненный	5,3	4,9	3,9	3,4	3,6
Другие цереброваскулярные болезни	2,9	2,9	3,7	4,0	4,8
Болезни артерий, артериол и капилляров	0,1	0,05	0,1	0,06	0,2
Болезни вен и лимфатических сосудов	0,5	0,4	0,5	0,5	0,6

Показатели смертности от БСК сельского населения значительно выше, чем среди городского населения. Так, в 2007 г. уровень смертности сельского населения в 1,8 раза выше, чем городского (2003 г. — выше в 2 раза). В сравнении с 2006 г. уровень смертности сель-

ского населения снизился на 17,9 %, городского — на 6,8 % (рисунок 3).

При сравнении повозрастных уровней смертности от БСК установлено ее увеличение с возрастом и достижение максимума у лиц 85 лет и старше (рисунок 4).

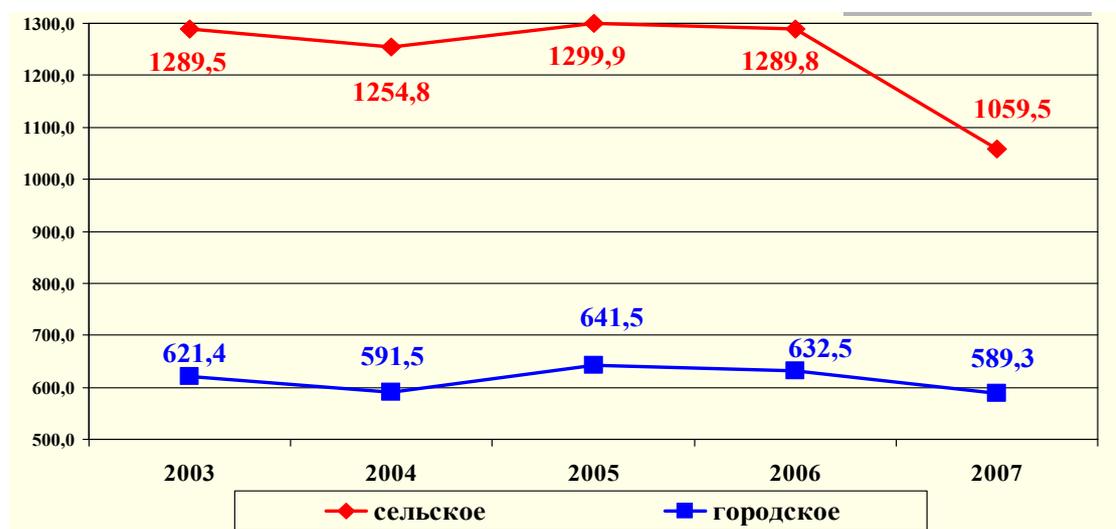


Рисунок 3 — Смертность от БСК городского и сельского населения Гомельской области за период 2003–2007 гг.

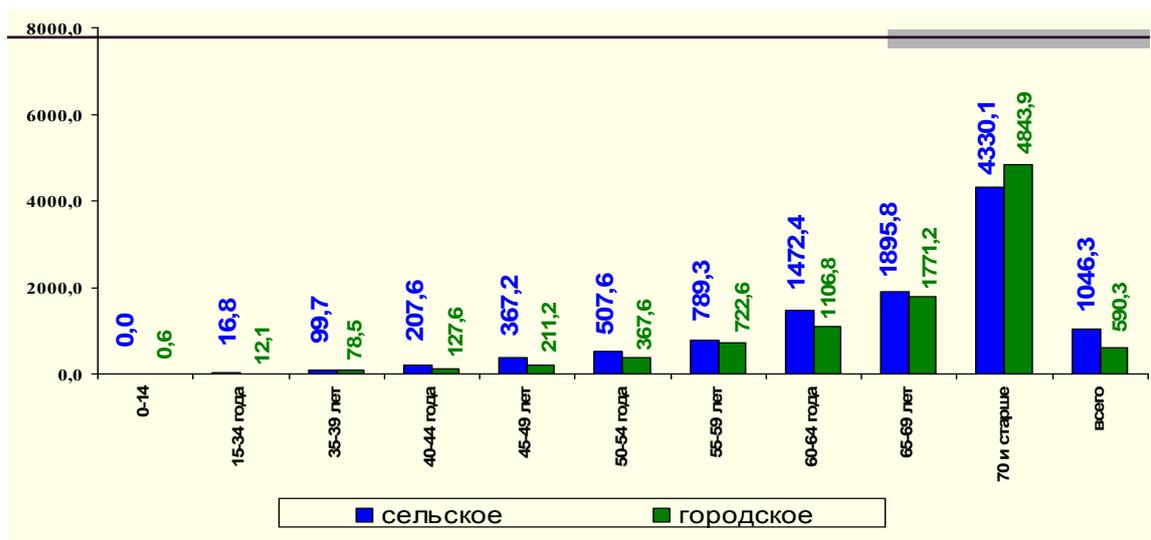


Рисунок 4 — Возрастные показатели смертности от БСК городского и сельского населения Гомельской области за 2007 год (на 100 тыс. нас.)

Показатели смертности сельского населения выше городского во всех возрастных группах до 80-летнего возраста, особенно в следующих возрастных группах: 25–29 лет (на 62 %), 30–34 лет (на 61 %), 40–44 лет (на 63 %), 45–49 лет (на 74 %). Имеются отличия в уровнях

смертности в зависимости от пола. Уровень смертности от БСК среди мужчин в период с 2003 по 2007 гг. превышает смертность среди женщин (муж. — 765,4 на 100 тыс. нас., жен. — 687,3 на 100 тыс. нас.). Среди умерших от БСК в 2007 г. 49,1 % составляют мужчины (рисунок 5).

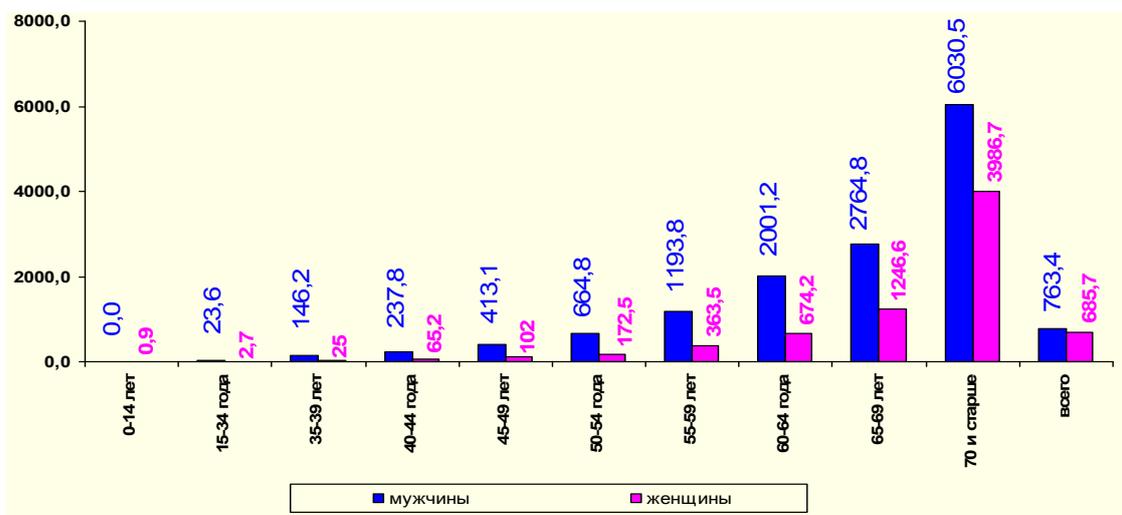


Рисунок 5 — Возрастные показатели смертности от БСК среди мужского и женского населения Гомельской области за 2007 год (на 100 тыс. нас.)

Различия возрастных уровней смертности от БСК у мужчин и женщин более значительны. При сравнении данных за 2007 г. оказалось, что во всех возрастных группах показатель смертности среди мужчин выше, чем среди женщин. Особенно это выражено в трудоспособном возрасте, где смертность мужчин была выше, чем среди женщин в 5,6 раз (2003 г. — в 5 раз). За последние 5 лет эти отличия являются относительно устойчивыми.

Особого внимания заслуживает смертность от БСК в трудоспособном возрасте. Ежегодно в Гомельской области от БСК умирает более 1500 человек трудоспособного возраста.

Лица, умершие от БСК в трудоспособном возрасте, среди всех умерших от БСК в 2007 г. составили 14,4 % (2003 г. — 11,6 %). Среди общего числа лиц, умерших от БСК в трудоспособном возрасте, мужчины составили 85,0 %.

В 2007 г. уровень смертности населения трудоспособного возраста составил 168,2 на 100 тыс., что на 8,4 % ниже уровня 2006 г. (182,5 на 100 тыс.). За исследуемый период наиболее высокие относительные показатели смертности в трудоспособном возрасте от БСК наблюдались в 2006 г. — 182,5 на 100 тыс. и в 2004 г. — 171,7 на 100 тыс. (рисунок 6).

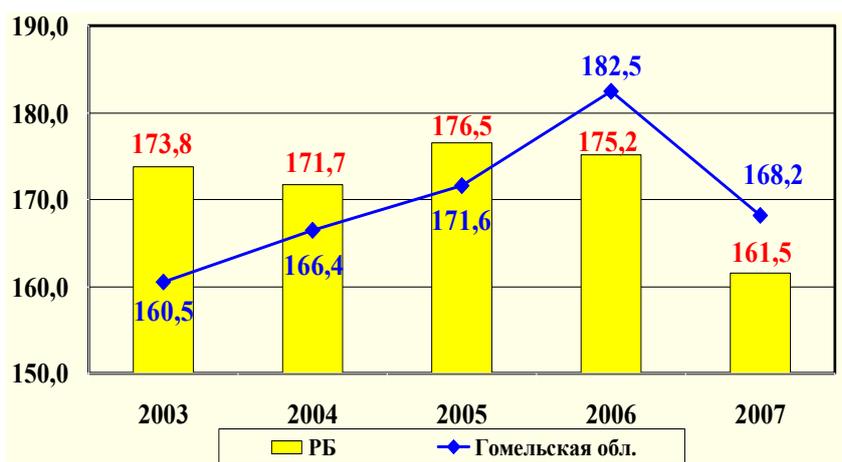


Рисунок 6 — Смертность от БСК населения в трудоспособном возрасте в Гомельской области в сравнении с РБ за период 2003-2007 гг. (на 100 тыс. нас.)

Имеются существенные различия в показателях смертности от БСК трудоспособного населения в городе и на селе. Так, в 2003 г. смертность от БСК сельских жителей трудоспособного возраста на 44,3 % выше, чем городских, в 2004 г. — на 75,4 %, в 2005 г. — на 47,3 %, в 2006 г. — на 48,9 %, в 2007 г. — на 45,9 %.

В 2007 г. показатель смертности мужчин трудоспособного возраста, проживающих на

селе, на 22,6 % выше, чем у проживающих в городе. Смертность женщин трудоспособного возраста, проживающих на селе, в 1,9 раза выше, чем проживающих в городе.

Практически каждая седьмая смерть от БСК среди жителей Гомельской области регистрируется в трудоспособном возрасте, а среди мужчин каждая четвертая смерть регистрируется в трудоспособном возрасте (рисунок 7).

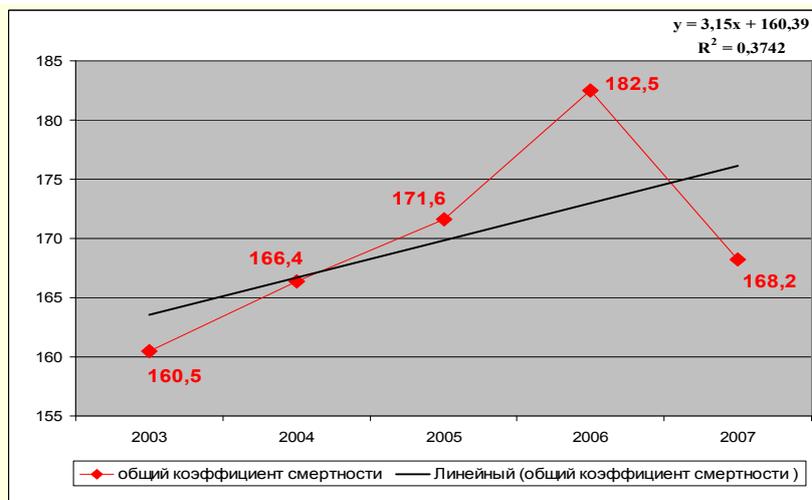


Рисунок 7 — Динамика коэффициента смертности от БСК населения Гомельской области в трудоспособном возрасте за период 2003-2007 гг. (на 100 тыс. нас.)

В смертности от БСК наблюдаются значительные территориальные различия, что объясняется различиями социально-экономического развития, организации медицинской помощи, возрастной структуры населения, а также распространенностью факторов риска (ФР) развития БСК, связанных с различными условиями, традициями и образом жизни населения.

Существенное влияние на показатель смертности оказывает возрастной состав населения. Истинный уровень показателя смертности возможно получить лишь при расчете в качественно однородной совокупности по возрастному составу.

При использовании относительных показателей смертности не исключается влияние неоднородности возрастного состава, что приводит к искажению истинного уровня смертности.

Нами произведен расчет стандартизованных показателей смертности от БСК по Гомельской области в сравнении с РБ, в разрезе районов Гомельской области, а также городского и сельского населения. Изучение смертности от БСК за период 2003–2007 гг. показал, что стандартизованные показатели смертности населения Гомельской области приблизительно равны или ниже среднереспубликанских (рисунок 8).

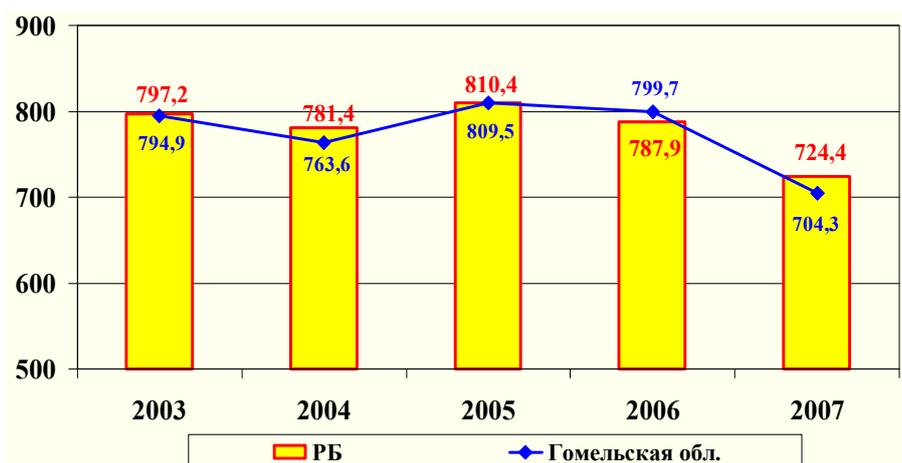


Рисунок 8 — Динамика стандартизованных показателей смертности от БСК населения Гомельской области в сравнении с РБ за период 2003-2007 гг.

Очевидно, что различия возрастного состава населения значительно влияют на разницу интенсивных показателей смертности городского и сельского населения. Расчет стандартизованных показателей смертности от БСК установил менее значимые отличия стандартизованных показателей смертности сель-

ского и городского населения Гомельской области, чем интенсивных показателей смертности. Так, в 2003 г. стандартизованный показатель смертности сельского населения на 8,5 % выше городского, в 2007 г. — на 1,3 % при различиях в эти годы интенсивных показателей на 44 % (рисунок 9).

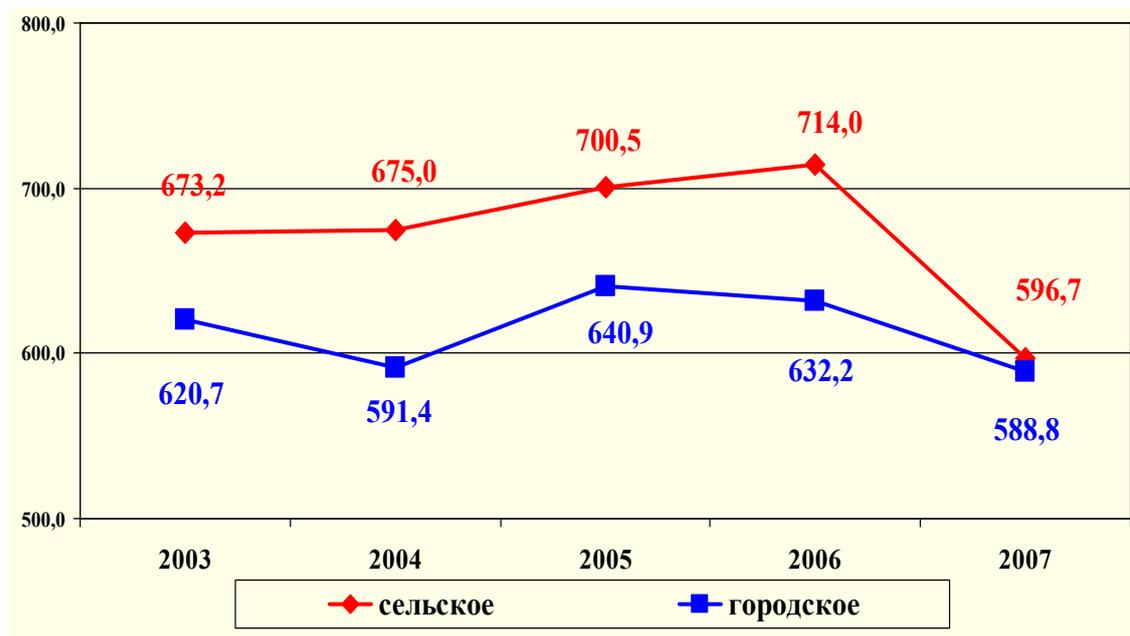


Рисунок 9 — Динамика стандартизованных показателей смертности от БСК городского и сельского населения Гомельской области за период 2003-2007 гг.

При расчете стандартизованных показателей смертности в разрезе районов Гомельской области установлено, что в Жлобинском, Мозырском районах, г. Гомеле, где относительно небольшой удельный вес лиц пенсионного возраста в структуре населения — от 17 до 19 % (среднеобластной показатель — 22 %), стандартизованные показатели смертности выше,

чем в районах с большим удельным весом лиц пенсионного возраста. В Брагинском, Ветковском, Добрушском, Лоевском, Петриковском районах, где удельный вес лиц пенсионного возраста составляет от 27 до 30 %, стандартизованные показатели смертности ниже, чем в районах с относительно молодым населением (рисунки 10, 11).

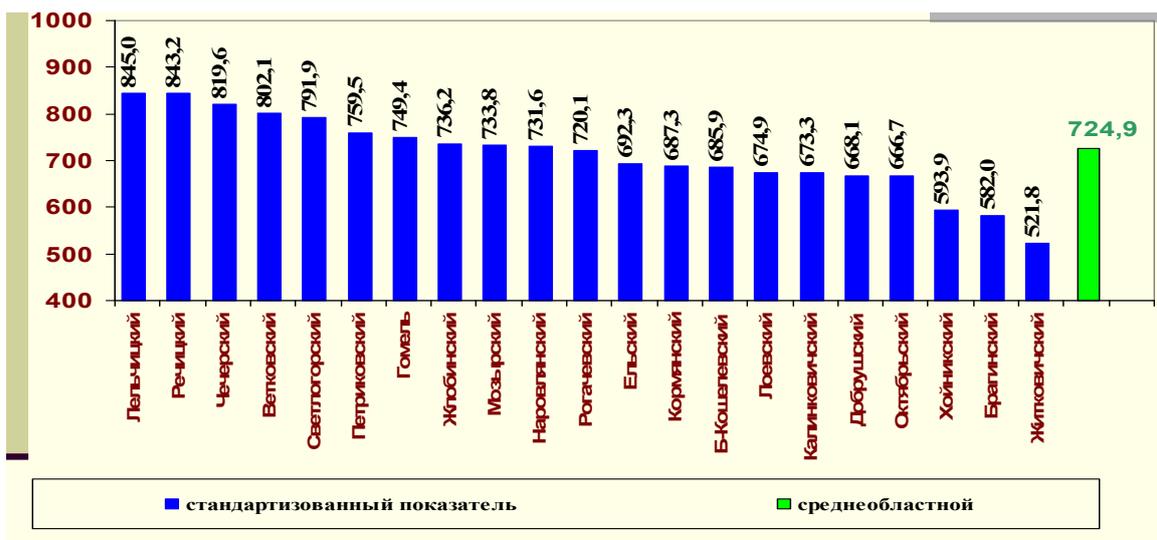


Рисунок 10 — Стандартизованный показатель смертности от БСК населения Гомельской области в разрезе районов за 2007 г. (на 100 тыс. нас.)

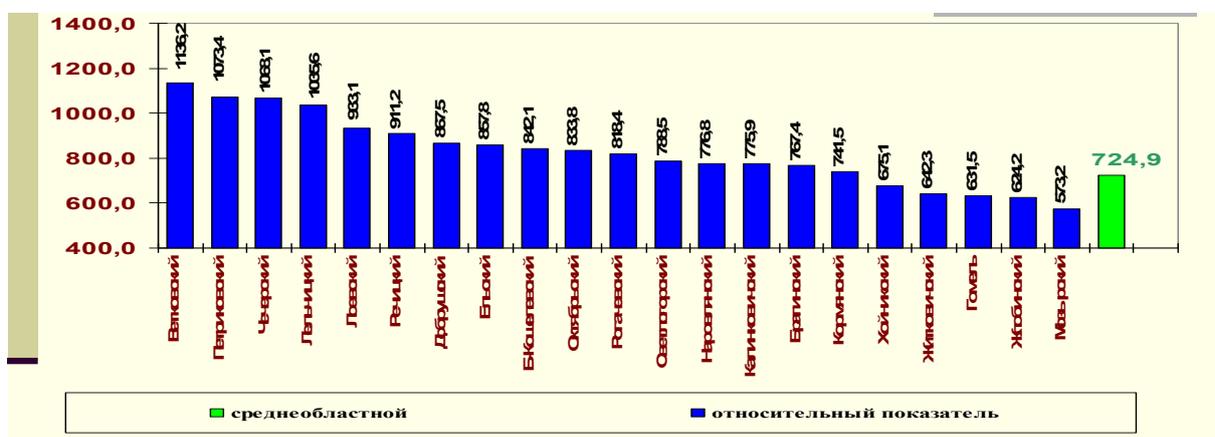


Рисунок 11 — Интенсивный показатель смертности от БСК населения Гомельской области в разрезе районов за 2007 г. (на 100 тыс. нас.)

Выводы

1. Интенсивный показатель смертности от БСК населения Гомельской области имеет тенденции к снижению, при тенденции к росту интенсивного показателя смертности населения трудоспособного возраста.
2. Имеются существенные отклонения показателей смерти от БСК в зависимости от пола, возраста, места проживания:
 - показатели смертности среди сельского населения в 2 и более раза выше, чем среди городского;
 - показатели смертности среди мужчин во всех возрастных группах выше, чем среди женщин;
 - смертность в трудоспособном возрасте среди мужчин в 5 и более раз выше, чем у женщин;
 - смертность от БСК в трудоспособном возрасте среди мужчин, проживающих на селе, выше, чем у проживающих в городе.
3. При проведении анализа смертности необходимо использовать как интенсивные показатели

смертности, так и стандартизованные по возрасту и полу, учитывать их уровни при планировании целевых показателей снижения смертности.

4. Выраженные отклонения в показателях смертности в зависимости от возраста, пола, места проживания следует учитывать при планировании организационных мероприятий по снижению смертности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гулицкая, Н. И. Сравнительная оценка заболеваемости и смертности лиц, пострадавших вследствие катастрофы на ЧАЭС и остального населения Республики Беларусь / Н. И. Гулицкая // Аналитико-информационный бюллетень «Вопросы организации и информатизации здравоохранения». — 2000. — № 4. — С. 35–36.
2. Гогин, Е. Е. Гипертоническая болезнь — основная причина, определяющая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в стране / Е. Е. Гогин // Терапевтический архив. — 2003. — № 9. — С. 31–36.
3. Сидоренко, Г. И. Роль социально-гигиенических факторов в развитии заболеваний среди населения / Г. И. Сидоренко // Гигиена и санитария. — 1997. — № 1. — С. 3–6.

Поступила 01.07.2009

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.379-008.64-053.37:612.6.05
ОРГАНИЧЕСКИЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ: СЛУЧАЙ НЕЗИДИОБЛАСТОЗА У РЕБЕНКА

Н. В. Холупко, М. П. Каплиева

Гомельский государственный медицинский университет

Статья посвящена гипогликемиям, обусловленным органическим гиперинсулинизмом, одним из редких и тяжелых проявлений которого является незидиобластоз. Подробно описаны современные методы диагностики и лечения органического гиперинсулинизма. Приведен интересный случай клинического наблюдения ребенка из города Гомеля, у которого был диагностирован органический гиперинсулинизм, обусловленный незидиобластозом. Спустя пять лет после субтотальной резекции поджелудочной железы у ребенка проявился сахарный диабет.

Ключевые слова: гипогликемия, органический гиперинсулинизм, незидиобластоз, инсулин, С-пептид.

ORGANIC HYPERINSULINISM: INCIDENCE OF INBORN NESIDIOBLASTOSIS

N. V. Kholupko, M. P. Kapliyeva

Gomel State Medical University

The article is devoted to hypoglycemia caused organic hyperinsulinism one of the rarest and severe form is nesidioblastosis. The authors have written modern methods of diagnostic and treatment of hyperinsulinism. There is very interesting case of clinical observation of hyperinsulinism caused nesidioblastosis at the child from Gomel in the article. That child became diabetic five years later after the operation of subtotal resection of pancreas.

Key words: hypoglycemia, organic hyperinsulinism, nesidioblastosis, insulin, C-peptide.

Введение

Состояние гипогликемии определено 3-м международным симпозиумом по гипогликемии (1997) как снижение уровня глюкозы в плазме крови ниже 2,8 ммоль/л, а у новорожденных — ниже 2,2 ммоль/л [1].

Гипогликемия является одной из наиболее частых причин смерти новорожденных и тяжелых нарушений центральной нервной системы (ЦНС) у детей. Чаще всего у новорожденных детей в первые двое суток жизни развивается транзиторная гипогликемия. Если гипогликемия сохраняется после 72 часов жизни, рецидивирует после правильно проводимого лечения, проводят обследование для выяснения причины персистирующей гипогликемии.

Этиология гипогликемии

Причинами транзиторных гипогликемий могут быть задержка внутриутробного развития, любая тяжелая перинатальная патология, в том числе перинатальные поражения ЦНС, тяжелая гемолитическая болезнь новорожденных, недоношенность, полицитемия. Транзиторные гипогликемии могут развиваться у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом, и у детей, матери которых перед родами получали глюкокортикоиды, салицилаты и противодиабетические препараты [2]. К развитию стойкой гипогликемии у детей могут приводить дефицит контринсулярных гормонов, дефицит глюкозы и ее источников, гликогенозы, дефицит карнитина, нарушения глюконеогенеза, голодание, употребле-

ние алкоголя и лекарственных веществ и органический гиперинсулинизм [3].

Органический гиперинсулинизм — это состояние, связанное с патологией инсулярного аппарата; встречается в 1,5–4 случаях на 1 млн. населения. Наиболее частыми причинами органического гиперинсулинизма является инсулинома — опухоль β -клеток островков Лангерганса, секретирующая избыточное количество инсулина и его безопухолевые формы — микроаденоматоз, незидиобластоз и гипертрофия β -клеток островков Лангерганса. Эти изменения могут сочетаться или быть независимыми друг от друга [4].

Доброкачественную аденому островков Лангерганса впервые обнаружил в 1902 г. во время вскрытия Николлс. В 1904 г. Л. В. Соболев описал «струму островков Лангерганса». В 1924 г. Гаррис и отечественный хирург В. А. Оппель независимо друг от друга описали симптомокомплекс гиперинсулинизма. В этом же году Г. Ф. Ланг наблюдал множественный аденоматоз панкреатических островков. В России успешная операция удаления инсулиномы была выполнена в 1949 году А. Д. Очкиным, а в 1950 г. — О. В. Николаевым [5].

Незидиобластоз — генетически обусловленное заболевание, имеющее аутосомно-рецессивный тип наследования (обнаружены мутации в локусе 11p15), характеризующееся метаплазией клеток эпителия протоков поджелудочной железы, гиперсекреции инсулина. Термин незидиобластоз введен Laidlaw в 1938 г. Незидиобластоз яв-

ляется основной причиной органического гиперинсулинизма у детей первого года жизни и встречается в 70 % случаев, лишь 30 % обусловлены инсулиномой. Клинически и патогенетически инсулинома и незидиобластоз схожи, различия выявляются при гистологическом исследовании ткани поджелудочной железы [6].

Клинико-патогенетическая характеристика гипогликемии у детей

В основе патогенеза гипогликемии лежит недостаточное поступление в клетки головного мозга глюкозы, которая является основным энергетическим субстратом для ЦНС. Это приводит к развитию гипоксии с прогрессирующим нарушением метаболизма. В первую очередь от гипогликемии страдают кора головного мозга, гипоталамус, мозжечок, а позднее нарушаются функции продолговатого мозга. Вследствие энергетического голодания дифференцированных отделов мозга возникают раздражительность, сонливость, апатия, неадекватность речи и поступков. При повреждении более древних отделов мозга развиваются тонико-клонические судороги, гиперкинезы, анизокория, нарушаются функции сердечно-сосудистой и дыхательной системы с полной потерей сознания и развитием комы. Снижение гликемии приводит к повышению содержания в крови катехоламинов (адреналина и норадреналина). При этом возникают чувство голода, тревожное состояние, внутренняя дрожь, слабость, потливость, тахикардия, тремор, тошнота и рвота [3, 7].

В периоде новорожденности первыми проявляются глазные симптомы (плавающие движения глазных яблок, нистагм, нарушение тонуса глазных мышц и исчезновение окулоцефального рефлекса). Отмечают неэмоциональный слабый крик, бедность движений, срыгивания, вялое сосание, приступы цианоза, тахикардии и тахипноэ, тремор, бледность, потливость, снижение мышечного тонуса или выраженную мышечную гипотонию, приступы апноэ, склонность к гипотермии, фасцикуляции и судороги. Эти симптомы являются неспецифическими, они могут встречаться при других заболеваниях — сепсисе, кровоизлиянии в желудочки мозга, врожденных пороках сердца [2, 8].

Характерным признаком гиперинсулинемии является макросомия. У 80 % детей с неонатальной гипогликемией отсутствуют какие-либо проявления или имеется малосимптомная клиника. Объясняется это тем, что мозг новорожденного активно утилизирует кетоновые тела, за счет которых он может черпать до 15-30 % энергетических потребностей [8].

У детей старшего возраста и подростков клиника гипогликемии проявляется двумя группами симптомов. Первую группу составляют проявления нейрогликопении: оглушенность, сонливость, спутанность сознания, нарушения концентрации внимания, дизартрия, головная боль, судороги, по-

теря сознания, кома. Поведение подростков бывает бессознательным и напоминает алкогольное или наркотическое опьянение (дурашливость, агрессивность, кривляние, сквернословие). Во вторую группу выделяют нейро-вегетативные симптомы, обусловленные выбросом ацетилхолина и адреналина: раздражительность, беспокойство, чувство голода, потливость, тахикардия, тремор, боли в области сердца, тошнота и рвота. Приступы голода приводят к переяданию углеводов и, как следствие, к прибавке массы тела и ожирению [9].

Гипогликемия может проявляться в любом возрасте эпизодическими кризами разной степени тяжести, которые обычно возникают после длительного голодания, часто в утренние часы и после физической нагрузки. Легкая гипогликемия у детей может распознаваться только при лабораторном исследовании [3].

Для гипогликемии патогномичной является триада симптомов [4], впервые описанная А. Е. Whipple (1938):

- 1) возникновение приступов гипогликемии после длительного голодания или физической нагрузки;
- 2) снижение содержания сахара в крови во время приступа ниже 2,2 ммоль/л у новорожденных и 2,8 ммоль/л у детей и взрослых;
- 3) купирование гипогликемического приступа внутривенным введением глюкозы или пероральным приемом растворов глюкозы.

Лабораторная диагностика и дифференциальный диагноз органического гиперинсулинизма

Для установления диагноза органического гиперинсулинизма используются лабораторные тесты и фармакологические пробы, а также инструментальные методы исследования [1, 4, 8]. Из лабораторных методов исследования используются: определение тощачковой и суточной гликемии, а также инсулина, проинсулина и С-пептида. В сыворотке крови определение глюкозы натощак проводится не менее трех дней подряд, а также определяется гликемия после 8-часового голодания для детей до 3 лет и 18-часового для детей старше 3 лет. Чувствительность пробы с голоданием составляет 100 %.

Иммунореактивный инсулин (ИРИ) и С-пептид определяются радиоиммунным и иммуноферментным методом. Базальный уровень ИРИ может быть повышенным, но иногда — нормальным. В таких случаях более надежным является определение проинсулина и С-пептида, а также определение индекса **инсулин (мкЕд/мл)/глюкоза (мг/%)**, который в норме не превышает 0,3, а при гиперинсулинизме выше 1,0. Информативным для диагностики гиперинсулинизма считается определение индекса Тюрнера, который вычисляется по формуле: **инсулин плазмы (мкЕд/мл) × 100 (глюкоза плазмы (мг%) – 30)**. В норме индекс меньше 30, а у больных с гиперинсулинизмом — выше 150.

Для индукции гипогликемии используются также фармакологические пробы: с введением толбутамида (1 г внутривенно), лейцина (200 мг на кг массы тела перорально или внутривенно), глюкагона (1 мг внутривенно) и инсулина (0,1 ЕД/кг внутривенно в течение часа). Все пробы проводятся утром натощак с определением С-пептида, ИРИ и гликемии с помощью биохимического анализатора.

Диагностическое значение имеет также определение уровня β -гидроксимасляной кислоты (β -ГОМК) в пробе с голоданием [4]. При органическом гиперинсулинизме концентрация β -ГОМК в конце пробы с голоданием обычно ниже 2,7 ммоль/л, а при других гипогликемиях, этот показатель значительно выше. Эта разница в концентрациях связана с антикетогенным влиянием инсулина. Кроме определения β -ГОМК можно использовать определение кетонурии. У больных с инсулиномой через 12 и более часов голодания кетоны в моче будут отсутствовать.

В целях топической диагностики гормонально-активных опухолей поджелудочной железы используются следующие методы: ангиография, катетеризация портальной системы, ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) поджелудочной железы.

Трансабдоминальное УЗИ является наиболее простым и доступным методом, позволяющим визуализировать опухоли крупных размеров, диаметр которых превышает 2 см. Точность ультразвуковой диагностики в большей степени зависит от опыта специалиста, проводящего исследование. Чувствительность метода составляет 12,5–43 %. Столь значительные колебания зависят от локализации, размеров и морфологической структуры опухоли, а также выраженности подкожно-жировой клетчатки у пациента [2].

Эндоскопическое УЗИ выполняется с помощью высокочастотного датчика, находящегося внутри вводимого в желудок эндоскопа. Этот метод позволяет визуализировать опухоли в головке и теле поджелудочной железы, которые прилегают к стенке желудка или 12-перстной кишки. Чувствительность метода достигает 96 % [4, 8].

КТ позволяет определить плотность, структуру поджелудочной железы, забрюшинного пространства и надежнее выявляет новообразования, расположенные в толще железы. Исследование с высокой точностью позволяет определить расположение и размеры опухоли, а также такие особенности ее строения, как кальциноз, фиброз, кистозная дегенерация. КТ особенно эффективна, когда необходимо исключить наличие метастазов в органах брюшной полости или прорастание опухоли в стенки кровеносных сосудов и нервов. Чувствительность метода составляет от 50 до 63 %.

Магнитно-резонансная томография в диагностике органического гиперинсулинизма не

нашла широкого применения. Из достоинств метода следует отметить то, что данное исследование менее опасно и имеет большую чувствительность при выявлении метастазов в печени по сравнению с УЗИ и КТ. По имеющимся данным, чувствительность метода не превышает 40% [2, 8].

Селективная артериальная ангиография является сложным инвазивным методом и используется при недостаточной эффективности УЗИ и КТ. При исследовании проводится селективное введение контрастного вещества в ветви артерий чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, а также чрескожный чреспеченочный забор крови из ветвей воротной вены для определения в ней уровня ИРИ и других гормонов поджелудочной железы. Чувствительность метода составляет 84–86 %.

Для топической диагностики используется селективный артериальный стимулирующий тест [6, 8, 10]. В ходе исследования один катетер через бедренную вену вводится в правую печеночную вену, а второй — селективно в различные ветви артерии, кровоснабжающей поджелудочную железу, при этом селективной катетеризации всей портальной системы проводить не нужно. После внутриартериального введения малых доз кальция (0,01 мг/кг) — специфического стимулятора функции β -клеток — проводится забор проб крови (5 мл) из печеночной вены с интервалом в 1–2 мин для определения в ней уровня ИРИ. Двукратное и более увеличение уровня гормона в крови, оттекающей из печеночной вены, подтверждает наличие опухоли в том участке поджелудочной железы, который кровоснабжается ветвью панкреатической артерии, через которую вводился стимулятор секреции. Для проведения исследования за 5 дней до него отменяются препараты, используемые для лечения гиперинсулинизма.

Перечисленные методы исследования позволяют диагностировать органический гиперинсулинизм, но только морфологическое исследование, проведенное интраоперационно, позволяет установить диагноз незидиобластома [10].

Современные подходы к лечению органического гиперинсулинизма

Лечение гипогликемии начинают с инфузии глюкозы со скоростью 6–8 мг/кг/мин (максимальный объем инфузионного раствора 80 мл/кг в сутки). Если гипогликемия сохраняется или рецидивирует, несмотря на увеличение скорости инфузии глюкозы до 12–16 мг/кг/мин, то ее наиболее вероятные причины — гиперинсулинемия или дефицит контринсулярных гормонов (кортизола, СТГ, глюкагона) либо врожденные нарушения синтеза гликогена. В таких случаях для устранения гипогликемии может потребоваться инфузия глюкозы со скоростью 20–25 мг/кг/мин.

Для дальнейшего лечения при стойкой или рецидивирующей гипогликемии используется гидрокортизон в дозе 5 мг/кг в сутки внутримышечно или преднизолон 1–2 мг/кг в сутки внутрь или diaзоксид 10–25 мг/кг в сутки внутрь в 3 приема [4, 8]. Если диагноз гиперинсулинемии установлен и гипогликемия сохраняется, несмотря на внутривенное введение глюкозы со скоростью более 10 мг/кг/мин на фоне лечения глюкокортикоидами и diaзоксидом, необходима субтотальная панкреатэктомия (удаление 80–95 % ткани поджелудочной железы) [10].

После операции у 5–8 % пациентов возникает сахарный диабет. Ранний диабет через 1 год после операции развивается из-за дегенерации оставшихся β -клеток вследствие послеоперационного панкреатита. Поздний сахарный диабет возникает вследствие повышения потребности в инсулине на фоне роста и увеличения массы тела ребенка [8, 10].

Клинический случай незидиобласто́за у ребенка

Ребенок от 8-й беременности родился 22.10.2002. Беременность протекала без особенностей. Оперативное родоразрешение на 38-й неделе беременности, крупный плод (масса тела при рождении 4500 г, длина 56 см). Оценка по шкале Апгар — 4/8 баллов, признаки макросомии.

В первые часы жизни в роддоме у ребенка появились судороги, при определении гликемии выявлено ее снижение до 1,4 ммоль/л. Проведено вливание 10 % раствора глюкозы до нормализации уровня гликемии. Через 1 час после прекращения инфузии появился выраженный цианоз, судороги. Динамический контроль уровня гликемии позволил выявить стойкую гипогликемию в капиллярной и венозной крови. Клинически гипогликемия проявлялась повышенным аппетитом, вялостью, тахикардией, генерализованными эпилептиформными судорогами. При поддержании нормогликемии самочувствие ребенка было удовлетворительным. Гипогликемические приступы купировались пероральным или внутривенным введением 20 %-ной глюкозы в дозе 0,6–0,8 г/кг/час. Уровень гликемии колебался в пределах 0,4–5,4 ммоль/л. Учитывая наличие стойкой гипогликемии, было назначено определение ИРИ и С-пептида. В результатах анализов было выявлено значительное повышение уровня С-пептида — 2770,99 пмоль/л (норма 160–1110) и уровня ИРИ — 170 мU/l (норма 4–40). При УЗИ брюшной полости было выявлено повышение эхогенности паренхимы поджелудочной железы и почек, диффузные изменения печени. При проведении КТ органов брюшной полости были выявлены следующие изменения: печень увеличена, паренхима ее однородная, плотная, желчный пузырь без особеннос-

тей, поджелудочная железа четко не определяется на фоне растянутого кишечника, правый надпочечник линейной формы, левый — в виде перевернутой V.

На основании этих данных был установлен диагноз: «Органический гиперинсулинизм» и начато лечение дексаметазоном — 0,4 мг/кг в сутки, затем соликортефом в дозе 30 мг в сутки. На фоне лечения уровень гликемии в течение суток колебался в пределах 2,4–3,9 ммоль/л, увеличение дозы соликортефа до 60 мг в сутки не привело к изменению колебаний гликемии. Проводилось 8-разовое искусственное вскармливание молочной смесью «Алеся» с добавлением 5 мл сахарного сиропа.

В возрасте 2 месяцев ребенок переведен для продолжения лечения в 3-ю детскую клиническую больницу г. Минска с диагнозом: «Гиперинсулинизм. Перинатальная энцефалопатия тяжелой степени. ЗПМР. Хроническое расстройство питания с избытком массы тела (12 %)». Там был назначен diaзоксид в дозе 37,5 мг в сутки в три приема и преднизолон — 2,5 мг в сутки. Гликемия колебалась в пределах от 2,0 до 6,3 ммоль/л в течение суток. В дальнейшем ребенок получал частое дробное кормление (каждые 2,5 часа), diaзоксид (до 5 мг/кг/сут) и преднизолон (12,5 мг в сутки). На фоне лечения отмечались частые эпизоды гипогликемии, сопровождающиеся судорогами. Ребенок продолжал набирать массу тела, оставался вялым, сонливым, малоподвижным, значительно отставал в нервно-психическом развитии. На фоне приема diaзоксидов развивался выраженный гипертрихоз.

Для дальнейшего лечения, по предварительной договоренности, ребенок в возрасте 9 месяцев был доставлен в клинику города Гамбурга, Германия.

При поступлении состояние ребенка было средней тяжести. В соматическом статусе — макросомия, гипертрихоз, зев чистый, в легких хрипов нет, тоны сердца звучные, сердечная деятельность ритмичная. Живот мягкий, подкожно-жировой слой выраженный, печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание не нарушено. В неврологическом статусе — взгляд фиксирует на игрушке, следит за ней, адекватная реакция на речь, улыбка, правильная координация рука-рука, рука-рука-рот и нога-нога, менингеальные симптомы отсутствуют, мышечный тонус нормальный. Половые органы мужские, яички в мошонке. Отмечается задержка моторного развития на 3–4 месяца, умственного на 1–2 месяца. Вес — 14,2 кг, рост — 75 см (отмечается избыток массы тела на фоне средневозрастного показателя роста), окружность головы 49 см.

В клинике было проведено определение ИРИ и С-пептида на фоне лечения diaзокси-

дом: ИРИ — 3,9 mU/l (норма 2–22), С-пептид — 1,8 µg/l (норма 1,0–3,0). На фоне проводимого лечения у ребенка по-прежнему отмечалось снижение гликемии до 2,2 ммоль/л 3–4 раза в течение суток. В дальнейшем была проведена коррекция лечения — к прежней дозе диазоксиды был добавлен октреотид в дозе 20 мг/кг в 5 введений, проводилось добавление к пище кукурузного крахмала. В результате проведенной коррекции терапии нормализовался уровень дневной гликемии, но в ночное время регистрировались гипогликемии до 2,7 ммоль/л. Через 1 месяц после начала лечения октреотидом было проведено повторное исследование уровня ИРИ — его концентрация в крови составила 7,8 mU/l (норма 6–27).

Учитывая отсутствие стойкого положительного результата лечения и сохраняющиеся гипогликемии, ребенок был переведен в университетскую клинику г. Магдебург, Германия для оперативного лечения. В августе 2003 г ребенку был проведен селективный артериальный стимулирующий тест с кальцием, который выявил патологически избыточное выделение инсулина головкой поджелудочной железы.

После проведения теста были определены показания к субтотальной резекции поджелудочной железы, которая была выполнена 21.08.2003 (удалено 98 % поджелудочной железы). Операция и послеоперационный период прошли без осложнений. Однако несколько раз отмечался уровень гликемии ниже 3 ммоль/л. При проведении гистологического исследования выявлена диффузная гиперплазия клеток поджелудочной железы и установлен диагноз — незидиобластоз.

В послеоперационном периоде проводились контрольные измерения уровня гликемии, ИРИ и С-пептида. Ребенку было рекомендовано 5-разовое питание, обогащенное медленноусвояемыми углеводами. С возраста 10 месяцев ребенок находился на домашнем режиме под амбулаторным наблюдением детского эндокринолога. Контроль гликемии осуществлялся глюкометром. Тяжелых гипогликемий и нарушений пищеварения не наблюдалось.

В 2008 г. в возрасте 5,5 лет ребенок был госпитализирован в эндокринологическое отделение ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». По результатам суточного мониторинга гликемии (CGMS) ему был выставлен диагноз: «Сахарный диабет, специфический тип. Состояние после субтотальной резекции поджелудочной железы по поводу незидиобластоза (2003 г.)».

В настоящее время в возрасте 6,5 лет у пациента отмечается повышение гликемии в течение суток до 17–21 ммоль/л, гипогликемических

реакций не отмечается. Масса тела 29 кг, рост 125 см. Психомоторное развитие соответствует возрасту. В течение последнего времени появились жалобы диспептического характера — тошнота, рвота, нарушения стула со склонностью к поносам, появление непереваренных остатков пищи в кале.

Было проведено суточное мониторирование гликемии с помощью системы CGMS с 07.01.2009 по 9.01.2009: среднее значение гликемии составило 7,9 ммоль/л, минимальное — 2,2 ммоль/л, максимальное — 17,3 ммоль/л. При детальном анализе уровня гликемии отмечены выраженные подъемы уровня гликемии в течение 3–4 часов после основных приемов пищи. Имелись подъемы гликемии в ночное время до 11,1 ммоль/л.

В питании рекомендовано частое 7–8 — разовое питание небольшими порциями, с исключением легкоусвояемых углеводов, под контролем уровня гликемии с помощью глюкометра, а также лечение и наблюдение у детского гастроэнтеролога. Планируется инсулинотерапия.

Приведенный клинический случай демонстрирует возможности современной медицины для сохранения жизни ребенка даже с такой редкой и тяжелой патологией как незидиобластоз. Безусловно, выхаживание ребенка потребовало профессионализма и оптимизма врачей-педиатров, эндокринологов и хирургов. Но более всего порадовала психологическая атмосфера в семье, где ребенок полностью эмоционально сохранен и интеллектуально развит, воспитан и социально адаптирован, несмотря на перенесенные в грудном возрасте многочисленные гипогликемические состояния.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Эндокринология. / Под ред. Н. Лавина. — М.: Практика, 1999.
2. Журтова, И. Б. Клинико-диагностические особенности различных форм гиперинсулинизма у детей и подростков / И. Б. Журтова, И. Э. Волков, А. Г. Румянцев // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 3. — С. 119–124.
3. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / Под ред. проф. Н. П. Шабалова. — М.: Мед-пресс-информ, 2003.
4. Майстренко, Н. А. Органический гиперинсулинизм / Н. А. Майстренко. — СПб.: ЭЛБИ, 2004.
5. Потемкин, В. В. Эндокринология / В. В. Потемкин. — М.: Медицина, 1999. — С. 458–470.
6. Milner, R. D. Nesidioblastosis unraveled / R. D. Milner // Archives of disease in childhood. — 1996. — Vol. 74. — P. 369–372.
7. Справочник по клинической эндокринологии / Под ред. проф. Е. А. Холодовой. — Мн., 1998.
8. Practical management of hyperinsulinism in infancy / A. Aynsley-Green [et al.] // Archives of disease in childhood. — 2000. — Vol. 82. — P. 98–107.
9. Строев, Ю. И. Эндокринология подростков / Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов. — СПб.: ЭЛБИ, 2004.
10. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism / P. De Lonlay-Debeney // The New England Journal of Medicine. — 1999. — Vol. 340. — P. 1169–1175.

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».**