

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

**ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ
И ЭКОЛОГИИ**
**PROBLEMS OF HEALTH
AND ECOLOGY**

Издается с сентября 2004 года

Выходит один раз в квартал

№ 4 (26)
Октябрь-декабрь 2010

Учредитель — учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Главный редактор Лызиков Анатолий Николаевич

Редакционная коллегия: В. В. Аничкин (Гомель), С. Б. Мельнов (Минск), М. Е. Абраменко (Гомель), А. Д. Наумов (Гомель), Е. И. Барановская (Гомель), 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) — ответственный секретарь, А. Н. Огороков (Витебск), С. И. Третьяк (Минск), И. А. Карпов (Минск), А. Н. Косинец (Витебск), С. В. Федорович (Минск), Ю. В. Крылов (Витебск), В. М. Лобанков (Гомель), В. Я. Латышева (Гомель), Т. М. Шаршаква (Гомель) — зам. главного редактора.

Редакционный совет: А. Амбразйтис (Вильнюс), И. И. Абабий (Кишинев), А. Ю. Барышников (Москва), Бенджамин Бонна (США), А. Е. Доросевич (Смоленск), А. И. Ковалев (Москва), Н. Комодо (Флоренция), А. И. Крюков (Москва), Я. Э. Кенигсберг (Минск), В. С. Новиков (Санкт-Петербург), 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).

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны: главного редактора — 74-10-62,

заместителей главного редактора — 74-21-78, 74-21-60

ответственный секретарь — 74-17-80

E-mail: plotkoN24@rambler.ru

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

Включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 04.08.2005 г., № 101) и для опубликования результатов диссертационных исследований по биологической отрасли науки (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 13.02.2007 г., № 25).

Издатель — Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

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

Редактор: *Т. А. Соколова, С. Н. Козлович*

Компьютерная верстка: *С. Н. Козлович*

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

Подписано в печать 17.02.2011. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 18,14. Тираж 200 экз. Заказ 107.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009. ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2011

СОДЕРЖАНИЕ
СТАТЬИ И ОБЗОРЫ
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

А. В. Рожко Зависимость роста заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом от пола, возраста и дозы облучения у населения, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС.....	7
А. В. Петухов Сравнение качества жизни больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей после непрямой реваскуляризации и консервативного лечения.....	14
Д. П. Саливончик Острый коронарный синдром: современные возможности терапии (обзор литературы, часть III).....	19
Эль-Рефай Хусам, В. П. Ситников, Т. И. Колесник Отдаленные результаты оссикулопластики с использованием различных вариантов протезов слуховых косточек	25
К. Л. Мигманова Посттравматические риносинуситы и их осложнения: современный взгляд на проблему (обзор литературы).....	30
В. И. Батюк Применение препаратов «Мексидол» и «Фосфокреатин» в комплексе интенсивной терапии пострадавших с тяжелой сочетанной травмой	33
Е. Л. Красавцев, В. М. Мицура, А. П. Демчило Прогнозирование эффективности интерферонотерапии у больных хроническим гепатитом С в зависимости от генотипа вируса гепатита С.....	39
Е. И. Михайлова, Т. В. Сатырова Цитогенетические изменения в клетках системы крови у пациентов с язвенным колитом на фоне лечения сульфасалазином	43
Т. В. Сатырова Полиморфизм гена NAT2 у пациентов с язвенным колитом и здоровых добровольцев юго-восточной популяции европеоидов Республики Беларусь.....	48
И. В. Пальцев, А. Л. Калинин Мутации гена HFE как фактор риска развития гемохроматоза у больных хроническими диффузными заболеваниями печени	53
О. В. Черныш Нарушения углеводного и липидного обмена, чувствительность тканей к инсулину у женщин в климактерическом периоде с впервые выявленной гипергликемией	58
Я. Л. Навменова, Т. В. Мохорт Микрососудистые осложнения сахарного диабета 1 типа при депрессивных состояниях.....	62
А. А. Кабанова, Н. Ю. Богдан, Н. Н. Яроцкая Экспериментальное обоснование применения антиоксиданта «Мексибел» в комплексном лечении гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области	65
Л. Н. Гришенкова, С. И. Антипова, А. З. Смоленский, М. А. Метельская Летальные исходы, ассоциированные с хронической алкогольной интоксикацией: проблемы морфологической диагностики и учета	70
В. Ю. Афонин, Т. В. Сатырова, Е. И. Михайлова Влияние сульфасалазина на гомеостаз системы крови у пациентов с язвенным колитом	75
Г. В. Гатальская, О. А. Короткевич Психологическая помощь взрослым детям алкоголиков: международный опыт.....	81
А. М. Юрковский Пояснично-подвздошная связка: анатомический базис для лучевого диагноста (обзор литературы).....	84

И. А. Новикова Первичные иммунодефициты у взрослых: клиничко-лабораторная диагностика (лекция).....	89
С. А. Ходулева, Д. В. Кравченко Современные аспекты лабораторной диагностики острых лейкозов (обзор литературы)	96
Ю. Э. Питкевич Вариабельность сердечного ритма у спортсменов.....	101
И. Н. Струповец Особенности клинического течения пограничных состояний недоношенных детей с минимальными повреждениями ЦНС	106
В. А. Дробышевская Нарушение липидного обмена у пациентов с алиментарным ожирением (обзор литературы).....	109
Ю. М. Жученко, А. М. Скрябин, Ю. А. Бельский Оценка адекватности метода расчета средней дозы внутреннего облучения по данным прямых измерений содержания ¹³⁷ Cs в организме	114

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

П. А. Авдеев, В. А. Игнатенко, Ю. В. Корноушенко Влияние концентрации глюкозы на показатели собственной и зондовой флуоресценции бычьего сывороточного альбумина	118
--	-----

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

А. Н. Лызиков, А. Л. Калинин, И. В. Тарасюк, И. А. Новикова, Е. М. Бутенкова Медико-диагностический факультет: начало большого пути (к 20-летию образования Гомельского государственного медицинского университета).....	123
А. Л. Лопатина, Т. М. Шаршакова Медико-организационные технологии, направленные на снижение смертности от болезней системы кровообращения населения трудоспособного возраста	128
Л. П. Мамчиц, С. В. Климович Качественная оценка воздействия низкочастотных электромагнитных излучений на донозологический статус студентов	134
В. Н. Бортновский, В. Н. Зинович, Д. А. Сычков Оценка эффективности профилактических мероприятий по ликвидации йододефицитных состояний населения г. Гомеля	137

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

В. А. Кругленя Оценка изменения функционального состояния студентов за время занятий по данным программно-аппаратного комплекса «Омега-М»	141
Н. В. Филипенко Неинвазивная диагностика язвенного колита на основе фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале	144
Д. И. Сагайдак, С. В. Шилько Метод и средства вибромеханической стимуляции памяти в условиях экстремальных психоневрологических нагрузок.....	151

C O N T E N T S

ARTICLES AND REVIEWS

CLINICAL MEDICINE

A. V. Rozhko Dependence increase of autoimmune thyroiditis incidence to gender, age and irradiation dose in the population, affected by Chernobyl nuclear power plant accident	7
A. V. Petukhov Comparison of life quality of patients with chronic obliterating diseases of lower extremity arteries after indirect revascularization and conservative therapy	14
D. P. Salivonchyk The acute coronary syndrome : possibility up-to-date therapy (literature review, part III)	19
EL-Refai Hossam, V. P. Sitnikov, T. I. Kolesnik Long-term results of ossiculoplasty with the use of different variants of hearing ossicles prostheses	25
K. L. Migmanova Posttraumatic rhinosinusitis and its complications — modern view on the problem (literature review)	30
V. I. Batiuk Application of the preparations «Mexidolum» and «Phosphocreatine» in the complex intensive therapy of the injured with severe multitrauma.....	33
E. L. Krasavtsev, V. M. Mitsura, A. P. Demchilo Forecasting of interferon therapy efficiency in patients suffering from chronic hepatitis C with various HCV genotypes	39
E. I. Mikhailova, T. V. Satyrova Cytogenetic changes in cages of system of blood at patients with ulcerative colitis against treatment by sulfasalazine	43
T. V. Satyrova Polymorphism of gene NAT2 at patients with ulcerative colitis and healthy volunteers of southeast population of caucasians of Belarus	48
I. V. Paltsev, A. L. Kalinin Mutations of gene HFE as a risk factor of hemochromatosis development at patient with chronic diffuse liver diseases	53
O. V. Chernish Disorder of carbohydrate and lipidic metabolisms, sensitivity of tissues to insulin in women in menopause with newly detected hyperglycemia	58
Ya. L. Navmenova, T. V. Mokhort Microvascular complications of diabetes mellitus type 1 in patients with depression.....	62
A. A. Kabanova, N. Yu. Bogdan, N. N. Yarotzkaya Experimental basis for the application of antioxidant «Mexibel» in the complex treatment of pyoinflammatory processes in maxillofacial area.....	65
L. N. Grishenkova, S. I. Antipova, A. Z. Smolensky, M. A. Metelskaya Fatal outcomes associated with chronic alcoholic intoxication: topical issues of morphological diagnosis and medical statistics.....	70
V. Y. Afonin, T. V. Satyrova, E. I. Mikhailova Influence of sulfasalazine on a homeostasis of system of blood at patients with ulcerative colitis	75
H. V. Hatal'skaya, O. A. Korotkevich Psychological assistance to adult children of alcoholics: international experience	81
A. M. Yurkovsky Iliolumbar ligament: anatomical basis for a radiologist (literature review)	84

I. A. Novikova Primary immunodeficiencies in adults: clinical and laboratory diagnostics (lecture).....	89
S. A. Hoduleva, D. V. Kravchenko Present-day aspects of laboratory diagnostics of acute leukemias (review, part 1)	96
Yu. Ae. Pitkevich Heart rate variability in sportsmen	101
I. N. Strupoves Clinical features of borderline states preterm infants with minimal damage to the CNS	106
V. A. Drobyshevskaya Imbalance lipid metabolism of patients with alimentary obesity (literature review)	109
Yu. M. Zhuchenko, A. M. Skryabin, Yu. A. Belsky Estimation of method adequacy of average internal dose calculation by data of direct measurements of ¹³⁷ Cs in the body	114

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

P. A. Avdeev, V. A. Ignatenko, Yu. V. Kornoushenko Effect of glucose concentration on the level of probe fluorescence of bull and serum albumins	118
--	-----

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

A. N. Lyzikov, A. L. Kalinin, I. V. Tarasyuk, I. A. Novikova, E. M. Butenkova Faculty of medical diagnostics: commencement of great way (dedicated to the 20-year anniversary of the Gomel state medical university).....	123
A. L. Lopatina T. M. Sharshakova Medical organizational technologies aimed at the decrease in mortality from blood circulation diseases of able-bodied population.....	128
L. P. Mamchits, S. V. Klimovich Quality assessment of influence of low-frequency electromagnetic radiation on prenosological status of students	134
V. N. Bortnovsky, V. N. Zinovich, D. A. Sychkov Assessment of the effectiveness of prophylactic measures to liquidate the iodine deficiency among the population of Gomel.....	137

NEW TECHNOLOGIES

V. A. Kruglenya assessment of change of students` functional state during classes according to the data of hardware-software complex «Omega-M».....	141
N. V. Filipenko Noninvasive diagnosis of ulcerative colitis on the basis of fecal lactoferrin and immunochemical hemocult test.....	144
D. I. Sagaidak, S. V. Shilko Metod and device for vibromechanichel memory stimulation under extremal psychoneurological loads	151

УДК 616.441-002-022.12-053-055:614.876
**ЗАВИСИМОСТЬ РОСТА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ
ОТ ПОЛА, ВОЗРАСТА И ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ У НАСЕЛЕНИЯ,
ПОСТРАДАВШЕГО ОТ КАТАСТРОФЫ НА ЧАЭС**

А. В. Рожко

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

Проведенное радиационно-эпидемиологическое когортное исследование показало, что у детей и подростков, подвергшихся воздействию радионуклидов йода, наблюдался рост заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом. В среднем прирост уровня заболеваемости составил 1,6 случая на 1000 чел.-Гр, или 8,2 % на единицу увеличения дозы (1,0 Гр). Однако только у мальчиков возрастной группы 0-3 года получены статистически значимые оценки радиационного риска: избыточный относительный риск (ERR) — 0,73 на 1,0 Гр (ДИ = 0,017÷1,44), избыточный абсолютный риск (EAR) — 3,1 на 104 чел.-лет-Гр (ДИ = 0,25÷5,87) и атрибутивный риск — 42,2 %.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, щитовидная железа, оценка риска, избыточный относительный риск, избыточный абсолютный риск, атрибутивный риск.

**DEPENDENCE INCREASE OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS INCIDENCE TO GENDER,
AGE AND IRRADIATION DOSE IN THE POPULATION, AFFECTED
BY CHERNOBYL NUCLEAR POWER PLANT ACCIDENT**

A. V. Rozhko

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

Conducting radiation-epidemiological cohort study showed that children and adolescents exposed to iodine radionuclides, there was increase autoimmune thyroiditis incidence. The average increase in the incidence was 1.6 cases per 1000 person-Gy or 8,2 % per unit increase in dose (1,0 Gy). However, only in boys aged 0-3 years were obtained statistically significant estimates of radiation risk: the excess relative risk (ERR) — 0,73 to 1,0 Gy (CI = 0,017 ÷ 1,44), excess absolute risk (EAR) — 3,1 per 104 person-year Gy (CI = 0,25 ÷ 5,87) and the attributive risk — 42,2 %.

Key words: autoimmune thyroiditis, thyroid gland, risk estimation, excess relative risk, attributive risk.

Введение

Известно, что аутоиммунный тиреоидит (АИТ) чаще встречается у лиц пожилого возраста, женщин, а также к нему прослеживается некоторая генетическая предрасположенность. С годами в щитовидной железе прогрессивно увеличивается число участков, обладающих патологически неравномерным или узловым ростом [1]. В то же время среди детей Гомельской области, подвергшихся облучению в первые месяцы после катастрофы на ЧАЭС, начала проследиваться устойчивая тенденция роста заболеваемости в молодом возрасте [2, 3].

Цель исследования

Оценить роль радиационного фактора в формировании аутоиммунного тиреоидита у лиц, облученных в возрасте 0–18 лет в результате катастрофы на ЧАЭС.

Материалы и методы

Исследуемая когорта была сформирована из 2916 лиц, облученных в детском и подростковом возрасте в результате аварии на ЧАЭС (Белорусский Государственный регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС и целевой тиреоид-

ный скрининг 1997–2004 гг.), и стратифицирована по трем возрастным группам и четырем дозовым интервалам.

Все субъекты исследования находились в возрастном диапазоне 0–18 лет на момент аварии (26.04.1986 г.) и прошли углубленное 2-кратное обследование за период 1997–2004 гг. На всех субъектов имелась информация о поглощенных дозах облучения щитовидной железы, рассчитанных на основе прямых измерений в мае-июне 1986 г.

Группа лиц, получивших дозу облучения щитовидной железы менее 1,0 Гр, в возрасте 0–3 года, составила 295 чел., из них 4 чел. имели АИТ. В возрасте 4–10 лет было 498 чел., при этом АИТ был зарегистрирован у 8. Группа лиц 11 лет и старше представлена 624 чел., из них 13 имели АИТ.

В группе лиц, получивших дозу облучения 1,0–2,0 Гр, 226 чел. находились в возрасте 0–3 года, из них у 6 чел. был зарегистрирован АИТ. В возрасте 4–10 лет было 209 чел., у 5 из них был зарегистрирован АИТ. В возрасте 11 лет и старше — 186 чел., из них 4 имели АИТ.

В группе с дозой облучения 2,0–5,0 Гр распределение было следующим: в возрасте 0–

3 года — 266 чел., из них с АИТ 9 чел.; в возрасте 4–10 лет — 175 чел., АИТ был зарегистрирован у 2 чел.; в возрасте 11 лет и старше — 123 чел., из них с АИТ — 3 чел.

Распределение в группе с дозой облучения более 5,0 Гр было следующим: в возрасте 0–3 года — 217 чел., из них у 8 был зарегистрирован АИТ; в возрасте 4–10 лет — 70 чел., из них с АИТ 1 чел.; в возрасте 11 лет и старше — 27 чел. из них у 2 был зарегистрирован АИТ.

Для проведения сравнительного анализа была сформирована контрольная группа из лиц, рожденных в 1987–1988 гг. и не подвергшихся воздействию радиоинуклидами йода. С целью устранения возрастных различий заболеваемости в сравниваемых группах конец наблюдения за контрольной группой был сдвинут на 3 календарных года [4].

Таким образом, средний возраст субъектов основной группы к концу периода наблюдения составил 21,0 г., в контрольной группе 20,5 года.

Интенсивный показатель рассчитывался по формуле (1):

$$Pi = \frac{Ri}{N} \times 1000, \quad (1)$$

где Ri — суммарное количество случаев, накопленных к i-тому году анализируемого периода; N — количество лиц в когорте или соответствующей возрастно-половой группе.

Предварительный анализ данных показал, что изучаемая нозологическая форма имеет частоты, не превышающие 10 % от численности когорты, т. е. реализация случаев заболевания подчиняется не нормальному распределению, а распределению Пуассона (закон редких событий). В этой связи оценка статистических различий рассчитанных показателей проведена путем определения 95 % доверительных интервалов с использованием равенства [5]:

$$e^{\ln(Pi) \pm 1,96\sqrt{\text{var}[\ln(Pi)]}}, \quad (2)$$

где e — основание натурального логарифма $\approx 2,718$; var — дисперсия, которая рассчитывается по формуле:

$$\text{var}[\ln(Pi)] = 1/Ri, \quad (3)$$

где Pi — показатель (1/1000) в i-том году наблюдения;

Ri — суммарное количество случаев, накопленных к i-тому году анализируемого периода.

Основными величинами, характеризующими степень радиационного воздействия на популяцию, когда речь идет о стохастических эффектах, являются оценки относительного и абсолютного риска, а также атрибутивного риска. Полученные на предварительных этапах исследования данные были положены в основу расчетов оценки выше указанных величин с использованием специализированного пакета EPICURE (модуль AMFIT). В расчетах использованы следующие модели радиационного риска:

модель избыточного относительного риска

$$\lambda = e^{\alpha} \times (1 + \text{ERR} \times D), \quad (4)$$

где λ — показатель заболеваемости; e^{α} — фоновая заболеваемость; ERR — избыточный относительный риск; D — доза облучения;

модель избыточного абсолютного риска

$$\lambda = e^{\alpha} + \text{EAR} \times D, \quad (5)$$

где λ — показатель заболеваемости; e^{α} — фоновая заболеваемость; EAR — избыточный относительный риск; D — доза облучения.

Точность оценок избыточного относительного и абсолютного риска характеризовалась величиной 95 % доверительного интервала, рассчитанного по Wald [5] с использованием формулы:

$$B = \beta \pm t_{\alpha/2} \cdot \sigma_{\beta}, \quad (6)$$

где B — истинное значение параметра; β — оценочное значение параметра; $t_{\alpha/2}$ — процентиль стандартного нормального распределения; σ_{β} — стандартное среднеквадратическое отклонение.

Следует подчеркнуть, что оценка рисков в исследуемой когорте — крайне сложная задача, поскольку одним из основных параметров в обеих моделях представлен фоновый уровень (спонтанный) заболеваемости (Baseline), прямое определение которого невозможно в силу специфики чернобыльского облучения (практически все молодое население РБ в той или иной степени подверглось воздействию радиоизотопов йода). Для решения этой проблемы использованы следующие процедуры:

а) для возрастной группы 0–3 года использованы данные по контрольной группе, скорректированные с помощью коэффициента, учитывающие эффект скрининга, равного 1,68 [6];

б) для старших возрастных групп дополнительно использованы коэффициенты, учитывающие рост заболеваемости с увеличением календарного возраста. Расчет указанных коэффициентов проведен путем сравнения уровня накопленной заболеваемости у лиц с одинаковой дозой облучения (менее 1 Гр). Полученные коэффициенты составили:

1) в возрастной группе 4–10 лет для мальчиков — 1,5, для девочек — 1,2;

2) в возрастной группе 11 лет и старше для мальчиков — 3,5, для девочек — 1,7.

Полученные при расчетах коэффициенты легли в основу расчета фоновых уровней заболеваемости, которые, в свою очередь, применены при моделировании радиационного риска.

Результаты и обсуждение

Из уравнения линейной регрессии (рисунок 1) видно, что в среднем прирост уровня заболеваемости АИТ составил 1,6 случая на 1000 чел.-Гр, или 8,2 % на единицу увеличения дозы (1,0 Гр). Высокое значение коэффициента детерминации ($R^2 = 0,92$) позволило предположить наличие зависимости роста уровня заболеваемости с увеличением дозы облучения при данной патологии.

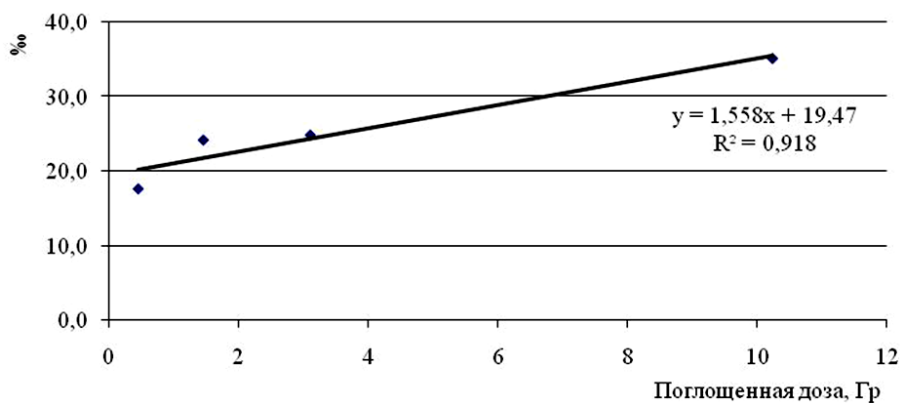


Рисунок 1 — Зависимость уровня заболеваемости АИТ от дозы облучения ЩЖ в исследуемой когорте

В то же время при сравнении групп лиц одинакового возраста, но получивших разную дозу облучения, картина зависимости «доза-эффект» была неоднозначна.

Как видно из рисунка 2, в возрастной группе 0–3 года происходил монотонный рост

заболеваемости АИТ с увеличением дозы облучения. Так, у лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр уровень заболеваемости составил 13,6 ‰, а у лиц с дозой облучения более 5,0 Гр достиг показателя 36,9 ‰, однако значимость различий отсутствовала.

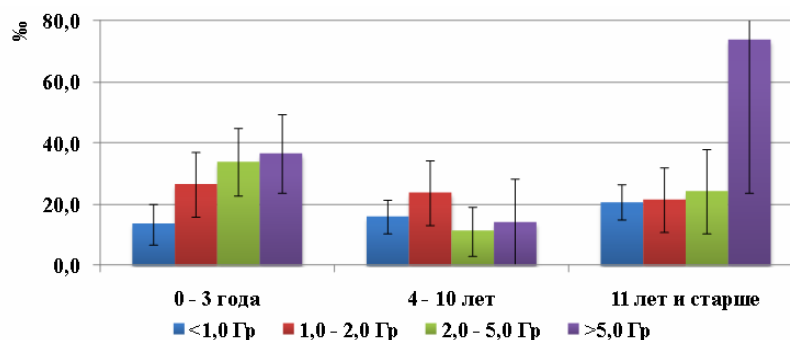


Рисунок 2 — Уровень заболеваемости АИТ в исследуемой когорте в зависимости от возраста на момент катастрофы и полученной дозы облучения

Наибольший уровень заболеваемости АИТ в возрастной группе 4–10 лет был зарегистрирован у лиц с дозой облучения 1,0–2,0 Гр (23,9 ‰), что в 1,5 раза выше, чем в группе с дозой облучения менее 1,0 Гр (16,1 ‰). У лиц с дозой облучения 2,0–5,0 Гр и более 5,0 Гр регистрировались единичные случаи заболевания.

В старшей возрастной группе (11 лет и старше) у лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр уровень заболеваемости АИТ составил 20,8 ‰ и незначительно рос с увеличением дозы облучения. Соответственно, у лиц с дозой облучения 1,0–2,0 Гр он был 21,5 ‰, 2,0–5,0 Гр — 24,4 ‰ и более 5,0 Гр — 74,1 ‰, в то же время статистически значимые различия отмечены не были.

При анализе уровня заболеваемости АИТ у лиц с одинаковой дозой облучения в разных возрастных группах проследить определенные закономерности не представлялось возможным.

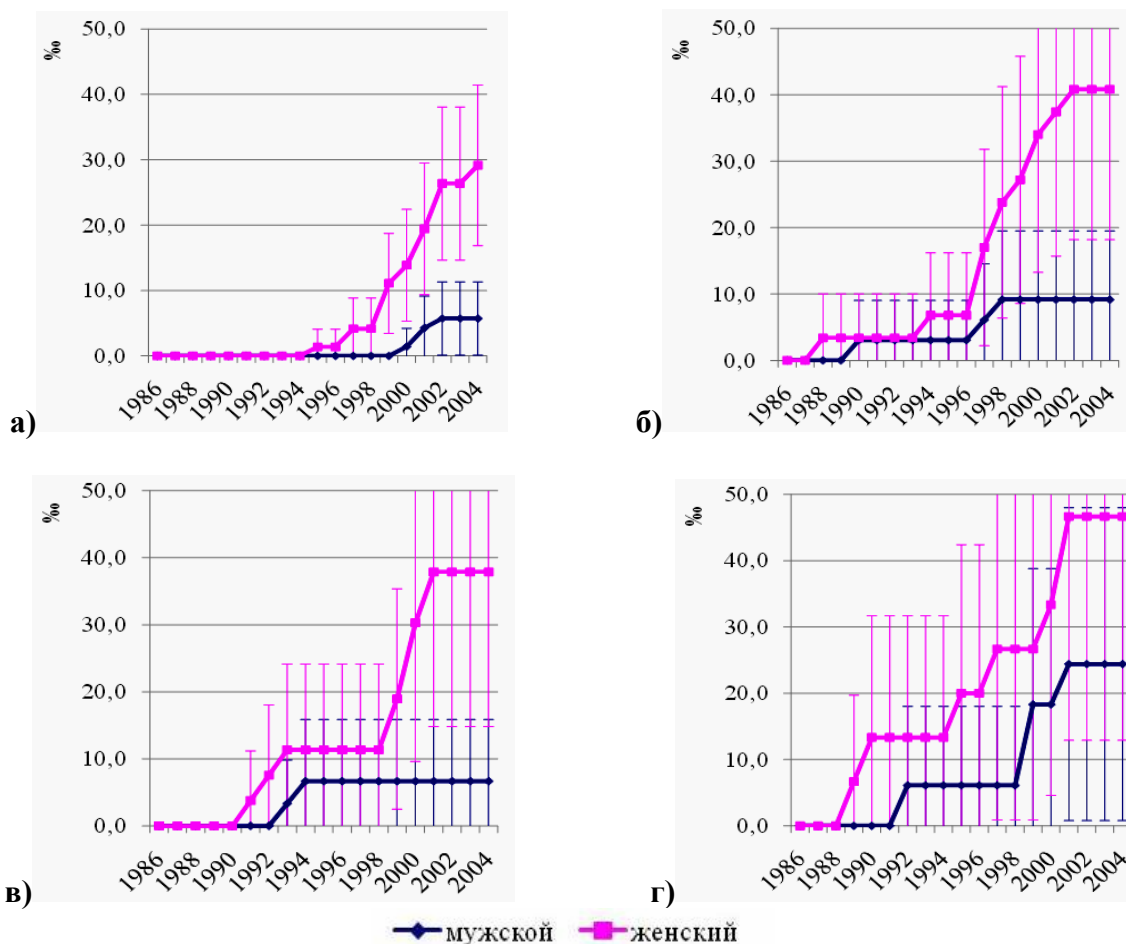
Проведенный сравнительный анализ уровня заболеваемости АИТ в зависимости от пола

показал, что к окончанию периода наблюдения во всех дозовых группах у женщин уровень заболеваемости был выше, чем у мужчин. Показатель заболеваемости у женщин был выше в 5,1 раза в группе с дозой облучения менее 1,0 Гр, в 4,4 раза — в группе с дозой облучения 1,0–2,0 Гр, в 5,7 раза — в группе с дозой облучения 2,0–5,0 Гр и в 1,9 раза — в группе с дозой облучения более 5,0 Гр по сравнению с мужчинами.

Динамика уровня заболеваемости АИТ, представленная на рисунке 3, показала, что в группе с дозой облучения менее 1,0 Гр более выраженный характер роста был у лиц женского пола по сравнению с мужским, начиная с 1997 г. К 2000 г. уровень заболеваемости у женщин достиг 13,9 ‰, что было статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем у мужчин (1,4 ‰). Значимые различия наблюдались до конца анализируемого периода. Подобная закономерность прослеживалась начиная с 1994 г. в группе с дозой облучения 1,0–2,0 Гр. В 2000 г.

уровень заболеваемости у женщин составил 34,0 ‰, что было статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем у мужчин (9,2 ‰). Значимость различий сохранялась до 2004 г. С 1992 г. наблюдался выраженный рост уровня заболеваемости у лиц женского пола в группе с дозой облучения 2,0–5,0 Гр и к 2000 г. показатель достиг уровня 30,3 ‰, что было статистически

значимо ($p < 0,05$) выше, чем у мужчин (6,7 ‰). Значимые различия сохранялись в период 2000–2004 гг. В группе с дозой облучения более 5,0 Гр интенсивный рост уровня заболеваемости был отмечен у лиц женского пола с 1989 по 2004 гг., однако статистической значимости различий показателей по полу выявлено не было.



а) менее 1,0 Гр; б) 1,0–2,0 Гр; в) 2,0–5,0 Гр; г) более 5,0 Гр

Рисунок 3 — Динамика уровня заболеваемости АИТ в исследуемой когорте в зависимости от пола и дозы облучения

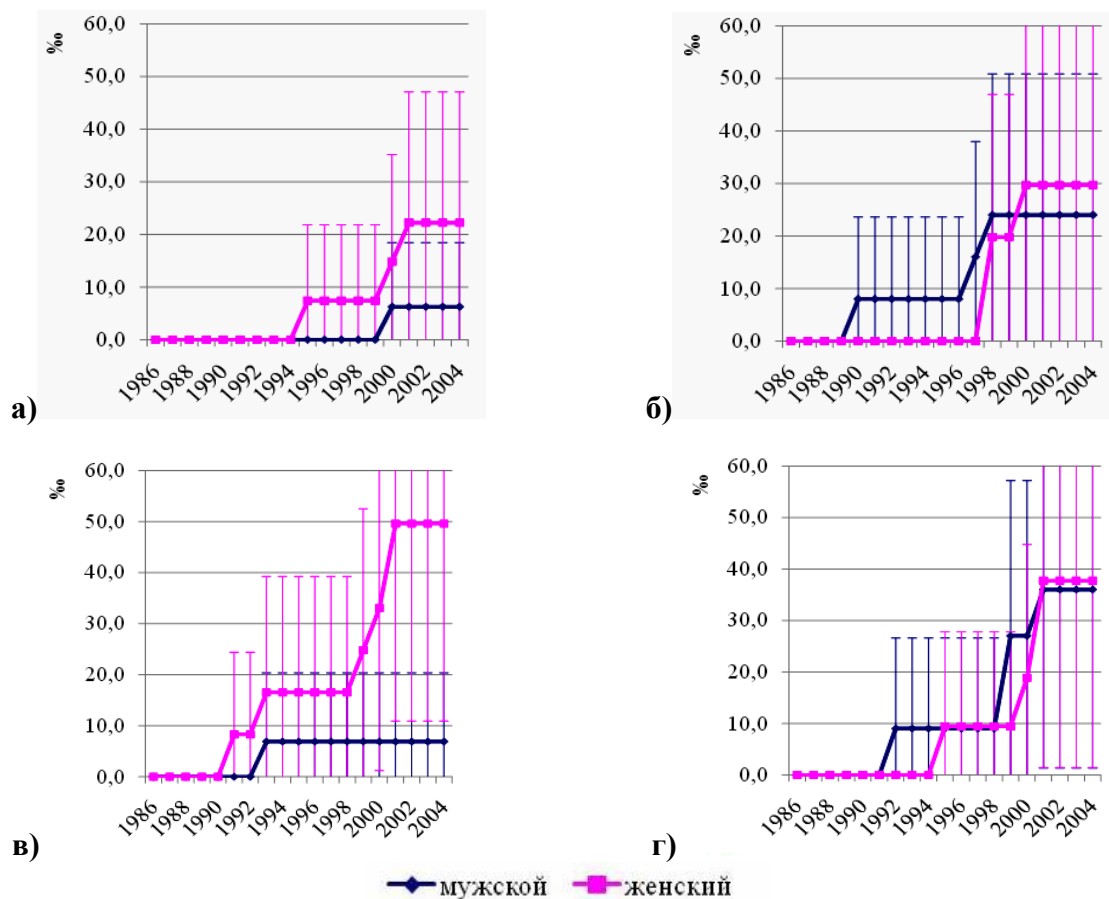
Анализ динамики уровня заболеваемости АИТ мужчин с разными дозами облучения показал, что отмечался интенсивный рост заболеваемости в группе с дозой облучения более 5,0 Гр и на конец периода наблюдения показатель превышал уровень заболеваемости в группе лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр в 4,3 раза, в 2,7 раза при дозе облучения 1,0–2,0 Гр и в 3,6 раза при дозе облучения 2,0–5,0 Гр. У лиц женского пола, также как и у мужчин наблюдался выраженный рост уровня заболеваемости в группе с дозой облучения более 5,0 Гр по отношению к группам с дозой облучения менее 1,0 Гр, 1,0–2,0 Гр и 2,0–5,0 Гр, однако на конец периода наблюдения существенных различий в уровнях заболеваемости выявлено не было.

В возрастной группе 0–3 года к окончанию периода наблюдения было отмечено преобладание заболеваемости АИТ у женщин в группах с дозой облучения менее 1,0 Гр, 1,0–2,0 Гр, 2,0–5,0 Гр и более 5,0 Гр в 3,5 раза, в 1,2 раза, в 7,2 и в 1,1 раза соответственно.

Как видно из рисунка 4, в возрастной группе 0–3 года с дозой облучения менее 1,0 Гр более интенсивный рост уровня заболеваемости АИТ был отмечен у лиц женского пола по отношению к мужчинам с 1995 г. и с 1991 г. — в группе с дозой облучения 2,0–5,0 Гр. Характер роста уровня заболеваемости в группах с дозой облучения 1,0–2,0 Гр и более 5,0 Гр у мужчин и женщин был сходный, однако первые случаи заболеваний были зарегистрированы раньше у

лиц мужского пола. В период 1990–1999 гг. уровень заболеваемости в группе с дозой облучения 1,0–2,0 Гр преобладал у мужчин, а в 2000 г. в результате подъема заболеваемости у женщин показатель достиг 29,7 ‰, что превысило заболеваемость лиц мужского пола. В группе лиц с дозой

облучения более 5,0 Гр у мужчин начало заболеваемости было зарегистрировано в 1992 г., что на 3 года раньше, чем у женщин. В то же время в 2001 г. у лиц женского пола произошел резкий рост уровня заболеваемости, которая превысила аналогичный показатель у мужчин.



а) менее 1,0 Гр; б) 1,0–2,0 Гр; в) 2,0–5,0 Гр; г) более 5,0 Гр

Рисунок 4 — Динамика уровня заболеваемости АИТ в возрастной группе 0–3 года в зависимости от пола и дозы облучения

Анализ уровня заболеваемости АИТ у лиц мужского пола с разными дозами облучения показал, что на конец периода наблюдения в группе с дозой облучения более 5,0 Гр заболеваемость в 5,7 раза была выше, чем в группе с дозой облучения менее 1,0 Гр и в 1,5 раза — чем в группе с дозой облучения 1,0–2,0 Гр. У лиц женского пола уровень заболеваемости в группах с дозой облучения 1,0–2,0 Гр, 2,0–5,0 Гр и более 5,0 Гр был выше, чем в группе с дозой облучения менее 1,0 Гр — в 1,3 раза, в 2,2 и в 1,7 раза соответственно.

Изучение роста уровня заболеваемости АИТ лиц, подвергшихся радиационному воздействию в более старшем возрасте, представляет интерес, так как известно, что с возрастом происходит рост спонтанной заболеваемости данной патологией, в особенности у женщин.

К окончанию периода наблюдения в возрастной группе 4–10 лет уровень заболеваемо-

сти АИТ был выше у лиц женского пола в группе с дозой облучения менее 1,0 Гр в 6,4 раза по сравнению с мужчинами. В группе лиц с дозой облучения 2,0–5,0 Гр в 1,1 раза уровень заболеваемости преобладал у мужчин. А в группах с дозой 1,0–2,0 Гр и более 5,0 Гр случаев заболевания у мужчин зарегистрировано не было.

Динамика уровня заболеваемости АИТ в возрастной группе 4–10 лет носила более выраженный характер у лиц женского пола при дозах облучения менее 1,0 Гр, 1,0–2,0 Гр и более 5,0 Гр по сравнению с мужчинами (рисунок 5). В группе с дозой облучения менее 1,0 Гр начало заболеваемости у женщин было зарегистрировано в 1997 г. (у мужчин в 2001 г.), и к 2004 г. показатель достиг 27,0 ‰, что было статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем у мужчин (4,2 ‰). Первые случаи заболевания у лиц женского пола в группе с дозой облучения

1,0–2,0 Гр были зарегистрированы с 1994 г. и затем происходил постепенный рост. У мужчин более раннее начало заболеваемости (1994 г.), чем у женщин (2000 г.) было отмечено в группе с дозой облучения 2,0–5,0 Гр. В группе с дозой

облучения более 5,0 Гр у лиц женского пола в 1990 г. произошел резкий подъем заболеваемости — до 33,3 %, после чего показатель оставался на одном уровне до конца периода наблюдения.

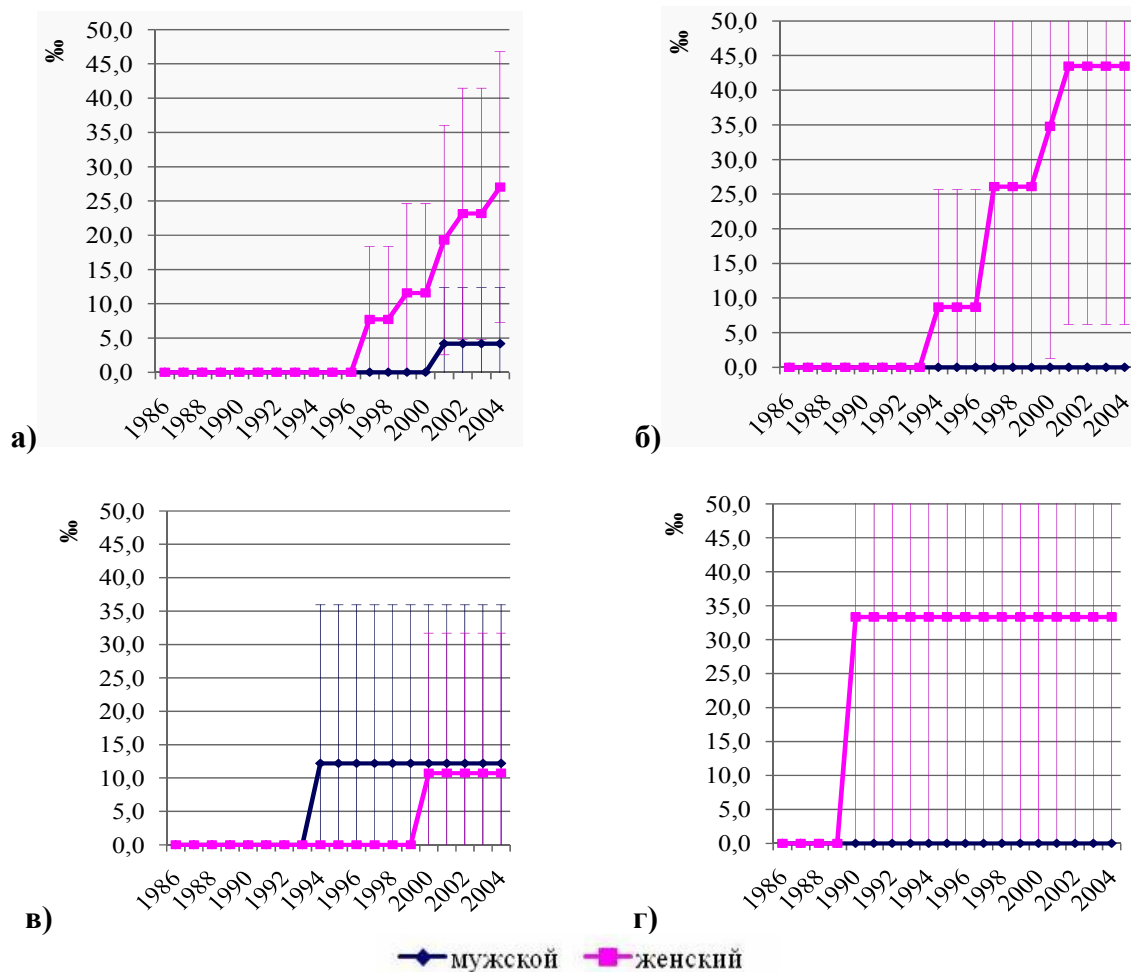


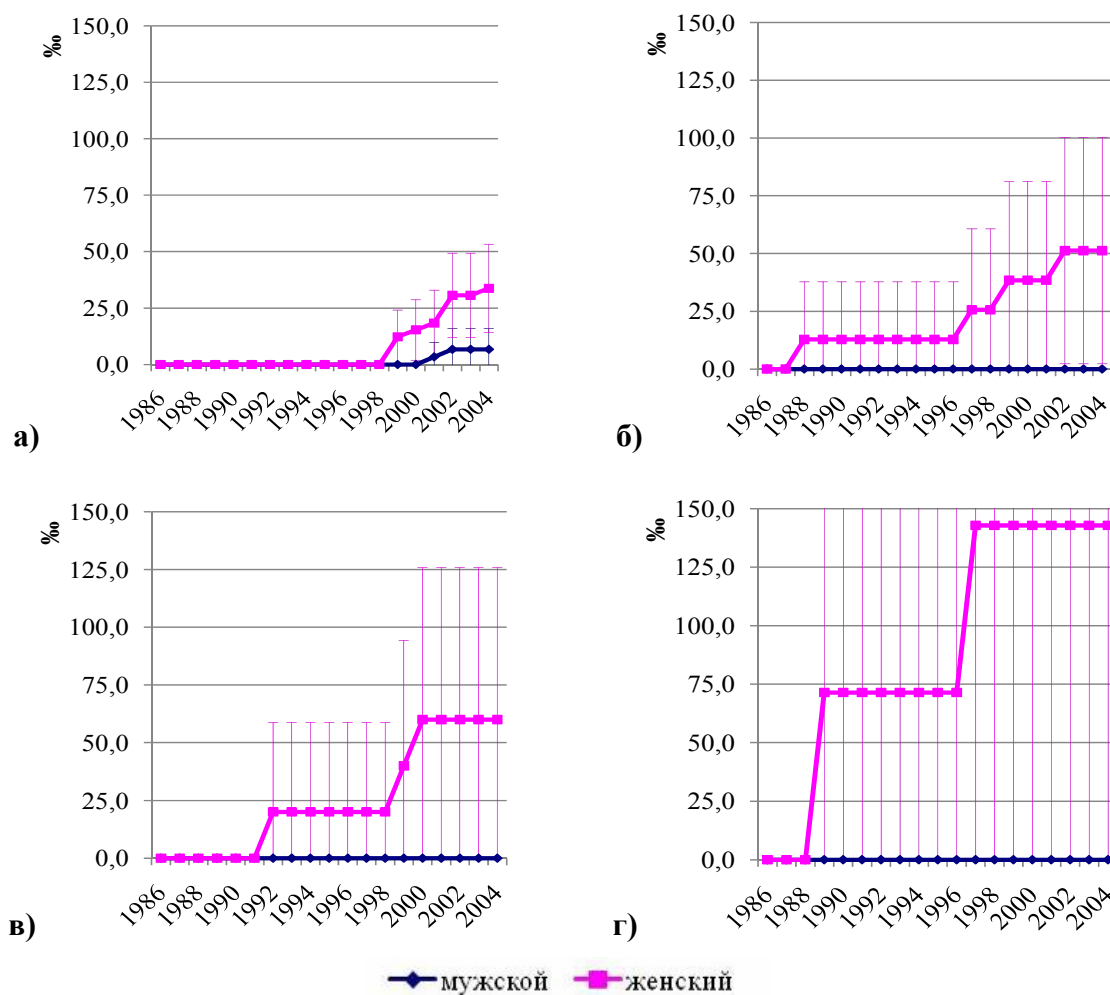
Рисунок 5 — Динамика уровня заболеваемости АИТ в возрастной группе 4-10 лет в зависимости от пола и дозы облучения

Представленные данные динамики уровня заболеваемости АИТ женщин в возрастной группе 4-10 лет с разными дозами облучения показали, что хотя и отсутствовали статистически значимые различия уровней заболеваемости с увеличением дозы облучения, однако более интенсивный рост заболеваемости был отмечен при дозе облучения 1,0–2,0 Гр и более 5,0 Гр по сравнению с группой лиц, у которых доза облучения была менее 1,0 Гр. В 2004 г. соотношения уровня заболеваемости женщин с дозой облучения менее 1,0 Гр с аналогичными показателями при дозах 1,0–2,0 Гр и более 5,0 Гр составили 1,0 : 1,6 и 1,0 : 1,2 соответственно.

В возрастной группе 11 лет и старше к окончанию периода наблюдения у лиц женского пола в группе с дозой облучения менее 1,0 Гр уровень заболеваемости АИТ был в 5,0 раз

выше, чем у лиц мужского пола. У мужчин в группах с дозой облучения 1,0–2,0 Гр, 2,0–5,0 Гр и более 5,0 Гр случаев заболеваний зарегистрировано не было.

Как видно на рисунке 6, в возрастной группе 11 лет и старше у лиц женского пола отмечался выраженный рост уровня заболеваемости с увеличением полученной дозы облучения, и к концу периода наблюдения соотношения уровня заболеваемости у лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр с аналогичными показателями при дозах облучения 1,0–2,0 Гр, 2,0–5,0 Гр и более 5,0 Гр составили 1,0 : 1,5, 1,0 : 1,8 и 1,0 : 4,2 соответственно. Следует отметить, что в группе лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр первые случаи заболеваний были зарегистрированы на 8–10 лет позже в сравнении с остальными группами.



а) менее 1,0 Гр; б) 1,0–2,0 Гр; в) 2,0–5,0 Гр; г) более 5,0 Гр

Рисунок 6 — Динамика уровня заболеваемости АИТ в возрастной группе 11 лет и старше в зависимости от пола и дозы облучения

Проведенное радиационно-эпидемиологическое исследование в отношении заболеваемости АИТ не позволяет сделать однозначное заключение о наличии зависимости «доза-эффект» (таблица 1). Только у мальчиков возрастной груп-

пы 0–3 года получены статистически значимые оценки радиационного риска. При этом ERR составил 0,73 на 1,0 Гр (ДИ = 0,017÷1,44), что соответствует атрибутивному риску 42,2 %. EAR был 3,1 на 104 чел.-лет-Гр (ДИ = 0,25÷5,87).

Таблица 1 — Оценка радиационного риска АИТ

Возрастная группа	Модель	Пол	Оценка риска	ДИ (95 %, Wald)	P	Атрибутивный риск, %
0–3 года	ERR	М	0,73	0,017÷1,44	0,045	42,2
		Ж	-0,002	-0,01÷0,06	>0,5	
	EAR (случаев на 10 ⁴ чел.-лет-Гр)	М	3,1	0,25÷5,87	0,03	
		Ж				
4–10 лет	ERR	М	-0,05	-0,09÷-0,023	<0,001	
		Ж	-0,04	-0,05÷-0,04	<0,001	
	EAR (случаев на 10 ⁴ чел.-лет-Гр)	М				
		Ж				
11 лет и старше	ERR	М	-0,07	-0,19÷0,06	0,294	
		Ж	0,02	-0,18÷0,14	>0,5	
	EAR (случаев на 10 ⁴ чел.-лет-Гр)	М				
		Ж				

Заключение

Полученные данные показали, что в возрастной группе 0–3 года наблюдался рост заболеваемости АИТ в зависимости от полученной дозы облучения. Однако только у лиц мужского пола получены статистически значимые оценки радиационных рисков. В старших возрастных группах оценки рисков неоднозначны из-за высокой спонтанной заболеваемости.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клинические рекомендации. Эндокринология / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 304 с.

2. Рожко, А. В. Сравнительная характеристика структуры и частоты тиреоидной патологии у жителей Гомельской области различных возрастных групп / А. В. Рожко // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2009. — № 2. — С. 32–36.

3. Рожко, А. В. Динамика первичной и общей заболеваемости щитовидной железы у населения Гомельской области и Республики Беларусь в 1992–2008 гг. / А. В. Рожко // Проблемы здоровья и экологии. — 2009. — № 2 (20). — С. 7–12.

4. Chernobyl: A Decade / Proceedings of The Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium. — Kiev, Ukraine, 14–15 October 1996. — Elsevier, 1997. — 613 p.

5. Epicure. User's guide / Dale L. Prestin [et al.]. — Hirosoft International corporation, 1993. — 330 p.

6. Masiakin, U. B. Screening effect estimation at analysis of result of thyroid diseases cohort study / U. B. Masiakin, A. V. Razhko, A. E. Okeanov // International symposium on Chernobyl health effects. — 2009. — № 39. — P. 32–37.

Поступила 13.12.2010

УДК 616.137-002.2-007.271-08-039.73

СРАВНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ НЕПРЯМОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ И КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

А. В. Петухов

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Проведен анализ качества жизни 74 пациентов, страдающих хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК). Из них 40 пациентам проведено консервативное лечение и 34 — непрямая реваскуляризация. Анализ осуществлялся путем анкетирования по почте. В качестве анкеты использовался опросник, адаптированный для больных ХОЗАНК В. В. Савиным.

Полученные результаты анализировались путем балльной оценки качества жизни (КЖ), согласно шкале разработчика анкеты, методом получения интегрального показателя КЖ, методом анализа отдельных шкал опросника.

Хорошее качество жизни не было определено ни у одного из 40 пациентов, получающих консервативное лечение, удовлетворительное — у 11 (27,5 %) пациентов, неудовлетворительное — у 29 (72,5 %) пациентов.

Исследование аналогичных показателей у пациентов, перенесших операции непрямого реваскуляризации, выявило хорошее качество жизни у 1 (2,94 %) пациента, удовлетворительное — у 14 (41,18 %), неудовлетворительное — у 19 (55,88 %) пациентов.

Ключевые слова: облитерирующие заболевания, непрямая реваскуляризация, консервативное лечение, симпатэктомия, качество жизни.

COMPARISON OF LIFE QUALITY OF PATIENTS WITH CHRONIC OBLITERATING DISEASES OF LOWER EXTREMITY ARTERIES AFTER INDIRECT REVASCULARIZATION AND CONSERVATIVE THERAPY

A. V. Petukhov

Vitebsk State Medal of People's Friendship Medical University

The analysis of life quality of 74 patients suffering from chronic obliterating diseases of lower extremity arteries has been carried out. Of them, 40 patients underwent conservative treatment and 34 — indirect revascularization. The analysis was carried out by way of mail questioning. The questionnaire, adapted by V. V. Savin for the patients suffering from chronic obliterating diseases of lower extremity arteries, was used as the inquiry form.

The data obtained were analyzed by means of the life quality score in accordance with the scale of the questionnaire developer, using the methods of obtaining integral life quality characteristics, and analysis of certain questionnaire scales.

None of the 40 patients, undergoing conservative treatment, revealed good life quality, 11 patients (27,5 %) revealed satisfactory life quality and 29 patients (72,5 %) — unsatisfactory.

The study of the similar indices in the patients who had undergone the operations of indirect revascularization identified good life quality in 1 case (2,94 %), satisfactory in 14 patients (41,18 %) and unsatisfactory in 19 patients (55,88 %).

Key words: obliterating diseases, indirect revascularization, conservative treatment, sympathectomy, life quality.

Введение

По данным статистики, хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) страдает от 3 до 4 %

населения, при этом в первые 5–8 лет умирает до 30 % заболевших, а первичной ампутации подвергается по разным данным от 25 до 50 % пациентов [1, 2, 3]. Подавляющее большинство

пациентов получают консервативное лечение как амбулаторно, так и в условиях хирургических стационаров [4, 5], а под хирургическим лечением чаще всего подразумеваются операции по восстановлению магистрального кровотока.

В то же время под консервативным лечением чаще всего скрывается применение малого диапазона лекарственных средств, таких как пентоксифиллин, папаверин, ацетилсалициловая кислота и препараты никотиновой кислоты. Применение же препаратов простагландина E1, экстракта Гингко Билоба, вобэнзим, флогэнзим крайне ограничено из-за дороговизны и порой нестабильности результатов. Кроме того, курс лечения ограничивается 10–12 днями, а средняя частота лечения, по нашим данным, не превышает 1,4 раза в год. Использование же операций по непрямо́й реваскуляризации конечностей ограничено вследствие распространенного мнения о малоэффективности и нестабильности результатов. Однако отечественные и европейские исследователи постоянно обращаются к вопросу о необходимости и целесообразности проведения такого вида лечения [6, 7].

Определенную сложность представляет и оценка эффективности проведенного консервативного лечения и непрямо́й реваскуляризации. В настоящее время все большую популярность приобретает оценка качества жизни пациентов после проведенного лечения, где главную роль играют эмоциональные, ролевые и социальные факторы. При этом практически не встречается работ, дающих сравнительную характеристику качества жизни больных после перенесенных операций непрямо́й реваскуляризации и консервативного лечения [8, 9, 10].

Цель работы

На основании анализа показателей качества жизни (КЖ) оценить отдаленные результаты лечения больных ХОЗАНК методами непрямо́й реваскуляризации конечностей и консервативного лечения.

Материал и методы

Ранее нами был обследован 191 пациент с ХОЗАНК. Одни из них получили различные виды хирургического лечения, другие — только консервативное. Возраст колебался от 22 до 79 лет. Исследование проводилось путем рассылки по почте специального опросника, предложенного В. В. Савиным [10], созданным на основе опросников Euro-QoL и SF-36. Временной диапазон изучения отдаленных результатов послеоперационных больных составил 5–6 лет, при исследовании результатов консервативного лечения временные рамки выдерживать невозможно вследствие, как правило, регулярности лечения.

В опроснике имеются следующие шкалы:

1. Физическая функция (ФФ).

2. Наличие (степень) боли (НБ).

3. Индивидуальная оценка здоровья (ОЗ).

4. Социальная функция (СФ).

5. Жизненный оптимизм (ЖО).

6. Эмоциональная функция (ЭФ).

7. Психологическое состояние (ПС).

Анализ полученных результатов производился следующими способами:

1. Путем балльной оценки КЖ согласно шкале разработчика анкеты.

При этом набранные баллы в анкете суммируются и по количеству набранных баллов определяется итоговый результат. Автором использованной нами анкеты предложена следующая градация:

• неудовлетворительное качество жизни < 20 баллов;

• удовлетворительное качество жизни > 20 и < 35 баллов;

• хорошее качество жизни > 36 баллов.

2. Методом получения интегрального показателя КЖ.

Расчет интегрального показателя производился по формуле:

$$\text{Индекс качества (\%)} = \frac{N(\text{реальное}) - N(\text{минимальное})}{D(\text{диапазон значений})} \times 100$$

где N (реальное) — сумма баллов ответов конкретного пациента; N (минимальное) — минимальная сумма баллов вопросника; D (диапазон значений) — разница между максимальной и минимальной суммами баллов вопросника.

3. Методом анализа отдельных шкал опросника.

При этом для каждой из групп производился расчет по каждому из показателей (ФФ, НБ, ОЗ, СФ, ЖО, ЭФ, ПС).

Метод в целом можно считать объективным, так как пациентам предлагаются вопросы, на которые они могут дать только однозначные ответы. Приведение результатов анализа в систему балльной оценки еще более объективизирует итоговые материалы исследования.

Всего разослано 150 анкет, получено 93 (61,59 %), из них 5 писем вернулись как не доставленные адресату. Из оставшихся 88 анкет 20 возвращено родственниками, т. к. в течение времени наблюдения эти больные умерли, причиной смерти указывалась патология сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, результаты опроса получены от 68 пациентов, что составляет 43,03 % от общего числа разосланных анкет.

Из 68 анкет 34 были получены от пациентов, перенесших операции непрямо́й реваскуляризации. Анкетирование пациентов, получающих исключительно консервативное лечение, проводилось при поступлении в стационар для прохождения очередного курса терапии, было опрошено 40 больных.

Результаты и обсуждение

В зависимости от получаемого лечения больные разделены на две группы: 1 — пациенты, получающие консервативное лечение, 2 — пациенты после не прямой реваскуляризации.

Из 34 пациентов, перенесших операцию не прямой реваскуляризации, 22 была произведена поясничная симпатэктомия, 1 — аутогеомоэкставазация, 7 — периартериальная симпатэктомия, 1 — сочетание периартериальной и поясничной симпатэктомии.

По итогам исследования качества жизни были получены следующие результаты:

- хорошее качество жизни (> 36 баллов) выявлено у 1 (2,94 %) пациента;
- удовлетворительное (> 20 < 35 баллов) — у 14 (41,18 %);

- неудовлетворительное (< 20 баллов) выявлено у 19 (55,88 %) пациентов.

При исследовании аналогичных показателей у больных, получавших консервативное лечение, наблюдается следующее распределение:

- хорошее качество жизни (> 36 баллов) не выявлено ни у одного пациента;
- удовлетворительное (> 20 < 35 баллов) — у 11 (27,5 %);
- неудовлетворительное (< 20 баллов) выявлено у 29 (72,5 %) пациентов.

Сравнительная характеристика отдельных результатов прямой и не прямой реваскуляризации нижних конечностей путем балльной оценки КЖ, согласно шкале разработчика анкеты, приведена на рисунке 1.

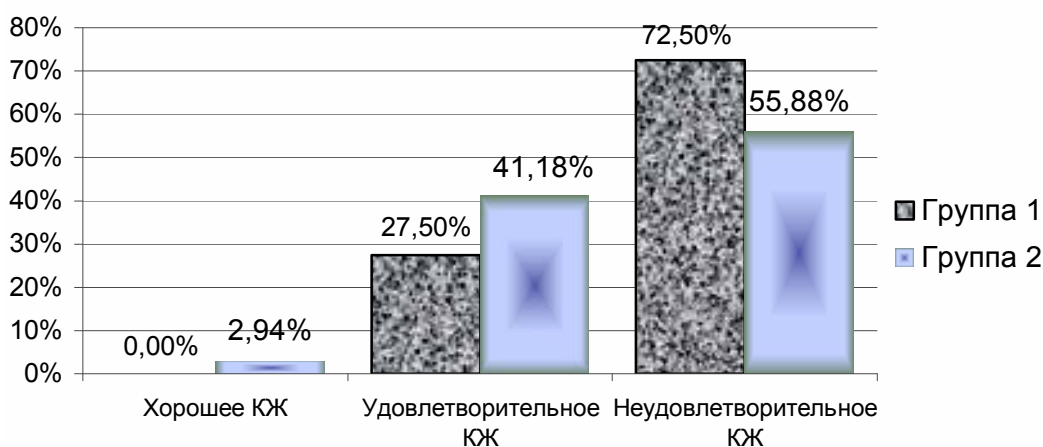


Рисунок 1 — Сравнительная характеристика отдаленных результатов прямой и не прямой реваскуляризации нижних конечностей путем балльной оценки КЖ, согласно шкале разработчика анкеты

Как следует из рисунка 1, общая тенденция распределения показателя качества жизни в двух группах имеет схожие черты, но, несмотря на то, что консервативное лечение в среднем проводится 1,4 раза в год, а после оперативного лечения, независимо от его вида, консервативное лечение либо прекращается вовсе, либо проводится значительно реже, результаты не прямой реваскуляризации значительно лучше. Это становится очевидным особенно с учетом того, что больным, которым произведена не прямая реваскуляризация, методы прямой реваскуляризации были либо не показаны, либо противопоказаны.

В то же время балльная оценка характеризует отдаленные результаты лечения не в пол-

ной мере. С целью углубления исследования нами были предприняты дополнительные расчеты двух параметров: интегрального показателя качества жизни и метода анализа отдельных шкал опросника.

При исследовании интегрального показателя качества жизни у пациентов 1 группы минимальное значение составило 7,32 %, максимальное — 53,66 % (таблица 1).

Из таблицы 1 следует, что у пациентов 1 группы наиболее часто встречается показатель качества жизни на уровне 30–60 %.

При анализе интегрального показателя у пациентов 2 группы выяснено, что минимальное значение составляет 7,32 %, а максимальное — 90,24 % (таблица 2).

Таблица 1 — Распределение значений в группе пациентов, получающих консервативное лечение

Показатель КЖ, %	0–9	10–19	20–29	30–39	40–49	50–59
Количество регистров, n = 40	1	2	9	10	7	11

Таблица 2 — Распределение значений в группе пациентов, перенесших непрямую реваскуляризацию нижних конечностей

Показатель КЖ, %	0–9	10–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89	90–99
Количество регистров, n = 34	1	3	2	6	7	5	5	1	3	1

Из таблицы 2 следует, что у большинства пациентов показатель качества жизни определяется на уровне 30–69 %.

Сравнивая результаты данного исследования в группах больных, перенесших непрямую реваскуляризацию конечностей и получающих

консервативное лечение, можно отметить, что непрямая реваскуляризация дает более равномерное распределение результатов, без пиковых значений и падений до нуля, тогда как результаты консервативного лечения менее стабильны (рисунок 2).

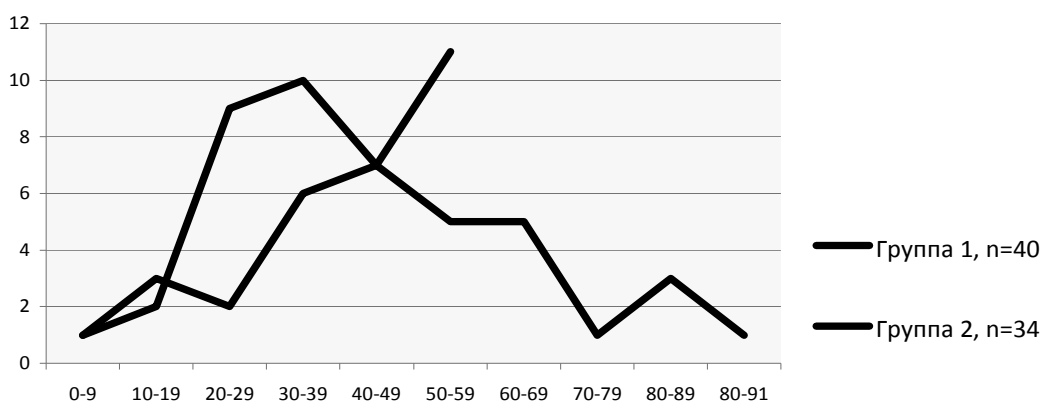


Рисунок 2 — Сравнительная характеристика отдаленных результатов прямой и непрямой реваскуляризации нижних конечностей методом анализа интегрального показателя КЖ

Таким образом, из представленных данных можно сделать вывод о том, что результаты консервативного лечения по сравнению с непрямой реваскуляризацией менее стабильны и не имеют широкого распределения по всей шкале, а более равномерное распределение результатов непрямой реваскуляризации говорит в пользу необхо-

димости более широкого применения данных методов лечения ХОЗАНК, включая облитерирующий атеросклероз нижних конечностей.

Метод анализа отдельных шкал опросника

Для каждой из групп пациентов производился расчет по каждой из шкал (ОЗ, ФФ, НБ, СФ, ЭФ, ПС, ЖО) в отдельности (таблица 3).

Таблица 3 — Показатели анализа шкал опросника у пациентов, перенесших операции прямой и непрямой реваскуляризации конечностей

Шкала	Группа 1, n = 40	Группа 2, n = 34	p
ОЗ	28,75 ± 14,49	38,24 ± 21,53	0,0273
ФФ	44,00 ± 30,78	61,18 ± 36,83	0,032
НБ	20,83 ± 18,78	27,45 ± 37,35	0,328
СФ	43,33 ± 24,11	57,84 ± 32,11	0,0298
ЭФ	32,49 ± 21,99	39,21 ± 32,28	0,293
ПС	41,75 ± 15,99	50,29 ± 34,24	0,16
ЖО	42,00 ± 16,98	60,59 ± 25,34	0,0003

Из приведенных данных следует, что имеются достоверные отличия в четырех из семи показателей КЖ после консервативного лечения и непрямой реваскуляризации нижних конечностей в пользу последней. Графический анализ полученных данных свидетельствует, что показатели качества жизни по всем категориям в 1 группе больных несколько хуже, однако общая

картина в двух группах схожа. Наиболее высокую оценку и в том и в другом случаях получают показатели «физической функции», «социальной функции» и «жизненного оптимизма». Это очень важные показатели для отдаленного периода жизни больных после проведенного лечения, так как свидетельствуют о возможности активной жизни для пациентов (рисунок 3).

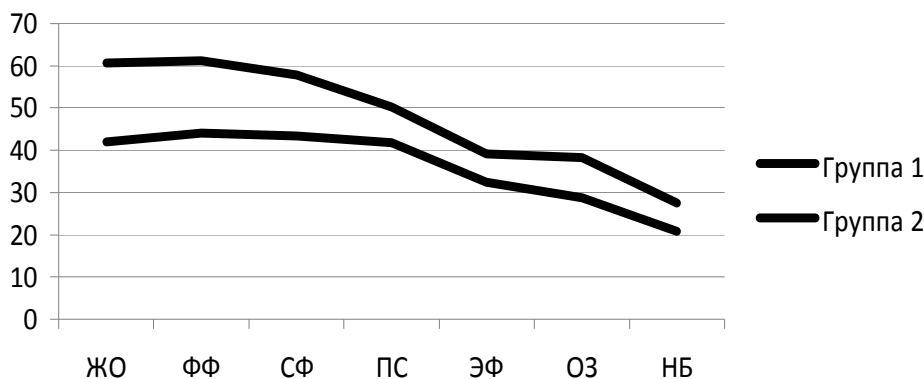


Рисунок 3 — Сравнительная характеристика отдаленных результатов консервативного лечения и непрямой реваскуляризации нижних конечностей методом анализа отдельных шкал опросника

И в том и в другом случае худшим является показатель «наличие боли», с чем и связаны низкие значения таких показателей, как «общее здоровье», «эмоциональная функция», а показатель «психологическое состояние» занимает среднее положение, причем разница между двумя группами приближается к достоверной. Следует отметить, что несмотря на низкие значения, во 2 группе показатель «общее здоровье» достоверно лучше. Естественно, ограничение физических возможностей человека, которое возникает в связи с заболеванием, влечет за собой и психологический дискомфорт, связанный с невозможностью выполнять ту же физическую работу, которую человек выполнял ранее. Как известно, фактор боли в конечностях после любого вида лечения не может быть устранен полностью, особенно при ХОЗАНК и особенно в отдаленном периоде. Сохраняющаяся или вновь появляющаяся через несколько лет боль, пусть и не слишком нарушающая социальное и физическое функционирование, противоречит «ожиданиям», которые пациент возлагал на оперативное лечение, отсюда и выраженное присутствие этого показателя в общей оценке КЖ, а следовательно, и низкий уровень показателей «общее здоровье», «эмоциональная функция» и частично «психологическое состояние».

Выводы

Методы непряой реваскуляризации нижних конечностей при ХОЗАНК дают лучшие результаты КЖ пациентов в отдаленном периоде в сравнении с консервативным лечением.

В результате исследований, проведенных в группах больных, выявлено, что непряой реваскуляризация дает более равномерное распределение результатов КЖ, без пиковых значений и падений до нуля, тогда как результаты у перенесших консервативное лечение менее стабильны. Отсутствие стабильности этих результатов можно объяснить, в первую очередь,

кратковременностью эффекта проводимого лечения и нерегулярностью его проведения.

Анализ отдельных шкал опросника свидетельствует о том, что достоверные отличия в показателях КЖ после непряой реваскуляризации нижних конечностей и консервативного лечения имеются по четырем из семи показателей. Это свидетельствует о лучших результатах лечения, а следовательно, данный вид хирургической помощи больным ХОЗАНК должен быть более широко внедрен в практику общехирургических стационаров.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Береснев, А. В. Осложнения и летальность после ампутации конечностей по поводу атеросклеротической гангрены / А. В. Береснев, В. А. Сипливый, К. А. Губский // Кл. хирургия. — 1987. — № 7. — С. 13–15.
2. Ретроспективное клинико-экономическое изучение эффективности лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями периферических артерий нижних конечностей с явлениями критической ишемии / П. А. Воробьев [и др.] // Пробл. стандартизации в здравоохранении. — 2004. — № 3. — С. 51–56.
3. Информационно-аналитическая система организации контроля медицинской и экономической деятельности ЛПУ / И. Н. Ступиков [и др.] // Бюллетень — 2003. — № 11. — 386 с.
4. Алуханян, О. А. Особенности хирургической тактики при критической ишемии нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста / О. А. Алуханян, Х. Г. Мартиросян, А. М. Мохаммед Каллоб // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2003. — Т. 9, № 4. — С. 106–109.
5. Von Ristow, A. Isquemia critica cronica / A. Von Ristow // J. Vasc. Br. — 2002. — Vol. 1 (3). — P. 171–172.
6. Хирургическая тактика при дистальном поражении артериального русла нижних конечностей / А. В. Гавриленко [и др.] // Анналы хирургии. — 2000. — № 3. — С. 54–59.
7. Possibilities at present for the application of lumbar sympathectomy in chronic occlusive arterial disease of the lower limbs / A. Matarazzo [et al.] // Minerva Cardioangiologica. — 2002. — Vol. 50. — P. 363–369.
8. Качество жизни больных с хронической ишемией нижних конечностей / К. Г. Абалмасов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2004. — Т. 10, № 2. — С. 8–12.
9. Гавриленко, А. В. Оценка качества жизни у пациентов с критической ишемией нижних конечностей / А. В. Гавриленко, С. И. Скрылев, Е. А. Кузубова // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2001. — Т. 7, № 3. — С. 8–14.
10. Савин, В. В. Сравнение показателей качества жизни у больных пожилого и старческого возраста с критической ишемией нижних конечностей после сосудисто-реконструктивных операций и ампутаций / В. В. Савин // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2001. — Т. 7, № 1. — С. 54–60.

Поступила 04.10.2010

УДК 616.132.-002-085
ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ
(обзор литературы, часть III)

Д. П. Саливончик

Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

В обзоре представлена информация о современной медикаментозной и инструментальной терапии острого коронарного синдрома (ОКС).

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия.

THE ACUTE CORONARY SYNDROME: POSSIBILITY UP-TO-DATE THERAPY
(literature review. Part III)

D. P. Salivonchik

Gomel Regional Clinical Cardial Dispensary

The information about the modern medical treatment of the acute coronary syndrome was presented in the this review.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina.

Лечение острого коронарного синдрома (ОКС), инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST).

18. Реперфузионная терапия

• **тромболитическая терапия (ТЛТ)**

Реперфузионная терапия остается основным методом терапии ИМпST на ЭКГ [1, 6]. Экстренная реперфузия возможна 3 способами: фармакологическим — с помощью тромболитических агентов, интервенционным — с помощью чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) инфаркт-связанной артерии (ИСА), хирургическим — восстановление кровотока с помощью аортокоронарного шунтирования (АКШ). Экстренное АКШ при остром ИМ в настоящее время имеет ограниченные показания и используется редко [6]. В настоящее время не вызывает сомнения, что всем больным ИМпST на ЭКГ в течение 12 часов должны быть проведены экстренная ЧТКА и стентирование ИСА [23]. Однако, по данным статистики, даже в Западной Европе в реальной жизни такой уровень кардиологической помощи получают лишь около 20 % больных острым ИМ [20]. В клиниках, где невозможно круглосуточное проведение ЧТКА, для достижения реперфузии ИСА используется ТЛТ. Недостатки ТЛТ — ее неэффективность у ряда больных, наличие критических остаточных стенозов коронарных артерий (КА) после эффективного лизиса, что может быть причиной сохраняющейся ишемии в бассейне ИСА. Вследствие этого рецидив ишемии и ИМ из-за окклюзии сосуда возникает в 15–25 % случаев и повышает летальность и частоту развития сердечной недостаточности (СН) [10].

• **фибринолитическое лечение у пациентов с ИМбпST**

В исследованиях при ОКСбпST проведение ТЛТ со стрептокиназой, тканевым активатором плазминогена или урокиназой показало, что эти вмешательства связаны даже с некоторым увеличением риска смерти и ИМ. Соответственно, ТЛТ не рекомендуется больным с ОКСбпST [22].

• **необходимость ТЛТ у пациентов с ИМпST**

Непосредственной причиной развития ИМпST является окклюзия КА, как правило, тромботического происхождения соответствующей области поражения миокарда. Поэтому основой лечения этих больных является восстановление коронарного кровотока — коронарная реперфузия. Общеизвестно, что успешная реперфузия ИСА, исходя из концепции «открытой артерии», сопровождается ограничением размера ИМ, снижением степени сократительной дисфункции ЛЖ и, как следствие, коррелирует с благоприятным клиническим течением заболевания. При проведении ТЛТ главными факторами, которые способствуют снижению летальности, являются ограничение зоны некроза и сохранение насосной функции ЛЖ. Меньшее значение имеют улучшение процессов репарации, снижение частоты образования аневризм и тромбов в левом желудочке (ЛЖ), повышение электрической стабильности в миокарде. Ранняя реперфузионная терапия способствует предотвращению повреждения мышцы внутри зоны ИМ и распространения при ИМ. Это объясняет улучшение клинического течения заболевания, несмотря на минимальное увеличение ФВ ЛЖ [5, 6, 10, 28, 29].

● суть ТЛТ

Суть ТЛТ заключается в медикаментозном разрушении тромба препаратами, активирующими эндогенный фибринолиз, что приводит к расщеплению нитей фибрина. ТЛТ следует проводить у больных ИМпСТ, если время от начала ангинозного приступа не превышает 12 ч, а на ЭКГ отмечается подъем сегмента ST $> 0,1$ mV как минимум в 2 последовательных грудных отведениях или в 2 отведениях от конечностей или появляется блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ). Введение тромболитиков оправдано в те же сроки при ЭКГ-признаках истинного заднего ИМ (высокие зубцы R правых прекардиальных отведений и депрессия сегмента ST в отведениях V1–V4 с направленным вверх зубцом T) [28].

Установлено, что внутривенное введение фибринолитика и пероральный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) позволяет существенно снизить вероятность неблагоприятного исхода и эффект значительно возрастает при их совместном применении [20].

В исследовании ISIS-2 у 17187 больных с подозрением на острый ИМ (ОИМ) введение стрептокиназы приводило к достоверному снижению риска сосудистой смерти в ближайшие 5 недель на 23 %, что соответствовало предотвращению 24 неблагоприятных исходов на каждую 1000 леченых [29]. Кроме того, реже возникали рецидивы ИМ, и отмечалось меньше случаев остановки кровообращения.

По совокупным данным контролируемых исследований (в целом 58 600 человек), ТЛТ с использованием стрептокиназы или эквивалентных ей по эффективности режимов введения других препаратов способна предотвратить 18 смертей на каждые 1000 леченых больных. Это благоприятное влияние не зависит от пола, возраста, величины систолического артериального давления (АД) (кроме величины, превышающей 180 мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений (ЧСС), наличия или отсутствия ИМ в анамнезе, сахарного диабета (СД) и по абсолютной величине (числу предотвращенных смертей на каждую 1000 леченых больных) выше у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода [14, 20]. В настоящее время международным сообществом при ИМпСТ на ЭКГ рекомендованы стрептокиназа, алтеплаза и тенектеплаза [20].

● стрептокиназа

Стрептокиназа вводится в/в в дозе 1500000 МЕ за 30–60 мин в небольшом количестве 0,9 % раствора хлорида натрия. Коронарный кровоток удается восстановить в среднем в 55 % случаев [4, 5, 20].

Стрептокиназа — чужеродный для организма белок, ее введение вызывает выработку антител. Это делает ее введение позже 5 дней и

в последующие годы неэффективным и даже опасным. Она относится к так называемым нефибринспецифичным тромболитикам и приводит к более выраженному снижению уровня фибриногена в общем кровотоке, чем фибринспецифичные (обладающие большим сродством к фибрину тромба) препараты.

При использовании стрептокиназы может наблюдаться снижение АД, брадикардия, анафилактическая реакция, вплоть до шока [4].

● алтеплаза

Клиническое преимущество алтеплазы по сравнению со стрептокиназой было продемонстрировано в 1993 г., когда появились результаты крупнейшего рандомизированного сравнительного исследования GUSTO-1 (41021 больной ИМпСТ). В сочетании с нефракционированным гепарином (НФГ) достоверно уменьшился риск смерти на 14 %, причем преимущество появилось уже в первые сутки и сохранялось при длительном наблюдении [10].

В итоге удалось дополнительно предотвратить 10 смертельных исходов на каждую 1000 леченых больных ценой возникновения примерно 2 геморрагических инсультов. У пациентов, получавших алтеплазу, достоверно реже возникали умеренные кровотечения и аллергические реакции [10].

● тенектеплаза

Отличие тенектеплазы от алтеплазы заключается в более длительном периоде полувыведения из организма, что позволяет использовать препарат в виде болюса, что особенно удобно при лечении на догоспитальном этапе.

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности догоспитальной ТЛТ тенектеплазой. Электрокардиографические критерии эффективной реперфузии отмечены в 68 % случаев, а ангиографические критерии — у 73 % пациентов, которым проводилась коронароангиография (КАГ), что даже превышает частоту достижения реперфузии, выявленную в ранее проведенных крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [27]. По общей смертности за 30 суток группы, получавшие тенектеплазу и алтеплазу, достоверно не отличались ни через месяц, ни через год. При использовании тенектеплазы меньше больных имели выраженные проявления СН и подверглись операции АКШ. По частоте внутрисердечных кровотечений группы тенектеплазы и алтеплазы достоверно не отличались, но у лиц с наиболее высоким риском этого осложнения тенектеплаза превосходила алтеплазу. Реже были и внемозговые кровотечения [27].

19. Значение фактора времени

Повреждение миокарда в результате окклюзии КА развивается быстро и уже через 4–6 ч от начала болезни большая часть ишемизиро-

ванного миокарда некротизируется. Только восстановление коронарного кровотока в первые 12 ч от начала болезни достоверно улучшает прогноз. Оптимальные результаты наблюдаются, если реперфузионная терапия проводится в первые 2 ч, предупреждая некроз максимального объема жизнеспособного миокарда.

Так, по совокупным данным 22 рандомизированных контролируемых клинических исследований, включающих в совокупности 50 246 человек, введение стрептокиназы или эквивалентных ей по эффективности режимов ТЛТ в первый час после возникновения заболевания за 35 суток позволяло предотвратить 65 случаев смерти на каждую 1000 леченных больных. При начале лечения через 1–2 часа эта цифра составляет 37, через 2–3 часа — 26, через 3–6 часов — 29, а через 6–12 часов — 18. Снижение риска смерти, составлявшее 48 % при начале лечения в первый час заболевания и 44 % при начале лечения в первые 2 часа, при более позднем вмешательстве уменьшилось до 20 % ($p = 0,001$) [16, 25].

Проведение тромболизиса на догоспитальном этапе позволяет сократить время до начала лечения приблизительно на 1 ч, что ассоциируется с достоверным снижением смертности в течение 30 дней на 17 % [18, 26].

Отсчет времени рекомендуется начинать от контакта с медицинским персоналом (прибытия бригады скорой помощи или самостоятельного обращения в стационар), возможно, даже с телефонного звонка [25].

При раннем использовании ТЛТ имеются случаи, соответствовавшие критериям «прерванного» ИМ (быстрый регресс подъема сегмента ST на ЭКГ и менее, чем двукратное повышение уровня креатинфосфокиназы) [30]. «Прерванное» течение ИМ, когда, несмотря на кратковременную окклюзию КА, клинически значимый некроз миокарда не развивается, ассоциируется со снижением смертности в отдаленном периоде на 30 % [9].

С учетом представления о патофизиологии «прерванного» ИМ [9] и имеющихся данных литературы о частоте его выявления в зависимости от сроков реперфузии [30], наличие значимой корреляции такого благоприятного результата ТЛТ со временем вполне объяснимо [19].

20. ТЛТ и антитромботическая, антикоагулянтная терапия

Совместное использование АСК и клопидогрела (2 недели) (СОММТ/ССС-2 — 45 852 больных) позволило дополнительно предотвратить 9 неблагоприятных исходов (смерть, рецидив ИМ, инсульт) на каждую 1000 леченных больных. Этот эффект был достигнут за счет достоверного уменьшения общей смертности (6 на каждую 1000 леченных больных) и рецидивов ИМ (3 на каждую 1000 леченных) [4].

Характерно, что он оказался сопоставимым по величине с клиническим преимуществом алтеплазы перед стрептокиназой, что в итоге привело к повсеместному вытеснению последней из широкого практического использования в странах, где это экономически возможно. Такое кратковременное использование клопидогрела оказалось достаточно безопасным — частота серьезных кровотечений не увеличилась. При этом положительный эффект получен как у больных, получивших фибринолитик, так и оставшихся без реперфузионного лечения.

Наиболее вероятный механизм, лежащий в основе раннего клинического эффекта добавления клопидогрела к АСК — уменьшение частоты сохраняющегося тромбоза КА и риска ее повторной окклюзии [22].

В исследовании EXTRACT-TIMI 25 однонедельное использование эноксапарина по сравнению с 48-часовой инфузией НФГ способствовало снижению риска смерти и нефатального ИМ в ближайший месяц на 17 %, что дало возможность предотвратить 21 событие на каждую 1000 леченых [22].

Это положительное влияние заметно превосходило риск геморрагических осложнений (дополнительное возникновение 7 крупных нефатальных и не внутрочерепных кровотечений на каждую 1000 леченных больных) [4].

В исследовании OASIS-6 однонедельное применение фондапаринукса после тромболизиса стрептокиназой в сравнении с плацебо, которое получали 96,4 % больных, способствовало снижению риска смерти и ИМ в ближайший месяц на 24 %, что соответствовало предотвращению 31 такого события на каждую 1000 леченных [7, 8]. При этом применявшаяся доза препарата (2,5 мг в сутки) была достаточно безопасной — частота крупных кровотечений не только не увеличивалась, но и оказалась достоверно меньшей, чем в группе сравнения.

Таким образом, фондапаринукс повышает эффективность лечения ИМпСТ при ТЛТ стрептокиназой и может с успехом применяться при повышенной опасности геморрагических осложнений и гепарининдуцированной тромбоцитопении.

Применение НФГ рекомендуется у больных, получающих стрептокиназу, особенно при высоком риске тромбозов и тромбоземболии (ТЭ) (при обширном и (или) переднем ИМ, наличии тромба в полости ЛЖ, предшествующих эпизодах периферических артериальных ТЭ, фибрилляции или трепетания предсердий (ФП или ТП), выраженной СН, указаний на ТЭ в анамнезе, тромбоз вен ног и таза). В/в инфузия НФГ осуществляется в течение 48 ч (инфузия может быть более длительной у больных с высоким риском артериальных ТЭ, тромбозом вен ног и таза или тромбоземболией легочных артерий (ТЭЛА)).

Эноксапарин, не влияя на частоту реперфузии КА, снижает риск повторной окклюзии, повторного ИМ и ишемических событий по сравнению с НФГ, вводится перед началом ТЛТ [27]. При нарушении функции почек больше показана стрептокиназа или ее сочетание с НФГ [27].

21. Диагностика и оценка восстановления перфузии миокарда

КАГ — наиболее точный метод диагностики состояния коронарного кровотока и степени его восстановления (оценка степени коронарного кровотока по критериям ТИМІ). Важное преимущество КАГ — возможность детальной оценки коронарной анатомии и выработки оптимальной тактики последующего лечения.

Наиболее эффективный и доступный из косвенных методов — контроль динамики комплекса QRST. При восстановлении коронарного кровотока наблюдается быстрое снижение сегмента ST в отведениях, в которых он был повышен, и формирование отрицательных «коронарных» зубцов T, о чем судят через 90 и 180 минут после ТЛТ. Снижение сегмента ST > 50 % от исходного в отведении, где его подъем был максимален, через 3 часа от начала ТЛТ с 90 % вероятностью свидетельствует о реперфузии [4].

Быстрое снижение сегмента ST до начала реперфузионной терапии — свидетельство спонтанного разрушения тромба и восстановления кровотока. Другие косвенные признаки реперфузии при ИМпСТ: реперфузионные аритмии, динамика биохимических маркеров некроза миокарда — дают менее четкие результаты [2]. Реокклюзию КА, часто протекающую бессимптомно, выявляют в 15–20 % случаев. У части больных реокклюзия проявляется возобновлением ангинозной боли и ухудшением гемодинамики [2, 4].

Критериями успешности/неуспешности реперфузионной терапии являются: быстрое купирование ангинозной боли, быстрая инволюция изменений ЭКГ, ускоренное вымывание кардиоспецифических ферментов, реперфузионные аритмии. По мнению большинства исследователей, разрешение элевации сегмента ST в качестве маркера успешной реперфузии является наиболее простым и удобным [2, 30].

Еще в 1988 г. проведена корреляция ангиографических и ЭКГ-критериев реперфузионной терапии [2] и показано, что значительное уменьшение подъема сегмента ST — на 74 % отмечено у больных с проходимыми после ТЛТ КА по сравнению с 33 % при их стойкой окклюзии. В итоге стало общепринятым, что снижение сегмента ST в отведении с самым высоким исходным его подъемом на 50 % и более через 2–3 часа после начала ТЛТ позволяет с большой точностью предсказать проходимость ИСА (положительная предсказывающая ценность 90 %), а в случае полной норма-

лизации сегмента ST через 90 мин от начала ТЛТ вероятность регистрации проходимости артерии составляет 92–94 %, оптимального эпикардиального кровотока ТИМІ 3 — 70–80 %.

Сохраняющийся подъем сегмента ST или только незначительное его снижение чаще всего свидетельствует о персистирующей коронарной окклюзии или развитии феномена невосстановленного тканевого кровотока в случае открытия артерии [8], а также о возможности развития неблагоприятных клинических последствий ТЛТ: ухудшении функции ЛЖ, повышении риска смерти в ближайший и отдаленный период [8, 11].

Контроль динамики ЭКГ дает более полную информацию (чем КАГ) о состоянии микроциркуляции в миокарде пораженной зоны и, в частности, позволяет судить о развитии феномена «no-reflow».

22. Реперфузионный синдром, феномен «no-reflow»

После восстановления коронарного кровотока по крупным субэпикардиальным артериям у некоторых больных перфузия миокарда пораженной зоны не восстанавливается или восстанавливается не полностью. Это связано с поражением мелких сосудов и капилляров и так называемым «реперфузионным» повреждением миокарда [4, 5, 7].

При реперфузионной терапии (ТЛТ и ЧТКА) происходит микроэмболизация периферического сосудистого русла фрагментами разрушенного тромба и содержимым бляшки. В комбинации с локальными спастическими реакциями мелких сосудов это создает предпосылки к нарушению микроциркуляции вплоть до образования множественных мелких некрозов миокарда. В процессе реперфузии миокарда под влиянием свободных радикалов (СР), перегрузки клеток миокарда ионами кальция, нарушения функции и морфологии эндотелия активизируются процессы апоптоза ишемизированных клеток, усиливается неспецифическое воспаление и ряд других, не до конца расшифрованных патологических процессов, которые препятствуют восстановлению нормальной циркуляции в мелких сосудах миокарда (что может быть подтверждено методом скинтиграфии миокарда с радиоактивными изотопами) и, соответственно, функции миокарда. Этот феномен в англоязычной литературе получил название «no-reflow» [4].

Вероятность развития осложнений, в первую очередь, СН, а также прогноз для жизни у этих больных примерно такой же, как у больных, у которых не происходит восстановления кровотока по магистральным коронарным сосудам. ЭКГ-отражение феномена «no-reflow» — отсутствие снижения сегмента ST, соответствующего критерию успешной реперфузии, при

удовлетворительном (соответствующем критерию TIMI 2–3 ст.) кровотоке по магистральной КА, снабжающей пораженную область миокарда.

Эффективные методы борьбы с реперфузионными повреждениями миокарда и феноменом «no-reflow» не разработаны, но известно, что они менее выражены при раннем восстановлении кровотока [4]. Выполнение интервенционных процедур на КА связано с риском микроэмболизации дистального русла и развитием микронекрозов [1, 2, 4, 6].

23. Коронарная реваскуляризация (ЧКВ и АКШ)

Наиболее эффективным чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) оказалось в локальных сужениях КА, без кальциноза и тромбоза, не затрагивающих устья и бифуркации, не полностью окклюзирующих сосуд. Напротив, частота успеха была наименьшей при дилатации полных окклюзий, протяженных, извитых, кальцинированных, тромботических поражений, а также — в бифуркациях, устьях и артериях малого калибра [6, 21].

Бурное развитие метода и возникающие при этом лечении сложности стимулировали разработку новых устройств для чреспросветного катетерного лечения коронарных стенозов, начиная с прямого атеротома, лазерной ангиопластики и заканчивая современными устройствами для стентирования артерий. Некоторые устройства оказались эффективными и применяются до настоящего времени. Это — эксимерная (холодная) лазерная ангиопластика, высокоскоростная вращательная (ротационная) атерэктомия-ротаблиция, внутрисосудистый ультразвук и современная имплантация стентов [4, 22].

24. Чрескожные коронарные вмешательства

На решение о переходе от диагностической КАГ к реваскуляризации влияют не только данные об анатомии коронарного русла, но ряд других факторов, включая предполагаемую продолжительность жизни, функцию ЛЖ, сопутствующее заболевание, функциональную способность, выраженность симптомов и объем жизнеспособного миокарда, подвергшегося риску [7]. Стентирование и использование вспомогательной терапии блокаторами P₂/Y₁₂ гликопротеиновых (GP) рецепторов тромбоцитов еще более расширили спектр применения ЧКВ, улучшив как безопасность, так и длительность эффекта этих процедур. Необходимость в продолжении разработки более безопасных, более эффективных технологий ЧКВ подчеркивают недавно поднятые опасения относительно отсроченной эндотелизации в стентах, выделяющих лекарства (СВЛ), и связанного с этим увеличения частоты поздних коронарных тромботических событий, потенциально приводящих к смерти или ИМ [15, 24].

В исследовании ОАТ проверялась гипотеза о том, что обычное ЧКВ при полной окклюзии через 3–28 дней после ИМ снижало совокупный показатель смерти, повторный ИМ (ПИМ) или СН IV класса (n = 2166) [15, 24]. Однако ЧКВ не снизило показатели смерти, ПИМ или СН, а в течение 4 лет последующего наблюдения наметилась тенденция к избыточному числу повторных ИМ. Таким образом, стратегия обычного ЧКВ не показана пациентам с хронической окклюзией ИСА после ИМбпST [12, 13].

25. ЧТКА

ЧТКА — эффективный метод восстановления кровотока по окклюзированной КА при ИМпST. Если реперфузионная терапия начинается с нее, то такая ЧТКА называется первичной. Она имеет ряд преимуществ перед ТЛТ. Во-первых, обеспечивает более частое (до 90–95 %) и более полное, чем при ТЛТ восстановление кровотока по окклюзированной КА. При этом одновременно решается проблема остаточного стеноза, во многом — ретромбоза, резидуальной ишемии миокарда и их последствий [17, 18].

Особенно очевидны преимущества первичной ЧТКА в случаях осложненного течения ИМпST (например, на фоне острой СН), а также в тех случаях, когда терапия начинается с существенной задержкой во времени (позже 3 ч) [18]. Существенный минус ЧТКА — методологическая сложность, требующая дорогостоящего оборудования, бригады опытных операторов.

Оптимальный результат достигается, если от первого контакта с медицинским работником до начала ЧТКА (первого раздувания баллона в КА) проходит не более 90 мин.

В случаях, когда больной поступает в первые 3 часа неосложненного ИМпST, но первое раздувание баллона в КА может быть осуществлено более чем на 60 мин позже начала ТЛТ, предпочтение следует отдать ТЛТ [18].

Как и ТЛТ, проведение ЧТКА показано в первые 12 ч заболевания. Однако попытка лечения с ее помощью считается оправданной и позже, если заболевание осложняется шоком, развившимся в течение 36 ч от начала ИМ, и если ЧТКА может быть начата не позднее 18 ч от появления симптомов шока.

В ряде случаев при сохраняющейся ишемии миокарда, остром застое в малом круге кровообращения, электрической нестабильности оправдана попытка ЧТКА и позже 12 ч от начала заболевания (24 ч). Первичная ЧТКА у пациентов с тяжелыми осложнениями ИМпST (кардиогенный шок (КШ), отек легких, электрическая нестабильность) более успешна, если проводится на фоне внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) [17, 18, 19].

• ЧТКА после неуспешной ТЛТ

ЧТКА оправдана в тех случаях, когда лечение больного ИМпST не привело к восста-

новлению коронарного кровотока, особенно, если течение заболевания осложняется продолжающейся ишемией, СН, тяжелыми нарушениями ритма, а также при наличии обширных участков жизнеспособного миокарда, которые могут дополнительно пострадать [3].

● ЧТКА после ТЛТ

Проведение ЧТКА показано при возникновении рецидива ИМ, наличии признаков выраженной ишемии миокарда, у больных с КШ, тяжелой СН и опасными для жизни желудочковыми аритмиями, если в их основе не лежат причины, требующие срочного хирургического вмешательства [3, 17].

● подготовленная ЧТКА

Попытки улучшить результаты ЧТКА у больных ИМпСТ с помощью предварительного введения блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов или ТЛТ не оправдали себя. При остро возникшей стойкой окклюзии КА (развивающемся ИМпСТ) ЧКВ, выполненное своевременно и в надлежащих условиях, обладает заметным клиническим преимуществом перед ТЛТ [23]. Однако добиться достаточно быстрого выполнения процедуры (раздувание баллона в КА в пределах 90 мин после первого контакта с медицинским персоналом) во многих случаях не удается [23]. В связи с этим перспективным представлялся подход, при котором для планируемого ЧКВ вводят препарат, способный обеспечить коронарную реперфузию и таким образом уменьшить общее время ишемии миокарда (подготовленное ЧКВ) [18]. На роль подобного лечения претендуют введение полной дозы фибринолитика, сочетание уменьшенной дозы фибринолитика и блокатора ГП рецепторов IIb/IIIa, а также изолированное использование последних. Однако по данным результатов проведенного исследования, включавшим 17 рандомизированных исследований (n = 5404 больных), подготовленное ЧКВ приводит к увеличению смертности в сравнении с первичным ЧКВ [3, 17].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беленков, Ю. Н. Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний / Ю. Н. Беленков, С. К. Терновой. — М.: «Геотар-Медиа», 2007. — 976 с.
2. Берштейн, Л. Л. Оценка эффективности реперфузии при остром инфаркте миокарда: современные концепции и методы / Л. Л. Берштейн, В. И. Новиков, Ю. Н. Гришкин // Рос. кардиол. журн. — 2005. — № 1 (51). — С. 73–79.
3. Влияние отсроченной коронарной ангиопластики после тромболитической терапии на исход острого инфаркта миокарда / С. А. Заволожин [и др.] // Кардиология. — 2006. — Т. 46, № 10. — С. 8–13.
4. Инфаркт миокарда: диагностика и лечение: пособие для врачей / Л. З. Полонецкий [и др.]; под ред. Л. З. Полонецкого. — Минск: Доктор Дизайн, 2005. — 112 с.
5. Пархоменко, А. Н. Жизнеспособный миокард и кардиопротекция: возможности метаболической терапии при острой и хронической формах ишемической болезни сердца / А. Н. Пархоменко // Украинский медицинский журнал. — 2001. — № 3 (23). — С. 5–11.
6. Шпектор, А. В. Реперфузионная терапия острого инфаркта миокарда / А. В. Шпектор, Е. Ю. Васильева // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2004. — С. 38–46.
7. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-Elevation myocardial infarction Therapy) study / P. W. Armstrong and WEST steering Committee // Eur. Heart J. — 2006.
8. A score predict failure of reperfusion after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction / J. K. French [et al.] // Lancet. — 2003. — Vol. 145(3). — P. 508–514.
9. Aborted myocardial infarction in patients with ST-elevation: insight from the ASSENT-3 ECG substudy / T. Taher [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 44. — P. 38–43.
10. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: result from the GUSTO-I trial / C. B. Granger [et al.] // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 870–878.
11. Bhatia, L. Clinical implication of ST-segment non-resolution after thrombolysis for myocardial infarction / L. Bhatia, G. J. Cleland, D. R. Turner // J. R. Soc. Med. — 2004. — Vol. 97(12). — P. 566–570.
12. Coronary angiographic finding after non-Q wave myocardial infarction: an analysis from the VANOWISH trial (abstr.) / W. E. Boden [et al.] // Eur. Heart J. — 1997. — Vol. 18. — P. 123 p.
13. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction / J. S. Hochman [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 2395–2407.
14. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI) DANish trial in ACUTE Myocardial Infarction / J. K. Madsen [et al.] // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 748–755.
15. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications / T. F. Luscher [et al.] // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 1051–1058.
16. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour / E. Boersma [et al.] // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 771–775.
17. Five-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome — the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial / K. A. Fox [et al.] // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 914–920.
18. Grines, C. L. Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction? Primary angioplasty — the strategy of choice / C. L. Grines // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 1313–1316.
19. Grunewald, M. Meta-analysis of all available published clinical trials (1958–1990) on thrombolytic therapy for AMI: Relative efficacy of different therapeutic strategies / M. Grunewald, E. Seifried // Fibrinolysis. — 1994. — Vol. 8. — P. 67–86.
20. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FIT) Collaborative Group // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 311–322.
21. Insulin resistance as a predictors for restenosis after coronary stenting / K. Nishio [et al.] // International Journal of Cardiology. — 2005. — Vol. 103. — P. 128–134.
22. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina / Non ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary / L. Jeffrey [et al.] // Circulation. — 2007. — Vol. 116. — P. 803–877.
23. Keely, E. C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials / E. C. Keely, J. A. Boura, C. L. Grines // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 120–130.
24. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials / A. A. Bavry [et al.] // Am. J. Med. — 2006. — Vol. 119. — P. 1056–1061.
25. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial — PRAGUE-2 / P. Widimsky [et al.] // Eur. Heart J. — 2003. — Vol. 24. — P. 94–104.
26. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis / L. J. Morrison [et al.] // J.A.M.A. — 2000. — Vol. 283. — P. 2686–2692.
27. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction / Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 605–613.

28. The GISSI Investigators Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: result of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto-1 study / M. G. Franzosi [et al.] // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98. — P. 2659–2665.

29. The ISIS-2 Collaborative Group ISIS-2: 10 years survival among patients with suspected acute myocardial infarction in ran-

domized comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither / C. Baigent [et al.] // *B.M.J.* — 1998. — Vol. 316. — P. 1337–1343.

30. Verheugt, F.W.A. Aborted myocardial infarction: a new target for reperfusion therapy / F.W.A. Verheugt, B. J. Gersh, P. W. Armstrong // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 901–904.

Поступила 06.09.2010

УДК 616-089.844:611.857:615.477.2

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОССИКУЛОПЛАСТИКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ПРОТЕЗОВ СЛУХОВЫХ КОСТОЧЕК

Эль-Рефай Хусам¹, В. П. Ситников¹, Т. И. Колесник²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельская областная специализированная клиническая больница

Проведено сравнительное исследование эффективности оссикулопластики у 320 пациентов, страдающих кондуктивной и смешанной тугоухостью при различных клинических формах хронического гнойного среднего отита. При этом были использованы различные формы и виды трансплантатов и имплантатов: протезы, изготовленные из остатков слуховых косточек, кортикального слоя височной кости, ногтевой пластинки пациентов, аутохряща ушной раковины. Проведена сравнительная оценка функциональной и морфологической эффективности всех видов протезов в отдаленных сроках. Удовлетворительный результат достигнут у 92,5 % пациентов.

Ключевые слова: хронический гнойный средний отит, тимпанопластика, оссикулопластика, зондовая аудиометрия.

LONG-TERM RESULTS OF OSSICULOPLASTY WITH THE USE OF DIFFERENT VARIANTS OF HEARING OSSICLES PROSTHESES

EL-Refai Hossam¹, V. P. Sitnikov¹, T. I. Kolesnik²

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Specialized Clinical Hospital

The comparative study of the ossiculoplasty effectiveness in 320 patients suffering from conductive or mixed hearing loss in different clinical forms of chronic suppurative otitis media has been carried out. During this study different forms and types of grafts and implants have been used: prosthesis made from remains of auditory ossicles, cortical layer of temporal bone; patient's nail; autogenously cartilage of the auricle. Both the morphological and functional effectiveness of all the types of prostheses have been comparatively assessed. The satisfactory result was achieved in 92,5 % patients.

Key words: chronic suppurative otitis media, tympanoplasty, ossiculoplasty, probe audiometry.

Тугоухость является наиболее заметным клиническим проявлением хронического воспалительного процесса в среднем ухе, поскольку его основной функцией является передача звуковой информации, которая страдает из-за структурных нарушений в барабанной полости.

У 20–30 % пациентов тугоухость связана с поражением звукопроводящего аппарата органа слуха как следствия гнойно-деструктивного процесса, и врач должен рассматривать каждого больного с длительно текущим воспалением среднего уха в качестве потенциального кандидата на оперативное лечение. Чем раньше оно будет произведено, тем больше шансов на полное излечение среднего отита и улучшение (сохранение) слуховой функции [29, 25, 7].

Несмотря на определенные успехи тимпанопластики за последние годы, результаты существующих методов операции не всегда удовлетворительны [1, 3, 5, 11, 12, 15, 23], что чаще

всего обусловлено недостаточным кровоснабжением трансплантата, его смещением, проваливанием в барабанную полость, отторжением, нагноением и некрозом [1, 5, 12, 13]. Для замещения больших дефектов барабанной перепонки используются одно- и многослойные трансплантаты. В качестве пластического материала применяются ультратонкий аллохрящ с фасцией височной мышцы [17], истонченный аутохрящ, хондро-перихондральный лоскут [5, 20]. Для восстановления звукопроводящего аппарата среднего уха используются разнообразные материалы. Выбор материала, используемого для реконструкции, зависит от характера дефекта оссикулярной цепи, опыта и предпочтения хирурга [2]. В последние годы широкое применение при оссикулопластике нашли имплантаты — промышленно изготовленные протезы из биологически инертных материалов: полимеров, керамики, металлов [3, 7, 11,

13]. В то же время с точки зрения биологической совместимости аутооттрансплантаты, особенно из остатков слуховых косточек, аутохряща и кортикального слоя височной кости, имеют преимущества перед имплантатами. Доказано, что костные аутооттрансплантаты сохраняют форму, размеры и структуру в течение многих лет [14]. Успешно применяются также аутооттрансплантаты, изготовленные из ногтевой пластинки [4, 9, 10].

Цель работы

Анализ результатов оссикулотимпанопластики у пациентов, страдающих кондуктивной и смешанной тугоухостью при различных клинических формах хронического гнойного среднего отита, а также проведение сравнительной оценки функциональной и морфологической эффективности использования различных форм и видов трансплантатов и имплантатов в реконструктивной хирургии среднего уха.

Материал и методы

На базе ЛОР-клиники Гомельской областной специализированной клинической больницы нами проведен анализ особенностей и находок, имевших место у 320 больных, перенесших оссикулотимпанопластику. Длительность заболевания хроническим гнойным отитом (ХГСО) составила от 2 до 30 лет. Всем больным перед операцией кроме клинических анализов проводились ото- и микроотоскопия, рентгенография височных костей (при необходимости — компьютерная томография), определение проходимости слуховой трубы, акуметрия, тональная пороговая аудиометрия, микробиологическое исследование ушного отделяемого,

гистологическое исследование патологического биоматериала, изъятого из полостей среднего уха во время операции. По данным тональной пороговой аудиометрии выявлена кондуктивная форма тугоухости у 224 (70 %) больных, у 96 (30 %) — смешанная тугоухость; костно-воздушный интервал в зоне речевых частот у 88 (73,3 %) больных составил от 30 до 40 дБ. Результаты обследования позволили заподозрить у этих пациентов повреждение оссикулярной цепи, что впоследствии было подтверждено интраоперационно.

На рентгенограммах по Шуллеру было отмечено снижение пневматизации анатомических структур сосцевидного отростка при его склерозно-пневматическом типе строения у 235 (73,4 %) больных и пневматическом — в 85 (26,6 %) случаях.

При микробиологическом исследовании ушного отделяемого золотистый стафилококк выделен в 20 % наблюдений, гемолитический стрептококк — 21 %, протей — 16 %, синегнойная палочка — 13 %, эпидермальный стафилококк — в 31 %. Проходимость слуховой трубы определялась по методу Зберовской, результаты оказались следующими: I степень проходимости — 26 %; II степень — 57 %; III степень — 17 %; IV степень — 4 %.

Для выбора оптимального способа протезирования слуховых косточек использовалась классификация (таблица 1), в соответствии с которой выделяют 5 вариантов дефектов оссикулярной цепи в зависимости от уровня и степени ее повреждения [8].

Таблица 1 — Классификация дефектов цепи слуховых косточек (В. П. Ситников, 2000 г.)

Латеральные	Промежуточные	Медиальные	Сочетанные	Тотальные
Повреждение или отсутствие молоточка	Повреждение или отсутствие наковальни	Повреждение суперструктур или основания стремени	Латерально-промежуточные Медиально-промежуточные	Отсутствие слуховых косточек

Операции производились в один этап с санирующим хирургическим вмешательством. В зависимости от техники выполнения костной части хирургического вмешательства больные были разделены на 2 группы (таблица 2). Пластика слуховых косточек производилась исключительно с применением аутооттранс-

плантатов: ногтевой пластинки больного (забиралась обычно за 3–4 дня до операции по методике, описанной нами ранее (В. П. Ситников, 1974)), аутохряща ушной раковины, аутокости кортикального слоя сосцевидного отростка, а также сохранившихся остатков слуховых косточек.

Таблица 2 — Типы операций и виды протезов при различных клинических формах ХГСО

Характер патологического процесса в среднем ухе	Типы санирующих операций		Виды протеза	
	закрытый	открытый	полный (TORP)	частичный (PORP)
Эпитимпанит	30	100	16	114
Эпимезотимпанит	20	90	12	98
Хронический тотальный тимпанит, состояние после РО	—	80	20	60
ВСЕГО	50	270	48	272

Выбор варианта оссикулопластики (таблица 3) зависел от сохранности элементов звукопроводящей цепи, их подвижности и определялся, в основном, сохранностью стремени и, в меньшей степени, молоточка. При сохранности

стремени применяли частичный оссикулярный протез — PORP. При отсутствии суперструктур стремени и наличии подвижного основания стремени использовали полный оссикулярный протез TORP [21].

Таблица 3 — Варианты оссикулопластики при помощи различных аутоотрансплантатов

Вид оссикулопластики	Протезы из аутокостей				всего
	аутокость		аутоноготь	аутохрящ ушной раковины	
	наковальня	кортикальный слой			
I. Пластика наковальни					
1. Пластика ленткулярного отростка	—	21	8	8	37
2. Изолирование наковальни	—	18	7	6	31
3. Тотальная пластика наковальни	20	16	6	12	54
4. Пластика нижней трети длинной ножки	—	12	4	5	21
II. Смешанная пластика					
1. Пластика ленткулярного отростка с пластикой ножек стремени	—	8	4	7	19
2. Изолирование наковальни с пластикой стремени	20	14	6	—	40
3. Тотальная пластика наковальни с пластикой ножек стремени	32	17	2	4	55
4. Надстройка стремени	—	—	8	12	20
III. Тотальная пластика слуховых косточек	—	—	—	—	—
Итого	72	128	50	70	320

Из 320 операций оссикулопластики, проведенных пациентам, в 200 (62,5 %) случаях использовались протезы, изготовленные из остатков слуховых косточек или кортикального слоя височной кости (1 группа), в 50 (15,6 %) — протезы, изготовленные из ногтевой пластинки пациентов (2 группа). Остальные 70 (21,6 %) операций выполнены с применением аутохряща ушной раковины (3 группа). Использовались 4 вида аутокостных протезов (рисунок 1, а–г). Изображенные на рисунке 1-а и 1-б применялись при наличии рукоятки молоточка, то есть при устранении промежуточных дефектов. Проксимальная часть протезов сочленялась с шейкой молоточка, а дистальная устанавливалась на головку стремени. PORP, изображенный на рисунке 1-в, использовался при устранении сочетанных латерально-промежуточных дефектов; барабанная перепонка (неотимпанальная мембрана) укладывалась непосредственно

на проксимальную часть протеза без хрящевой прокладки. TORP, изображенный на рисунке 1-г, применялся в случаях реконструкции оссикулярной цепи при медиально-промежуточных и тотальных дефектах.

Заготовка материала для изготовления аутоногтевого протеза осуществлялась согласно методическим рекомендациям [10]. Моделирование протеза производилось с помощью алмазной фрезы под контролем операционного микроскопа. Использовались 2 вида протезов из аутоногтя: PORP — в виде двусторонней «вилки» для формирования соединения между рукояткой (шейкой) молоточка и дугой стремени при промежуточных дефектах (рисунок 1-д), в последующем для облегчения манипуляций при установке и повышения надежности фиксации аутоногтевым протезам придавалась пространственная структура за счет небольшого изгиба по плоскости [9].

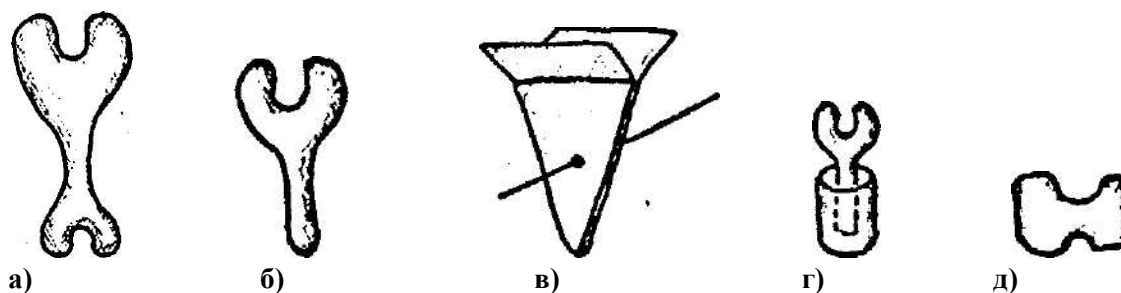


Рисунок 1 — Формы протезов из аутокостей, применяемых для оссикулопластики

При интерпозиции наковальни тщательно моделировался протез из ее остатков, аналогичный предложенному Glasscock (1976). Для этого скусывалась под самое основание длинная ножка наковальни, после чего в области суставной ее поверхности прорезался паз для соединения с ру-

коячкой молоточка, а в области верхушки короткой ножки делалось фасеточное углубление для соединения с головкой стремени (рисунок 2).

При необходимости из остатков наковальни могут быть изготовлены протезы типа «б» и «д» (рисунок 1).

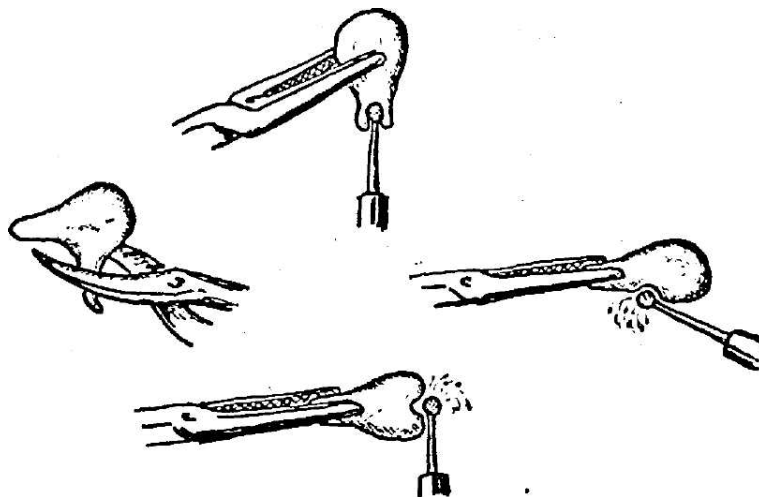


Рисунок 2 — Моделирование протеза из аутонаковальни по Glasscock

Установка протезов в барабанной полости производилась с учетом оптимального их расположения, выявленного на основании исследования с помощью интраоперационной зондовой аудиометрии (В. П. Ситников, 1974, 2006). При этом необходимо учитывать следующие положения.

1. Оптимальная слуховая чувствительность отмечается у большинства больных с головки стремени, его передней ножки и передних отделов основания.
2. Для передачи звуковой энергии к окну преддверия оптимальным является закрепление проксимального конца протеза на рукоятке молоточка, возможно ближе к его шейке.
3. Пластика длинной ножки наковальни при высоком уровне ее дефекта не оправдана из-за больших потерь звуковой энергии.
4. Целесообразность пластики лентикулярного отростка наковальни доказывается низкими порогами восприятия звука с короткого отростка молоточка при восстановленной цепи слуховых косточек.

В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия в течение трех

дней, назначались сосудосуживающие капли в нос и гипосенсибилизирующие препараты внутрь. Средняя длительность лечения в стационаре составила 7–10 дней.

Результаты и обсуждение

Оперированные пациенты находились под наблюдением до 3 и более лет после вмешательства. Морфологические и функциональные результаты проведенного лечения оценивались в ближайшие (1–3 месяца) и отдаленные (6 месяцев — 3 года) сроки после операции.

Для оценки функциональных результатов рассчитывалось среднее арифметическое значений порогов воздушного и костного звукопроводения тональной пороговой аудиограммы для частот 0,5, 1, 2 и 4 кГц и значение КВИ. Результат вмешательства расценивался как отличный, если усредненное значение послеоперационного КВИ не превышало 10 дБ, хороший — 10–15 дБ, удовлетворительный — до 20 дБ, неудовлетворительный — более 20 дБ при условии, что послеоперационные пороги костного звукопроводения оставались прежними или повышались не более, чем на 10 дБ (таблица 4).

Таблица 4 — Функциональные результаты операции в отдаленные сроки

Группы	Отличный	Хороший	Удовлетворительный	Неудовлетворительный
1 (n = 200)	48 (24 %)	102 (51 %)	35 (17,5 %)	15 (7,5 %)
2 (n = 50)	14 (28 %)	21(42 %)	10 (20 %)	5 (10 %)
3 (n = 70)	18 (25,8 %)	32 (45,7 %)	14 (20 %)	6 (8,5 %)
Всего	80 (25 %)	155 (48,6 %)	59 (18,3 %)	26 (8,1 %)

Статистическая обработка полученных данных показала, что эффективность оссикулопластики с использованием протезов из 3 тестируемых материалов достоверно не отличается. Результат хирургического вмешательства был признан неудовлетворительным у 26 пациентов, которым была произведена повторная операция. На основании интраоперационных находок были определены основные причины неудач при использовании аутокостных, аутоногтевых и аутохрящевых оссикулярных протезов. Наиболее частой причиной неудачных исходов оссикулопластики с использованием аутокостных протезов явилась фиксация протеза рубцами, обнаруженная в 9 (60 %) случаях. При повторном вмешательстве рубцы иссекались, протез извлекался из барабанной полости и вновь устанавливался на прежнее место. Контрольное наблюдение от 6 месяцев до 1 года подтвердило эффективность выбранной тактики. В 4 (26,6 %) случаях была обнаружена фиброзная облитерация барабанной полости, что потребовало удаления фиброзной ткани и замены аутокостного протеза на аутохрящ. В 2 (13,4 %) случаях при ревизии барабанной полости была выявлена неподвижность цепи слуховых косточек за счет рефиксации основания стремени (1 случай) и молоточка (1 случай) тимпаносклеротическими очагами. Произведена мобилизация звукопроводящей цепи посредством удаления очагов тимпаносклероза с резекцией головки молоточка.

Ревизия при реоперации у больных с неудовлетворительным результатом оссикулопластики посредством аутоногтя и аутохряща в 8 (72,7 %) наблюдениях выявила смещение протеза рубцами. Результаты повторной оссикулопластики, выполненной с применением аутокостного протеза, были удовлетворительными в 6 из 8 случаев.

В целом по группе пациентов, оперированных по поводу ХГСО, стойкий функциональный результат достигнут у 90 %, что соответствует показателям ведущих европейских клиник [22] и доказывает высокую эффективность реконструктивных микроопераций на ухе.

Таким образом, полученные результаты подтверждают данные литературных источников о зависимости функциональных результатов от специфики клинической формы заболевания органа слуха, а также исходных показателей аудиограммы, характеризующих состояние рецепторного аппарата улитки и величину костного воздушного интервала.

Выводы

1. Эффективность оссикулопластики при применении аутокостных, аутоногтевых и аутохрящевых протезов составляет от 90 до 92,5 %.

2. Не установлено достоверной зависимости функциональных результатов оссикулопластики от типа и материала протезов из аутогенных тканей.

3. Наиболее частой причиной неудовлетворительных результатов оссикулопластики при использовании аутоотрансплантатов является их фиксация или смещение протеза фиброзной тканью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бартенева, А. А. Проблема тимпанопластики / А. А. Бартенева, М. Я. Козлов. — М., 1974. — С. 159–167.
2. Вишняков, В. В. Российская научно-практическая конференция: материалы / В. В. Вишняков. — М., 2003. — С. 145–147.
3. Вишняков, В. В. 16-й съезд оториноларингологов РФ: материалы / В. В. Вишняков. — СПб., 2001. — С. 59–62.
4. Гусаков, А. Д. Функционально реконструктивная операция на среднем ухе по закрытому варианту / А. Д. Гусаков // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. — 1990. — № 3. — С. 69–73.
5. Дискаленко, В. В. Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 150-летию со дня рождения Н. П. Симановского: материалы / В. В. Дискаленко, И. И. Виноградов. — М., 2004. — С. 152–153.
6. Егоров, Л. В. Хирургическая тактика при хроническом гнойном среднем отите у детей / Л. В. Егоров, М. Я. Козлов, А. С. Петров // Вестник оториноларингологии. — 1999. — № 6. — С. 14–16.
7. Козлов, М. Я. Хирургическая реабилитация слуха у детей / М. Я. Козлов. — М., 1981. — С. 101.
8. Кузнецов, В. С. Тенденции закономерности в распространении патологии среднего уха среди городского населения: Российская республиканская науч.-практ. ЛОР-конф. / В. С. Кузнецов. — М., 1976. — С. 29–30.
9. Кротов, Ю. А. Закрытая раздельно-этапная микрохирургия и послеоперационная лазерная терапия при хроническом гнойно-кариозном эпимезотимпаните: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю. А. Кротов. — СПб., 1999.
10. Мишенькин, Н. В. Новый вид трансплантации слуховых косточек у больных хроническим гнойным отитом: метод. рекомендации / Н. В. Мишенькин, В. П. Ситников. — Омск, 1975.
11. Морозов, А. Б. Заболеваемость сельского населения болезнями уха, горла и носа и нормативы потребности в оториноларингологической помощи: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Б. Морозов. — М., 1968. — 302 с.
12. Пятакина, О. К. Одноэтапная тимпанопластика: метод. письмо / О. К. Пятакина, В. С. Савин. — М., 1980. — 16 с.
13. Пятакина, О. К. Мирингопластика кожно-слизистым лоскутом при сухом перфоративном отите: метод. рекомендации / О. К. Пятакина. — М., 1980. — С. 9.
14. Преображенский, Ю. Б. Пленум правления Всероссийского общества оториноларингологов: материалы / Ю. Б. Преображенский. — М., 1969. — С. 100–101.
15. Полякова, С. Д. 16-й съезд оториноларингологов РФ: материалы / С. Д. Полякова. — СПб., 2001. — С. 123–125.
16. Плужников, М. С. Современные взгляды на хирургическую тактику при лечении лиц с хроническими гнойными заболеваниями уха / М. С. Плужников, В. В. Дискаленко / VIII съезд оториноларингологов Украины: тезисы докладов. — Киев, 1995. — С. 271–273.
17. Ситников, В. П. Мирингопластика у лиц с обширными дефектами барабанных перепонок: метод. рекомендации / В. П. Ситников, Т. И. Кин. — М., 1990. — 16 с.
18. Sitnikov, V. P. Basic Principles of the Reconstruction of the Ossicular Chain. 4-th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery / V. P. Sitnikov. — Berlin, 2000. — № 2. — P. 881–886.
19. Тарасов, Д. И. Заболевания среднего уха / Д. И. Тарасов, О. К. Федорова, В. П. Быкова. — М.: Медицина, 1988. — С. 285.
20. Ханамиров, А. Р. 3-я Северо-Кавказская конференция оториноларингологов: материалы / А. Р. Ханамиров. — Ростов н/Д, 1965. — 135 с.
21. Brackman, D. E. [et al.] // Otolaryngol Head Neck Surg. — 1984. — Vol. 92. — P. 32–37.
22. Jahnre, K. Middle Ear Surgery / K. Jahnre. — Stuttgart – New York, 2004. — 164 p.
23. Вульштейн, Х. Слухулучшающие операции / Х. Вульштейн. — М., 1972. — С. 144–146.

УДК 616.211-002+616.216.1-002]:616-001-06

**ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЕ РИНОСИНУСИТЫ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЯ:
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ
(обзор литературы)****К. Л. Мигманова****Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург**

В статье приведены данные о течении посттравматических синуситов, а также некоторые особенности диагностики и лечения данной патологии.

Ключевые слова: синуситы, остеомиелит, фронтоорбитальная фистула, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

**POSTTRAUMATIC RHINOSINUSITIS AND ITS COMPLICATIONS:
MODERN VIEW ON THE PROBLEM
(literature review)****K. L. Migmanova****Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg**

In the article there are data about the course of posttraumatic sinusitis, as well as some peculiar features of the diagnostics and therapy of this pathology.

Key words: sinusitis, osteomyelitis, fronto-orbital fistula, computed tomography, magnetic resonance tomography.

Риносинуситы, или воспалительные заболевания околоносовых пазух являются распространенной патологией. Этиология и патогенез их различны.

В отечественной и зарубежной литературе имеется множество классификаций риносинуситов. Для постановки клинического диагноза наиболее приемлемой является классификация С. З. Пискунова, 1994, в которой риносинуситы подразделяются следующим образом (7):

1) по течению и форме поражения — острые и хронические;

2) по патогенезу — риногенные, одонтогенные, посттравматические;

3) по характеру возбудителя — вирусные, бактериальные, микотические, смешанные;

4) по распространенности процесса — изолированные синуситы — гайморит, этмоидит, фронтит, сфеноидит; гемисинуситы — правосторонний, левосторонний; пансинуситы.

Среди посттравматических синуситов большинство авторов выделяют заболевания, возникшие в результате аэро- и баротравм, а также огнестрельных и механических повреждений [2, 4, 24].

Аэросинуситы встречаются у летчиков, парашютистов или других лиц, при полетах в самолете. Кроме перепадов атмосферного давления, фактором, влияющим на околоносовые пазухи, является пониженное парциальное давление кислорода в тканях при пребывании на высоте [1, 28].

Аэросинуситы могут быть спровоцированы перенесенной вирусной инфекцией. Е. М. Singletary

[27] описывает случай гемосинуса лобной пазухи у больного с ОРВИ, возникший после 12-часового авиаперелета. Диагноз был установлен по данным клинического обследования и компьютерной томографии. Симптоматика исчезла после применения местных сосудосуживающих средств, топических стероидов (интраназально в спрее), а также противовоспалительных и антигистаминных препаратов [28].

Как правило, травматические синуситы развиваются вследствие черепно-мозговых травм и сопровождаются повреждением различных отделов лицевого скелета, полости черепа, глазниц. Особенность данной патологии — скопление крови и наличие инородных тел в пазухе.

Переломы верхнечелюстных пазух нередко сочетаются с травмами скуловой кости, клеток решетчатого лабиринта, клиновидной кости [2, 6].

Повреждение скуловой и решетчатой кости сопровождается подкожной эмфиземой лица, а также разрывом передней решетчатой артерии и кровоизлиянием в орбиту.

Нередко при переломе основания черепа и клиновидной кости повреждается внутренняя сонная артерия, что приводит к значительному кровотечению. Внутричерепная гематома может сдавливать жизненноважные центры головного мозга.

По ходу линий повреждений костей средней зоны лица и черепа различают переломы, описанные Лефором I, II, III [2, 4, 9].

Лефор I — поперечный перелом верхней челюсти, когда линия повреждения проходит

по дну верхнечелюстной пазухи, твердому небу, а также затрагивает крыловидный отросток.

Лефор II — линия перелома захватывает решетчатую кость, нижнюю стенку глазницы, скуловую кость и крыловидный отросток.

Лефор III — «черепно-лицевое расхождение», самая тяжелая патология. Нарушены все связи верхней челюсти с мозговым черепом. Линия перелома проходит поперек корня носа, через лобную и решетчатую кости выходит на височную ямку, а также к основанию черепа.

Для всех переломов Лефора характерны отек лица, носовые кровотечения, нарушения прикуса, кровоизлияния в орбиту. Самым достоверным признаком данной патологии являются гематомы и подвижность твердого неба. В тяжелых случаях лефоровские переломы приводят к удлинению или укорочению середины лица, слепоте, назальной ликворее.

Особое внимание следует уделять рациональной организации обследования этих больных. В обязательном порядке должны быть выполнены компьютерная томография костей черепа, а также магнитно-резонансная томография головного мозга. [5, 10, 18]. Говоря о неотложной хирургической помощи, авторы напоминают о решающем значении фактора времени, влияющего на жизнь больного. Объективным показателем состояния и качества неотложной хирургической помощи являются результаты лечения больных с травмами черепа. Анализ результатов лечения показывает значительное снижение летальности за последние 10–15 лет, что связано с современными методами диагностики — КТ, МРТ [3, 21], а также с квалификацией хирургов и возможностями хирургической помощи.

Наиболее часто черепно-мозговые травмы сочетаются с риносинуситами. Среди травматических синуситов нельзя обойти молчанием фронтиты.

Лобная пазуха имеет достаточно широкий спектр повреждений [4, 29]. Ранения лобной пазухи бывают проникающие и непроникающие в полость черепа, открытые и закрытые. Посттравматические гнойные фронтиты — частые серьезные осложнения черепно-мозговых травм. Всем пациентам с травматическими фронтитами необходимо проведение эндоскопии полости носа и соустьев, компьютерной томографии околоносовых пазух в коронарной и аксиальной проекциях. Компьютерная томография показывает характер анатомических нарушений, состояние естественных соустьев, оценивает распространенность патологического процесса и вовлечение в процесс костных стенок пазух [2, 4]. В любом случае травматического фронтита, даже при сохранной дренажной функции пазухи, показана

госпитализация с целью обследования и назначения антибактериальной терапии. Описаны случаи, когда инфицированная кровь проникала через мозговую стенку лобной пазухи в переднюю черепную ямку и являлась причиной как внутричерепного абсцесса, так и внутриглазничного [2, 6, 8].

Осложнениями посттравматических синуситов являются:

- 1) абсцесс перегородки носа;
- 2) остеомиелит;
- 3) фронтоорбитальная фистула;
- 4) орбитальный целлюлит;
- 5) эпидуральные абсцессы;
- 6) сепсис.

Самым частым осложнением черепно-мозговой травмы является **абсцесс перегородки носа** [20]. Данная патология возникает в результате травмы костей носа с образованием гематомы и последующим ее инфицированием. Клинически отмечается затруднение носового дыхания, головная боль, повышение температуры. При передней риноскопии видна гематома перегородки носа. Это заболевание требует адекватного хирургического лечения — вскрытия и дренирования гематомы, терапии антибиотиками. Нельзя не отметить возможность септицемии, изолированного сфеноидита, а также возникновения тяжелых функциональных и косметических дефектов [2, 13]. Довольно часто встречается посттравматическая перфорация перегородки носа. В данном случае важна дифференциальная диагностика с системными заболеваниями, такими как гранулематоз Вегенера, а также с онкологической патологией [19, 20].

Остеомиелит лобной кости может протекать латентно на фоне антибактериальной терапии. В частности, по данным R. M. Mohr, L. R. Nelson, посттравматический фронтит с дефектом задней стенки осложнился субдуральной эмпиемой и множественными абсцессами мозга [21].

Американский нейрохирург В. Т. Ragel представляет случай остеомиелита с благоприятным исходом, возникший после непроникающего огнестрельного ранения передней стенки лобной пазухи [24].

В другом случае остеомиелит лобной кости с фронтоорбитальной фистулой явился результатом лучевой терапии по поводу опухоли головного мозга. Фистула была инфицирована стафилококком. Пациенту проводилась антибактериальная и десенсибилизирующая терапия. Выполнена операция — удаление секвестра с пластикой дефекта жировым лоскутом [17].

Для постановки диагноза остеомиелита лобной кости используются КТ околоносовых пазух, а также МРТ головного мозга [21, 22].

В последние годы эти исследования стали часто использоваться в дифференциальной диагностике заболеваний околоносовых пазух [3]. Преимуществами МРТ перед КТ являются неинвазивность метода, отсутствие ионизирующего излучения, получение многопроекционного изображения. Согласно М. С. Плужникову и соавторам, острый посттравматический воспалительный процесс в пазухе при МРТ характеризуется гиперинтенсивным однородным сигналом, в то время как при хроническом процессе появляется неоднородный сигнал различной интенсивности [3, 4].

Фронторбитальные фистула и холестеатома могут быть исходом хронического посттравматического остеомиелита лобной пазухи. Нераспознанная хроническая фистула может существовать много лет и быть постоянным источником рецидива болезни, а также провоцировать орбитальный целлюлит. Диагностика этой патологии сложна. Клиника характеризуется возвратной головной болью, гнойным фронтитом, экзофтальмом. Нередко встречается менингеальная симптоматика вследствие проникновения гнойной инфекции в переднюю черепную ямку. Необходимо проведение неврологического и офтальмологического обследования, компьютерной томографии околоносовых пазух и МРТ головного мозга. Лечение заключается в хирургическом вмешательстве эндоскопическим доступом, а также применением массивных доз антибиотиков [23, 26].

Орбитальные целлюлиты — воспалительные изменения клетчатки орбиты достаточно мало изучены и редко встречаются. Они могут быть следствием параназальных синуситов, в том числе фронтитов, иногда — назоорбитальных переломов. Описаны тяжелые орбитальные целлюлиты с субпериостальными абсцессами, сопровождающиеся оптическими невритами и атрофией зрительного нерва [8, 11]. Подобный случай описан А. W. Paterson, который наблюдал орбитальный целлюлит, возникший после сочетанного перелома носовой кости и внутренней глазничной стенки [22].

Посттравматические фронтиты могут быть также причиной **эпидурального абсцесса**.

Данная патология составляет от 5 до 25 % всех внутричерепных осложнений и характеризуется гематогенным распространением [12, 15]. Эпидуральный абсцесс часто возникает при челюстно-лицевой травме.

Клиническая картина характеризуется общемозговыми и менингеальными симптомами, а также изменениями состава ликвора. С начала заболевания отмечается повышение температуры до фебрильных цифр, нарастающая головная боль. Со стороны сердечно-сосудистой системы превалирует брадикардия. На более

поздних сроках заболевания могут быть судороги, парезы и зрительные нарушения. Билатеральные абсцессы редки. Необходимо своевременное проведение диагностических мероприятий — КТ околоносовых пазух, а также МРТ головного мозга. Подобные пациенты требуют нейрохирургического вмешательства. L. Russtegger считает необходимым использование алмазного бора для вскрытия твердой мозговой оболочки [25]. Польские отоларингологи описывают несколько случаев эпидуральной эмпиемы, спровоцированных посттравматическим фронтитом, которые также были оперированы эндоскопически с применением алмазного бора. Авторы отмечают преимущества эндоскопического метода операции перед наружным доступом: удобный подход к патологическому очагу, отсутствие косметических дефектов, снижение смертности [12, 25].

В зарубежной литературе описан уникальный случай хронической субдуральной гематомы посттравматического генеза с благоприятным исходом. У 50-летней японки, перенесшей закрытую черепно-мозговую травму восемь лет назад, на фоне ОРВИ возникло септическое состояние с менингеальными симптомами. По данным компьютерной томографии и МРТ головного мозга была диагностирована субдуральная гематома. Больной выполнено нейрохирургическое вмешательство с последующей антибактериальной терапией [14].

При черепно-мозговой травме иногда в процесс вовлекается клиновидная пазуха, с попаданием в нее крови и возникновением гемосинуса [4, 8]. По данным Н. Ballri, больных с посттравматическим сфеноидитом, осложнившимся фистулой кавернозного синуса, беспокоили головная боль, снижение остроты зрения, птоз и экзофтальм. Диагноз установлен после тщательного клинического и инструментального обследования, включая КТ и МРТ. Проведена операция — транссептальное вскрытие клиновидной пазухи.

Редко встречающееся осложнение посттравматического фронтита известно как синдром Putt's Puffy [13]. Эта патология характеризуется субпериостальным абсцессом передней стенки лобной пазухи, кортикальным тромбозом, а также субдуральной эмпиемой и абсцессом лобной доли [16].

Неадекватно леченные посттравматические синуситы могут привести к такому опасному осложнению, как сепсис. В частности, по данным E. S. Caplan, у 76 из 175 пациентов при повреждениях лобных пазух в результате автокатастроф развилась бактериемия. Среди возбудителей — кишечная палочка, синегнойная палочка, энтеробактер, золотистый стафилококк. Возникновению сепсиса также способст-

вуют тяжелые мультисистемные повреждения, длительная ИВЛ, использование стероидов. Своевременно поставленный диагноз и своевременное применение лечебных мероприятий, включающих в себя дренирование гнойного очага, системную антибактериальную и дегидратационную терапию, спасает жизнь больного [4, 6, 10].

Таким образом, посттравматические синуситы являются разнообразной патологией с достаточно тяжелыми осложнениями, такими как орбитальный целлюлит, фронтоорбитальная фистула, сепсис. Следует отметить трудности в диагностике — течение посттравматических синуситов может быть латентным; впоследствии, при определенных неблагоприятных условиях могут проявиться жизнеопасные осложнения. Самым важным условием лечения всех травматических синуситов является ранняя диагностика и экстренная помощь. Исходя из вышесказанного, всем пациентам с травмой челюстно-лицевой области необходимы детальное клиническое обследование и полноценное лечение, включающее, при необходимости, оперативное вмешательство с последующими реабилитационными мероприятиями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бобошко, М. Ю. Слуховая труба / М. Ю. Бобошко, А. И. Лопотко. — СПб, 2003. — 273 с.
2. Говорун, М. И. Травмы ЛОР-органов и пищевода мирного времени: учеб. пособие / М. И. Говорун, А. А. Горохов. — СПб, 2009. — 91 с.
3. Зубарева, А. А. Дифференциальная диагностика заболеваний околоносовых пазух с использованием магнитно-резонансной томографии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Зубарева. — СПб., 2000. — 19 с.
4. Консервативные и хирургические методы в ринологии / Под ред. проф. М. С. Плужникова. — СПб.: Диалог, 2005. — 440 с.
5. Лопатин, А. С. Грибковые заболевания полости носа и околоносовых пазух: современное состояние проблемы: матер. конф., посвященной 5-летию Российского общества ринологов / А. С. Лопатин. — М., 1997. — С. 39–47.
6. Пальчун, В. Т. Оториноларингология / В. Т. Пальчун, А. И. Крюков. — Курск: КГМУ, Москва: Литера, 1997. — 517 с.
7. Пискунов, Г. З. Проблемы общего и местного консервативного лечения остро и хронического гайморита / Г. З. Пискунов, С. З. Пискунов, И. В. Ельков // Российская ринология. — 1994. — № 1. — С. 5–15.
8. Ballui, H. Unilateral exophthalmos and pulse synchronous mechanical noise via the orbits. Post-traumatic cavernous sinus fistula / H. Ballui, T. Hoffmann, U. Hauser // HNO. — 2001. — № 49(9). — P. 754–755.
9. Bel'chenko, V. A. Prognostication and treatment of fronto-spheno-ethmoiditis in patients with post-traumatic deformities of the upper and middle parts of the face / V. A. Bel'chenko, I. N. Kosminkova // Vestn Otorinolaringol. — 2001. — № 1. — P. 24–26.
10. Caplan, E. S. Identification and treatment of infections in multiply traumatized patients / E. S. Caplan, N. J. Hoyt // Am J Med. — 1985. — № 79(1A). — P. 68–76.
11. Dhariwal, D. K. Post-traumatic orbital cellulitis / D. K. Dhariwal // Br. J. Oral Maxillofac Surg. — 2003. — № 41(1). — P. 21–28.
12. Intracranial complications of sinusitis in patients of the otolaryngology / R. Ejdyś [et al.] // Otolaryngol Pol. — 2008. — № 62(4). — P. 415–421.
13. Infectious diseases of the sphenoid sinus / G. R. Holt [et al.] // Laryngoscope. — 1984. — № 94(3). — P. 330–335.
14. Itoh, S. Infected chronic subdural hematoma due to an ethmoiditis; a case report / S. Itoh // Rinsho Hoshasen. — 1989. — № 34(2). — P. 257–260.
15. Bilateral frontal epidural abscess / H. Kaptan [et al.] // Neurocirugia (Astur) — 2008. — № 19(1). — P. 55–57.
16. Pott's puffy tumor / E. Karaman [et al.] // J. Craniofac Surg. — 2008. — № 19(6). — P. 1694–1697.
17. Le Clech, G. Post-traumatic infections of the frontal sinus / G. Le Clech [et al.] // Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord). — 1990. — № 111(2). — P. 103–105.
18. Lekas, M. D. Reconstruction of post-traumatic sinus osteomyelitis / M. D. Lekas, P. T. Welch // Laryngoscope. — 1984. — № 94(10). — P. 1277–1280.
19. Mann, W. Chronic rhinosinusitis with septal perforation. Differential diagnostic considerations / W. Mann, P. Bumb, E. Mrker-Hermann // HNO. — 2008. — № 56(11). — P. 1129–1134.
20. Matsuba, H. M. Nasal septal abscess: unusual causes, complications, treatment, and sequelae / H. M. Matsuba, S. E. Thawley // Ann Plast Surg. — 1986. — № 16(2). — P. 161–166.
21. Mohr, R. M. Frontal sinus ablation for frontal osteomyelitis / R. M. Mohr, L. R. Nelson // Laryngoscope. — 1982. — № 92. — P. 1006–1015.
22. Paterson, A. W. Naso-orbital fracture leading to orbital cellulitis, and visual loss as a complication of chronic sinusitis / A. W. Paterson, N. A. Barnard, G. H. Irvine // Br J Oral Maxillofac Surg. — 1994. — № 32(2). — P. 80–82.
23. Cholesteatomas of the fronto-orbital region / A. Pech [et al.] // Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. — 1984. — № 101(4). — P. 261–266.
24. Ragel, B. T. Indirect gunshot wound to the head / B. T. Ragel, R. R. McCafferty // Acta Neurochir (Wien). — 2008. — № 150(12). — P. 1311–1312.
25. Russegger, L. Subdural empyema / L. Russegger, H. Langmayr, K. Twerdy // Unfallchirurg. — 1989. — № 92(5). — P. 216–219.
26. Simonsz, H. J. An orbital fistula complicating anaerobic frontal sinusitis and osteomyelitis // H. J. Simonsz, H. J. Peeters, G. M. Bleeker // Doc Ophthalmol. — 1982. — № 52(3–4). — P. 409–414.
27. Singletary, E. M. Acute frontal sinus barotraumas / E. M. Singletary, J. F. Reilly // Am J Emerg Med. — 1990. — № 8(4). — P. 329–331.
28. Uzun, C. Paranasal sinus barotrauma in sports self-contained underwater breathing apparatus divers / C. Uzun // J. Laryngol Otol. — 2009. — № 123(1). — P. 80–84.
29. Whited, R. E. Anterior table frontal sinus fractures / R. E. Whited // Laryngoscope. — 1979. — № 89(12). — P. 1951–1955.

Поступила 15.12.2010

УДК 616-001-085:615.2

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ «МЕКСИДОЛ» И «ФОСФОКРЕАТИН» В КОМПЛЕКСЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ

В. И. Батюк

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены результаты обследования и лечения пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, проходивших лечение в УЗ «Гомельская областная клиническая больница скорой медицинской помощи». Доказана эффективность применения антиоксиданта «Мексидол» и макроэргического препарата «Фосфокреатин» в комплексе интенсивной терапии травматического шока различной степени тяжести.

Ключевые слова: сочетанная травма, травматический шок, комплексное лечение.

**APPLICATION OF THE PREPARATIONS «MEXIDOLUM» AND «PHOSPHOCREATINE»
IN THE COMPLEX INTENSIVE THERAPY OF THE INJURED WITH SEVERE MULTITRAUMA**

V. I. Batiuk

Gomel State Medical University

In the article there are results of the observation and therapy of the injured with severe multitrauma who underwent treatment in the Gomel Regional Clinical Hospital of Emergency Care. The efficiency of the application of antioxidant «Mexidolum» and high-energy preparation «Phosphocreatine» in the complex intensive therapy of traumatic shock of different severity has been proved.

Key words: multitrauma, traumatic shock, complex treatment.

Введение

Лечение пострадавших с тяжелой сочетанной травмой остается приоритетной задачей современной медицины. Это связано с постоянным ростом транспортного, бытового, военного и других видов травматизма. Высокая летальность у данной категории пациентов обуславливает необходимость поиска качественно новых подходов в решении этой проблемы. По мнению большинства исследователей критических состояний, в основе развития осложнений, приводящих к гибели при тяжелой сочетанной травме, сопровождающейся травматическим шоком, лежит стремительное развитие гиперметаболической реакции обмена. Возникающие при этом микроциркуляторные нарушения, гипоксические повреждения органов, катаболизм прогрессируют даже при своевременной первичной помощи и адекватном оперативном пособии, что приводит к появлению полиорганной недостаточности и гибели пациента [3, 4]. В связи с этим представляется целесообразным целенаправленное изучение данной проблемы, разработка и внедрение в практическое здравоохранение на основании полученных данных новых лечебных мероприятий, позволяющих снизить летальность у этой категории больных.

Цель исследования

Повысить эффективность лечения пострадавших с тяжелой сочетанной травмой введением в схему терапии препаратов, обладающих антиоксидантным, антигипоксантным и макроэргическим потенциалом

Материал и методы исследования

Экспериментальное исследование выполнено на базе ЦНИЛ Гомельского государственного медицинского университета, с использованием созданной модели травматического шока, прототипом которой явилась модель Нобла-Коллипа. В эксперименте была выявлена и доказана эффективность применения препаратов «Мексидол» и «Фосфокреатин» в комплексе интенсивной терапии травматического шока [1, 2].

В клинической части работы проведен ретроспективный анализ обследования и лечения 86 пострадавших с травматическим шоком 1–3 степени тяжести, проходивших лечение в хи-

рургических, реанимационных и травматологических отделениях УЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи». Мужчин было 62 (72,1 %), женщин — 24 (27,9 %). Средний возраст мужчин составил $38,4 \pm 12,3$ года, женщин — $56,8 \pm 6,5$ года.

Все пострадавшие по тяжести доминирующего повреждения разделены на 2 группы: первая группа — пострадавшие с тяжелой сочетанной травмой, у которых доминировали повреждения органов брюшной полости и забрюшинного пространства ($n = 57$), вторая группа — пострадавшие с доминирующим повреждением органов грудной клетки ($n = 29$).

Также исследованы 24 пострадавших с политравмой, в травматическом шоке различной степени тяжести, которым в состав интенсивного лечения были включены препараты «Мексидол» и «Фосфокреатин». Из данных пациентов по тяжести доминирующего повреждения были также выделены пострадавшие с доминирующим повреждением органов брюшной полости и забрюшинного пространства (третья группа, $n = 15$) и пациенты с доминирующим повреждением органов грудной клетки (четвертая группа, $n = 9$). Мексидол применяли путем внутривенного введения струйно, по 200 мг, 3 раза в сутки. Фосфокреатин вводили внутривенно капельно, по 1 г, 2 раза в сутки. В качестве контрольной группы использованы пациенты с различными переломами костей скелета, готовящиеся к выписке из стационара — 20 человек. Группы исследования были сопоставимы по возрасту и полу. Тяжесть полученной сочетанной травмы пострадавших при поступлении в стационар оценена по шкале тяжести повреждений ISS (Injury Severity Score). Наличие и тяжесть шока при поступлении в стационар оценивали путем сопоставления клинической картины, тяжести полученной травмы и индекса Альговера-Брубера (шоковый индекс). Для определения динамики развития шока и эффективности проводимого интенсивного лечения исследовали клинические гемодинамические и лабораторные данные. Проводили метаболический мониторинг с определением биохимических показателей сы-

воротки крови и данных кислотно-щелочного состояния. Показатели КЩС и газовый состав крови определяли аппаратом RADIOMETER ABL 50. Определение показателей центральной гемодинамики проводили методом интегральной реографии тела аппаратом «Реограф Р4-02» и по расчетным формулам. В число исследуемых не вошли пострадавшие с тяжелой черепно-мозговой травмой, с тяжелой сочетанной травмой, не совместимой с жизнью (более 70 баллов по шкале ISS), а также с тяжелой сопутствующей патологией.

Интенсивная терапия пострадавших в травматическом шоке проводилась в соответствии с «Протоколами обследования и лечения больных при оказании медицинской помощи в критических состояниях».

Математическую обработку результатов экспериментального и клинического исследований производили при помощи пакета прикладных компьютерных программ Excel и «Statistika», 6.0 (StatSoft, USA). Данные в тексте и в таблицах приведены в виде $M \pm m$. Достоверность различий анализировали с помощью t-критерия Стьюдента-Фишера в доверительном интервале более 95 % при нормальном распределении вариационного ряда. В случае ненормального распределения вариационного ряда достоверность различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни. Для определения нормальности распределения цифровых данных использован критерий Колмогорова-Смирнова. Для оценки тесноты связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона при нормальном распределении вариационного ряда и коэффициентов корреляции рангов Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждения

При клиническом исследовании состояние пострадавших первой группы при поступлении было тяжелым. Шок 2 степени тяжести отмечен у 36 человек (63,2 %), 3 степени — у 21 пациента (36,8 %). Для пострадавших характерна спутанность сознания, заторможенность,

адинамичность. Отмечена бледность кожных покровов и слизистых оболочек, тахикардия — $124,8 \pm 9,3$ ударов в минуту, тахипноэ — $28,7 \pm 1,6$ дыханий в минуту. Среднединамическое давление было $58,0 \pm 4,0$ мм рт. ст. На ЭКГ у пациентов отмечено появление синусовой тахикардии, экстрасистолии, у 8 пострадавших наблюдались признаки ишемии миокарда и атриовентрикулярная блокада. Шоковый индекс в этой группе составил $1,38 \pm 0,07$ и в дальнейшем при интенсивном лечении и подъеме артериального давления, через 48 часов имел значение $0,96 \pm 0,11$ ед. Снижение минутной производительности сердца, которое оставалось неизменно низким в течение 48 часов, было отмечено у 28 пострадавших с массивным внутрибрюшным кровотечением. В остальных случаях снижение показателей МОС, УО и СИ компенсировались увеличением ЧСС и ОПСС, не вызывая выраженных гемодинамических расстройств. В общем анализе крови отмечена умеренная анемия, появляющаяся через 24 часа как результат внутрибрюшного кровотечения и массивной инфузии электролитных и плазмозамещающих растворов. Для биохимического анализа сыворотки крови с первых суток характерна умеренная гипергликемия ($6,25 \pm 0,21$ моль/л), увеличение концентрации мочевины ($6,29 \pm 0,44$ ммоль/л), калия ($6,8 \pm 0,3$ моль/л), снижение количества общего белка ($57,2 \pm 2,3$ г/л). Повышается активность АЛТ, АСТ более чем в 10 раз ($p < 0,001$). КЩС имеет сдвиг в кислотную сторону. Уже через 24 часа рН имеет среднее значение $7,24 \pm 0,02$, а HCO_3^- снижается до $19,6 \pm 0,7$ ммоль/л, АВЕ — до $-4,76 \pm 0,22$, указывая на появление ацидоза, сохраняющегося весь исследуемый период ($p < 0,05$). В газовом составе крови отмечено достоверное ($p = 0,023$) повышение pCO_2 , которое уже через сутки имеет значение $51,2 \pm 2,9$ мм рт. ст. Снижение pO_2 до $59,8 \pm 3,2$ мм рт. ст. указывает на появление гипоксии, сохраняющейся в течение исследуемого периода. При этом насыщение кислородом крови также достоверно ниже при поступлении ($p = 0,019$) и в последующие 72 часа (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели кислотно-щелочного состояния и газового состава крови пострадавших первой и контрольной групп ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Первая группа				P
		при поступлении	24 ч	48 ч	72 ч	
pH	$7,36 \pm 0,02$	$7,31 \pm 0,01$	$7,24 \pm 0,02$	$7,12 \pm 0,01$	$7,18 \pm 0,02$	0,018
АВЕ (ммоль/л)	$1,12 \pm 0,15$	$-1,83 \pm 0,26$	$-4,76 \pm 0,2$	$-6,12 \pm 0,1$	$-5,81 \pm 0,17$	0,019
HCO_3^- (мэкв/л)	$24,1 \pm 1,3$	$23,5 \pm 0,8$	$19,6 \pm 0,7$	$18,4 \pm 0,8$	$18,5 \pm 1,2$	0,016
pCO_2 (мм рт. ст.)	$43,2 \pm 1,6$	$48,5 \pm 2,7$	$51,2 \pm 2,9$	$50,4 \pm 1,9$	$48,6 \pm 1,4$	0,023
pO_2 (мм рт. ст.)	$76,7 \pm 2,1$	$62,7 \pm 2,9$	$59,8 \pm 3,2$	$62,1 \pm 2,5$	$67,4 \pm 1,6$	0,017
sO_2 (%)	$92,8 \pm 1,3$	$89,7 \pm 1,2$	$81,3 \pm 2,6$	$84,9 \pm 1,8$	$88,7 \pm 1,4$	0,019

Все пациенты этой группы были оперированы в экстренном порядке для устранения ис-

точника внутрибрюшного кровотечения или острого перитонита. Кровопотеря более 1000 мл

отмечена у 22 (68,7 %) пострадавших. Распространенный перитонит имел место у 7 (21,9 %) пострадавших. В первой группе умерли 7 пострадавших. Общая летальность составила 21,8 %.

Состояние пострадавших второй группы при поступлении в стационар было тяжелым. Травматический шок 2 степени тяжести отмечен у 12 (44,4 %) человек, 3 степени — у 17 (55,6 %) пациентов. Характерным были заторможенность, спутанность сознания, сопор, бледность кожных покровов, выраженный акроцианоз. В 14 случаях определялась подкожная эмфизема. У всех пострадавших отмечено частое поверхностное дыхание, выраженная одышка — до $28,2 \pm 2,7$ дыханий в минуту, тахикардия — до $131,4 \pm 8,1$ ударов в минуту, гипотония со среднединамическим давлением $51,0 \pm 3,0$ мм рт. ст. На ЭКГ у 22 пострадавших отмечена синусовая тахикардия с частыми экстрасистолами, в 7 случаях имелись признаки ишемии миокарда с различными вариантами нарушения проводимости и процессов реполяризации. Для всех пострадавших характерна гипотония. Шоковый индекс составил $1,94 \pm 0,13$ при поступлении и оставался высоким на протяжении нескольких суток. Показатели минутной производительности сердца были низкими, несмотря на увеличение ЧСС и ОПСС. Через 48 часов интенсивного лечения гемодинамические показатели достоверно отличались от показателей контрольной

группы ($p < 0,01$), указывая на тяжесть полученной политравмы и недостаточную эффективность проводимого лечения. В общем анализе крови отмечена умеренная анемия и лейкоцитоз, развивающиеся через 24–48 часов как результат гемодилюции и плеврального кровотечения. При анализе биохимических показателей установлено появление с первых суток гипергликемии ($6,82 \pm 0,56$ моль/л), увеличение концентрации мочевины ($7,27 \pm 0,81$ ммоль/л), K^+ ($6,7 \pm 0,2$ моль/л), уменьшение количества общего белка ($59,2 \pm 1,3$ г/л) ($p < 0,05$). Появляются признаки цитолитического синдрома (АЛТ $187,3 \pm 12,5$ моль/л, АСТ $422,7 \pm 31,4$ моль/л). У большинства пострадавших (58 %) данные изменения прогрессируют в течение первых трех суток КШС имеет сдвиг влево с первых суток, pH через 24 часа имеет значение $7,12 \pm 0,07$, а через 72 часа снижается до $7,08 \pm 0,04$, указывая на прогрессирование ацидоза ($p < 0,01$). К 24 часам появляется умеренный дефицит буферных оснований ($5,15 \pm 0,26$ ммоль/л) и актуального бикарбоната ($19,2 \pm 0,4$ мэкв/л) ($p < 0,05$). Газовый состав крови указывает на появление и прогрессирование гиперкапнии ($pCO_2 = 59,8 \pm 2,3$ мм рт. ст.) и гипоксии ($pO_2 = 51,4 \pm 3,2$ мм рт. ст.). Насыщение крови кислородом достоверно ниже показателей контрольной группы ($p = 0,017$) в момент поступления, а также весь период наблюдения (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели кислотно-щелочного состояния и газового состава крови пострадавших второй и контрольной групп ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Вторая группа				p
		при поступлении	24 ч	48 ч	72 ч	
pH	$7,36 \pm 0,02$	$7,29 \pm 0,03$	$7,12 \pm 0,07$	$7,09 \pm 0,06$	$7,08 \pm 0,04$	0,021
АВЕ (ммоль/л)	$1,12 \pm 0,15$	$-2,28 \pm 0,13$	$-5,15 \pm 0,26$	$-8,06 \pm 0,14$	$-7,79 \pm 0,12$	0,028
HCO_3^- (мэкв/л)	$24,1 \pm 1,3$	$21,2 \pm 0,3$	$19,2 \pm 0,4$	$19,7 \pm 0,3$	$19,4 \pm 0,8$	0,032
pCO_2 (мм рт. ст.)	$43,2 \pm 1,6$	$59,8 \pm 2,3$	$60,3 \pm 2,1$	$58,9 \pm 1,8$	$54,7 \pm 2,5$	0,016
pO_2 (мм рт. ст.)	$76,7 \pm 2,1$	$51,4 \pm 3,2$	$54,6 \pm 2,1$	$58,7 \pm 2,7$	$63,8 \pm 3,1$	0,012
sO_2 (%)	$92,8 \pm 1,3$	$71,4 \pm 3,8$	$78,2 \pm 2,3$	$80,2 \pm 2,5$	$86,5 \pm 1,8$	0,017

Все пострадавшие оперированы в первые часы поступления. Малый гемоторакс отмечен у 9 (33,3 %) больных, средний — в 12 (44,4 %) случаях, большой — в 6 (22,3 %) случаях. Во второй группе умерли 5 пострадавших. Общая летальность составила 27,8 %.

В группе проспективного исследования пострадавших — с доминирующим повреждением органов брюшной полости и забрюшинного пространства, которым в схему интенсивного лечения включены препараты «Мексидол» и «Фосфокреатин» (третья группа), шок 2 степени тяжести отмечен у 9 (60 %) пациентов, 6 (40 %) пациентов поступили в шок 3 степени тяжести. Для больных характерна спутанность сознания, заторможенность, адинамич-

ность, бледность кожных покровов и слизистых оболочек, тахикардия — $123,4 \pm 7,2$ ударов в минуту, тахипноэ — $25,6 \pm 1,2$ дыханий в минуту. Систолическое артериальное давление составило $74,8 \pm 5,2$ мм рт. ст., среднединамическое давление $54,4 \pm 2,7$ мм рт. ст. На ЭКГ в 17 случаях отмечена синусовая тахикардия с частыми экстрасистолами, у 4 пострадавших наблюдались признаки ишемии миокарда с нарушением реполяризации, в 3 случаях — А-В блокада. Кровопотеря больше 1000 мл отмечена у 10 (66,7 %) пострадавших. Распространенный перитонит зарегистрирован у 3 (20 %) больных. Шоковый индекс имел тенденцию к снижению за счет повышения и стабилизации артериального давления и составил при поступ-

лении $1,42 \pm 0,04$, а через 48 часов — $0,69 \pm 0,03$ условных единиц. Показатели среднединамического и центрального венозного давления были низкими при поступлении и составляли $54,0 \pm 2,0$ мм рт. ст. и $3,4 \pm 0,2$ см водн. ст. соответственно. Показатели минутной производительности сердца также были низкими в первые сутки. Через

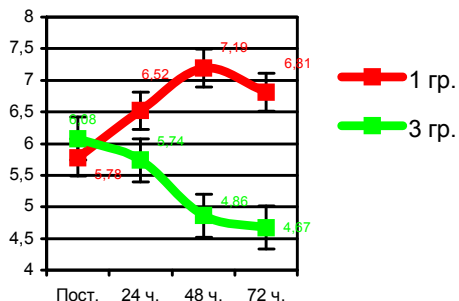


Рисунок 1 — Изменение показателей глюкозы в исследуемых группах (моль/л)

В первые сутки концентрация глюкозы ($6,08 \pm 1,17$ моль/л) и мочевины ($5,76 \pm 0,32$ мМоль/л) достоверно выше контрольных показателей ($p < 0,05$). Через 72 часа концентрация глюкозы ($4,67 \pm 0,26$ моль/л) не имеет отличия от показателя контрольной группы ($p = 0,183$). Появляются признаки цитолитического синдрома (АЛТ $124,7 \pm 8,2$ моль/л, АСТ $217,6 \pm 13,2$ моль/л) в первые сутки, сохраняющиеся весь исследуемый период. Электролитные нарушения проявляются достоверным увеличением K^+ ($6,0 \pm 0,2$ моль/л) и уменьшением Na^+ ($138,8 \pm 0,9$ моль/л) при поступлении ($p < 0,05$). Через 72 часа интенсивного лечения эти изменения не имеют достоверных отличий от показателей контрольной группы ($p >$

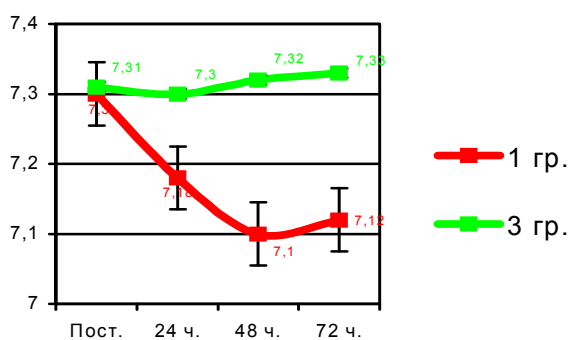


Рисунок 3 — Изменения pH крови в исследуемых группах

При исследовании пострадавших с доминирующим повреждением органов грудной клетки, которым в схему интенсивного лечения включены препараты «Мексидол» и «Фосфокреатин» (четвертая группа), шок 2 степени тяжести отмечен у 4 (44,4 %) пострадавших, 5 (55,6 %) пациентов поступили в шок 3 степени тяже-

48 часов характерен подъем показателей СДД, ЦВД, УО, МОС и СИ до субнормальных показателей. В общем анализе крови характерна умеренная анемия и лейкоцитоз, появляющиеся через 48 часов как результат внутривенного кровотечения и массивной инфузии электролитных и плазмозамещающих растворов ($p < 0,05$) (рисунки 1, 2).

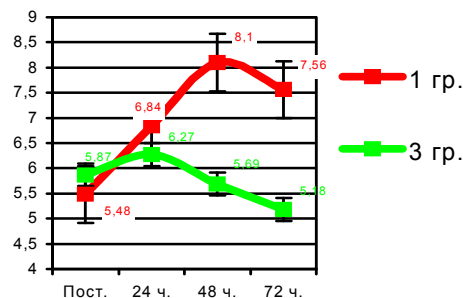


Рисунок 2 — Изменение показателей мочевины в исследуемых группах (мМоль/л)

0,1). КЩС имеет умеренный сдвиг в кислотную сторону в первые сутки, указывая на появление компенсированного ацидоза ($pH 7,30 \pm 0,03$, АВЕ $-3,08 \pm 0,15$ мМоль/л, $HCO_3^- 21,7 \pm 0,7$ мэкв/л) ($p < 0,05$). Эти изменения поддаются коррекции в течение 72 часов ($p > 0,1$). В газовом составе крови отмечена достоверная разница в показателях pCO_2 , pO_2 и sO_2 ($p < 0,05$) контрольной и исследуемой групп, указывающая на наличие в первые сутки поступления у пострадавших гиперкапнии и гипоксии. Через 72 часа интенсивного лечения данные показатели не имеют достоверных отличий в группах сравнения ($p > 0,05$). В исследуемой группе умерли двое пострадавших. Общая летальность составила 13,3 % (рисунки 3, 4).

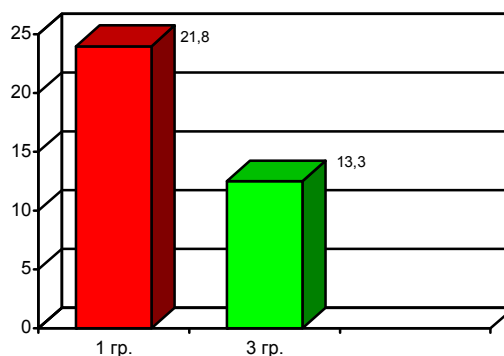


Рисунок 4 — Летальность в исследуемых группах (%)

сти. В клинической картине пострадавших исследуемой группы характерны спутанность сознания, заторможенность, адинамичность. Имеется бледность кожных покровов и слизистых оболочек, выражен акроцианоз, тахикардия — $145,2 \pm 8,6$ ударов в минуту. Отмечены признаки дыхательной недостаточности, тахипноэ —

32,3 ± 2,5 дыханий в минуту. В 6 случаях имеется подкожная эмфизема. Систолическое артериальное давление составило 62,5 ± 3,8 мм рт. ст. При исследовании ЭКГ у пострадавших в 4 случаях отмечена ишемия миокарда с нарушением реполяризации, в 3 случаях — А-В блокада, в 2 случаях — блокада ножек пучка Гиса. Показатели среднединамического и центрального венозного давления были низкими при поступлении и составляли 47,0 ± 3,0 мм рт. ст. и 2,1 ± 0,4 см водн. ст. соответственно. Показатели минутной производительности сердца также были низкими в первые сутки. Через 48 часов у большинства пострадавших отмечен подъем показателей СДД, ЦВД, УО, МОС и СИ, что связано с увеличением ОЦК, нормализацией насосной функции сердца. В 1 случае показатели гемодинамики были низкими весь исследуемый период, что связано с ушибом сердца. Шоковый индекс имел тенденцию к снижению за счет повышения и стабилизации артериального давления и составил при поступлении 1,91 ± 0,06, а через 48 часов — 0,76 ± 0,08 условных единиц (p < 0,05). В общем анализе крови пострадавших характерна умеренная анемия и лейкоцитоз, появляющиеся через 24 часа как результат внутри-

полостного кровотечения и массивной инфузии электролитных и плазмозамещающих растворов. Биохимические показатели сыворотки крови при поступлении достоверно отличаются от показателей контрольной группы (p < 0,05). Количество глюкозы (6,57 ± 0,38 моль/л) и мочевины (7,14 ± 0,69 мМоль/л) при поступлении достоверно выше контрольных показателей (p < 0,05). Через 72 часа количество глюкозы снижается (4,83 ± 0,16 моль/л) и не имеет достоверного отличия от показателя контрольной группы (p = 0,127), количество мочевины снижается до 5,22 ± 0,15 мМоль/л. Характерным является появление цитолитического синдрома с повышением активности АЛТ (124,7 ± 8,2 моль/л) и АСТ (217,6 ± 13,2 моль/л) в первые сутки, сохраняющийся весь исследуемый период. Электролитные нарушения проявляются достоверным увеличением K⁺ (6,4 ± 0,3 моль/л) и уменьшением Na⁺ (136,7 ± 0,4 моль/л) при поступлении (p < 0,05). Через 72 часа эти изменения не имеют достоверных отличий от показателей контрольной группы (p > 0,1). Отмечено достоверное снижение количества общего белка к концу первых суток — до 56,8 ± 2,5 г/л (p < 0,05) (рисунки 5, 6).

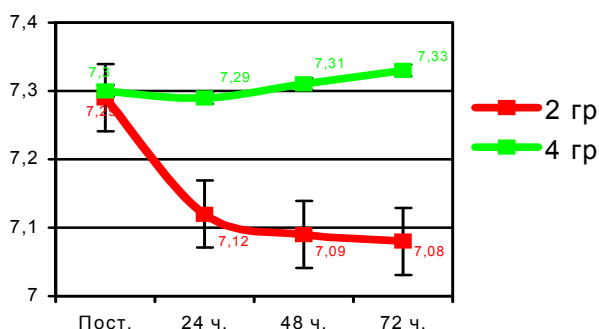


Рисунок 5 — Изменения pH крови в исследуемых группах

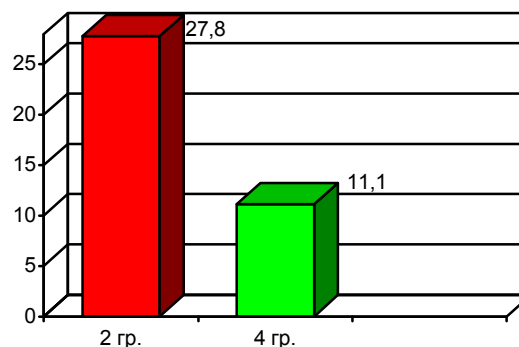


Рисунок 6 — Летальность в исследуемых группах (%)

Кислотно-щелочное равновесие имеет сдвиг в кислотную сторону в первые сутки, указывая на появление компенсированного ацидоза pH 7,30 ± 0,02, АВЕ -3,18 ± 0,06 мМоль/л, HCO₃⁻ 21,4 ± 0,8 мэкв/л. Через 72 часа все показатели КЩС не имеют достоверных отличий от данных контрольной группы (p > 0,05). При исследовании газового состава крови отмечена достоверная разница в показателях рСО₂, рО₂ и sO₂ (p < 0,05) контрольной и исследуемой групп, указывающая на наличие в первые сутки поступления у пострадавших гиперкапнии и гипоксии. Через 72 часа отмечено снижение рСО₂, улучшение насыщения кислородом крови и отсутствие гипоксии (p > 0,05). Все пострадавшие оперированы в первые часы поступления. Малый гемоторакс отмечен у 2 (22,25 %) пострадавших, средний — в 5 (55,5 %)

случаях, большой — в 2 (22,25 %) случаях. В исследуемой группе умер один пострадавший. Общая летальность составила 11,1 %.

Выводы

1. Для пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, у которых доминируют повреждения органов брюшной полости, забрюшинного пространства или органов грудной клетки, характерна клиническая картина тяжелого травматического шока с появлением выраженных гемодинамических расстройств, метаболических нарушений, прогрессирующей гипоксией, нарастающим ацидозом. Лечебные мероприятия, направленные только на восстановление волеии, адекватной вентиляции легких, аналгезия, не способны остановить развитие патологических механизмов шока, что приводит к прогрессированию дистрофических из-

менений в органах, ведущих к появлению полиорганной недостаточности.

2. Раннее введение в схему интенсивного лечения антиоксиданта с антигипоксической активностью «Мексидол» и макроэргического препарата «Фосфокреатин» (неотон) дает возможность предотвратить развитие дистрофических процессов в жизненно важных органах, ускорить в них процессы репарации за счет улучшения тканевой перфузии и энергетического обеспечения, повысить резистентность тканей к гипоксии и действию продуктов перекисного окисления липидов, что проявляется в улучшении клинико-лабораторной картины состояния пострадавших и снижении летальности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Батюк, В. И. Экспериментальное моделирование и изучение травматического шока / В. И. Батюк, Э. С. Питкевич // *Материалы 13 съезда хирургов Республики Беларусь*. — Гомель, 2006. — С. 40–41.
2. Батюк, В. И. Повышение резистентности организма к травматическому шоку / В. И. Батюк // *Новости хирургии*. — 2007. — № 1. — С. 14–19.
3. Гуманенко, Е. К. Патогенетические особенности острого периода травматической болезни. Травматический шок — частное проявление острого периода / Е. К. Гуманенко, Н. С. Немченко, А. В. Гончаров // *Вестник хирургии*. — 2004. — № 6. — С. 52–56.
4. Немченко, Н. С. Метаболические основы патогенеза тяжелой сочетанной травмы / Н. С. Немченко, А. В. Гончаров, М. Б. Борисов // *Вестник хирургии*. — 2001. — № 5. — С. 114–118.
5. Проценко, В. А. Шок: патогенез и экспериментальная терапия / В. А. Проценко, И. В. Богадельников, В. З. Харченко. — Киев, 1988. — С. 8–50.

Поступила 04.10.2010

УДК 616.36 – 002-07

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ВИРУСА ГЕПАТИТА С

Е. Л. Красавцев, В. М. Мицура, А. П. Демчило

Гомельский государственный медицинский университет

Проведена оценка вирусологического ответа у больных хроническим гепатитом С с различными генотипами вируса в зависимости от частоты выявления антител к белку NS5 HCV и антител к HCV класса IgM, уровня цитокинов ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-1 α , ФНО- α в сыворотке крови в различные сроки интерферонотерапии. Показана прогностическая значимость выявления анти-HCV IgM, отсутствия анти-NS5 HCV, высоких уровней провоспалительного цитокина ИЛ-1 α и ИЛ-4 для оценки эффективности интерферонотерапии.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, вирусологический ответ, антитела к вирусу гепатита С, цитокины, интерферонотерапия.

FORECASTING OF INTERFERON THERAPY EFFICIENCY IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC HEPATITIS C WITH VARIOUS HCV GENOTYPES

E. L. Krasavtsev, V. M. Mitsura, A. P. Demchilo

Gomel State Medical University

The virologic response was evaluated in patients suffering from chronic hepatitis C with various hepatitis C virus (HCV) genotypes depending on detection frequency of antibodies to HCV NS5 protein and antibodies to HCV of IgM class, cytokines IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-1 α , TNF- α serum levels in various terms of interferon therapy. The prognostic value of anti-NS5 negative test and anti-HCV IgM positive test, high levels of proinflammatory cytokine IL-1 α and IL-4 for the assessment of the interferon therapy efficiency was shown.

Key words: chronic viral hepatitis C, virologic response, antibodies to hepatitis C virus, cytokines, interferon therapy.

Введение

В настоящее время единственным средством этиотропного лечения хронического гепатита С (ХГС) с доказанной эффективностью является интерферон альфа (ИФН- α). Противовирусный эффект ИФН- α осуществляется опосредованно через синтезированные под его влиянием ферменты и ингибирующие пептиды, которые блокируют процессы транскрипции и трансляции вирусного генома и индуцируют каскад реакций, ведущий к элиминации РНК вируса гепатита С (HCV) [2, 3]. По рекомендациям экспертов Американского консен-

суса 2002 г., противовирусная терапия может проводиться при ХГС при наличии морфологической (гистологической) активности и выявленного фиброза, при клинических параметрах активности, а также с согласия больного [9]. Существуют унифицированные критерии оценки эффективности с выделением биохимического (нормализация АЛТ) и вирусологического ответа (элиминация РНК или снижение титра РНК HCV на 2 порядка и более). При этом выделяют следующие варианты [7]:

1. Ранний ответ — спустя 12 недель от начала терапии.

2. Первичный ответ — на момент завершения лечения.
3. Устойчивый ответ — через 6 месяцев после окончания терапии.
4. Длительный ответ — через 12 месяцев.
5. Не-ответ.
6. Частичный ответ — только биохимический.

Принимая решение о лечении ХГС, в каждом случае необходимо оценить возможные неблагоприятные прогностические факторы, влияющие на результат противовирусной терапии. Такими, из числа относящихся к характеристике вируса, являются: высокий уровень вирусемии, наличие HCV-мутантов, 1 генотип HCV (особенно 1b). Неблагоприятные факторы со стороны больного: мужской пол, возраст старше 50 лет, длительное инфицирование, наличие цирроза печени, низкий исходный уровень аминотрансфераз, гранулы железа, выявленные при морфологическом исследовании ткани печени (высокий уровень сывороточного железа и ферритина), синдром холестаза [1, 6, 7, 8]. Поскольку при ХГС частота достижения как первичной, так и стабильной длительной ремиссии на фоне лечения интерфероном низка, идет активный поиск подходов, которые помогли бы выявить больных с наиболее высокой вероятностью ремиссии [4].

Цель исследования

Изучение эффективности терапии препаратами ИФН (интрон А, реалдирон, реаферон) у больных хроническим гепатитом С с различными генотипами вируса в зависимости от частоты выявления антител к белку NS5 HCV, а также анти-HCV IgM, сывороточных уровней цитокинов ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-1 α , ФНО- α .

Материал и методы исследования

Сыворотки крови 77 больных ХГС, получивших препараты интерферона, исследовались методом ИФА на определение антител к белку NS5 HCV (анти-NS5) и антител к HCV класса IgM (анти-HCV IgM). Среди них было 43 пациента с 1b генотипом вируса и 34 — с другими генотипами HCV (2a, 3a, 3b). Для анализа использовались тест-системы «СПЕКТР-4» и «ИФА-ВГС-IgM» фирмы «ИмБио» (Нижний Новгород). Проводилась качественная оценка результатов иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями по применению данных тест-систем.

Содержание цитокинов ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-1 α , ФНО- α определялось до начала лечения в сыворотках крови у 38 больных ХГС, у которых ранний вирусологический ответ был известен, и у 34 пациентов с известным устойчивым или длительным вирусологическим ответом. Для определения уровней цитокинов ИФН- γ , ИЛ-1 α , ИЛ-4 и ФНО- α в сыворотках крови исследуе-

мых лиц применялись иммуноферментные наборы реагентов для определения цитокинов «ProCon IL-2», «ProCon IL-4», «ProCon TNF alpha», «ProCon IL-1 β » (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург).

Диагноз у всех больных был верифицирован путем обнаружения РНК вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использовались тест-системы фирмы «Амплиценс» (Россия). Генотип вируса определялся методом ПЦР (тест-система «Амплиценс HCV-МОНИТОР-FRT»). Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета статистического анализа данных «Statistica», 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Для выявления возможной связи между обнаружением специфических антител и исходом интерферонотерапии ретроспективно проанализирована частота выявления анти-NS5 и анти-HCV IgM до начала интерферонотерапии в зависимости от вирусологического ответа (отрицательный результат РНК HCV методом ПЦР), через 3 месяца от начала лечения (ранний ответ), к завершению курса лечения (первичный ответ) и через 6 месяцев и больше после окончания терапии (устойчивый или длительный ответ). При этом из 77 больных ранний вирусологический ответ (ВО) на терапию зарегистрирован у 45 (58,4 \pm 5,6 %), а отсутствие вирусологического ответа (вирусологический не-ответ, ВН) — у 32 (41,6 \pm 5,6 %). Анти-NS5 выявлялись у 51 из 77 больных (66,2 \pm 5,4 %), анти-HCV IgM — у 38 из 74 (51,4 \pm 5,8 %). Первичный ответ определялся у 57 пациентов. Он был у 36 больных (63,3 \pm 6,4 %). Анти-NS5 обнаруживались у 34 из 57 больных (59,7 \pm 6,6 %), анти-HCV IgM — у 35 из 57 (61,4 \pm 6,5 %). Устойчивый или длительный ответ оценивался у 56 пациентов. Этот ответ наблюдался у 12 больных (21,4 \pm 5,5 %). Анти-NS5 обнаруживались у 36 из 56 больных (64,3 \pm 6,4 %), анти-HCV IgM — у 27 из 53 (50,9 \pm 6,9%). Оценка значимости различия частот наблюдений в четырехпольных таблицах проводилась с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Результаты исследования представлены в таблице 1. Необходимо отметить, что у больных ХГС с устойчивым или длительным вирусологическим ответом реже выявлялись анти-NS5 ($\chi^2 = 6,37$; $p = 0,012$), чем у больных, у которых РНК HCV продолжала определяться, а у больных с обнаруженными анти-HCV IgM чаще наблюдался как ранний, так и первичный и устойчивый или длительный вирусологический ответ ($p > 0,05$). Антитела к NS5 HCV могут использоваться как прогностические факторы эффективности интерферонотерапии, что совпадает с некоторыми литературными данными [10].

Таблица 1 — Выявление анти-HCV IgM и анти- NS5 у больных ХГС в зависимости от вирусологического ответа на интерферонотерапию

Вирусологический ответ	Выявление анти-NS5		Выявление анти-HCV IgM	
	анти-NS5 +	анти-NS5 –	анти-HCV IgM +	анти-HCV IgM –
Ранний ответ (n = 45)	29 (64,4%)	16 (35,6 %)	27 (60 %)	18 (40 %)
Ранний не-ответ (n = 32)	22 (68,8 %)	10 (31,2 %)	11 (37,9 %)	18 (62,1 %)
Первичный ответ (n = 36)	23 (63,9 %)	13 (36,1 %)	22 (62,9 %)	13 (37,1 %)
Первичный не-ответ (n = 21)	11 (52,4 %)	10 (47,6 %)	10 (45,5 %)	12 (54,5 %)
Устойчивый или длительный вирусологический ответ (n = 12)	4 (33,3 %)	8 (66,7 %)	7 (58,3 %)	5 (42,7 %)
Устойчивый или длительный вирусологический не-ответ (n = 44)	32* (72,7 %)	12 (28,3 %)	20 (48,8%)	21 (51,2 %)

Примечание: статистически значимые различия между группами больных ХГС с вирусологическим ответом и его отсутствием отмечены * ($p < 0,05$).

Так как неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на результат противовирусной терапии, является 1b генотип HCV [1, 6, 7, 8], нами проведено сравнение обнаружения анти-NS5 и анти-HCV IgM до начала интерферонотерапии в зависимости от вирусологического ответа у больных ХГС с 1b генотипом и другими генотипами HCV (таблицы 2 и 3).

Ранний вирусологический ответ (ВО) на терапию зарегистрирован у 18 (41,9 ± 7,5 %) больных ХГС с 1b генотипом HCV. Анти-NS5

выявлялись у 31 из 43 больных (72,1 ± 6,8 %), анти-HCV IgM — у 18 из 39 (46,2 ± 8,0 %). Первичный ответ определялся у 29 пациентов. Он был у 13 больных (44,8 ± 9,4 %). Анти-NS5 обнаруживались у 19 из 29 больных (65,5 ± 9,0 %), анти-HCV IgM — у 15 из 28 (53,5 ± 9,6 %). Устойчивый или длительный ответ оценивался у 37 пациентов. Этот ответ наблюдался у 4 больных (10,8 ± 5,1 %). Анти-NS5 регистрировались у 27 из 37 больных (73,0 ± 7,3 %), анти-HCV IgM — у 16 из 34 (47,1 ± 8,6 %).

Таблица 2 — Выявление анти-HCV IgM и анти-NS5 у больных ХГС с 1b генотипом HCV в зависимости от вирусологического ответа на интерферонотерапию

Вирусологический ответ	Выявление анти-NS5		Выявление анти-HCV IgM	
	анти-NS5+	анти-NS5–	анти-HCV IgM+	анти-HCV IgM–
Ранний ответ (n = 18)	13 (72,2 %)	5 (27,8, %)	11 (64,7 %)	6 (35,3 %)
Ранний не-ответ (n = 25)	18 (72,0 %)	7 (28,0 %)	7* (31,8 %)	15 (68,2 %)
Первичный ответ (n = 13)	10 (76,9%)	3 (23,1 %)	8 (66,7 %)	4 (33,3 %)
Первичный не-ответ (n = 16)	9 (56,2 %)	7 (43,8 %)	7 (43,8 %)	9 (56,2 %)
Устойчивый или длительный вирусологический ответ (n = 4)	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	3 (75,0 %)	1 (25,0 %)
Устойчивый или длительный вирусологический не-ответ (n = 33)	25 (75,8 %)	8 (24,2 %)	13 (43,3 %)	17 (56,7 %)

Примечание: статистически значимые различия между группами больных ХГС с вирусологическим ответом и его отсутствием отмечены * ($p < 0,05$).

У больных ХГС с устойчивым или длительным вирусологическим ответом несколько реже выявлялись анти-NS5 ($p > 0,05$), а у больных с обнаруженными анти-HCV IgM чаще наблюдался как ранний ($\chi^2 = 4,17$; $p = 0,042$), так и первичный и устойчивый или длительный вирусологический ответ ($p > 0,05$). Нами подтверждается мнение, что наличие антител к HCV класса IgM могут отражать эффективность терапии α -ИФН, в то же время известно, что у ответивших на терапию титры этих антител до лечения и в его процессе были ниже [4, 5, 11].

Ранний вирусологический ответ (ВО) на терапию зарегистрирован у 28 (80,0 ± 6,8 %) больных ХГС с другими генотипами HCV. Анти-NS5 вы-

являлись у 20 из 34 больных (58,8 ± 8,4 %), анти-HCV IgM — у 20 из 35 (57,1 ± 8,4 %). Первичный ответ определялся у 29 пациентов. Он был у 23 больных (79,3 ± 7,7 %). Анти-NS5 обнаруживались у 15 из 28 больных (53,6 ± 9,6 %), анти-HCV IgM — у 17 из 29 (58,6 ± 9,3 %). Устойчивый или длительный ответ оценивался у 19 пациентов. Этот ответ наблюдался у 8 больных (42,1 ± 11,6 %). Анти-NS5 были зарегистрированы у 9 из 19 больных (47,4 ± 11,8 %), анти-HCV IgM — у 11 из 19 (57,9 ± 11,6 %).

Следует отметить, что анти-NS5 у больных ХГС с не 1b генотипом реже выявлялись у лиц с устойчивым или длительным вирусологическим ответом ($p > 0,05$).

Таблица 3 — Выявление анти-HCV IgM и анти-NS5 у больных ХГС с другими генотипами HCV в зависимости от вирусологического ответа на интерферонотерапию

Вирусологический ответ	Выявление анти-NS5		Выявление анти-HCV IgM	
	анти-NS5+	анти-NS5–	анти-HCV IgM+	анти-HCV IgM–
Ранний ответ (n = 28)	16 (59,3 %)	11 (40,7 %)	16 (57,1 %)	12 (42,9 %)
Ранний не-ответ (n = 7)	4 (72,0 %)	3 (28,0 %)	4 (72,0 %)	3 (28,0 %)
Первичный ответ (n = 23)	13 (56,5 %)	10 (43,5 %)	14 (60,9 %)	9 (39,1 %)
Первичный не-ответ (n = 6)	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)	3 (50,0 %)	3 (50,0 %)
Устойчивый или длительный вирусологический ответ (n = 8)	2 (25,0 %)	6 (75,0 %)	4 (50,0 %)	4 (50,0 %)
Устойчивый или длительный вирусологический не-ответ (n = 11)	7 (63,6 %)	4 (37,4 %)	7 (63,6 %)	4 (37,4%)

Результаты исследования уровня цитокинов до начала терапии (учитывая отсутствие нормального распределения уровней цитокинов, при статистическом анализе был использован непараметрический критерий Манна-Уитни) у больных ХГС в

зависимости от вирусологического ответа в различные сроки от начала терапии представлены в таблице 4 (указаны медиана (Me) и межквартильный интервал между 25 и 75 % перцентилем (МКИ), концентрации цитокинов в пг/мл).

Таблица 4 — Уровни цитокинов в сыворотке крови до начала терапии при ХГС у больных с различным вирусологическим ответом

Цитокин	Ранний вирусологический ответ		Устойчивый или длительный вирусологический ответ	
	ответ, n = 25 (Me, МКИ)	не-ответ, n = 13 (Me, МКИ)	ответ, n = 11 (Me, МКИ)	не-ответ, n = 23 (Me, МКИ)
ИФН γ , пг/мл	12,00 7,34–21,65	21,2 14,12–50,47	12,00 5,64–21,65	12,00 6,86–16,49
ИЛ-4, пг/мл	16,48 8,34–30,76	4,65 0,56–21,04	15,78 9,78–28,14	10,98 0,76–24,56
ИЛ-1 α , пг/мл	86,5 12,12–160,65	27,81 18,17–57,75	86,49 9,0–107,45	32,71 18,17–72,31
ФНО- α , пг/мл	4,34 1,01–6,08	1,74 0,0–4,2	4,34 1,16–6,08	2,75 0,00–5,35

У больных ХГС как с ранним, так и с устойчивым или длительным вирусологическим ответом регистрировались более высокие уровни ИЛ-4, ИЛ-1 α , ФНО- α , чем у пациентов, у которых этот ответ не наблюдался (различия статистически не значимы, $p > 0,05$).

Так как неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на результат противовирусной терапии, является 1b генотип HCV [1, 6, 7, 8], нами проведено сравнение уровня цитокинов до начала интерферонотерапии в зависи-

мости от вирусологического ответа у больных ХГС с 1b генотипом и другими генотипами HCV (таблицы 5 и 6).

У больных ХГС с 1b генотипом с ранним вирусологическим ответом несколько выше был уровень ИЛ-1 α , чем у лиц без вирусологического ответа в эти сроки ($p > 0,05$). Содержание других исследованных цитокинов было примерно одинаковым как у лиц с ранним и устойчивым или длительным вирусологическим ответом, так и у пациентов, у которых РНК HCV продолжала определяться.

Таблица 5 — Уровни цитокинов в сыворотке крови до начала терапии при ХГС с 1b генотипом HCV у больных с различным вирусологическим ответом

Цитокин	Ранний вирусологический ответ		Устойчивый или длительный вирусологический ответ	
	ответ, n = 11 (Me, МКИ)	не-ответ, n = 8 (Me, МКИ)	ответ, n = 4 (Me, МКИ)	не-ответ, n = 14 (Me, МКИ)
ИФН γ , пг/мл	12,00 6,86–15,61	14,93 11,08–17,8	14,5 3,67–54,5	13,37 10,16–16,05
ИЛ-4, пг/мл	9,78 1,01–18,65	12,72 4,23–22,8	10,7 8,03–15,13	11,88 3,82–24,56
ИЛ-1 α , пг/мл	70,88 8,62–160,65	36,39 19,14–66,71	39,3 4,58–186,29	53,05 21,61–101,63
ФНО- α , пг/мл	3,18 0,00–5,21	2,24 0,72–4,41	2,1 0,51–4,2	3,11 1,45–5,06

Таблица 6 — Уровни цитокинов (Ме, МКИ) в сыворотке крови до начала терапии при ХГС с другими генотипами HCV у больных с различным вирусологическим ответом

Цитокин	Ранний вирусологический ответ		Устойчивый или длительный вирусологический ответ	
	ответ, n = 14	не-ответ, n = 5	ответ, n = 7	не-ответ, n = 9
ИФН γ , пг/мл	14,25 7,34–37,6	11,54 1,0–16,5	12,00 5,64–19,1	9,22 4,94–16,5
ИЛ-4, пг/мл	26,26* 15,78–55,58	0,25 0,13–0,56	24,38 13,21–30,76	1,25 0,25–20,47
ИЛ-1 α , пг/мл	91,22 12,12–205,87	12,57 7,78–43,76	95,94* 12,12–107,45	21,11 7,78–32,71
ФНО- α , пг/мл	4,7 1,16–16,35	1,74 0,0–4,2	5,64 3,76–16,35	1,73 0,00–5,35

Примечание: статистически значимые различия между группами больных ХГС с вирусологическим ответом и его отсутствием отмечены * ($p < 0,05$).

У пациентов с ХГС с другими генотипами HCV уровни ИЛ-4, ИЛ-1 α , ФНО- α были выше при вирусологическом ответе как через 3 месяца от начала терапии, так и после окончания лечения, чем при отсутствии вирусологического ответа, причем для ИЛ-4 при раннем вирусологическом ответе, а для ИЛ-1 α — при устойчивом или длительном выявленные отличия были статистически значимы ($p < 0,05$).

Заключение

У больных ХГС с устойчивым или длительным вирусологическим ответом реже выявлялись анти-NS5 (33,3 %, $p = 0,012$), ранний вирусологический ответ на курс интерферонотерапии у больных ХГС с 1b генотипом HCV значимо чаще ассоциировался с обнаружением анти-HCV IgM (64,7 %, $p = 0,042$). Анти-HCV IgM и анти-NS5 могут использоваться в качестве прогностических факторов эффективности интерферонотерапии у больных ХГС. Более высокие уровни ($p = 0,039$) провоспалительного цитокина ИЛ-1 α (Ме 95,94 пг/мл) в группе больных ХГС с не-1b генотипом HCV, ответивших на терапию через 6 месяцев и более после окончания лечения, чем у не ответивших (Ме 21,11 пг/мл), свидетельствуют о значении активации макрофагов вследствие персистенции в организме HCV у этих больных перед началом лечения, что может быть использовано для прогнозирования вирусологического ответа. У лиц с ХГС с не-1b генотипом HCV с ранним

вирусологическим ответом отмечалось более высокое содержание ИЛ-4 (Ме 26,26 пг/мл, $p = 0,026$), чем у не ответивших в эти сроки лечения (Ме 0,25 пг/мл), что указывает на значение системного Т-хелперного 2 ответа в начале терапии препаратами ИФН у этих больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Карпов, В. В. Хронический гепатит С / В. В. Карпов // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2000. — № 2. — С. 55–74.
2. Ключарева, А. А. Современные препараты и схемы противовирусной терапии хронического гепатита С / А. А. Ключарева // Медицинская панорама. — 2003. — № 6. — С. 3–7.
3. Лечение вирусных гепатитов / А. А. Ключарева [и др.]; под ред. А. А. Ключаревой. — Минск: ДокторДизайн, 2003. — 216 с.
4. Майер, К. П. Гепатит, последствия гепатита / К. П. Майер; пер. с нем. А. А. Шептулина. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 159 с.
5. Макашова, В. В. Состояние иммунитета у больных ХГС на фоне интерферонотерапии / В. В. Макашова, А. К. Токмалаев, Л. Е. Павлова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 3. — С. 36–40.
6. Соринсон, С. Н. // Вирусные гепатиты. — 2-е изд. — СПб., 1997. — 280 с.
7. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 30, № 2. — P. 956–961.
8. Hoofnagle, J. H. The treatment of chronic viral hepatitis / J. H. Hoofnagle, A. M. Di Bisceglie // N.Engl.J.Med. — 1997. — Vol. 336, № 5. — P. 347–356.
9. National Institute of Health Consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002 // Hepatology. — 2002. — Vol. 36, № 5. — P. 2–20.
10. Serologic response against hepatitis C virus as a predictive factor to the treatment with interferon / A. Garrido [et al.] // Enferm. Infec. Microbiol. Clin. — 2000. — Vol. 18, № 10. — P. 512–515.
11. The quantitative humoral immune response to the hepatitis C virus is correlated with disease activity and response to interferon-alpha / H. F. Lohr [et al.] // J. Hepatol. — 1996. — Vol. 25, № 3. — P. 292–300.

Поступила 18.10.2010

УДК 616.348-002.44-003.215:575]:615.276

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КЛЕТКАХ СИСТЕМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ СУЛЬФАСАЛАЗИНОМ

Е. И. Михайлова, Т. В. Сатырова

Гомельский государственный медицинский университет

Изучены цитогенетические изменения в клетках периферической крови у 62 пациентов с язвенным колитом (ЯК) на фоне стандартного лечения сульфасалазином с использованием метода световой микроскопии. Установлено, что сульфасалазин в стандартных дозах у больных ЯК с быстрым типом ацетилирования

способствовал накоплению нейтрофилов с наличием высокого уровня сегментации, т. е. нейтрофилов в финальных или предапоптотических фазах развития и не прерывал прогрессирование основного патогенетического звена этого заболевания — апоптоза. У медленных ацетиляторов с ЯК стандартные дозы сульфасалазина позволяли уменьшать образование нейтрофилов с наличием невысокого уровня сегментации, т. е. нейтрофилов на начальных фазах развития и способствовали прерыванию патологического апоптоза, обуславливающего развитие самого заболевания, т. е. ЯК.

Ключевые слова: сульфасалазин, фенотип, быстрый ацетилятор, медленный ацетилятор, язвенный колит.

CYTOGENETIC CHANGES IN CAGES OF SYSTEM OF BLOOD AT PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS AGAINST TREATMENT BY SULFASALAZINE

E. I. Mikhailova, T. V. Satyrova

Gomel State Medical University

Cytogenetic changes in cages of peripheral blood at 62 patients with ulcerative colitis (UC) against standard treatment by sulfasalazine with use of a method of light microscopy are studied. It is established, that sulfasalazine in standard doses at patients with UC with fast type acetylation promoted accumulation neutrophils with presence of high level of segmentation, neutrophils in final phases of development and did not interrupt progressing of the basic pathogenetic link of this disease — apoptosis. At slow acetylators with UC standard doses of sulfasalazine allowed to reduce formation neutrophils with presence of low level of segmentation, neutrophils on initial phases of development and promoted interruption pathological apoptosis, disease causing development, i. e. UC.

Key words: sulfasalazine, phenotype, rapid acetylator, slow acetylator, ulcerative colitis.

Введение

Сульфасалазин стал одним из первых препаратов, позволяющих эффективно воздействовать на течение ЯК [1]. Однако, несмотря на многолетнюю клиническую практику по применению сульфасалазина, механизм его действия полностью не изучен [2]. Следует отметить потребность в пролонгированном приеме препарата для консолидации ремиссии ЯК [3]. Скорость возникновения ответа на лечение и частота развития побочных эффектов при применении сульфасалазина варьирует среди пациентов с ЯК. Это может быть связано с особенностями метаболизма лекарственного средства, детерминируемого активностью фермента N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) [4]. У пациентов с низкой скоростью ацетиляторных реакций повышенные концентрации неацетилированного сульфацида — одного из компонентов сульфасалазина могут приводить к увеличению частоты и выраженности побочных реакций [3, 5, 6]. Широкий спектр побочных эффектов связан с токсическим воздействием на систему крови (метгемоглобинемия, макроцитоз, ретикулоцитоз, агранулоцитоз и др.) [3, 7, 8]. Немногочисленные исследования на лабораторных животных и культурах клеток крови человека посвящены цитогенетическим изменениям клеток системы крови, возникающих при приеме сульфасалазина [9, 10]. Перечисленные факты обуславливают интерес и актуальность изучения цитогенетических изменений клеток системы крови на фоне терапии сульфасалазином.

Цель исследования

Изучить цитогенетические изменения в клетках периферической крови у пациентов с

язвенным колитом на фоне лечения сульфасалазином с учетом ацетиляторного фенотипа.

Материал и методы исследования

Индукция сульфасалазином молекулярно-биологических изменений в клетках периферической крови изучена у 62 больных язвенным колитом от 18 до 78 лет (Me = 42,00 лет; 95 % ДИ: 36,96–47,09), которые находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении учреждения «Гомельская областная клиническая больница». Среди пациентов было 26 мужчин (42 %) и 36 женщин (58 %). Быстрый фенотип ацетилирования имел место у 12 больных, медленный — у 50 больных. Группу сравнения составили 33 пациента с тем же заболеванием в отсутствие любой лекарственной терапии по поводу данной или какой-либо иной патологии. В контрольную группу вошел 31 здоровый доброволец (ЗД).

Все больные подвергались стандартному обследованию, включающему сбор жалоб, анамнеза, оценку объективного статуса, проведение лабораторных, инструментальных (сигмо- или колоноскопия) и морфологических исследований (оценка биоптатов слизистой оболочки толстой кишки). Для определения активности язвенного колита использовался индекс Шредера (Mayo Clinic UC DAI) [11]. Пациенты получали стандартное лечение сульфасалазином от 4 г до 6 г в сутки в соответствии с активностью воспалительного процесса в толстой кишке. Минимальная продолжительность приема сульфасалазина составляла 2 недели.

Наличие и частота встречаемости цитогенетических нарушений в клетках периферической крови изучались методом световой микроскопии на микроскопе «Leica DM 4000 B» с

фотокамерой «Leica DFC480» фирмы «Leica Microsystems Ltd», Германия.

Определение фенотипа N-ацетилирования проводилось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым обнаружением на аппарате «Agilent 1100» с использованием тестового препарата изониазида.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica», 6.0. Значения показателей пред-

ставлены как медиана (Me) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Сопоставление двух независимых выборок по количественному признаку производили с помощью теста Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Цитогенетические показатели периферической крови у здоровых добровольцев и пациентов с ЯК до и после лечения сульфасалазином представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Цитогенетические показатели периферической крови у здоровых добровольцев и пациентов с ЯК до и после лечения сульфасалазином

Здоровые добровольцы	Пациенты с язвенным колитом (общая группа)		Пациенты с язвенным колитом (быстрые ацетилаторы)		Пациенты с язвенным колитом (медленные ацетилаторы)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Процентное содержание мононуклеаров (лимфоцитов) (Me, 95 % ДИ)						
11,95 (8,67/24,66)	17,24(11,70/28,77)	12,6 (9,44/21,46)	22,14 (11,80/61,07)	32,42 (3,87/50,69)	15,66 (7,06/30,27)	10,32 (7,79/15,62)
Процентное содержание полиморфноядерных нейтрофилов без сегментации (Me, 95% ДИ)						
55,17 (44,53/61,83)	30,23 (22,35/34,71)	33,18 (27,56/43,36)	30,01 (12,59/41,68)	29,48 (16,76/54,12)	27,08 (21,51/34,35)	35,00 (24,66/45,68)
Сегментация ядра нейтрофила на 2 сегмента, % (Me, 95 % ДИ)						
17,24 (12,39/20,35)	21,13 (17,44/24,20)	17,60 (15,71/19,65)	21,98 (10,91/26,65)	13,80 (4,28/19,85)	20,69 (17,43/24,22)	18,05 (16,15/20,35)
Сегментация ядра нейтрофила на 3 сегмента, % (Me, 95 % ДИ)						
8,57 (5,72/13,76)	17,65 (12,80/20,36)	15,34 (13,44/18,31)	13,16 (7,79/24,03)	13,27 (8,77/18,68)	18,10 (13,19/21,53)	16,06 (13,62/20,55)
Сегментация ядра нейтрофила на 4 и более сегмента, % (Me, 95 % ДИ)						
1,53 (0,97/2,82)	5,88 (2,27/9,78)	6,63 (4,66/8,82)	5,33 (0,00/13,07)	6,72 (2,87/13,64)	6,96 (2,26/10,95)	6,63 (4,33/9,11)
Апоптоз, % (Me, 95 % ДИ)						
0,41 (0,00/1,16)	0,00 (0,00/1,73)	0,00 (0,00/0,00)	0,65 (0,00/3,03)	0,00 (0,00/7,32)	0,00 (0,00/2,00)	0,00 (0,00/0,00)
Микроядра лимфоцитов, %						
0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,11)	0,00 (0,00/0,11)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)
Микроядра эритроцитов на 100 лейкоцитов						
1,02 (0,43/1,39)	1,85 (0,00/5,22)	1,86 (0,00/2,96)	6,14 (0,00/13,81)	1,57 (0,00/23,23)	0,97 (0,00/4,26)	1,86 (0,00/3,05)
Эритроциты с ядром на 100 лейкоцитов						
0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/1,70)	0,00 (0,00/4,80)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)
Фрагментация ядер лимфоцитов						
0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)
Вакуолизация лейкоцитов, %						
0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,08)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)	0,00 (0,00/0,00)

В результате исследования установлено, что общая группа пациентов с ЯК как до, так и после курса терапии сульфасалазином отличалась от здоровых добровольцев по количеству полиморфноядерных нейтрофилов с отсутствием сегментации ядра и ее наличием в виде 3, 4

и более сегментов ($p < 0,0001$, $p = 0,0009$, $p = 0,0014$ и $p = 0,0001$, $p = 0,0003$, $p < 0,0001$ соответственно). Имеющиеся до лечения достоверные статистические различия у больных ЯК по сравнению со здоровыми добровольцами по уровню полиморфноядерных клеток с наличием 2 сегментов

ядра исчезали на фоне приема сульфасалазина ($p = 0,00367$ и $p = 0,7485$ соответственно).

Пациенты с ЯК до и после лечения сульфасалазином не отличались друг от друга по количеству полиморфноядерных клеток с отсутствием сегментации ядра и ее наличием в виде 3, 4 и более сегментов ($p = 0,2429$, $p = 0,8052$, $p = 0,5640$ соответственно). Эти группы больных имели достоверные статистические различия по количеству нейтрофилов с 2 сегментами ($p = 0,0268$).

До лечения быстрые ацетиляторы из числа пациентов с ЯК отличались от здоровых добровольцев только по количеству полиморфноядерных клеток с отсутствием сегментации ядра ($p = 0,0004$). Они были схожи по количе-

ству полиморфноядерных клеток с 2, 3, 4 и более сегментами ($p = 0,1917$, $p = 0,0685$ и $p = 0,1011$ соответственно). После лечения сульфасалазином достоверные статистические различия между быстрыми ацетиляторами с ЯК и здоровыми добровольцами имели место по количеству полиморфноядерных клеток с отсутствием сегментации ядра и ее наличием в виде 4 и более сегментов ($p = 0,0024$ и $p = 0,0002$ соответственно) и отсутствовали по количеству полиморфноядерных клеток с 2 и 3 сегментами ($p = 0,2638$ и $p = 0,0831$ соответственно). Уровень полиморфноядерных нейтрофилов с 4 и более сегментами ядра в мазках периферической крови быстрых ацетиляторов из числа пациентов с ЯК и здоровых добровольцев представлен на рисунке 1.

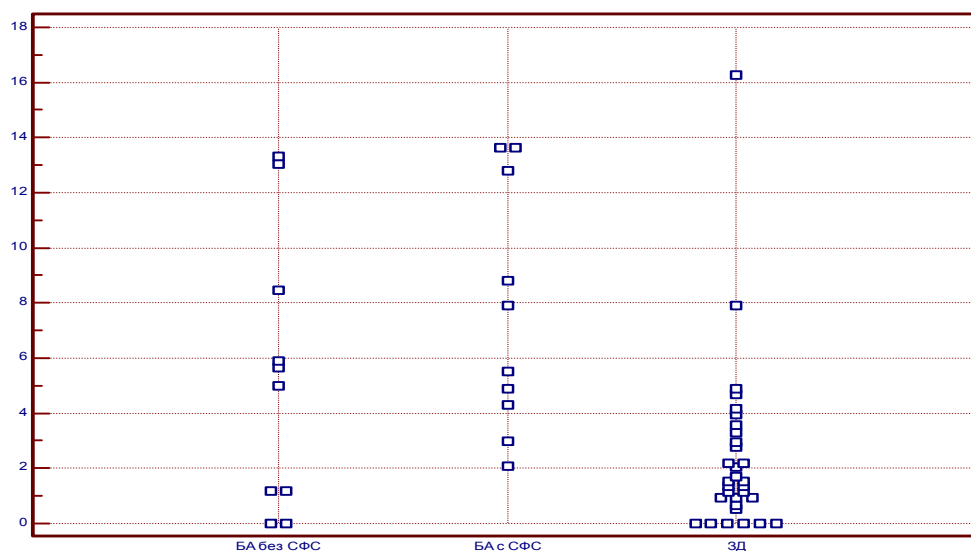


Рисунок 1 — Уровень полиморфноядерных нейтрофилов с 4 и более сегментами ядра в мазках периферической крови у здоровых добровольцев и пациентов с ЯК и быстрым типом ацетилирования

Пациенты с ЯК и быстрым типом ацетилирования до и после лечения сульфасалазином не отличались друг от друга по количеству полиморфноядерных клеток с отсутствием сегментации ядра и ее наличием в виде 3, 4 и более сегментов ($p = 0,8534$, $p = 0,7394$, $p = 0,2799$ соответственно). Эти группы больных имели достоверные статистические различия по количеству нейтрофилов с 2 сегментами ($p = 0,0355$).

Пациенты с ЯК и медленным типом ацетилирования до и после лечения сульфасалазином отличались от здоровых добровольцев по количеству полиморфноядерных клеток с отсутствием сегментации ядра и ее наличием в виде 3 и 4 и более сегментов ($p = 0,0001$, $p = 0,001$, $p = 0,0013$ и $p = 0,0005$ соответственно). Имеющиеся до лечения достоверные статистические различия по уровню полиморфноядерных клеток с наличием 2 сегментов у здоровых добровольцев и медленных ацетиляторов с ЯК исчезали после лечения сульфасалазином ($p = 0,0491$ и $p = 0,4237$ соответственно).

Пациенты с ЯК и медленным типом ацетилирования до и после лечения сульфасалазином не отличались друг от друга по количеству полиморфноядерных клеток с отсутствием сегментации и ее наличием в виде 2, 3, 4 и более сегментов ($p = 0,2389$, $p = 0,1395$, $p = 0,7535$, $p = 0,9943$ соответственно).

Пациенты с ЯК, а также быстрые и медленные ацетиляторы из этой группы как до, так и после лечения сульфасалазином не отличались от здоровых добровольцев по количеству эритроцитов с ядром ($p = 0,6192$, $p = 0,3829$, $p = 0,9373$, $p = 0,6375$, $p = 0,5819$, $p = 0,4616$), по наличию вакуолизации цитоплазмы лейкоцитов ($p = 0,3717$, $p = 0,7422$, $p = 0,3145$, $p = 0,2985$, $p = 0,4662$, $p = 0,3418$), по числу лимфоцитов с фрагментированными ядрами ($p = 0,5061$, $p = 0,6369$, $p = 0,5462$, $p = 0,4662$, $p = 0,6619$, $p = 0,4867$), по увеличению количества микроядер в лимфоцитах ($p = 0,2563$, $p = 0,5966$, $p = 0,2274$, $p = 0,3099$, $p = 0,6856$, $p = 0,3022$) и эритроцитах ($p = 0,4164$,

$p = 0,1653$, $p = 1,00$, $p = 0,4485$, $p = 0,1450$, $p = 0,6019$), по степени апоптоза ($p = 0,8772$, $p = 0,9202$, $p = 0,6810$, $p = 0,1677$, $p = 0,8081$, $p = 0,1021$).

Достоверные статистические различия отсутствовали до и после лечения сульфасалазином как в общей группе пациентов с ЯК, так и у быстрых и медленных ацетиляторов по количеству эритроцитов с ядром эритроцитов ($p = 0,3692$, $p = 0,9118$, $p = 0,4842$), по наличию вакуолизации цитоплазмы лейкоцитов ($p = 0,9407$, $p = 0,7394$, $p = 0,8696$), по числу лимфоцитов с фрагментированными ядрами ($p = 1,00$, $p = 0,9705$, $p = 1,00$), по увеличению количества микроядер в лимфоцитах ($p = 0,8161$, $p = 0,9118$, $p = 0,7426$) и эритроцитах ($p = 0,6585$, $p = 0,6842$, $p = 0,8865$), по степени апоптоза ($p = 0,4155$, $p = 0,9705$, $p = 0,4450$).

Следовательно, в периферической крови пациентов с ЯК по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдалась более активная сегментация ядра, т. е. более быстрое созревание и гибель полиморфноядерных нейтрофилов. Вероятно, неэффективная доза сульфасалазина вследствие его повышенного метаболизма у быстрых ацетиляторов приводила к накоплению нейтрофилов с наличием высокого уровня сегментации, т. е. нейтрофилов в финальных или предапоптотических фазах развития. Значит, у пациентов с быстрым типом ацетилирования стандартные терапевтические дозы сульфасалазина не разрешали эффективно воздействовать на основное патогенетическое звено этого заболевания — апоптоз. Пониженный уровень метаболизма сульфасалазина у медленных ацетиляторов позволял уменьшать образование нейтрофилов с наличием невысокого уровня сегментации, т. е. нейтрофилов на начальных фазах развития, что указывало на эффективное воздействие стандартных доз сульфасалазина на воспалительный процесс и прерывание его основного патогенетического звена — апоптоза. У пациентов с ЯК как с быстрым, так и медленным фенотипом ацетилирования не выявлено индуцирования как самим заболеванием, так и сульфасалазином в средних терапевтических дозах таких цитогенетических нарушений, отражающих глубокие процессы гибели клеток периферической крови, как вакуолизация цитоплазмы лейкоцитов, фрагментация ядер в лимфоцитах, увеличение количества эритроцитов и лимфоцитов с микроядрами.

Полученные данные не подтверждают выявленные в системе *in vitro* и у животных цитодеструктивные свойства сульфасалазина, полученные, например, М. J. Iatropoulos с соавторами, и заключающиеся в способности сульфасалазина увеличивать количество клеток с микроядрами в культуре лимфоцитов человека в условиях отсутствия ферментов биотрансформации, а также повышение уровня эритроцитов с микроядрами в костном мозге и

эритроцитах периферической крови у мышей [9, 12]. В то же время гипотеза о способности сульфасалазина более эффективно прерывать патогенетические механизмы ЯК у медленных ацетиляторов согласуется с имеющимися литературными данными. Например, в работе М.Е. Sharp с соавторами удалось выявить достоверную корреляцию между динамикой клинических проявлений ЯК и сывороточной концентрацией сульфацида у быстрых ацетиляторов [5]. К.М. Das с соавторами показали взаимосвязь положительной клинической динамики ЯК без развития побочных эффектов с сывороточной концентрацией общего сульфацида от 20 до 50 мкг/мл [13].

Заключение

Впервые проведено изучение наличия цитогенетических изменений в клетках периферической крови у пациентов с ЯК на фоне приема сульфасалазина. Установлено, что сульфасалазин в стандартных дозах у больных ЯК с быстрым типом ацетилирования способствовал накоплению нейтрофилов с наличием высокого уровня сегментации, т. е. нейтрофилов в финальных или предапоптотических фазах развития и не прерывал прогрессирование основного патогенетического звена этого заболевания — апоптоза. У медленных ацетиляторов с ЯК стандартные дозы сульфасалазина позволяли уменьшать образование нейтрофилов с наличием невысокого уровня сегментации, т. е. нейтрофилов на начальных фазах развития и способствовали прерыванию патологического апоптоза, обуславливающего развитие самого заболевания, т. е. ЯК.

Выводы

1. Достоверные статистические различия между здоровыми добровольцами и быстрыми ацетиляторами с ЯК по количеству полиморфноядерных клеток с наличием ядра в виде 4 и более сегментов отсутствовали до лечения и появлялись после проведения курса терапии сульфасалазином ($p = 0,1011$ и $p = 0,0002$ соответственно).

2. Имеющиеся до лечения достоверные статистические различия по уровню полиморфноядерных клеток с наличием ядра в виде 2 сегментов у здоровых добровольцев и медленных ацетиляторов с ЯК исчезали после лечения сульфасалазином ($p = 0,0491$ и $p = 0,4237$ соответственно).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The prophylactic effect of salazosulphapyridine in ulcerative colitis during long-term treatment. A double-blind trial on patients asymptomatic for one year / P. Riis [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1973. — Vol. 8. — P. 71–74.
2. Panchard, N. A. Mechanism of action of 5-aminosalicylic acid / N. A. Panchard, S. M. Greenfield, R. P. H. Thompson // *Mediators of Inflammation.* — 1992. — Vol. 1. — P. 151–165.
3. Azad Khan, A. K. The effect of the acetylator phenotype on the metabolism of sulphasalazine in man / A. K. Azad Khan, M. Nurazzaman, S. C. Truelove // *Journal of Medical genetics.* — 1983. — Vol. 20. — P. 30–36.
4. Schroder, H. The polymorphic acetylation of sulphapyridine in man / H. Schroder, D.A.P. Evans // *J. Med. Genet.* — 1972. — № 9. — P. 168–171.

5. Acetylator phenotype and serum levels of sulfapyridine in patients with inflammatory bowel disease / M. E. Sharp [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1981. — Vol. 21. — P. 243–250.
6. Schroder, H. Acetylator phenotype and adverse effects of sulfasalazine in healthy subjects / H. Schroder, D.A.P. Evans // *Gut.* — 1972. — № 13. — P. 278–284.
7. Side-effect profile of 200 patients with inflammatory arthritis treated with sulfasalazine / M. Farr [et al.] // *Drugs.* — 1986. — Vol. 32. — P. 49–52.
8. Red cell abnormalities associated with sulfasalazine maintenance therapy for ulcerative colitis / R. E. Pounder [et al.] // *Gut.* — 1975. — Vol. 16. — P. 181–185.
9. Witt, R. L. Induction of kinetochore positive and negative micronuclei in mouse bone marrow cells by salicylazosulfapyridine and sulfapyridine / K. L. Witt, R. Gudi, J. P. Bishop // *Mutat. Res.* — 1992. — Vol. 283, № 1. — P. 53–57.
10. In vitro induction of chromosome damage by sulphasalazine in human lymphocytes / J. M. Mackay [et al.] // *Mutation Research / Genet. Toxicol.* — 1989. — Vol. 222, № 1. — P. 27–36.
11. Основанный на доказательствах Европейский консенсус по диагностике и лечению язвенного колита / Нац. Группа по воспалительным заболеваниям кишечника Респ. Беларусь; редкол.: Ю. Х. Мараховский [и др.]. — Минск, 2008. — 216 с.
12. Mechanistic studies on genotoxicity and carcinogenicity of salicylazosulfapyridine an anti-inflammatory medicine / M. J. Iatropoulos [et al.] // *Exp. Toxicol. Pathol.* — 1997. — Vol. 49, № 1/2. — P. 15–28.
13. The metabolism of salicylazosulphapyridine in ulcerative colitis. I. The relationship between metabolites and the response to treatment in inpatients / K. M. Das [et al.] // *Gut.* — 1973. — Vol. 14. — P. 631–636.

Поступила 10.12.2010

УДК: 616.348-002.44:575.113(476)

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА NAT2 У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ ЮГО-ВОСТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЕВРОПЕОИДОВ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Т. В. Сатырова

Гомельский государственный медицинский университет

Цель работы: исследовать полиморфизм гена NAT2 у здоровых добровольцев и пациентов с язвенным колитом (ЯК), сравнить соответствие между фено- и генотипом и изучить наличие ассоциации между генотипом ацетилирования и предрасположенностью к развитию ЯК.

Материалы и методы: у 30 здоровых добровольцев Гомельского региона и 46 пациентов с ЯК с помощью метода ПЦР-ПДРФ (PCR-RFLP) произведено определение генотипа NAT2 по 5 однонуклеотидным заменам (T341C, G590A, G857A, C282T, C481T).

Результаты: сопоставление фено- и генотипа ацетилирования в группе здоровых добровольцев показало, что мутантные аллели имели место при любой активности N-ацетилтрансферазы ($p = 0,08$), однако присутствие 4 однонуклеотидных замен чаще встречалось при медленном фенотипе ацетилирования ($p = 0,0007$). Сравнение генотипов здоровых добровольцев и пациентов с ЯК показало отсутствие ассоциации полиморфизма гена NAT2 с предрасположенностью к развитию этого заболевания ($p > 0,05$).

Вывод: полиморфизм гена NAT2 по 5 изученным однонуклеотидным заменам не является маркером ЯК, но может использоваться для изучения взаимосвязи с другими заболеваниями.

Ключевые слова: NAT2, фенотип, генотип, полиморфизм, язвенный колит.

POLYMORPHISM OF GENE NAT2 AT PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS AND HEALTHY VOLUNTEERS OF SOUTHEAST POPULATION OF CAUCASIANS OF BELARUS

T. V. Satyrova

Gomel State Medical University

Research objective: to investigate polymorphism of gene NAT2 at healthy volunteers and patients with ulcerative colitis (UC), to compare conformity between pheno- and genotype and to study association presence between a acetylator genotype and predisposition to development the UC.

Materials and research methods: at 30 healthy volunteers of the Gomel region and 46 patients with the UC by means of method PCR-RFLP definition of genotype NAT2 on 5 mononucleotide changes (T341C, G590A, G857A, C282T, C481T) is made.

Results of research: comparison acetylator pheno- and genotype in group of healthy volunteers has shown, that mutant alleles took place at any activity N-acetyltransferase ($p = 0,08$), however presence 4 mononucleotide changes met at a slow acetylator phenotype is more often ($p = 0,0007$). Comparison of genotypes of healthy volunteers and patients with the UC has shown absence of association of polymorphism of gene NAT2 with predisposition to development of this disease ($p > 0,05$).

Conclusion: polymorphism of gene NAT2 on 5 studied mononucleotide changes is not a marker the UC, but can be used for studying of interrelation with other diseases.

Key words: NAT2, phenotype, genotype, polymorphism, ulcerative colitis.

Введение

В последние годы в молекулярно-эпидемиологических исследованиях многофактор-

ных заболеваний широко используется подход, основанный на исследовании ассоциаций полиморфных вариантов генов, продукты кото-

рых потенциально вовлечены в развитие и регуляцию тех или иных звеньев патогенеза заболеваний, так называемый подход кандидатных генов [1]. В связи с этим перспективным объектом исследования представляются ферменты биотрансформации ксенобиотиков, которые ответственны за процессы токсификации и детоксификации чужеродных соединений [2]. Многие лекарственные средства (изониазид, сульфаниламиды, гидралазин, новокаиномид, амрилон, кофеин, нитразепам и др.), широко распространенные загрязнители окружающей среды (бензидин, аминофлюорен, 4-аминобифенил, β -нафтиламин, ароматические амины и др.), канцерогенные вещества, содержащиеся в пище и табачном дыме, а также некоторые эндогенные соединения (серотонин, гистамин, дофамин) метаболизируются в печени с участием изоферментов ариламинов-N-ацетилтрансфераз: NAT1 и NAT2 [3].

Цель работы

Исследовать полиморфизм гена NAT2 у здоровых добровольцев и пациентов с ЯК, сравнить соответствие между фенотипом и изучить наличие ассоциации между генотипом ацетилирования и предрасположенностью к развитию ЯК.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 30 здоровых добровольцев Гомельского региона и 46 пациентов с ЯК. Среди здоровых добровольцев было 13 (43,33 %) мужчин и 17 (56,67 %) женщин в возрасте от 22 до 55 лет ($M = 40,50$, 95 % ДИ: 35,00–46,00), среди больных ЯК — 22 (48 %) мужчины и 24 (52 %) женщины, возраст которых варьировал от 18 до 77 лет ($M = 39,00$, 95 % ДИ: 32,12–46,00). Диагноз ЯК во всех случаях имел морфологическое подтверждение. Все 3Д не имели клинических симптомов заболевания желудочно-кишечного тракта, не подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам и не принимали лекарственных средств в течение не менее трех месяцев

до включения в исследование. Все обследованные индивиды являлись европеоидами и не состояли в родстве.

Методика и результаты определения фенотипа ацетилирования представлены в наших предыдущих работах. Быстрый фенотип ацетилирования имел место у 9 (30,0 %) волонтеров и 13 (28,26 %) больных ЯК, медленный фенотип — у 33 (71,74 %) пациентов с ЯК и 21 (70,0 %) волонтера [4, 5].

Определение генотипа NAT2 произведено с помощью метода ПЦР-ПДРФ (PCR-RFLP) полиморфизма длины рестриционных фрагментов ампликонов. Генотипический полиморфизм N-ацетилирования изучен по 5 описанным в литературе однонуклеотидным заменам (single nucleotide polymorphism, SNP) [6, 7].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica», 6.0. Соответствие распределения количественных признаков закону нормального распределения оценивали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Значения показателей представлены как медиана (Me) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Для анализа различия частот значения качественного признака в одной или в двух и более независимых выборках использовались двусторонний тест точного критерия Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса. Оценка взаимосвязи количественных и (или) качественных признаков производилась с помощью ранговой корреляции по Кендаллу (τ). Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты определения частоты встречаемости полиморфных вариантов гена NAT2 у здоровых добровольцев г. Гомеля и Гомельской области и данные по европеоидным популяциям различного этнического и географического происхождения представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Частоты встречаемости полиморфных вариантов гена NAT2 у европеоидов г. Гомеля и Гомельской области в сравнении с литературными данными

Аллель	Частоты аллелей	
	результаты исследования	данные литературы*
857A	0,033	0,017–0,114
481T	0,417	0,375–0,485
282T	0,300	0,265–0,310
341C	0,417	0,262–0,442
590A	0,267	0,268–0,333

* Данные представлены в National Center for Biotechnology Information, Genn Bank, USA (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snpref.cgi?rs=1801280>)

Полученные результаты по частоте встречаемости полиморфных вариантов гена NAT2 по каждой из 5 SNP для Юго-Восточной попу-

ляции европеоидов Республики Беларусь согласуются с данными, приведенными по этим показателям в Национальном центре по био-

технологической информации США (National Center for Biotechnology Information, Genn Bank, USA) для европеоидных популяций, относящихся к различным этносам и проживающих в различных географических зонах Северной Америки [8].

Результаты определения частоты генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 среди европеоидов г. Гомеля и Гомельской области и данные по европеоидным популяциям различного этнического и географического происхождения представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 у европеоидов г. Гомеля и Гомельской области в сравнении с литературными данными

Генотип	Результаты исследования, частота	Данные литературы, частота
G857A		
GG	0,933	0,958–0,967
GA	0,067	0,033–0,042
C481T		
CC	0,333	0,206–0,417
CT	0,500	0,417–0,618
TT	0,167	0,153–0,176
C282T		
CC	0,500	0,500–0,559
CT	0,400	0,353–0,376
TT	0,100	0,088–0,121
T341C		
TT	0,333	0,300–0,476
TC	0,500	0,517–0,524
CC	0,167	0,183
G590A		
GG	0,533	0,458–0,533
GA	0,400	0,350–0,417
AA	0,067	0,117–0,125

Полученные результаты по распределению каждого генотипа изучаемых полиморфных вариантов гена NAT2 для Юго-Восточной популяции европеоидов Республики Беларусь согласуются с данными, приведенными по этим показателям в Национальном центре по биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology Information, Genn Bank, USA) для европеоидных популяций, относящихся к различным этносам и проживающих в различных географических зонах Северной Америки [8].

При изучении соответствия фенотипа ацетилирования с помощью ранговой корреляции по методу Кендалла доказана прямая обратная умеренная ассоциация количества мутантных аллелей гена NAT2 со скоростью ацетилирования ($\tau = -0,633$, $p < 0,0001$). Вероятность медленного фенотипа ацетилирования возрастала по мере увеличения количества SNP ($\tau = -0,657$, $p < 0,0001$).

Среди всех обследованных здоровых добровольцев мутантные аллели отсутствовали у 2 (6,67 %) человек, по 2 SNP имели место у 13 (43,33 %) индивидов и по 4 мутантных аллеля обнаружены у 15 (50,0 %) человек. Из них в группе быстрых ацетиляторов SNP отсутствовали у 2 (22,22 %) индивидов, по 2 мутантных

аллеля выявлены у 7 (77,78 %) человек. В группе медленных ацетиляторов по 2 SNP обнаружены у 6 (28,57 %) индивидов, по 4 мутантных аллеля выявлены у 15 (71,43 %) человек. При сравнении быстрых и медленных ацетиляторов с использованием двустороннего точного критерия Фишера установлено, что группы имели между собой значимые статистические различия по частоте 2 и 4 SNP ($p = 0,02$ и $p = 0,0007$ соответственно), а тенденция к увеличению частоты их отсутствия у медленных ацетиляторов статистической значимости не достигла ($p = 0,08$). Следовательно, мутантные аллели имели место при любой активности N-ацетилтрансферазы. Однако присутствие 4 SNP указывало на наличие медленного фенотипа ацетилирования. Полученные данные согласуются с результатами исследования других авторов. Например, в исследовании С. И. Макаровой с соавторами, начиная с трех SNP, не было выявлено ни одного индивида с фенотипом быстрого ацетилятора. Точность прогноза при этом, по мнению исследователей, повышалась при определении замены в 481 положении [9].

Таким образом, одновременная оценка нескольких SNP в гене NAT2 повышает точность прогноза фенотипа ацетилирования, но даже

одновременная оценка 5 SNP не позволяет однозначно предсказать фенотип ацетилятора. По мнению большинства исследователей, такое несоответствие между гено- и фенотипом обосновано смещением генотипа быстрого ацелирования в область фенотипа медленного ацелирования. Например, в работе И. В. Голденковой-Павловой с соавторами полная конкордантность между фено- и генотипом ацелирования у волонтеров Московской популяции установлена только в 85 % случаев. Исследователи показали, что в ряде случаев быстрый генотип ацелирования по фенотипированию имел количественные данные, соответствовавшие медленному фенотипу [7]. В. А. Вавилин с соавторами в группе пациентов с туберкулезом легких по той же причине зафиксировал 26 % отклонений реальных фенотипов ацелирования от ожидаемых на основе генетических оценок [10]. Основной причиной установленных несоответствий в изучаемых популяционных выборках, по мнению исследователей, могут явиться другие, еще неизученные аллели с иным сочетанием мутаций, которые способны повлиять на согласованность результатов гено- и фенотипирования [7, 11]. Следовательно, определение ацелиаторного статуса путем фенотипирования позволяло за однократное измерение суммировать все существующие полиморфизмы и количественно установить активность ацетилтрансферазы у конкретного индивида. В связи

с этим определение ацелиаторного фенотипа было эффективнее для количественной оценки скорости ацелирования и уточнения риска токсичности или ожидаемого терапевтического эффекта от применения лекарственных средств, метаболизирующихся путем ацелирования. В свою очередь, генотипирование позволяло точно выявлять аллели и генотипы, а также их распределение в популяционных выборках. Это создало возможность проводить популяционные исследования полиморфизма гена NAT2 без фенотипирования, в том числе и с целью обнаружения ассоциаций между генотипом ацелирования и предрасположенностью отдельного индивида к развитию заболеваний.

При изучении ассоциации полиморфных вариантов гена NAT2 с развитием ЯК установлено, что распределение частот генотипов T341C, G590A, G857A, C282T отвечало равновесию Харди-Вайнберга. По полиморфизму C481T обнаружено нарушение равновесия Харди-Вайнберга. Индекс фиксации Райта соответствовал 16 %, что указывало на слабую степень корреляции этого полиморфного варианта с развитием ЯК. Однако эта зависимость в данном исследовании статистической значимости не достигла ($p = 0,1$).

Результаты анализа распределения частот полиморфных вариантов гена NAT2 у пациентов с ЯК и здоровых добровольцев представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Частоты встречаемости полиморфных вариантов гена NAT2 у пациентов с ЯК и здоровых добровольцев

Аллель	Частоты аллелей		
	пациенты с ЯК	здоровые добровольцы	χ^2 ; p
G857A			
A	0,022	0,033	0,194; 0,66
G	0,978	0,967	0,194; 0,66
C481T			
T	0,370	0,417	0,029; 0,865
C	0,630	0,583	0,029; 0,865
C282T			
T	0,315	0,300	0,013; 0,908
C	0,685	0,700	0,013; 0,908
T341C			
C	0,391	0,417	0,00; 0,989
T	0,609	0,583	0,00; 0,989
G590A			
A	0,294	0,267	0,00; 0,996
G	0,706	0,733	0,00; 0,996

* В данном случае при сравнении относительных частот в двух несвязанных выборках использован критерий χ^2 с поправкой Йетса.

Результаты анализа распределения генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 у

пациентов с ЯК и здоровых добровольцев представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Распределение генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 у пациентов с ЯК и здоровых добровольцев

Генотип	ЯК		Здоровые добровольцы		χ^2 , p
	количество	частота	количество	частота	
G857A					
GG	44	0,957	28	0,933	0,005; 0,946
GA	2	0,043	2	0,067	0,005; 0,946
C481T					
CC	20	0,435	10	0,333	0,421; 0,516
CT	18	0,391	15	0,500	0,491; 0,484
TT	8	0,174	5	0,167	0,054; 0,816
C282T					
CC	21	0,456	15	0,500	0,20; 0,888
CT	21	0,456	12	0,400	0,06; 0,807
TT	4	0,088	3	0,100	0,052; 0,82
T341C					
TT	17	0,370	10	0,333	0,007; 0,933
TC	22	0,478	15	0,500	0,002; 0,962
CC	7	0,152	5	0,167	0,021; 0,884
G590A					
GG	23	0,500	16	0,533	0,002; 0,963
GA	19	0,413	12	0,400	0,016; 0,90
AA	4	0,087	2	0,067	0,014; 0,905

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии ассоциации изученных генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 с предрасположенностью к развитию ЯК. В этом они согласуются с результатами единственного исследования, проведенного Н. Machida и соавторами, которые на примере 90 пациентов с ЯК не выявили статистической взаимосвязи между этой патологией и гаплотипами гена NAT2 [12].

Заключение

Впервые в Республике Беларусь проведено генотипирование по полиморфизму N-ацетилирования и изучена возможность влияния генотипа ацетилирования на предрасположенность развития ЯК. Установлено отсутствие ассоциации изученных полиморфных вариантов гена NAT2 с развитием ЯК. Доказано, что одновременная оценка 5 SNP не позволяет однозначно предсказать фенотип ацетилятора. Следовательно, в настоящий момент генотипирование позволяет точно выявлять аллели и генотипы, их распределение в популяционных выборках, но не позволяет в отличие от фенотипирования за однократное измерение суммировать все существующие полиморфизмы и количественно установить активность ацетилтрансферазы у конкретного индивида. Это создает возможность использовать генотипирование для популяционных исследований полиморфизма гена NAT2 без фенотипирования, в том числе и с целью обнаружения ассоциаций между генотипом ацетилирования и предрасположенностью отдельного индивида к развитию заболеваний. В то же время определение ацетиляторного фенотипа

эффективнее для количественной оценки скорости ацетилирования и уточнения риска токсичности или ожидаемого терапевтического эффекта от применения лекарственных средств, метаболизирующихся путем ацетилирования.

Выводы

1. Мутантные аллели имели место при любой активности N-ацетилтрансферазы ($p = 0,08$). Однако присутствие 4 SNP чаще встречалось при медленном фенотипе ацетилирования ($p = 0,0007$).
2. Не доказана ассоциация полиморфных вариантов G857A (GG, $p = 0,645$; GA, $p = 0,645$), C481T (CC, $p = 0,473$; CT, $p = 0,478$; TT, $p = 1,00$), C282T (CC, $p = 0,815$; CT, $p = 0,645$; TT, $p = 1,00$), T341C (TT, $p = 0,482$; TC, $p = 1,00$; CC, $p = 1,00$) и G590A (GG, $p = 0,818$; GA, $p = 1,00$; AA, $p = 1,00$) гена NAT2 с развитием ЯК.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Анализ ассоциаций полиморфизма гена NAT2 с риском возникновения рака легкого / М. В. Никишина [и др.] // Булл. эксп. биол. мед. — 2007. — Т. 143, № 1. — С. 89–92.
2. Кукес, В. Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия / В. Г. Кукес [и др.]; под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. — 2-е изд., испр. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 640 с.
3. Gardiner, S. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice / S. Gardiner, E. Begg // Pharmacol. Rev. — 2006. — Vol. 58. — P. 521–590.
4. Вариабельность фенотипа N-ацетилтрансферазы у жителей г. Гомеля и Гомельской области / Т. В. Сатырова [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 1(23). — С. 73–77.
5. Сатырова, Т. В. Фенотипический полиморфизм фермента N-ацетилтрансферазы 2 у больных ЯК / Т. В. Сатырова, Е. И. Михайлова // Медицинская панорама. — 2010. — № 3 (111). — С. 35–37.
6. High-Throughput genomic and proteomic analysis using microarray technology / J. X. Huang [et al.] // Clin. Chemistry. — 2001. — Vol. 47. — P. 1912–1916.
7. Сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования по полиморфизму N-ацетилирования у челове-

ка / И. В. Голденкова-Павлова [и др.] // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 8. — С. 1143–1150.

8. National Center for Biotechnology Information. GenBank, NIH genetic sequence database [Electronic resource] / United States National Library of Medicine (NLM), a branch of the National Institutes of Health. — Bethesda, Maryland, 1988. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snpref.cgi?rs=1801280>. — Date of access: 19.11.2010.

9. Макарова, С. И. Соответствие генотипа и фенотипа ацетилирования / С. И. Макарова, В. А. Вавилин, А. В. Кудряшов // Фармакогенетика. — 2006. — № 6. — С. 37–39.

10. Полиморфизм NAT2, фармакокинетика изониазида и гепатотоксические реакции у больных туберкулезом легких / В. А. Вавилин [и др.] // Материалы Междунар. конф., Новосибирск, 2–8 сентября 2007. — Новосибирск: Новосибирский НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, 2007. — С. 18.

11. Single-nucleotide polymorphisms can cause different structural folds of mRNA / L. X. Shen [et al.] // Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 1999. — Vol. 96. — P. 7871–7876.

12. Crohn's disease in Japanese is associated with a SNP-haplotype of N-acetyltransferase 2 gene / H. Machida [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11, № 31. — P. 4833–4837.

Поступила 24.11.2010

УДК 616-003.829.1:575.224.2]:616.36

МУТАЦИИ ГЕНА HFE КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕМОХРОМАТОЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФFUЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

И. В. Пальцев, А. Л. Калинин

Гомельский государственный медицинский университет

В обзоре представлена информация о значении мутаций в гене гемохроматоза у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Гетерозиготные мутации C282Y и H63D являются факторами риска развития синдрома перегрузки железом у больных с патологией печени. Клинической манифестации гемохроматоза способствуют вирусный гепатит С, алкоголь, избыточная масса тела, стеатогепатит, мужской пол, прием препаратов железа.

Ключевые слова: обмен железа, гемохроматоз, мутации, хронические диффузные заболевания печени.

MUTATIONS OF GENE HFE AS A RISK FACTOR OF HEMOCHROMATOSIS DEVELOPMENT AT PATIENT WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES

I. V. Paltsev, A. L. Kalinin

Gomel State Medical University

The information about value of mutations in gene of hemochromatosis at patient with chronic diffuse liver diseases is presented in review. Heterozygous mutations C282Y and H63D are risk factors of development of iron overload syndrome at patients with the liver pathology.

Virus hepatitis C, alcohol, obesity, steatohepatitis, male, iron drugs taking promote clinical manifestation of hemochromatosis.

Key words: iron metabolism, hemochromatosis, mutations, chronic diffuse liver diseases.

Введение

Патология гепатобилиарной системы занимает существенное место среди причин инвалидности и смертности населения. Широкая распространенность хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) и большие экономические потери, которые они влекут за собой, делает данную проблему весьма актуальной. На настоящий момент установлено, что основными этиологическими факторами развития хронических болезней печени являются вирусные инфекции и алкоголь. Однако в последнее время всё большее значение придается метаболическим нарушениям. В частности, доказанным является факт развития патологии печени у пациентов с нарушениями обмена железа. Данные нарушения нередко возникают на фоне наследственных мутаций в гене гемохроматоза.

Цель работы

Изучить распространенность и влияние мутаций в гене гемохроматоза на течение хро-

нических диффузных заболеваний печени по данным литературы и на основании собственных исследований.

Обмен железа в организме

Для нормального роста и выполнения биологических функций человеку необходим целый ряд неорганических элементов. В настоящее время наиболее изученным микроэлементом является железо. Роль этого микроэлемента трудно переоценить. Для него характерна исключительная многогранность функций, незаменимость другими металлами в сложных биохимических процессах, активное участие в клеточном дыхании. Ценными свойствами железа являются способность легко окисляться и восстанавливаться, образовывать сложные соединения со значительно отличающимися биохимическими свойствами, непосредственно участвовать в реакциях электронного транспорта.

Железо, находящееся в организме человека, можно разбить на 2 больших пула: клеточное и

внеклеточное. Соединения железа в клетке, отличающиеся различным строением, обладают характерной только для них функциональной активностью и биологической ролью для организма.

Известно, что гепатоциты участвуют в создании депо железа, причем в нормальной печени большая часть железа обнаружена в гепатоцитах в виде белка ферритина. Биологическая роль ферритина в организме на настоящий момент изучена недостаточно. Точно установлено, что концентрация сывороточного ферритина отражает состояние запасного фонда железа в организме человека. Он запасает в клетках растворимое железо, которое при необходимости может быть легко задействовано для синтеза различных веществ. В то же время ферритин защищает организм от токсического действия ионов металлов. Помимо железа ферритин способен связывать и другие ионы, некоторые из которых токсичны.

Механизм регуляции биосинтеза ферритина интенсивно исследуется. Известно, что главным фактором, влияющим на метаболизм ферритина, является количество железа в организме. Когда существует необходимость в железе, синтезируется больше трансферрина, что позволяет клеткам захватывать больше железа, и когда клетки насыщены железом, синтезируется больше ферритина для защиты от токсического действия.

Гемосидерин является вторым запасным соединением железа в клетке и содержит значительно больше железа, чем ферритин. В отличие от ферритина, он не растворим в воде.

Во внеклеточных жидкостях железо находится в связанном состоянии — в виде железобелковых комплексов. Уровень железа в плазме крови зависит от ряда факторов: взаимоотношения процессов разрушения и образования эритроцитов, состояния запасного фонда железа в желудочно-кишечном тракте. Однако наиболее важной причиной, определяющей уровень плазменного железа, является взаимодействие процессов синтеза и распада эритроцитов.

Железосвязывающий белок трансферрин синтезируется преимущественно в паренхиматозных клетках печени. Функции трансферрина в организме представляют значительный интерес. Он не только переносит железо в различные ткани и органы, но и «узнает» синтезирующие гемоглобин ретикулоциты и, возможно, другие нуждающиеся в железе клетки. Трансферрин отдает им железо только в том случае, если клетки имеют специфические рецепторы, связывающие железо. Таким образом, этот железосвязывающий белок функционирует как транспортное средство для железа, обмен которого в организме человека зависит как от общего поступления железа в плазму крови, так и от его количества, захваченного

различными тканями соответственно количеству в них специфических рецепторов для железа. Кроме того, трансферрин обладает защитной функцией — предохраняет ткани организма от токсического действия железа.

При среднем поступлении с пищей 10–20 мг железа в сутки у здорового человека не более 1–2 мг абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Вначале происходит захват железа щеточной каймой клеток слизистой оболочки кишечника. Данный этап обеспечивает достаточную концентрацию железа на поверхности слизистой оболочки клеток для последующей его абсорбции. Затем железо поступает в цитоплазму и латеральное межклеточное пространство. Последний этап — перенос железа в кровеносные сосуды собственной оболочки, где оно захватывается белком крови трансферрином. Интенсивность захвата железа из клеток слизистой оболочки кишечника в кровь зависит от соотношения содержания в плазме свободного моножелезистого или дижелезистого (насыщенного) трансферрина. Свободные молекулы последнего обладают максимальной способностью связывать железо. Комплекс «трансферрин-железо» поступает, главным образом, в костный мозг, небольшая часть его — в запасной фонд, преимущественно, в печень, и еще меньшее количество связанного трансферрином железа ассимилируется тканями для образования миоглобина, некоторых ферментов тканевого дыхания, нестойких комплексов железа с аминокислотами и белками. Костный мозг, печень и тонкая кишка являются тремя основными органами обмена железа, каждый из которых обладает системой тканевых рецепторов, специфичных для трансферрина [1].

Таким образом, обмен железа в организме является четко регулируемым процессом. В тех случаях, когда железо поступает и накапливается в организме в чрезмерном количестве, развивается гемохроматоз.

Гемохроматоз

В настоящее время термин «гемохроматоз» подразумевает ряд различных заболеваний, для которых характерно развитие синдрома перегрузки железом.

В течении гемохроматоза выделяют три стадии: без перегрузки железом, наличие перегрузки железом и клиническая манифестация болезни. Последняя стадия обычно возникает при общем количестве железа в организме более 20 граммов. В связи с этим клинические признаки болезни обычно проявляются достаточно поздно. Скорость прогрессирования процесса существенно зависит от многих факторов: пол, нарушения питания, злоупотребление алкоголем и др. [2]. Например, менструации и беременности имеют своеобразный профилактиче-

ский эффект, приводящий к отсутствию симптоматики у девочек и молодых женщин. Вследствие этого у мужчин в репродуктивном возрасте повышение уровня железа возникает в 3 раза чаще, чем у женщин.

Выделяют первичный и вторичный гемохроматоз.

Первичный (наследственный) гемохроматоз — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся нарушениями метаболизма железа [3]. Они заключаются в аномалии регуляции захвата железа клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что приводит к его неконтролируемой абсорбции и отложению в печени, коже, сердце, суставах, гипофизе с последующим повреждением клеток и разрастанием соединительной ткани. Как наследственное нарушение метаболизма железа, первичный гемохроматоз был впервые идентифицирован G. H. Sheldon в 1922 г.

В настоящее время известно 5 мутаций, детерминирующих возникновение появления этого заболевания. Наиболее распространенный вариант — гемохроматоз I типа (наследственный HFE-ассоциированный гемохроматоз) [4]. Ген, ответственный за данный вариант заболевания, был идентифицирован в 1996 г. Данный ген детерминирует синтез HFE-белка, представляющий собой гликопротеин, сходный по структуре с белками главного комплекса гистосовместимости I класса.

Механизм нарушений метаболизма железа при дефекте данного белка изучен недостаточно. Предполагается, что если функция HFE отсутствует, исчезает чувствительность клеток к железу. При обманчивом ощущении низкого количества железа в организме энтероциты начинают избыточно поглощать его из просвета кишечника.

Большинство больных наследственным гемохроматозом имели в двух копиях одного и того же гена HFE дефект: замещение нуклеотида Г в позиции 845 на А, вызывающее замену аминокислоты цистеина в позиции 282 на тирозин в белке HFE (изменение, именуемое C282Y). Потерянный цистеин должен образовывать со вторым цистеином дисульфидную связь, посредством которой, в свою очередь, образовывается белковая петля альфа3. В мутантном белке петля не образуется, а значит, и отсутствует способность HFE к ассоциации с бета2-микроглобулином. Последний можно рассматривать в качестве сопровождающего или стабилизирующего фактора. Без этого фактора HFE не может достичь своей нормальной локализации на мембране и быстро разрушается.

Другие варианты мутаций — H63D, в которой нуклеотид Г в 187 позиции гена HFE замещает Ц, вызывая замену аминокислоты гистидина в 63 позиции в белке HFE на аспаргат,

и S65C (замена аденина на тимидин в 193 положении, 65 аминокислота — цистеин вместо серина). Данные мутации встречаются гораздо реже у больных с клиникой гемохроматоза.

Ювенильный гемохроматоз возникает в результате мутации гена HAMP, ответственного за образование белка гепсидина, синтезирующегося в печени. Гепсидин ингибирует всасывание железа в желудочно-кишечном тракте, тормозит мобилизацию этого микроэлемента из депо в печени. Данный вариант гемохроматоза встречается редко и манифестирует в возрасте 10–30 лет.

Генетическая основа гемохроматоза III типа (наследственный HFE-неассоциированный гемохроматоз) — мутации гена HJV, кодирующего синтез рецептора трансферрина-2 (TfR2). Клинические проявления у пациентов с гемохроматозами 2 и 3 типов идентичны. Было установлено, что рецептор трансферрина-2 является модулятором продукции гепсидина в ответ на избыток железа в организме. Поэтому у большинства гомозиготных пациентов с мутациями гена, кодирующего синтез рецептора трансферрина-2, уровни гепсидина крайне низкие.

Гемохроматоз IV типа или аутосомно-доминантный гемохроматоз возникает при наличии мутации A77D (превращение аланина в аспарагиновую кислоту) в гене SLC40A1, кодирующем синтез транспортного белка ферропортина. Отличительными клиническими чертами заболевания являются: раннее накопление железа в ретикулоэндотелиоцитах и значительное повышение уровня сывороточного ферритина еще до повышения коэффициента насыщения трансферрина железом.

Этиология неонатального гемохроматоза неизвестна. Для данной патологии характерна быстро развивающаяся печеночная недостаточность у новорожденных, приводящая к летальному исходу вскоре после рождения.

Причины вторичного гемохроматоза достаточно разнообразны. Нередко данную патологию может вызвать длительное неконтролируемое лечение препаратами железа. Посттрансфузионный вторичный гемохроматоз развивается у больных после неоднократных массивных гемотрансфузий по поводу хронических анемий.

Достаточно экзотической причиной вторичного гемохроматоза является длительное и избыточное поступление в организм железа с алкогольными напитками, изготавливаемыми в специальных железных сосудах, характерное для африканского племени банту. Последний ранее назывался гемосидероз Банту.

Метаболический вторичный гемохроматоз развивается при нарушениях обмена железа у больных циррозом печени после операции портокавального шунтирования, при хронических вирусных гепатитах В и С, при неалко-

гольном стеатогепатите, при закупорке протока поджелудочной железы, кожной порфирии, при злокачественных новообразованиях. Также способствует накоплению железа злоупотребление алкоголем [5, 6].

Эпидемиология наследственного гемохроматоза

Согласно литературным данным, мутация гена HFE является одним из наиболее распространенных генетических нарушений. Вскоре после открытия гена HFE начались масштабные исследования по распространенности его мутаций. Так, частота встречаемости гомозиготных мутаций гена HFE среди европейцев составляет 0,3 %, гетерозиготных — 8–10 % [7, 8].

Проводилось изучение мутаций C282Y и H63D в гене HFE у 594 индивидов, представителей семи коренных этносов Средней Азии. В изученных популяциях мутация C282Y обнаружена у уйгуров с частотой 0,009, у казахов и таджиков она составила 0,012, отсутствует у узбеков, киргизов, курдов и туркмен. Мутация H63D обнаружена во всех популяциях с частотами от 0,024 (у таджиков) до 0,139 (у туркмен). По частотам этих мутаций изученные этносы занимают промежуточное положение между европейскими и восточноазиатскими популяциями, что соответствует их географическому положению [9].

В популяции Северной Индии частота носительства аллеля H63D составила 12 %, гомозиготности H63D — 1 %, ни у одного из 336 обследованных не выявлено аллеля C282Y [10].

Л. Н. Сивицкая с соавт. при анализе распространенности мутаций гена гемохроматоза в Беларуси выяснила, что существует градиент увеличения частоты встречаемости мутаций с севера на юг Беларуси. Доля носителей генотипов риска в популяции составила 4,5 %. В целом по стране мутации C282Y и H63D распространены с частотой 3,7 и 15,7 % соответственно [11].

Таким образом, мутации гена HFE являются одним из наиболее распространенных генетических нарушений. Если бы большая часть мутаций приводила к фенотипическим проявлениям, наследственный гемохроматоз был бы весьма частой патологией. Однако в подавляющем большинстве случаев манифестации заболевания не происходит. Так, согласно литературным данным, около 90 % всех пациентов с фенотипически манифестировавшим наследственным гемохроматозом имеют гомозиготную мутацию C282Y, а менее 10 % больных — носители компанд гетерозиготы (C282Y/H63D). И с другой стороны, более чем у 90 % гомозигот по C282Y развивается выраженная перегрузка железом. Но у лиц с гетерозиготными мутациями риск развития клинического гемохроматоза составляет менее 1 % [12]. Следовательно, наличие гетерозиготного мутантного аллеля,

встречающегося наиболее часто, является фактором не столько этиологическим, сколько предрасполагающим к развитию синдрома перегрузки железом. В настоящее время не известны причины, по которым у одних пациентов мутации реализуются, а у других — нет. Вероятно, для развития метаболических нарушений необходимы дополнительные условия [13]. Одним из таких возможных факторов может быть патология печени как органа, наиболее активно участвующего в метаболизме железа.

Гемохроматоз и патология печени

Возможная взаимосвязь между наличием генетических предикторов и развитием хронических заболеваний печени сейчас активно исследуется учеными различных стран. Так, в литературных источниках описаны различные исследования, посвященные распространенности и клиническому значению мутаций гена HFE среди пациентов с хроническими диффузными болезнями печени. Итальянские ученые, обследовав 143 пациента с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС), обнаружили синдром перегрузки железом примерно у каждого пятого больного, однако частота мутаций гена HFE у них была не выше популяционной. На основании этого был сделан вывод о преимущественной роли патологии печени и нарушений метаболизма в развитии данного синдрома [14].

A. Erhardt с соавт. при генотипическом обследовании 401 больного ХГС и 295 здоровых лиц не выявили различий встречаемости мутаций гена в основной и контрольной группах. Тем не менее данные исследования позволили расценить наличие мутаций как независимый фактор фиброза печени, способствующий прогрессированию процесса и развитию цирроза печени, поэтому учеными был сделан вывод о необходимости генотипирования гена HFE у больных ХГС [15].

Аналогичные данные были получены С. Nezode и соавт., установившими, что встречаемость C282Y и H63D среди больных ХГС не превышает частоту в популяции, но при этом у большинства больных (чаще у мужчин) наличие мутации сопровождается избыточным отложением железа в печени и значимо более выраженной степенью фиброза [16].

Австралийские ученые проводили оценку влияния различных генетических мутаций, в том числе мутации в гене HFE C282Y и H63D, на скорость прогрессирования ХГС. В исследовании приняли участие 326 больных ХГС и 24 пациента, перенесшие трансплантацию печени по поводу цирроза печени вирусной этиологии. Результаты исследования показали, что у пациентов с быстрым прогрессированием фиброза печени частота мутаций гена HFE была очень высока и составила 64,2 %, а у лиц с медленным прогрессированием болезни — 35,8 % [17].

В то же время, согласно данным, полученным в Российской Федерации новосибирскими учеными, у больных хроническим гепатитом С при наличии синдрома перегрузки железом по сравнению с его отсутствием наблюдалась достоверно более высокая частота обнаружения мутантных генотипов HFE гена: 67 % против 35 %, в т. ч. C282Y — 21 % против 7 %, H63D — 54 % против 25 %, C282Y/H63D — 29 % против 16 %. Кроме того, компаунд гетерозиготное носительство мутантных генотипов C282Y/H63D гена HFE у больных хроническими гепатитами было ассоциировано с клинической картиной гемохроматоза [18].

В исследовании Л. С. Богуш при генотипировании больных ХДЗП с признаками синдрома перегрузки железом частота гетерозиготной мутации C282Y составила 7,6 %, H63D — 30,7 %, на основании чего автором был сделан вывод о значимом вкладе генетических поломок в формировании избытка железа в организме [19].

Л. М. Самоходская и соавт. изучали влияние полиморфизма генов цитокинов и гемохроматоза (C282Y, H63D) на темпы прогрессирования фиброза у больных ХГС. Было выяснено, что некоторые аллели, в числе которых аллель H63D гена HFE, ассоциированы с быстрым прогрессированием фиброза у пациентов с ХГС [20].

В нашем исследовании было проведено генотипическое обследование 90 больных хроническими гепатитами различной этиологии, проживающих в Гомельской области. Среди обследованных нами пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени был выявлен 61 случай (67,8 %) гомозигот генов HFE по аллелю дикого типа (норма). Различные мутации гена HFE в целом были выявлены у 29 (32,2 %) пациентов. Из них 22 (24,4 %) больных являлись гетерозиготами по аллелю H63D, 3 (3,3 %) пациента — гетерозиготы C282Y. Компаундные гетерозиготы C282Y/H63D определены в трех случаях (3,3 %). В одном случае (1,1 %) выявлена гомозигота по мутантному аллелю C282Y, причем следует отметить, что у данного пациента при проведении обследования были выявлены выраженные лабораторные признаки синдрома перегрузки железом, поражения печени и поджелудочной железы. В целом частота встречаемости мутаций у больных хроническими диффузными поражениями печени была выше популяционной.

Выводы

Таким образом, можно предполагать, что синдром перегрузки железом в большинстве случаев является полиэтиологическим заболеванием. Клинической манифестации гемохроматоза при наличии мутаций в гене HFE способствуют вирусный гепатит С, злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, стеатогепатит, мужской пол, а также длительный бесконтрольный прием препа-

ратов железа. Гетерозиготные мутации у больных хроническими диффузными заболеваниями печени являются фактором высокого риска развития гемохроматоза и прогрессирования патологического процесса. Следовательно, всем пациентам с хроническими гепатитами и гепатомегалией рекомендовано обследование на наличие мутаций в гене гемохроматоза с целью оценки дополнительного риска формирования цирроза печени.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sandstrom, B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability / B. Sandstrom // Br J Nutr. — 2001. — Vol. 85. — P. 5181–5196.
2. Биохимические показатели обмена железа у больных наследственным HLA-ассоциированным гемохроматозом / С.П. Щербинина [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2006. — Т. 51, № 4. — С. 34–40.
3. Радченко, В. Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы / В. Г. Радченко. — СПб.: Диалект; М.: БИНОМ, 2005. — 864 с.
4. Press, R. D. Hereditary Hemochromatosis / R. D. Press // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. — 1999. — Vol. 123, № 11. — P. 1053–1059.
5. Fletcher, L. M. Hemochromatosis and alcoholic liver disease / L. M. Fletcher, L. M. Powell // Alcohol. — 2003. — Vol. 30. — P. 131–136.
6. Harrison-Findik, D. D. Role of alcohol in the regulation of iron metabolism / D. D. Harrison-Findik // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, № 37. — P. 4925–4930.
7. Genetic and clinical description of hemochromatosis probands and heterozygotes: evidence that multiple genes linked to the major histocompatibility complex are responsible for hemochromatosis / J. C. Barton [et al.] // Blood Cells Mol. Dis. — 1997. — Vol. 23. — P. 135–145.
8. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population / P. C. Adams [et al.] // New Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 1769–1778.
9. Анализ мутаций C282Y и H63D в гене гемохроматоза (HFE) в популяциях Средней Азии / Р. И. Хусайнова [и др.] // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 3. — С. 421–426.
10. Frequency of primary iron overload and HFE gene mutations (C282Y, H63D and S65C) in chronic liver disease patients in north India / B. K. Dhillon [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, № 21. — P. 2956–2959.
11. Сивцкая, Л. Н. Наследственный гемохроматоз: частота мутаций C282Y и H63D гена HFE в белорусской популяции / Л. Н. Сивцкая, Е. И. Кушнеревич // Вести НАН Б. — 2007. — № 5. — С. 14–19.
12. Piperno, A. Classification and diagnosis of iron overload / A. Piperno // Haematologica. — 1998. — Vol. 83. — P. 447–455.
13. Iron overload and cofactors with special reference to alcohol, hepatitis C virus infection and steatosis/ Y. Kohgo [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, № 35. — P. 4699–4706.
14. Relative contribution of iron genes, dysmetabolism and hepatitis C virus (HCV) in the pathogenesis of altered iron regulation in HCV chronic hepatitis / L. Valenti [et al.] // Haematologica. — 2007. — Vol. 92. — P. 1037–1042.
15. HFE mutations and chronic hepatitis C: H63D and C282Y heterozygosity are independent risk factors for liver fibrosis and cirrhosis / A. Erhardt [et al.] // J. Hepatology. — 2002. — Vol. 38. — P. 335–342.
16. Liver iron accumulation in patients with chronic active hepatitis C: prevalence and role of hemochromatosis gene mutations and relationship with hepatic histological lesions / C. Hezode [et al.] // J. Hepatology. — 1999. — Vol. 31. — P. 979–984.
17. A combination of genetic polymorphisms increases the risk of progressive disease in chronic hepatitis C / M. M. Richardson [et al.] // J. Med. Genet. — 2005. — Vol. 42. — P. 45–49.
18. Клинико-генетическое исследование синдрома перегрузки железом при хронических диффузных заболеваниях печени / Е. А. Кулагина [и др.] // Бюллетень сибирского отделения российской академии медицинских наук. — 2009. — № 3. — С. 36–41.
19. Богуш, Л. С. Алгоритм диагностики нарушений обмена железа у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / Л. С. Богуш // Проблемы здоровья и экологии. — 2008. — № 3. — С. 142–148.
20. Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С / Л. М. Самоходская [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — № 2. — С. 50–56.

Поступила 08.12.2010

УДК 616.43–003.83–008.6+612.018

**НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА,
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ
ПЕРИОДЕ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ****О. В. Черныш****Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель**

В статье проведена оценка распространенности сниженной чувствительности тканей к инсулину и ассоциированных с ней нарушений липидного обмена у женщин в климактерическом периоде с впервые выявленной тощачковой гипергликемией. В результате проведенного исследования было установлено, что для ранней диагностики нарушений углеводного обмена у пациенток в климактерическом периоде с абдоминальным ожирением рационально определение уровня инсулина, которое позволит проводить профилактические мероприятия на раннем этапе заболевания и снизить риск развития осложнений.

Ключевые слова: гипергликемия, инсулинорезистентность, климактерический период, инсулин.

**DISORDER OF CARBOHYDRATE AND LIPIDIC METABOLISMS,
SENSITIVITY OF TISSUES TO INSULIN IN WOMEN IN MENOPAUSE
WITH NEWLY DETECTED HYPERGLYCEMIA****O. V. Chernish****Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel**

In this article there is the estimation of prevalence of the decreased sensitivity of tissues to insulin and associated with it disorders of lipidic metabolism in women in menopause with newly detected hyperglycemia. As a result of the performed research it was determined that for early diagnostics of carbohydrate metabolism disorder in patients in menopause with abdominal obesity it is rationally the determination of insulin level that will allow to perform preventive measures at the early stage of disease and to decrease risk of complication development.

Key words: hyperglycemia, insulinresistance, menopause, insulin.

Введение

Прогрессирующий рост заболеваемости ожирением и СД типа 2 в мире позволил эпидемиологам охарактеризовать эти заболевания как неинфекционные эпидемии [1, 2, 3].

При ожирении существенно изменяется не только углеводный, но и липидный обмен, проявляющийся низким уровнем липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), гипертриглицеридемией, являющихся независимыми факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС) [2, 4, 5, 6]. У женщин с началом перименопаузы отмечается прибавка массы тела, особенно выраженная в постменопаузе. Постменопауза является инсулинорезистентным состоянием [6, 7], сопровождается базальной гиперинсулинемией, которая также относится к независимым факторам риска ИБС [2, 5, 6, 8].

Целью исследования являлась оценка распространенности сниженной чувствительности тканей к инсулину и ассоциированных с ней нарушений липидного обмена у женщин в климактерическом периоде с впервые выявленной тощачковой гипергликемией.

Материал и метод

В исследование вошли 122 пациентки в возрасте 42–57 лет ($49,52 \pm 2,08$ года) со средней длительностью менопаузы 4 года (2–8 лет),

которые находились на обследовании в эндокринологическом отделении Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

В исследование включались женщины, у которых при скрининговом обследовании выявлено повышение уровня глюкозы натощак $< 6,1$ ммоль/л в капиллярной крови. Пациентки с ранее диагностированным сахарным диабетом типа 2 в исследование не включались.

Обследование включало: клинический осмотр, измерение артериального давления (АД), массы тела, роста, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ); расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле — вес тела (кг)/рост² (м) и соотношения окружности талии и бедер (ОТ/ОБ) в см. Степень выраженности абдоминального ожирения оценивали по ОТ: ≤ 80 см — отсутствие абдоминального ожирения (АО), > 80 см ≤ 88 см — средней степени выраженности АО, > 88 см — выраженное АО. С помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) оценивали тяжесть климактерических расстройств [9]. Выраженность нейровегетативных, обменно-эндокринных и психо-эмоциональных симптомов оценивали по 4-х балльной системе (от 0 до 3 баллов). Число баллов в каждой группе суммировали — получали ММИ. Значения ММИ до 10 баллов

по шкале нейровегетативных симптомов расценивали как отсутствие климактерического синдрома (КС), от 11 до 20 баллов — как КС легкой степени, от 21 до 30 баллов — КС средней степени тяжести, от 31 и более — тяжелый КС.

С целью диагностики нарушений углеводного обмена определяли гликемию (глюкозо-оксидазный метод) натощак в цельной капиллярной крови, а при выявлении нормальных или пограничных результатов больной проводили стандартный глюкозо-толерантный тест, интерпретацию результатов проводили по критериям ВОЗ. В сыворотке крови, взятой утром натощак из кубитальной вены, определяли уровни гликемии и инсулинемии. Определение концентрации глюкозы (глюкозо-оксидазный метод) проводилось с использованием анализатора «ABBOTT ARCHITECT C8000», а концентрации инсулина — иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов производства фирмы «DRG International» (США) с помощью автоматического иммуноферментного анализатора «ВЕРИ Plus» фирмы «Behring» (Германия). Состояние инсулинорезистентности характеризовалось расчетными индексами, имеющими высокую степень корреляции с эугликемическим клэмп-тестом. Для этой цели нами рассчитывались НОМА-IR = $(Г_{л_0} \times Инс_0) / 22,5$; Reciprocal of НОМА-IR = $22,5 / (Г_{л_0} \times Инс_0)$ [10].

Для выявления характерных нарушений жирового спектра крови проводилось определение в сыворотке уровней общего ХС, ТГ и ХС ЛПВП прямым количественным энзиматическим калориметрическим методом с применением наборов реагентов фирмы «СОРМЕУ»

(Польша) на спектрофотометре «Солар» РМ 2111 (Беларусь). ХС ЛПНП определяли расчетным методом. Для уточнения характера липидных нарушений проводился расчет ИА по формуле. Показатели липидного обмена оценивали как нормативные согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению атеросклероза (2001) [11].

Математическую обработку результатов проводили с помощью статистических пакетов EXCEL, Statgraphics v.5.5. Использованы параметрические и непараметрические статистические критерии в зависимости от цели исследования и параметров распределения данных [12]. Методы параметрической статистики применялись только при условии, что выборка соответствует законам нормального распределения (по t-критерию Стьюдента). Связь между различными показателями анализировали с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при величине $p < 0,05$. Достоверность различий частот в группах оценивали с помощью критерия χ^2 [12].

Результаты и обсуждения

В обследованной группе 57 (47 %) женщин не имели нарушений углеводного обмена, у 35 (29 %) выявлено нарушение гликемии натощак, у 17 (14 %) — НТГ и 13 (11 %) — сахарный диабет типа 2 (рисунок 1).

Из 122 пациенток 81 (66 %) страдала ожирением (ИМТ более 30 кг/м²), 34 (28 %) человека имели избыток массы тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) и только у 7 (6 %) женщин ИМТ был ниже 25 кг/м². Среди лиц с ожирением и избыточной массой тела 83 % имели абдоминальную форму и только 17 % — гиноидную (рисунок 2).

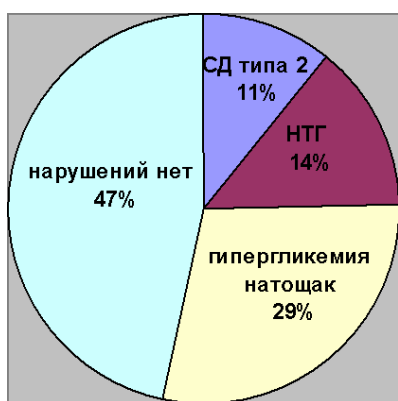


Рисунок 1 — Частота нарушений углеводного обмена

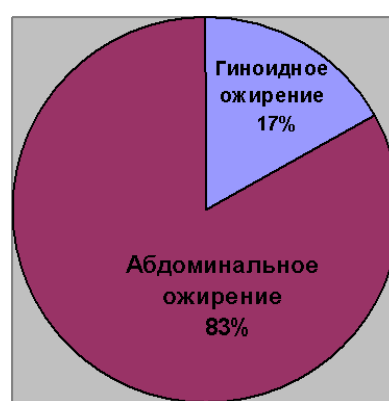


Рисунок 2 — Частота выявления абдоминального ожирения

Артериальной гипертензией (АГ) страдали 102 (84 %) женщины.

По результатам определения инсулина и расчета индекса НОМА ИР (инсулин ≥ 25 мЕД/мл, индекс НОМА $> 2,77$) ИР выявлена у 48 (39 %) пациенток, 74 (61 %) женщины — без ИР (таблица 1).

Группы были сравнимы по возрасту, длительности менопаузы, тяжести клинических проявлений климактерического синдрома (КС), оцененного с помощью ММИ, и достоверно не различались. Достоверные различия отмечались по весу, ИМТ, ОТ и ОБ. В группе ИР

ИМТ ≥ 25 кг/м² выявлен у 13 пациенток, ИМТ ≥ 30 кг/м² — у 35, ИМТ < 25 кг/м² в этой группе не выявлено. У женщин без ИР ИМТ < 25 кг/м² — у 10 человек, ИМТ ≥ 25 кг/м² — у 20 пациен-

ток, ИМТ ≥ 30 кг/м² — у 44 женщин. Частота и степень выраженности абдоминального ожирения у пациенток с ИР была значимо выше, чем в группе без ИР (таблица 2).

Таблица 1 — Антропометрические данные и показатели климактерического синдрома (Ме, 25 и 75 процентиля)

Показатели	ИР (n = 51)	Без ИР (n = 78)	p
Возраст, лет	50 (48÷54)	50 (49÷57)	0,10
Длительность менопаузы, лет	4 (2÷6,5)	4 (2÷8)	0,23
Вес, кг	82,5 (76÷96,5)	78,0 (71,0÷85,0)	0,001
ИМТ, кг/м ²	32,4 (29,8÷36,4)	31,2 (27,4÷33,8)	0,01
ОТ, см	100,0 (95,0÷107,0)	95,0 (88,0÷101,0)	< 0,001
ОБ, см	116,0 (109,0÷124,0)	111,0 (106,0÷117,0)	0,008
ОТ/ОБ	0,85 (0,82÷0,89)	0,84 (0,78÷0,88)	0,13
Нейровегетативные симптомы, баллы	16,0 (12,0÷19,0)	15,0 (12,0÷20,0)	0,93
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	7,0 (5,0÷9,0)	7,0 (13,0÷5,0)	0,59
Психо-эмоциональные симптомы, баллы	9,0 (5,0÷12,0)	9,0 (23,0÷7,0)	0,19
ММИ, баллы	32,0 (25,0÷40,0)	32,0 (26,0÷40,0)	0,71

Таблица 2 — Частота и степень выраженности абдоминального ожирения

Степень выраженности АО	ИР (n = 48)	Без ИР (n = 74)
Отсутствие АО	3	8
Средняя степень выраженности АО	4	12
Выраженное АО	41	54
$\chi^2 = 6,324$; $df = 2$; $p = 0,042$		

Показатели углеводного и липидного обмена представлены в таблице 3. При сравнении показателей углеводного обмена группы значимо различались по уровню глюкозы натощак, инсулину и индексу НОМА. Несмотря на отсутствие достоверных различий уровней глюкозы через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы, имеется четкая тенденция к увеличению показателей в группе с ИР. При сравнении показателей липидного обмена не получено достоверных различий, но медианы ОХС, ХС

ЛПНП, ХС ЛПОНП и коэффициент атерогенности в двух исследуемых группах выше нормативных показателей, а ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и КА имеют тенденцию к увеличению, ХС ЛПВП — к уменьшению в группе с ИР.

В соответствии с классификацией АТР III [3] в группе лиц с инсулинорезистентностью метаболический синдром (МС) выявлен у 33 женщин и у 15 пациенток без инсулинорезистентности, что достоверно больше ($\chi^2 = 11,82$; $df = 1$; $p = 0,000$).

Таблица 3 — Показатели углеводного и липидного обмена (Ме, 25 и 75 процентиля)

Показатели	ИР (n=48)	Без ИР (n=74)	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,9 (5,3÷6,32)	5,1 (4,66÷5,88)	< 0,001
Глюкоза через 2 ч, ммоль/л	6,95 (5,7÷8,7)	6,3 (5,0÷7,6)	0,19
Инсулин, мкЕД/мл	15,0 (12,0÷24,38)	5,0 (3,0÷7,57)	< 0,001
Индекс НОМА	4,27 (3,18÷6,47)	1,16 (2,68÷0,68)	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,8 (5,02÷6,56)	6,1 (5,5÷6,92)	0,096
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42 (1,12÷1,7)	1,56 (1,3÷2,0)	0,067
Триглицериды, ммоль/л	1,7 (1,11÷2,3)	1,29 (0,96÷2,12)	0,075
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,25 (4,07÷6,11)	5,12 (4,2÷5,89)	0,82
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,77 (0,5÷1,05)	0,59 (0,44÷0,97)	0,075
Коэффициент атерогенности	4,14 (3,34÷5,22)	3,89 (2,96÷4,76)	0,3

Приведенные данные свидетельствуют о значительной распространенности ИР у женщин в климактерическом периоде. Роль абдо-

минального ожирения и его выраженность в развитии ИР, нарушений углеводного и липидного обмена была продемонстрирована ра-

нее [2, 3, 8, 13]. Увеличение ИМТ и ОТ за счет висцеральной жировой ткани признаны клиническими маркерами ИР [2, 3, 5]. Наличие абдоминального ожирения взаимосвязано с сердечно-сосудистой смертностью и развитием инсулинорезистентности [2, 13, 14]. Выявление этого фактора риска на практике крайне просто и не требует высоких затрат. В свою очередь, нарушение чувствительности тканей к инсулину ассоциируется с развитием сахарного диабета типа 2, артериальной гипертензией, поскольку имеется прямая зависимость между уровнем инсулина и величиной артериального давления при ожирении [14].

Нарушение углеводного обмена при ожирении длительное время может протекать скрыто [1, 2, 6]. В подобных ситуациях в поле зрения эндокринолога пациенты попадают лишь при появлении клинически выраженных осложнений сахарного диабета. Для своевременной диагностики нарушений обмена углеводов в программу обследования женщин в КП, имеющих факторы риска их развития, особенно в тех случаях, когда пациентка еще не предъявляет жалоб и показатели теста толерантности к глюкозе остаются нормальными, необходимо включать определение уровня инсулина [2]. Применение наиболее достоверного метода определения инсулина (эугликемического инсулинового клэмп-теста) в широкой клинической практике ограничивается высокой стоимостью и трудоемкостью [2, 10].

Менопауза сопровождается нарушением толерантности к глюкозе (НТГ): с каждым годом после прекращения функции яичников такая вероятность увеличивается на 6 % [15]. Повышение базального уровня инсулина выявляли у 89 % женщин в постменопаузе, а у трети из них находили клинические симптомы ИР или «acantosis nigricans» [7].

При исследовании липидного обмена у женщин в климактерическом периоде выявлена тенденция к снижению ХС ЛПВП в группе с ИР (таблица 2), что является фактором риска развития ИБС, увеличивающегося в 3–5 раз даже у пациенток без нарушений углеводного обмена. Если у женщин без нарушений углеводного обмена возможно использование немедикаментозных методов коррекции липидного обмена, то в группах с нарушением углеводного обмена, исходя из результатов исследований HPS [5] и CARDS, необходимо назначение гиполипидемических средств [8]. Раннее назначение гиполипидемической терапии позволит улучшить прогноз основного заболевания и снизить риск смерти [5]. В программе

реабилитации таких женщин параллельно с гипотензивной, гиполипидемической и сахароснижающей терапией необходимо проводить коррекцию массы тела.

Выводы

1. Инсулинорезистентность и ассоциированные с ней нарушения углеводного и липидного обмена широко распространены у женщин в климактерическом периоде.

2. Для ранней диагностики нарушений углеводного обмена у пациенток в климактерическом периоде с абдоминальным ожирением рационально определение уровня инсулина.

3. Своевременная диагностика нарушений углеводного обмена в климактерическом периоде позволит проводить профилактические мероприятия на раннем этапе заболевания и снизить риск развития осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аметов, А. С. Ожирение — эпидемия XXI века / А. С. Аметов // Тер. архив. — 2002. — № 10. — С. 5–7.
2. Alberti, K. G. The metabolic syndrome / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 1415–1428.
3. World Health Organization. Controlling the global obesity epidemic. — Geneva: WHO, 2003.
4. Агеева, В. В. Взаимосвязь инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена у больных с ожирением / В. В. Агеева, Е. И. Красильникова, И. М. Зубина // Тер. архив. — 2002. — № 10. — С. 12–15.
5. Waist circumference and body mass index are both independently associated with cardiovascular disease: The International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA) survey / S. M. Haffner [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006 — Vol. 47, № 4. — P. 358.
6. Балаболкин, М. И. Ожирение, или синдром избыточной массы тела / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская // Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство. — М.: Медицина, 2002. — С. 558–592.
7. Репина, М. А. Менопаузальный метаболический синдром и ожирение / М. А. Репина // Журнал акушерства и женских болезней. — 2003. — № 3. — С. 75–84.
8. Бутрова, С. А. Висцеральное ожирение — ключевое звено метаболического синдрома / С. А. Бутрова, Ф. Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. — 2004. — № 1. — С. 10–16.
9. Сметник, В. П. Руководство по климактерию / В. П. Сметник, В. И. Кулакова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2001. — 685 с.
10. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews [et al.] // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28, № 7. — P. 412–419.
11. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in (Adult Panel Treatment III) // JAMA. — 2001. — Vol. 285, № 19. — P. 2486–2497.
12. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2003. — 321 с.
13. Гинзбург, М. М. Ожирение. Влияние развития метаболического синдрома. Профилактика и лечение / М. М. Гинзбург, И. М. Крюков. — М.: Медпрактика, 2002. — 127 с.
14. Влияние висцеральной жировой ткани на гормонально-метаболические показатели при абдоминальном ожирении артериальной гипертензии / И. И. Дедов [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2004. — № 1. — С. 26–29.
15. Wu, S. The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance / S. Wu, P. Chou, S. Tsai // J. Clinical Epidemiol. — 2001. — Vol. 54. — P. 117–120.

УДК[616.379-008.64-06:616.89-008.454]-071

**МИКРОСОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА
ПРИ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЯХ****Я. Л. Навменова¹, Т. В. Мохорт²**¹Гомельский государственный медицинский университет²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Определена частота микрососудистых осложнений сахарного диабета 1 типа у больных с депрессивными состояниями. Изучена взаимосвязь между коморбидным сахарному диабету депрессивным состоянием и наличием сосудистых осложнений сахарного диабета. Установлена зависимость между тяжестью сосудистых осложнений сахарного диабета и наличием депрессивного состояния.

Ключевые слова: сахарный диабет, депрессивные состояния, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия.

**MICROVASCULAR COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS TYPE 1
IN PATIENTS WITH DEPRESSION****Ya. L. Navmenova¹, T. V. Mokhort²**¹Gomel State Medical University²Belarusian Sate Medical University, Minsk

The determination of frequency of vascular complications of diabetes mellitus type 1 in patients with depression was performed. The correlation between depression and presence of vascular complications of diabetes mellitus was studied. The dependence between severity of vascular complications of diabetes mellitus and presence of depression was determined.

Key words: diabetes mellitus, depression, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy.

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных тяжелых метаболических заболеваний, рост которого в последнее время отмечается практически повсеместно. Всемирной организацией здравоохранения установлено, что к 2025 г. численность заболевших сахарным диабетом превысит 300 млн человек. По данным различных авторов, распространенность психических расстройств у больных сахарным диабетом достигает 71–92 % [1]. Депрессивные состояния являются наиболее частым психическим расстройством, коморбидным СД. Распространенность депрессивных состояний среди больных СД по данным различных авторов колеблется в диапазоне от 3,8 до 60,7 % и составляет в среднем 26,3 %, что существенно превышает популяционные показатели (5–10 %) [2]. По результатам различных исследований известно, что депрессивные состояния у больных СД приводят к снижению уровня их качества жизни, что, в свою очередь, сопровождается снижением приверженности к терапии: пациенты с депрессивными состояниями отказываются от активного участия в лечении, не выполняют лечебные рекомендации, нарушают диетические рекомендации, реже проводят самоконтроль гликемии и адаптируют дозы инсулина, тем самым значительно повышая риск развития осложнений сахарного диабета [1, 2–4].

Такие микрососудистые осложнения, как ретинопатия и нефропатия являются наиболее частыми причинами преждевременной инвалидизации при СД. Известно, что диабетическая ретинопатия является наиболее частой причиной новых случаев слепоты лиц в возрасте от 20 до 74 лет [5], а частота развития диабетической нефропатии колеблется от 40 до 50 % при сахарном диабете 1 типа и является одной из ведущих причин смертности больных [5]. Результаты ранее опубликованных клинических исследований дают неоднозначную оценку риска развития микрососудистых осложнений СД 1 типа при наличии или отсутствии депрессивных состояний [6–8].

Цель исследования

Определение частоты развития микрососудистых осложнений (диабетической ретинопатии и диабетической нефропатии) сахарного диабета 1 типа при коморбидном депрессивном состоянии. Изучение зависимости между тяжестью этих осложнений и наличием депрессивного состояния.

Материал и методы

В исследовании приняли участие пациенты с СД 1 типа, находившиеся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека в течение 2010 г. Всем больным было

проведено комплексное соматическое и офтальмологическое обследование согласно клиническим протоколам. Диагноз «Диабетическая ретинопатия» устанавливался офтальмологом после проведения прямой офтальмоскопии в условиях циклоплегии, согласно классификации, предложенной Е. Kohner и М. Porta (1991), с верификацией трех стадий диабетической ретинопатии (ДР): непролиферативной (ДР1), препролиферативной (ДР2), пролиферативной (ДР3).

Диагностика диабетической нефропатии (ДН) проводилась по клиническим и лабораторным показателям и включала определение уровня креатинина крови, скорости клубочковой фильтрации, суточной протеинурии. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле Кокрофта-Голта. Концентрация альбумина в суточной порции мочи от 30 до 300 мг/сутки расценивалась как микроальбуминурия, выше 300 мг/сутки — как протеинурия. Диагноз диабетической нефропатии устанавливался согласно классификации Е. Mogensen (1983) с выделением пяти стадий диабетической нефропатии: 1 — гиперфильтрации, 2 — начальных структурных изменений, 3 — начальной диабетической нефропатии, 4 — выраженной диабетической нефропатии, 5 — уремии.

Для выявления симптомов депрессивного состояния была использована госпитальная шкала тревоги и депрессии. По данной шкале депрессивное состояние устанавливалось при значениях 8–21 балл.

Было обследовано 133 пациента с СД 1 типа в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст — $40,27 \pm 12,17$, из них 56 мужчин и 77 женщин (сплошная выборка). Критериями исключения из исследования являлись: обострения хронических и острые воспалительные заболевания, верифицированные психические заболевания. Стаж диабета до момента включения больных в исследование составил $12,16 \pm 3,65$ лет. Контрольная группа была сформирована из 39 практически здоровых лиц, из них 21 женщина и 18 мужчин. Средний возраст в этой группе составил $38,30 \pm 8,28$ лет.

Таблица 1 — Частота развития диабетической ретинопатии у пациентов с СД 1 и коморбидными депрессивными состояниями

Показатель	Нет депрессии (n = 61)	Депрессия есть (n = 18)	χ^2 ; p
Нет ДР	52 (85,2 %)	8 (44,5 %)	$\chi^2 = 5,60$; p = 0,018
ДР 2 и 3 степени	9 (14,8 %)	10 (55,5 %)	

Таблица 2 — Частота развития диабетической ретинопатии у пациентов с СД 1 и депрессивными состояниями в зависимости от выраженности ДР

Показатель	Нет депрессии (n = 51)	Депрессия есть (n = 20)	χ^2 ; p
ДР 1 степени	42 (82,3 %)	12 (60 %)	$\chi^2 = 2,81$; p = 0,094
ДР 2 и 3 степени	9 (17,7 %)	9 (40 %)	

По результатам проведенных исследований была создана компьютерная база данных в электронных таблицах «Excel», 2007. Построение графиков и таблиц, статистическая обработка материала проводилась с использованием программы «Statistica», 6.0 для «Windows». Оценка данных на нормальность проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в формате «среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (δ)». Значимость различий оценивалась критериями Стьюдента и Манна-Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам использовали критерий χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ [11].

Результаты и обсуждения

По результатам анализа результатов, полученных по оценке госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), сопутствующие СД 1 типа депрессивные состояния в исследуемой группе были выявлены у 30 человек, что составило 22,5 %, средний показатель шкалы HADS в данной группе составил $12,06 \pm 3,14$ балла против 8,2 % и $6,03 \pm 1,26$ балла в группе контроля ($p = 0,006$). Таким образом, при сравнении частоты депрессивных состояний при СД 1 типа и в группе практически здоровых лиц отмечено, что при СД 1 типа депрессивные состояния встречаются значимо чаще, чем в общей популяции, что согласуется с данными предыдущих проанализированных нами публикаций [1–4].

Далее, для достижения поставленной цели нами был проведен анализ частоты выявления диабетической ретинопатии и диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия проявлений депрессивных состояний.

Для того, чтобы определить частоту развития диабетической ретинопатии при СД 1 типа с депрессивными состояниями, в зависимости от степени тяжести диабетической ретинопатии (ДР) пациенты были разделены на следующие группы: пациенты без ДР, пациенты с ДР 1, пациенты с ДР 2 и 3 (таблицы 1 и 2).

При сравнении группы без диабетической ретинопатии и группы с диабетической ретинопатией 2 и 3 степени были выявлены статистически значимые различия: у больных с депрессивными состояниями частота регистрации ДР 2 и 3 степени была достоверно выше, чем у больных без депрессивных состояний ($\chi^2 = 5,60$; $p = 0,018$). Однако при сравнении группы с ДР 1 и группы с ДР 2 и 3 статистически значимых различий не было выявлено ($\chi^2 = 2,81$; $p = 0,094$).

При дальнейшем исследовании возникло предположение, что у лиц с депрессивными состояниями и диабетической ретинопатией возможно чаще проводится лазерокоагуляция сетчатки. Для решения данной задачи пациенты были разделены на 2 группы: с диабетической ретинопатией без лазерной коагуляции и с лазерокоагулированной диабетической ретинопатией (таблица 3).

Сравнение групп показало, что у пациентов с депрессивными состояниями частота

проведения лазерокоагуляции была достоверно выше, чем у пациентов без депрессивных состояний ($\chi^2 = 3,90$; $p = 0,048$), что согласуется с частотой выявления ДР.

Для определения частоты развития диабетической нефропатии (ДН) при СД 1 типа и депрессивными состояниями пациенты также были разделены на 2 группы: без ДН и с ДН 3 ст. и выше (таблица 4).

При сравнении групп без диабетической нефропатией и с диабетической нефропатией 3 ст. и выше было выявлено, что частота выявления диабетической нефропатии у больных с депрессивными состояниями достоверно выше, чем у больных без депрессивных состояний ($\chi^2 = 7,69$; $p = 0,006$).

Для выяснения влияния депрессивного состояния на степень тяжести диабетической нефропатии пациенты были разделены на 2 группы: с ДН без артериальной гипертензии (АГ) и с ДН и АГ (таблица 5).

Таблица 3 — Частота проведения лазерокоагуляции у лиц с депрессивными состояниями

Показатель	Нет депрессии (n = 51)	Депрессия есть (n = 20)	χ^2 ; p
ДР без лазерной коагуляции	45 (87,4 %)	6 (30 %)	$\chi^2 = 3,90$; $p = 0,048$
ДР лазерокоагулированная	6 (12,6 %)	14 (70 %)	

Таблица 4 — Частота развития диабетической нефропатии при депрессивных состояниях

Показатель	Нет депрессии (n=103)	Депрессия есть (n=30)	χ^2 ; p
ДН нет	83 (80,6 %)	14 (46,7 %)	$\chi^2 = 7,69$; $p = 0,006$
ДН 3 ст. и выше	20 (19,4 %)	16 (53,3 %)	

Таблица 5 — Частота развития диабетической нефропатии в сочетании с артериальной гипертензией при депрессивных состояниях

Показатель	Нет депрессии (n = 20)	Депрессия есть (n = 14)	χ^2 ; p
ДН без АГ	17 (87,4 %)	5 (33,3 %)	$\chi^2 = 5,60$; $p = 0,018$
ДН с АГ	3 (12,6 %)	9 (66,7 %)	

Сравнение групп показало, что частота развития диабетической нефропатии с АГ у больных с депрессивными состояниями достоверно выше, чем у больных без депрессивных состояний ($\chi^2 = 5,60$; $p = 0,018$).

Таким образом, результаты данной работы подтверждают предыдущие исследования, свидетельствующие о том, что распространенность депрессивных состояний у больных СД 1 типа достоверно выше популяционных показателей [1–4].

По данным ряда авторов, подтверждается взаимосвязь депрессивных состояний и сосудистых осложнений СД. Особенно обращает на себя внимание исследование, проведенное М. de Groot и соавторами в 2001 г. Авторами был проведен анализ результатов исследований, которые проводились в период с 1975 по 1999 гг. и изучали связь депрессии с диабетическими осложнениями: ретинопатией, нефро-

патией, нейропатией. Во всех исследованиях была выявлена связь между депрессивными состояниями и диабетическими осложнениями [8]. Наши данные подтверждают, что частота выявления и ДР, и ДН у больных сахарным диабетом выше при депрессивных состояниях. В исследовании, проведенном А. Roy и соавторами в 2001 г., выявилось, что у больных СД 1 типа с депрессивными состояниями тяжесть депрессии коррелирует с тяжестью ДР [10]. Наше исследование не выявило зависимости между тяжестью ДР и наличием депрессивного состояния, что, возможно, обусловлено малочисленностью выборки, потому требуется расширенное исследование.

Выводы

1. Распространенность депрессивных состояний среди больных сахарным диабетом 1 типа составляет 22,5 % против 8,2 % в группе контроля ($p = 0,006$).

2. У пациентов с сахарным диабетом I типа с депрессивными состояниями частота выявления диабетической ретинопатии выше, чем у пациентов без депрессивных состояний ($\chi^2 = 5,60$; $p = 0,018$). Наличие депрессивного состояния не влияет на степень тяжести диабетической ретинопатии ($\chi^2 = 2,81$; $p = 0,094$). У пациентов с депрессивными состояниями лазерокоагуляция сетчатки была проведена достоверно чаще, чем у лиц без депрессивных состояний ($\chi^2 = 3,90$; $p = 0,048$).

3. У пациентов с сахарным диабетом I типа и депрессивными состояниями частота выявления диабетической нефропатии выше, чем у пациентов без депрессивных состояний ($\chi^2 = 7,69$; $p = 0,006$). Наличие депрессивного состояния влияет на степень тяжести диабетической нефропатии: частота выявления депрессивных состояний у больных с диабетической нефропатией в сочетании с артериальной гипертензией достоверно выше, чем у больных с диабетической нефропатией без артериальной гипертензии ($\chi^2 = 5,60$; $p = 0,018$).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смулевич, А. Б. Депрессии в общей медицинской практике / А. Б. Смулевич. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000. — 256 с.
2. Смулевич, А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смулевич. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 432 с.
3. Сахарный диабет и депрессивные расстройства / М. Б. Андиферов [и др.] // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 27. — С. 1480–1483.
4. Дробижев, М. Ю. Распространенность психических расстройств в общей медицинской сети и потребность в фармакотерапии / М. Ю. Дробижев // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2002. — № 5. — С. 175–180.
5. Старкова, Н. Т. Клиническая эндокринология: руководство / Н. Т. Старкова. — 3-е изд. перераб. и доп. — СПб.: Питер, 2002. — 327 с.
6. Micro-angiopathic and psychological in children and adolescents with type 1 diabetes / G. Vila [et al.] // Press med. — 2002. — № 31. — P. 151–157.
7. Talbot, F. A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? / F. Talbot, A. Nouven // Diabet Care. — 2000. — Vol. 23, № 10. — P. 1556–1562.
8. Association of Depression and Diabetes Complications: A Meta-Analysis / M. de Groot [et al.] // Psychosomatic Medicine. — 2001. — № 63. — P. 619–630.
9. The association of lifetime psychiatric illness and increased retinopathy in patients with type 1 diabetes mellitus / S. T. Cohen [et al.] // Psychosomatics. — 1997. — № 38. — P. 98–108.
10. Roy, A. Depressive symptoms in African-American type 1 diabetics / A. Roy, M. Roy // Depress Anxiety. — 2001. — № 13. — P. 28–31.
11. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

Поступила 20.10.2010

УДК 616. 716. 8 – 002. 3 – 089 – 06: 615. 272. 4. 014. 425

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТА «МЕКСИБЕЛ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

А. А. Кабанова¹, Н. Ю. Богдан¹, Н. Н. Яроцкая²

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

²Витебский государственный медицинский университет

Цель работы — изучить эффективность антиоксиданта «Мексibel» при лечении гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области в эксперименте. Исследование проведено на 26 кроликах породы Шиншилла. Эксперимент включал 3 серии: серия здоровых животных ($n = 10$), контрольная серия с подчелюстным абсцессом ($n = 8$), опытная серия кроликов с подчелюстным абсцессом, в лечении которых был использован препарат «Мексibel» в дозировке 9 мг/кг 2 раза в сутки ($n = 8$). В сыворотке крови определяли перекисное окисление липидов, антиоксидантную активность, содержание диеновых конъюгатов. На основании полученных результатов был сделан вывод об эффективности антиоксиданта «Мексibel» у экспериментальных животных с моделью гнойно-воспалительного процесса в челюстно-лицевой области и целесообразности изучения его действия в составе комплексного лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области одонтогенной этиологии в условиях клиники.

Ключевые слова: антиоксидант, лечение, гнойно-воспалительный процесс, челюстно-лицевая область.

EXPERIMENTAL BASIS FOR THE APPLICATION OF ANTIOXIDANT «MEXIBEL» IN THE COMPLEX TREATMENT OF PYOINFLAMMATORY PROCESSES IN MAXILLOFACIAL AREA

A. A. Kabanova¹, N. Yu. Bogdan¹, N. N. Yarotzkaya²

¹Belarusian State Medical University, Minsk

²Vitebsk State Medical University

The aim of the work was to study in experiment the effectiveness of antioxidant «Mexibel» for treatment for pyoinflammatory processes of maxillofacial area. 26 rabbits of Chinchilla breed were examined. The experiment consisted of three series: series of healthy animals ($n = 10$), control series ($n = 8$) — animals with submaxillary abscess, experi-

mental series of rabbits treated with «Mexibel», dosage 9 mg/kg twice a day (n = 8). Lipid peroxidation, antioxidant activity, contents of dental conjugates were detected and examined in the blood serum. The findings allowed to make a conclusion about the effectiveness of the antioxidant «Mexibel» for the experimental animals with the model of a pyoinflammatory process in maxillofacial area and advisability to study its effects in the complex treatment for the maxillofacial area pyoinflammatory diseases of odontogenic etiology in clinical conditions.

Key words: antioxidant, mexibel, pyoinflammatory process, maxillofacial area.

Введение

Одонтогенные гнойно-воспалительные процессы являются одними из наиболее распространенных форм челюстно-лицевой патологии [10]. Несмотря на значительное внимание, уделяемое данной проблеме, заболеваемость гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области на современном этапе не имеет тенденции к снижению. В течение последнего десятилетия чаще констатировались атипичные, в том числе молниеносные формы развития и течения указанных патологических процессов, увеличилось число осложнений, фактов инвалидности и летальных исходов [6].

Возникновение и развитие острых одонтогенных воспалительных заболеваний в значительной мере определяется функциональной полноценностью антиоксидантной системы организма [9]. В связи с этим применение антиоксидантов как в составе комплексного лечения, так и в качестве средств профилактики данной патологии предположительно должно обладать достаточной эффективностью.

Длительный период времени роль антиоксидантов в повседневной лечебной и профилактической медицинской практике недооценивалась. Это связано, в первую очередь, со сложностью их синтеза и первыми отрицательными результатами практического использования. Однако проведенные фундаментальные научные исследования и их результаты дали возможность изучить тончайшие механизмы изменений клеточных структур, происходящих в организме во время оксидативного стресса [4].

В последнее десятилетия проблеме антиоксидантной терапии ученые всего мира уделяли значительное внимание, этой теме посвящено большое количество исследований [8]. Антиоксиданты приобретают все большую значимость в комплексах лечения пациентов с хирургической патологией, в том числе и челюстно-лицевой области. При этом они используются как самостоятельно, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. Однако в доступной нам отечественной и зарубежной специальной литературе мы не нашли сведений об эффективности применения антиоксидантного средства «Мексидол» («Мексидол») при лечении гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области как в кли-

нике, так и в условиях эксперимента. Препарат «Мексидол» оказывает антиоксидантное, антигипоксантное, мембранопротекторное, ноотропное, анксиолитическое, противосудорожное действие. Повышает устойчивость организма к стрессу, воздействию основных повреждающих факторов и к кислородозависимым патологическим состояниям. Стабилизирует мембранные структуры клеток крови, повышает устойчивость тромбоцитов и лейкоцитов при гемолизе, нивелирует вызванные гипоксией изменения физико-химических свойств клеточных мембран нервной ткани (уменьшает вязкость липидного бислоя, увеличивает текучесть мембраны и повышает соотношение липид-белок), что благоприятно сказывается на ее метаболической и биосинтетической активности. Ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, увеличивает внутриклеточное содержание цАМФ и цГМФ, модулирует активность мембраносвязанных ферментов (Са-независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепиновых, ГАМК, ацетилхолиновых), усиливая их способность связываться с рецепторами и улучшая транспорт нейромедиаторов и синаптическую передачу [2].

Цель работы

Изучение эффективности антиоксиданта «Мексидол» при лечении гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области в условиях эксперимента.

Материал и методы

В эксперимент были включены 26 кроликов обоего пола породы Шиншилла, массой 3000–3500 г. Все животные находились на стандартном рационе питания в виварии Витебского государственного медицинского университета со свободным доступом к пище и воде. Перед началом проведения эксперимента животных выдерживали в выделенном боксе в течение одной недели для адаптации к новым условиям. Перед началом эксперимента все животные взвешивались, тщательно осматривались на наличие видимой патологии и признаков заболеваний. Животные с выявленной патологией выбраковывались и в эксперимент не включались. Все работы с кроликами проводились в соответствии с требованиями к научному эксперименту с использованием животных [3].

Эксперимент включал 3 серии: серия здоровых животных ($n = 10$), контрольная серия с подчелюстным абсцессом ($n = 8$), опытная серия кроликов с подчелюстным абсцессом, в лечении которых был использован препарат «Мексibel» в дозировке 9 мг/кг 2 раза в сутки ($n = 8$). Доза 9 мг/кг 2 раза в сутки эквивалентна максимальной дозировке препарата для человека. «Мексibel» вводили внутримышечно.

В качестве модели гнойно-воспалительного заболевания челюстно-лицевой области использовался подчелюстной абсцесс у кролика, получение которого было отработано на 10 кроликах серии здоровых экспериментальных животных после забора крови для биохимических исследований. У всех животных после получения модели проводили первичную хирургическую обработку (ПХО) гнойного очага под инфильтрационной анестезией 0,25 % раствором новокаина в объеме 1 мл. Ежедневно, до исчезновения признаков местного воспаления проводились перевязки с обработкой раны антисептиками и сменой резиновых дренажей. Животных с подчелюстным абсцессом по завершению срока наблюдения выводили из эксперимента при помощи передозировки нембутала.

Для биохимических исследований у экспериментальных животных проводили забор крови из краевой вены уха. У здоровых кроликов — однократно, у животных контрольной и опытной серий — 5 проб: 1 — в день проведения ПХО гнойного очага; 2 — на вторые сутки после ПХО; 3 — на четвертые сутки лечения, 4 — на седьмые сутки лечения, 5 — на 11 сутки лечения. Кровь центрифугировали при 3000 об./мин в течение 20 минут для разделения на осадочную и надосадочную (сыворотка крови) фракции.

В сыворотке крови животных с помощью биохемилуминометра БХЛ-06 определяли перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантную активность (АОА) методом индуцированной хемилуминесценции в реакции Фентона [1]. Регистрировали максимальную интенсивность свечения (I_{\max} , мВ), пропорциональную уровню ПОЛ, светосумму (S , мВ \times с) свечения, обратно пропорциональную антиоксидантной активности (АОА), и $\text{tg } \alpha_2$ (тангенс угла убывания сигнала после достижения максимальной интенсивности, характеризующий скорость снижения свободнорадикальных процессов). В сыворотке крови также определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК) по методике В. Б. Гаврилова [5].

Полученные результаты обрабатывались с помощью электронных таблиц «Statistica», 6.0 и «Excel». Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков с использова-

нием критерия Шапиро-Уилка. Для признаков с нормальным распределением рассчитывали среднюю арифметическую (M) и стандартное отклонение (σ). При распределении признака, отличного от нормального, вычисляли медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартили (UQ). Оценку статистической значимости различий проводили с учетом распределения признака при помощи критерия Стьюдента (t) и критерия Манна-Уитни (U). Критический уровень значимости определяли как 0,05 [7].

Результаты

В результате проведенного исследования определены нормальные значения в серии здоровых кроликов, выявлены колебания показателей активности ПОЛ, АОА и ДК в сыворотке крови животных контрольной и опытной серий в течение всего периода наблюдения.

В контрольной серии кроликов отмечалось снижение активности АОС сыворотки крови на 2 сутки заболевания, соответственно показатель светосуммы (S) в день ПХО — 13,48 (0,91) мВ \times с, на 2 день — 15,36 (14,1; 15,58) мВ \times с; $T = 3$, $p = 0,03$, $p < 0,05$ (таблица 1). Также выявлено статистически значимое ($p = 0,005$, $p < 0,01$) снижение активности АОС на 7 сутки ($S_4 = 15,1$ (1,39) мВ \times с) относительно дня, в который проводили ПХО, то есть активность АОС оставалась пониженной в течение недели. Данное изменение свидетельствует об истощении ресурсов АОС сыворотки крови кроликов к 7 суткам наблюдения, однако на 11 день статистически значимых отличий светосуммы от показателя 1 пробы не выявлено, что может указывать как на включение компенсаторных механизмов АОС, так и на купирование гнойно-воспалительного процесса.

Активность реакций перекисного окисления в процессе наблюдения за течением заболевания варьировала. Так, на следующий день после проведения ПХО гнойного очага (проба 2) отмечалось повышение данной активности относительно значений пробы 1, соответственно, $I_{\max 1} = 1,33$ (0,12) мВ, $I_{\max 2} = 1,54$ (0,1) мВ, $p = 0,009$, $p < 0,01$. Такое же статистически значимое отличие было выявлено в активности перекисного окисления пробы 1 и пробы 4: $I_{\max 1} = 1,33$ (0,12) мВ, $I_{\max 4} = 1,5$ (0,11) мВ, $p = 0,026$, $p < 0,05$. Активность ПОЛ была выше на 2, 4 и 7 сутки наблюдения относительно данных 11 суток. На 2 сутки показатель $I_{\max 2} = 1,54$ (0,1) мВ ($p = 0,01$, $p < 0,05$), на 4 сутки $I_{\max 3} = 1,42$ (1,39; 1,51) мВ ($T = 2$, $p = 0,04$, $p < 0,05$), на 7 сутки $I_{\max 4} = 1,5$ (0,11) мВ ($p = 0,029$, $p < 0,05$), а на 11 сутки $I_{\max 5} = 1,36$ (0,07) мВ. Данные изменения свидетельствуют о повышенной активности реакций свободно-радикального окисления в день после проведения ПХО вплоть до 11 суток наблюдения.

Таблица 1 — Результаты сравнения показателей ПОЛ и АОА, содержания ДК в сыворотке крови внутри контрольной серии кроликов

Результаты сравнения с использованием t-критерия			
Сравниваемые показатели	Значение p	p<	
S1/S4	0,005	0,01	
I _{max} 1/I _{max} 2	0,009	0,01	
I _{max} 1/I _{max} 4	0,026	0,05	
I _{max} 2/I _{max} 5	0,01	0,05	
I _{max} 4/I _{max} 5	0,029	0,05	
Результаты сравнения с использованием критерия Вилкоксона			
Сравниваемые показатели	Значение T	Значение p	p<
S1/S2	3	0,03	0,05
I _{max} 3/I _{max} 5	2	0,04	0,05

В серии опытных животных, получавших препарат «Мексibel», выявлены статистически значимые изменения показателей сыворотки крови в конце периода наблюдения относительно данных пробы 1 (таблица 2). Так, активность ПОЛ (I_{max}) к 11 суткам снижалась с 1,26 (0,11) мВ до 1,01 (0,17) мВ, p = 0,04, p < 0,05. Активность АОС наоборот возрастала: в первые сутки S1 = 13,60 (0,93) мВ×с, на 11 сутки S5 = 10,99 (1,35) мВ×с, p = 0,02, p < 0,05. Скорость снижения активности процессов СРО к завершению эксперимента повышалась относительно данных пробы 1: tg2 5 = -0,20 (-0,22;-0,2) и tg2 1 = -0,24 (-0,3;-0,22) соответственно, T = 0,00, p = 0,04, p < 0,05.

Скорость элиминации активности процессов СРО была выше в конце эксперимента не только относительно значений пробы 1, но и относительно пробы 2 (tg2 2 = -0,26 (0,04), T = 1,5, p = 0,03, p < 0,05) и пробы 3 (tg2 3 = -0,22 (-0,26;-0,22), T = 0,0, p = 0,02, p < 0,05).

При сравнении кроликов, получавших препарат «Мексibel», и здоровых кроликов выявлен статистически значимый рост активности процессов перекисного окисления у больных кроликов в пробе 1: соответственно I_{max} = 1,06 (0,09) мВ, I_{max}1 = 1,26 (0,11) мВ, p = 0,001, p < 0,01 (таблица 3).

Таблица 2 — Результаты сравнения показателей ПОЛ и АОА, содержания ДК в сыворотке крови внутри опытной серии кроликов

Результаты сравнения с использованием t-критерия			
Сравниваемые показатели	Значение p	p<	
S1/S5	0,02	0,05	
I _{max} 1/I _{max} 5	0,04	0,05	
Результаты сравнения с использованием критерия Вилкоксона			
Сравниваемые показатели	Значение T	Значение p	p<
tg2 1/ tg2 5	0,00	0,04	0,05
tg2 2/ tg2 5	1,5	0,03	0,05
tg2 3/ tg2 5	0,00	0,02	0,05

Таблица 3 — Результаты сравнения показателей ПОЛ и АОА, содержания ДК в сыворотке крови опытной серии кроликов и здоровых кроликов

Результаты сравнения с использованием t-критерия			
Сравниваемые показатели (опыт/здоровые)	Значение p	p<	
S1/S	0,00005	0,001	
I _{max} 1/I _{max}	0,001	0,01	
Результаты сравнения с использованием критерия Манна-Уитни			
Сравниваемые показатели (опыт/здоровые)	Значение U	Значение p	p<
ДК1/ДК	9	0,005	0,001
ДК5/ДК	9	0,01	0,05

Также у здоровых кроликов активность АОС (S=10,7 (0,78) мВ×с) была выше по сравнению с кроликами опытной серии в первый

день (S1 = 13,6 (0,93) мВ×с), p = 0,00005, p < 0,001. А содержание ДК в сыворотке крови больных кроликов опытной серии было выше

относительно здоровых (36, (15,93;80,29) нМ/мл) как в начале (183,3 (113,5) нМ/мл, $U = 9$, $p = 0,005$, $p < 0,01$), так и в конце (181,4 (93,31) нМ/мл, $U = 9$, $p = 0,01$, $p < 0,05$) исследуемого периода заболевания.

Показатели S, I_{max} на 11 сутки наблюдения у кроликов, получающих препарат «Мексibel», не отличались от значений здоровых кроликов.

При сравнении кроликов опытной серии и экспериментальных животных контрольной серии, не получающих препарат «Мексibel», в

пробе 1 статистически значимых отличий не выявлено (таблица 4). Однако уже на вторые сутки применения антиоксиданта в опытной серии активность процессов ПОЛ (I_{max}2) была ниже, чем в контрольной серии: 1,26 (0,12) мВ и 1,54 (0,1) мВ соответственно, $p = 0,0001$, $p < 0,001$. Активность реакций СРО в опытной серии кроликов оставалась более низкой на протяжении всего периода лечения: на 4 сутки $U = 0,00$, $p = 0,001$, $p < 0,01$; на 7 сутки $p = 0,004$, $p < 0,01$; на 11 сутки $p = 0,0004$, $p < 0,001$.

Таблица 4 — Результаты сравнения показателей ПОЛ и АОА, содержания ДК в сыворотке крови опытной и контрольной серий кроликов

Результаты сравнения с использованием t-критерия			
Сравниваемые показатели (опыт/контроль)	Значение p	p<	
I _{max} 2	0,0001	0,001	
tg2 2	0,008	0,01	
ДК 2	0,02	0,05	
S 3	0,003	0,01	
S 4	0,004	0,01	
I _{max} 4	0,004	0,01	
S 5	0,0001	0,001	
I _{max} 5	0,0004	0,001	
Результаты сравнения с использованием критерия Манна-Уитни			
Сравниваемые показатели (опыт/контроль)	Значение U	Значение p	p<
S 2	9	0,01	0,05
I _{max} 3	0,00	0,001	0,01
tg2 3	2,5	0,003	0,01
tg2 5	0,00	0,001	0,01

Активность АОС была выше в опытной серии относительно контроля, начиная со вторых суток: S2 = 12,97 (1,03) мВ×с в опытной серии и S2 = 15,36 (14,1; 15,58) мВ×с в контрольной, $U = 9$, $p = 0,01$, $p < 0,05$. На 4, 7, 11 сутки введения препарата ситуация оставалась аналогичной: 4 сутки $p = 0,003$, $p < 0,01$; 7 сутки $p = 0,004$, $p < 0,01$; 11 сутки $p = 0,0001$, $p < 0,001$.

Скорость снижения активности ПОЛ в серии экспериментальных животных, получающих препарат «Мексibel», была выше на 2 сутки ($p = 0,008$, $p < 0,01$), на 4 сутки ($U = 2,5$, $p = 0,003$, $p < 0,01$) и на 11 сутки лечения ($U = 0,00$, $p = 0,001$, $p < 0,01$) относительно контрольной серии.

Результаты проведенного исследования позволили сделать следующие заключения:

1. При развитии гнойно-воспалительного процесса имеет место повышение активности ПОЛ и снижение АОА на следующий день после проведения ПХО гнойного очага, которые к завершению срока наблюдения нивелируются. Однако статистически значимых отличий показателей АОА и ПОЛ в начале и в конце лечения не выявлено, что свидетельствует о сохранении дисбаланса в системе реакция СРО и активности АОС на протяжении всего периода наблюдения.

2. В серии экспериментальных животных, получающих препарат «Мексibel», выявлено повышение активности АОС, снижение активности ПОЛ в сыворотке крови относительно контрольной серии уже со вторых суток применения препарата. Это свидетельствует об эффективности использования антиоксиданта «Мексibel» при гнойно-воспалительном процессе.

3. В опытной серии кроликов, получающих препарат «Мексibel», в последний день его применения отсутствуют статистически значимые отличия показателей активности ПОЛ и АОА от серии здоровых животных, что указывает на эффективность применения изучаемого лекарственного средства.

Вывод

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод об эффективности антиоксиданта «Мексibel» у экспериментальных животных с моделью гнойно-воспалительного процесса в челюстно-лицевой области и целесообразности изучения его действия в составе комплексного лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области одонтогенной этиологии в условиях клиники.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абрамова, Ж. И. Человек и противокислительные вещества / Ж. И. Абрамова, Г. И. Оксегендлер. — Л.: Наука, 1985. — 230 с.
2. Воронина, Т. А. Отечественный препарат нового поколения мексидол, основные эффекты, механизм действия, применение / Т. А. Воронина. — М.: Изд-во НИИ Фармакологии РАМН, 2003. — 20 с.
3. Денисов, С. Д. Требования к научному эксперименту с использованием животных / С. Д. Денисов, Т. С. Морозкина // Здоровоохранение. — 2001. — № 4. — С. 40–42.
4. Зенков, Н. К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньшикова. — М.: Наука, 2001. — 345 с.
5. Измерение диеновых конъюгатов в плазме под ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропиловых экстрактов / В. Б. Гаврилов и [др.]. // Лаб. дело. — 1988. — № 2. — С. 60–64.
6. Походенько-Чудакова, И. О. Оптимизация подходов к интубации пациентов с разлитыми гнойно-воспалительными процессами в челюстно-лицевой области / И. О. Походенько-Чудакова, Г. В. Янкович, Е. В. Рудая // Сб. статей «Медицина критических состояний. Перспективы, проблемы, решения». Екатеринбург: МЗ Свердловской обл., Уральск. гос. мед. академия, ГУЗ «Детская больница восстановительного лечения», НПРЦ «Бонум», 2006. — С. 111–115.
7. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
8. Терехина, Н. А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система / Н. А. Терехина, Ю. А. Петрович. — Пермь, 2005. — 69 с.
9. Чебан, Н. А. Зависимость тяжести клинического течения острых одонтогенных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области от функционального состояния антиоксидантной системы организма: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Н. А. Чебан. — СПб., 1991. — 24 с.
10. Шаргородский, А. Г. Воспалительные заболевания лица и шеи / А. Г. Шаргородский. — М., 2001. — 271 с.

Поступила 15.10.2010

УДК 616.89-008.441.13-036.88-091.8

ЛЕТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ: ПРОБЛЕМЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И УЧЕТА

Л. Н. Гришенкова¹, С. И. Антипова², А. З. Смоленский³, М. А. Метельская⁴

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

²Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, г. Минск

³Минское городское клиническое патологоанатомическое бюро

⁴Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Представлены результаты ретроспективного исследования 178 случаев алкоголь-ассоциированных заболеваний с летальным исходом, по данным Минского городского клинического патологоанатомического бюро за 2009 г. Изучена структура умерших по полу, возрасту, нозологическим формам. Проанализированы клинические и патологоанатомические диагнозы. Выявлены основные трудности морфологической диагностики и статистического учета алкоголь-ассоциированной патологии, предложены возможные пути их преодоления.

Ключевые слова: алкоголь, хроническая алкогольная интоксикация, летальный исход, диагноз.

FATAL OUTCOMES ASSOCIATED WITH CHRONIC ALCOHOLIC INTOXICATION: TOPICAL ISSUES OF MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS AND MEDICAL STATISTICS

L. N. Grishenkova¹, S. I. Antipova², A. Z. Smolensky³, M. A. Metelskaya⁴

¹Belarusian State Medical University, Minsk

²National Scientific and Research Center of Medical Technology, Minsk

³Minsk Municipal Clinical Pathologic Bureau

⁴Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

The article presents the results of the retrospective study of 178 alcohol-related fatal disease cases based on the clinical records (2009) submitted by the Municipal Clinical Pathologic Bureau (Minsk). All the fatal outcomes have been studied in terms of the patients' age, gender and nosological forms. Both the clinical and pathological diagnoses have been analyzed. The main difficulties of the morphological diagnostics and medical statistics of alcohol-related pathology have been ascertained and possible ways to bridge them over have been suggested.

Key words: alcohol, chronic alcoholic intoxication, fatal outcome, diagnosis.

Введение

Алкоголизм и обусловленная потреблением алкоголя соматическая и инфекционная заболеваемость и летальность являются одной из актуальных проблем современной практической медицины. В начале XXI века эта проблема приобрела масштабный характер по всем важнейшим параметрам: уровню потребления алкоголя, заболеваемости алкоголизмом и алкогольными психо-

зами, травматизму, смертности, преступности, степени подверженности алкоголизации подростковой и женской части населения [1, 2]. Рост в Беларуси уровня потребления алкоголя и ассоциированных заболеваемости и смертности вызывает серьезную озабоченность в связи со значительными моральными и материальными потерями современного общества, снижением качества человеческого потенциала [3, 4].

Для оценки реального вклада алкогольного фактора в социально-демографическую ситуацию и выработки мер по преодолению кризисных последствий нужна своевременная и достоверная информация о масштабах и тенденциях явления. В то же время многие авторы указывают на несоответствие данных официального учета больных с алкоголь-ассоциированной патологией реальной ситуации [2, 5, 6]. Несмотря на высокий уровень связанных с алкоголем проблем, точные данные относительно алкогольных потерь в Беларуси отсутствуют [7].

Цель исследования

Изучение ведущих аспектов морфологической диагностики и учета летальных исходов, связанных с алкоголем.

Материал и методы

Первичным материалом для исследования послужили данные протоколов патологоанатомических вскрытий Минского городского клинического патологоанатомического бюро за 2009 г. Учету подлежали наблюдения с клиническими и (или) патологоанатомическими диагнозами, где основное заболевание при монокаузальном типе диагноза или одно из заболеваний (основное, сочетанное или фоновое) при наличии комбинированного основного заболевания были ассоциированы со злоупотреблением алкоголем. Для обобщения данных разработан формализованный бланк, позволивший провести детальный статистический учет и сравнение структурных элементов клинического и патологоанатомического диагнозов. Полученные сведения обрабатывались стандартным пакетом статистических программ «Excel», 2010.

Результаты и обсуждение

В отделении общей патологии городского клинического патологоанатомического бюро в 2009 г. проведены 2794 аутопсии взрослых лиц. В их числе — 178 случаев летальных исходов, которые наступили от ассоциированных с алкоголем причин.

Согласно концепции, доминирующей в отечественной патологоанатомической практике, длительное неумеренное употребление спиртных напитков в количествах, превышающих возможности дегидрогеназных систем индивидуума окислить поступающий этанол и его метаболиты, приводит к развитию либо хронической алкогольной интоксикации (злоупотреблению алкоголем без зависимости), либо хронического алкоголизма с клинической картиной физической и психической алкогольной зависимости, алкогольными психозами. При хронической алкогольной интоксикации или употреблении алкоголя с вредными последствиями нередко развивается алкогольная болезнь, при которой ведущими являются необратимые повреждения внутренних

органов с морфологической картиной алкогольной кардиомиопатии, алкогольного цирроза печени, острого или хронического алкогольного панкреатита [5, 8–10]. Общие механизмы изменений в органах развиваются по принципу порочного круга и потенцируют друг друга под влиянием алкоголя, на определенном этапе они теряют зависимость от этанола и становятся необратимыми [11]. В настоящее время вопрос о том, являются ли злоупотребление алкоголем и алкогольная зависимость фазами общего процесса или отдельными феноменами, остается открытым [5, 8].

В общем числе изученных патологоанатомических вскрытий доля случаев смерти от алкогольной болезни и хронического алкоголизма невелика, суммарно она составила 6,37 %. Следует отметить, что в 42 наблюдениях диагноз алкоголь-ассоциированных заболеваний был поставлен только при патологоанатомическом исследовании. В ряде случаев при этом использовались анамнестические и катamnестические сведения. Кроме того, выявлено 43 случая (1,54 % от всех аутопсий), когда клинический диагноз содержал указания на связанную с алкоголем патологию, но при патологоанатомическом исследовании данный факт не получил подтверждения.

Углубленно проанализирован состав умерших по полу и возрасту. Выявлено, что преимущественно это были мужчины — 142 (79,8 %) человека. Лица мужского пола преобладали в каждой возрастной группе наблюдения, за исключением группы 21–30 лет, где зарегистрировано по 4 летальных исхода, ассоциированных с алкоголем, как среди мужчин, так и среди женщин. Выявленная закономерность говорит о тенденции роста алкоголь-ассоциированной патологии в более молодых возрастных группах и среди женщин.

Возрастной диапазон умерших был достаточно широк, он колебался в пределах от 23 до 75 лет, в том числе у мужчин — от 23 до 75, у женщин — от 25 до 64 лет (рисунок 1). В среднем возраст умерших мужчин составил 51,1 года, женщин — 46,8 года.

Наибольшее число случаев наблюдалось в возрастных группах 51–60 лет — 58 (32,6 %) наблюдений и 41–50 лет — 50 (28,1 %) наблюдений. Таким образом, более половины всех зарегистрированных случаев смерти отмечается в возрасте 40–60 лет (60,7 %). При этом закономерность выделения группы риска в возрасте 51–60 лет характерна для мужчин, 41–50 лет — для женщин. Полученные данные согласуются с результатами исследований других авторов в том, что у женщин алкоголь-индуцированные поражения внутренних органов формируются быстрее, носят более тяжелый и быстро прогрессирующий характер, хотя алкогольная болезнь значительно чаще развивается у мужчин [2, 12].

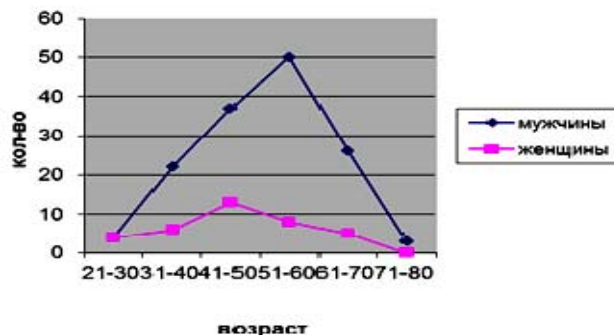


Рисунок 1 — Состав умерших от заболеваний, ассоциированных с алкоголем, по полу и возрасту

В большинстве наблюдений, когда клинический диагноз алкогольной болезни не подтверждался, он содержал указания на печеночную форму алкогольной болезни с развитием цирроза печени алиментарно-токсического генеза. При исследовании названных случаев патологоанатомы, как правило, приходили к заключению об имевшемся у умершего циррозе печени (статистический код K74.6 по МКБ-X) без указания на алкогольную этиологию (в противном случае код должен был быть K70.3), нередко даже при наличии морфологических маркеров алкогольного поражения печени. Возможно, это объясняется тем, что морфологические изменения при алкогольном поражении печени не являются строго специфичными. Несмотря на то, что уровень вклада цирроза в ассоциированную с алкоголем смертность варьирует в исследованиях разных авторов, считается общепризнанным, что не менее 50 % всех смертей от цирроза печени обусловлены злоупотреблением алкоголем [13]. Полученные нами результаты свидетельствуют о гиподиагностике алкогольного цирроза печени. Вероятно, не менее 20 наблюдений летальных исходов с данной нозологической формой ежегодно не включаются в адекватную статистическую обработку.

Одновременно проведенный анализ позволил выявить, что в ряде случаев имело место неточное оформление клинического диагноза. Например, диагноз хронического алкоголизма с энцефалопатией Гайе-Вернике относился к рубрике сопутствующего заболевания при бикаузальном основном заболевании — ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких.

Алкогольная болезнь среди патологоанатомических диагнозов отмечена в 119 (66,85 %) наблюдениях. При этом основными и наиболее яркими органами проявлениями, отражающими хроническую алкогольную интоксикацию, являлись изменения со стороны печени, сердца и поджелудочной железы.

Анализ структуры форм алкогольной болезни показал, что чаще других встречается ее печеночная форма (рисунок 2). Она зарегистрирована в 86 (72,3 %) наблюдениях и была представлена жировым гепатозом, алкогольным гепатитом и алкогольным циррозом печени. По современным представлениям, данные нозологические формы являются последовательно развивающимися стадиями алкогольного поражения этого органа [8, 10].

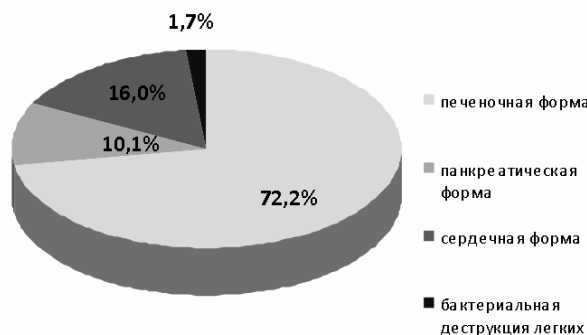


Рисунок 2 — Структура алкогольной болезни по результатам аутопсий в Минске за 2009 г.

При изучении состава названных нозологических форм выявлено значительное преобладание цирроза печени, который отмечался у 53 умер-

ших, что составило 64 % случаев из всех зарегистрированных наблюдений с печеночной формой алкогольной болезни (рисунок 3).

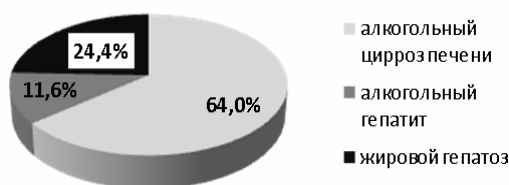


Рисунок 3 — Структура печеночной формы алкогольной болезни в Минске за 2009 г.

Реже встречался жировой гепатоз — 21 (24,4 %) наблюдение. В 10 (11,6 %) случаях зарегистрирован алкогольный гепатит. При изучении поражений печени среди всех алкоголь-ассоциированных летальных исходов алкогольный цирроз печени зарегистрирован у 74 умерших, жировой гепатоз — у 60, алкогольный гепатит — у 35, только у 9 (5,06 %) умерших не отмечалось морфологических признаков печеночной патологии. Наличие морфологически значимого поражения печени у 94,95 % умерших не вполне согласуется с опубликованными данными других исследователей, которые указывают на поражение печени не более чем у 80 % больных алкоголизмом [14].

Самой частой непосредственной причиной смерти лиц, страдавших алкогольным циррозом печени, была прогрессирующая печеночная недостаточность с развитием печеночной комы. Она зарегистрирована в 27 случаях — у 14 мужчин и 13 женщин, средний возраст у лиц обоих полов был практически равным и составил у мужчин 51,93 года, женщин — 51,69 лет. В 25 случаях смерть лиц, страдавших алкогольным циррозом печени, наступила от кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода при синдроме портальной гипертензии. Летальные исходы наступали в более молодом возрасте: средний возраст мужчин был 43,21 года, женщин — 40,4 года. В трех наблюдениях смерть последовала от гепато-ренального синдрома.

В случаях сердечной формы алкогольной болезни непосредственной причиной смерти становилась острая или хроническая сердечная недостаточность. Среди умерших было 17 мужчин и 2 женщины. Средний возраст мужчин — 55,33 года, женщины умерли в возрасте 57 и 58 лет. Среди всех умерших алкогольная кардиомиопатия различной степени выраженности встречалась достаточно часто — в 113 (63,48 %) случаях. Следует отметить, что данная нозологическая форма является единственным ассоциированным с алкоголем заболеванием, при котором средний возраст женщин превысил таковой у мужчин.

Среди умерших от осложнений панкреатической формы алкогольной болезни было 10 мужчин (средний возраст 48,5 лет) и 2 женщины —

41 и 47 лет. Среди всех умерших поражения поджелудочной железы также встречалось достаточно часто, хронический индуративный панкреатит зарегистрирован в 134 (75,28 %) случаях.

Бактериальная деструкция легких, как основная причина летального исхода, встретилась только в 2 (1,12 %) наблюдениях.

Алкогольная болезнь как фоновое заболевание была диагностирована в 41 (23,03 %) ассоциированном с алкоголем летальном исходе. В 20 наблюдениях это отмечалось, когда в качестве основного заболевания была обозначена одна из нозологических форм алкогольных органических поражений, в 21 наблюдении — при таких основных заболеваниях в структуре патологоанатомического диагноза, как крупозная пневмония, острое нарушение мозгового кровообращения, инфекционный эндокардит, гнойный апостематозный пиелонефрит, вторичный гнойный менингит из неустановленного источника, хроническая язва двенадцатиперстной кишки с кровотечением, сливная казеозная пневмония, фиброзно-кавернозный туберкулез легких. В перечисленных случаях алкогольная болезнь была патогенетически связана с основным заболеванием и, возможно, детерминировала его неблагоприятное течение, сыграв определенную роль в танатогенезе.

Патологоанатомический диагноз хронического алкоголизма был установлен в 59 (33,15 %) наблюдениях. Среди них зарегистрировано 50 мужчин и 9 женщин. Средний возраст мужчин — 51,74 года, женщин — 48,78 года. В 10 случаях отмечена энцефалопатия Гайе-Вернике, в 8 случаях — алкогольный делирий. Непосредственной причиной смерти в указанных наблюдениях явился отек и дислокация головного мозга. Мы не встретили в нашем материале указаний на другие виды алкогольных психозов. В преобладающем большинстве случаев хронический алкоголизм с наличием хронической алкогольной энцефалопатии характеризовался полиорганными проявлениями, причем в ряде случаев представлялось затруднительным выделить наиболее пораженный алкоголем орган. Не всегда прослеживались анамнестические сведения и клинические данные, необходимые для постановки патологоанатомического диагноза «хронический алкоголизм».

Следует признать и возможный субъективизм патологоанатомов при постановке диагноза, так как в случаях летальных исходов врач синтезирует все имевшиеся у больного патологические изменения в клинико-анатомическом аспекте в соответствии со своей системой логических представлений и клинического мышления. Определенную помощь в ряде случаев могут оказать данные клинического и лабораторно-инструментального исследований. Однако ключевое значение при этом имеет объективность и всесторонность макро- и микроскопического исследования, при проведении и обобщении результатов которого патологоанатом неизбежно встречается с рядом проблем.

В их числе — вопрос о влиянии этанола на пато- и танатогенез заболеваний, хотя общеизвестно, что алкогольный фон утяжеляет течение и снижает эффективность медикаментозной терапии большей части соматической и инфекционной патологии. Клиническая практика свидетельствует о том, что при хронической алкогольной интоксикации увеличивается частота и выраженность обострений большинства хронических заболеваний [5]. Доказанным является факт, что при наличии висцеральной патологии в случае алкогольной болезни нередко развивается вторичный иммунодефицит, на фоне которого возникают вирусно-бактериальные инфекции, также часто ведущие к летальному исходу [15].

Для получения достоверной медико-статистической информации весьма важным в практической деятельности является четкое выполнение требований к оформлению документации, единообразию в кодировании болезней, травм и причин смерти. В связи с этим первостепенными являются максимальная объективизация диагностического процесса и унификация в регистрации всех медицинских данных с использованием согласованного информационного языка. Основным документом государственного учета для анализа смертности населения является врачебное свидетельство о смерти, и его заполнение должно проводиться в соответствии с принципами и терминологией МКБ-10 и учетом признанных национальных классификаций [9]. К сожалению, в существующей патологоанатомической практике одни и те же патологические процессы не всегда обозначаются едиными терминами и, соответственно, статистически индексируются различными кодами, что существенно затрудняет объективную обработку информации, ее динамическую оценку и сопоставление с данными, полученными в разных странах или регионах.

Не всегда способствует стандартизации принципов оформления клинических и патологоанатомических диагнозов и наличие различных медицинских школ и традиций, что требует проведения определенной работы по уни-

фикации подходов к морфологической диагностике алкоголь-ассоциированной патологии. Примером может быть формулировка диагноза «алкогольная болезнь» (хроническая алкогольная интоксикация) и ее место в структуре диагноза, которые несколько отличаются у представителей российской и отечественной школ патологоанатомов [9, 10].

Анализируя проблемы диагностики хронической алкогольной интоксикации, нельзя не упомянуть о том, что связь соматических заболеваний с систематическим употреблением алкоголя в клинических условиях часто остается нераспознанной [5]. Это может быть обусловлено как отсутствием должной профессиональной настороженности, так и недооценкой значимости алкогольного анамнеза. Нередко врачи как клинического, так и морфологического профиля избегают указаний в диагнозе на алкогольную этиологию соматических заболеваний, даже при наличии достаточно четких анамнестических или катамнестических сведений. По-видимому, это объясняется определенными этическими трудностями в связи с выраженной социальной окрашенностью диагноза алкоголь-ассоциированных заболеваний. Этот факт, вероятно, наряду с другими приводит к тенденции занижения вклада алкогольного фактора в уровень общей смертности [2]. Кроме того, нередко не учитываются пациенты с соматическими заболеваниями, имеющими неалкогольный генез, но сочетающимися с алкоголизмом [6].

Морфологическая гиподиагностика хронического алкоголизма зачастую объясняется и отсутствием у морфологов достоверной информации от наркологов и психиатров о наличии и характере алкогольной патологии у определенного контингента лиц. Не организована преемственность в работе наркологической службы, с одной стороны, и морфологической (патологоанатомической и судебно-медицинской), с другой. Лица, при жизни страдавшие алкогольной зависимостью, нередко умирают от острого отравления этиловым спиртом или от соматических последствий злоупотребления алкоголем (без указания на алкогольную этиологию), и случаи смерти от алкоголизма остаются утраченными для статистического учета. В этой связи весьма актуальной становится необходимость создания межведомственного регистра лиц, страдающих алкоголизмом. Это позволит иметь достоверный учет данного контингента больных, что необходимо для детального изучения ситуации в различных регионах, поло-возрастных и социальных группах населения.

К сожалению, неполная морфологическая диагностика алкоголь-ассоциированной патологии обусловлена и некоторыми труднорегулируемыми факторами. Речь идет, прежде всего, о выраженном клиническом полиморфизме

соматических последствий злоупотребления алкоголем и об уже упоминавшейся неспецифичности морфологических изменений при данной патологии. Доказательное значение известных патоморфологических диагностических признаков алкогольного поражения внутренних органов и головного мозга является весьма относительным и при их оценке встречается субъективная интерпретация полученных данных.

Заключение

Таким образом, широкий спектр обозначенных проблем свидетельствует о важности разработки единого методологического подхода к клинико-морфологической диагностике алкоголь-ассоциированной патологии, активизирует поиски четких диагностических критериев заболеваний алкогольного генеза, указывает на необходимость совершенствования классификации этой группы заболеваний с возможным расширением ее границ, а также настоятельно требует проведения большой организационной работы по стандартизации принципов оформления клинических и патологоанатомических диагнозов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Минеев, В. Н. Алкоголизация населения — медико-социальная проблема / В. Н. Минеев // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2005. — № 2. — С. 32–34.
2. Альтшулер, В. Б. Алкоголизм / В. Б. Альтшулер. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 264 с.
3. Алкоголь в Европейском регионе — потребление, вред и политика // Наркология. — 2006. — № 3. — С. 24–30.
4. Разводовский, Ю. Е. Скрининг распространенности алкогольных проблем среди населения / Ю. Е. Разводовский // Вопр. наркологии. — 2008. — № 2. — С. 54–65.
5. Огурцов, П. П. Алкогольная патология в больнице общего профиля / П. П. Огурцов, Н. Ф. Плавунов, В. С. Моисеев // Клиническая медицина. — 2003. — № 11. — С. 66–69.
6. Алкоголизм и алкогольные болезни в многопрофильном соматическом стационаре / Н. П. Ванчакова [и др.] // Человек и алкоголь: материалы 3-го междисциплинар. Рос. конгресса. — СПб., 2009. — С. 6–12.
7. Разводовский, Ю. Е. Комплексный анализ алкогольной ситуации в Беларуси / Ю. Е. Разводовский // Вопр. организации и информатизации здравоохранения. — 2010. — № 2. — С. 10–16.
8. Серов, В. В. Клиническая морфология алкоголизма / В. В. Серов, С. П. Лебедев // Арх. патологии. — 1985. — № 8. — С. 3–13.
9. Автандилов, Г. Г. Оформление диагноза: учеб. пособие / Г. Г. Автандилов, О. В. Зайратьянц, Л. В. Кактурский. — М.: Медицина, 2004. — 304 с.
10. Недзьведь, М. К. Патологическая анатомия алкоголизма: метод. рекомендации / М. К. Недзьведь. — Минск, 2001. — 14 с.
11. Пауков, В. С. Межорганные отношения при алкогольной интоксикации / В. С. Пауков, А. И. Угрюмов, Н. Ю. Беляева // Арх. патологии. — 1991. — № 3. — С. 3–10.
12. Алкогольная болезнь: клинико-морфологическое обоснование / А. С. Мухин [и др.] // Вестн. АМН СССР. — 1985. — № 11. — С. 20–26.
13. Разводовский, Ю. Е. Индикаторы алкогольных проблем в Беларуси / Ю. Е. Разводовский. — Гродно, 2008. — 68 с.
14. Серов, В. В. Клиническая морфология висцерального алкоголизма / В. В. Серов, С. П. Лебедев // Арх. патологии. — 1988. — № 3. — С. 48–53.
15. WHO expert committee on problems related to alcohol consumption. — Geneva: WHO, 2007. — 63p.

Поступила 15.12.2010

УДК 615.28:611.018.5]:616.348-002

ВЛИЯНИЕ СУЛЬФАСАЛАЗИНА НА ГОМЕОСТАЗ СИСТЕМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

В. Ю. Афонин¹, Т. В. Сатырова², Е. И. Михайлова²

¹Научно-производственный центр Института фармакологии и биохимии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск

²Гомельский государственный медицинский университет

С использованием метода проточной цитометрии у 50 пациентов с язвенным колитом изучено влияние сульфасалазина на гомеостаз системы крови в зависимости от активности N-ацетилтрансферазы 2. Установлено, что в системе периферической крови у больных язвенным колитом с быстрым фенотипом N-ацетилирования стандартные дозы сульфасалазина не влияли на уровень патологического апоптоза. При этом апоптоз сопровождался модуляцией ингибиторного влияния сульфасалазина на клеточную пролиферацию посредством торможения G1-фазы клеточного цикла. У медленных ацетилираторов стандартные дозы сульфасалазина инициировали тенденцию к прерыванию патологического апоптоза. Однако снижение выживаемости клеток периферической крови вследствие приема сульфасалазина при низкой активности NAT2 у пациентов с ЯК происходило за счет блокирования S-фазы клеточного цикла и увеличения образования клеток с микроядрами.

Ключевые слова: сульфасалазин, язвенный колит, клеточный цикл, апоптоз, микроядра, быстрый ацетилиратор, медленный ацетилиратор.

INFLUENCE OF SULFASALAZINE ON A HOMEOSTASIS OF SYSTEM OF BLOOD AT PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

V. Y. Afonin¹, T. V. Satyrova², E. I. Mikhailova²

¹Research-and-Production Centre of Institute of Pharmacology and Biochemistry of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk

²Gomel State Medical University

With use of a method flowing cytometry at 50 patients with ulcerative colitis influence of sulfasalazine on a homeostasis of system of blood depending on activity of N-atsetyltransferase 2 (NAT2) is studied. It is established,

that in system of peripheral blood at patients with ulcerative colitis with rapid acetylator phenotype standard doses of sulfasalazine did not influence level pathological apoptosis. Thus apoptosis it was accompanied by modulation of inhibition influences of sulfasalazine on cellular proliferation by means of braking of a G₁-phase of a cellular cycle. At slow acetylator phenotype standard doses of sulfasalazine initiated the tendency to interruption of pathological apoptosis. However decrease in survival rate of cells of peripheral blood owing to reception sulfasalazine at low activity of NAT2 at patients with ulcerative colitis occurred at the expense of blocking a S-phase of a cellular cycle and increase in formation of cells with micronuclei.

Key words: sulfasalazine, ulcerative colitis, cell cycle, apoptosis, micronuclei, acetylator phenotype.

Введение

Сульфасалазин (СФС) по-прежнему является одним из основных базисных лекарственных средств в фармакотерапии язвенного колита (ЯК) [1]. По данным отдельных авторов, по своей эффективности он превосходит препараты чистой 5-аминосалициловой кислоты (месалазин), однако некоторые стороны его механизма действия остаются не изученными [2, 3].

Цель исследования

Изучить влияние сульфасалазина на гомеостаз системы крови у пациентов с язвенным колитом с учетом ацетиляторного фенотипа.

Материал и методы исследования

Влияние сульфасалазина на гомеостаз системы крови изучено у 50 больных язвенным колитом от 18 до 78 лет (Me = 44,50 лет; 95 % ДИ: 36,00–50,00), которые находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении Учреждения «Гомельская областная клиническая больница». Среди пациентов было 26 мужчин (52 %) и 24 женщины (48 %). Быстрый фенотип ацетилирования имел место у 14 больных, медленный — у 36 больных. Группу сравнения составили 30 пациентов с тем же заболеванием в отсутствие любой лекарственной терапии по поводу данной или какой-либо иной патологии. В контрольную группу вошли 40 здоровых добровольцев (ЗД).

Все больные подвергались стандартному обследованию, включающему сбор жалоб, анамнеза, оценку объективного статуса, проведение лабораторных, инструментальных (сигмо- или колоноскопия) и морфологических исследований (оценка биоптатов слизистой оболочки толстой кишки). Для определения активности язвенного колита использовался индекс Шредера (Mayo Clinic UC DAI) [4]. Пациенты получали стандартное лечение сульфасалазином от 4 до 6 г в сутки в соответствии с активностью воспалительного процесса в толстой кишке. Минимальная продолжительность приема сульфасалазина составляла 2 недели.

При исследовании гомеостаза системы крови изучены следующие молекулярно-биологические параметры клеток периферической крови: клеточный цикл, уровень апоптоза и пролиферирующих клеток, количество микроядер в клетках периферической крови. С этой целью использовали метод проточной цитометрии (про-

точный цитофлюориметр Facs Calibur, Becton Dickinson, USA) с окрашиванием ядросодержащих клеток йодистым пропидием (Sigma, USA).

Определение фенотипа N-ацетилирования проводилось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым обнаружением на аппарате «Agilent 1100» с использованием тестового препарата «Изониазид».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica», 6.0. Значения показателей представлены как медиана (Me) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Сопоставление двух независимых выборок по количественному признаку производили с помощью теста Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате исследования установлено, что в периферической крови здоровых добровольцев количество клеток в G₁-фазе или фазе начального роста не имело статистических различий по сравнению с больными язвенным колитом до и после лечения сульфасалазином (Me = 97,49 %, 95 % ДИ: 96,41–98,11, Me = 98,17 %, 95 % ДИ: 94,58–99,79, $p = 0,2020$ и Me = 98,31 %, 95 % ДИ: 95,72–99,39, $p = 0,1884$ соответственно). Обе группы больных язвенным колитом по этому показателю друг от друга не отличались ($p = 0,8192$).

В периферической крови больных язвенным колитом на фоне лечения сульфасалазином происходило по сравнению со здоровыми пациентами накопление клеток, находящихся в S-фазе клеточного цикла (Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,67 и Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,00 соответственно, $p = 0,001$). У больных язвенным колитом до и после применения сульфасалазина отмечалась тенденция к увеличению количества клеток в S-фазе, которая, однако, статистических различий не достигла (Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,00, $p = 0,1187$). Не отличались друг от друга по этому показателю пациенты с язвенным колитом до лечения сульфасалазином и здоровые добровольцы ($p = 0,1065$).

У здоровых добровольцев содержание клеток в G₂-фазе преобладало по сравнению с больными язвенным колитом до лечения сульфасалазином (Me = 2,51 %, 95 % ДИ: 1,90–3,33 и

Me = 0,60 %, 95 % ДИ: 0,00–3,04 соответственно, $p = 0,003$). После употребления сульфасалазина уровень клеток в G₂-фазе (Me = 0,03 %, 95 % ДИ: 0,00–0,57) продолжал снижаться, однако эта тенденция достигла статистической значимости только по отношению к здоровым добровольцам ($p < 0,0001$). По этому показателю обе группы больных язвенным колитом друг от друга не отличались ($p = 0,1797$).

Тенденция к повышению количества пролиферирующих клеток у здоровых добровольцев (Me = 2,51 %, 95 % ДИ: 1,90–3,59) не достигла статистической значимости по отношению к пациентам с язвенным колитом как до лечения сульфасалазином (Me = 1,83 %, 95 % ДИ: 0,21–5,09, $p = 0,1705$), так и после него (Me = 1,54 %, 95 % ДИ: 0,61–3,98, $p = 0,1269$). По этому показателю обе группы больных язвенным колитом также не отличались друг от друга ($p = 0,6187$).

Не установлено статистических различий в уровне микроядер в клетках периферической крови здоровых добровольцев (Me = 0,75 %, 95 % ДИ: 0,53–1,08) по сравнению с больными язвенным колитом до лечения сульфасалазином (Me = 0,45 %, 95 % ДИ: 0,19–0,96, $p = 0,1066$). Однако на фоне его приема выявлено статистически значимое снижение количества микроядер в клетках периферической крови (Me = 0,30 %, 95 % ДИ: 0,20–0,94, $p = 0,0461$). По этому показателю обе группы больных язвенным колитом друг от друга не отличались ($p = 0,6187$).

Апоптоз клеток у пациентов с язвенным колитом на фоне лечения сульфасалазином имел тенденцию к снижению (Me = 8,84 %, 95 % ДИ: 3,14–18,06 % и Me = 5,53 %, 95 % ДИ: 3,41–10,45 %), которая, однако, в данном исследовании статистической значимости не достигла ($p = 0,4591$). В то же время показатель был достоверно выше у больных язвенным колитом до и после лечения по сравнению со здоровыми добровольцами (Me = 2,90 %, 95 % ДИ: 2,42–3,93 %, $p = 0,0015$ и $p = 0,0076$ соответственно).

Таким образом, изучение влияния сульфасалазина на клеточный цикл в нашем исследовании позволило сделать вывод, что лекарственное средство, не влияя на прохождение клетками G₁-фазы клеточного цикла, сопровождающейся синтезом мРНК, белков и других клеточных компонентов, приводило к нарушению их прохождения S-фазы цикла, характеризующейся удвоением центриолей и репликацией ДНК клеточного ядра, что сопровождалось уменьшением количества клеток в G₂-фазе, отражающей их подготовку к последующему митозу. Этот факт подтверждает результаты исследований других авторов, согласно которым сульфасалазин ингибирует пролиферацию Т-клеток и клеток-киллеров путем нарушения син-

теза ДНК за счет нарушения их прохождения S-фазы клеточного цикла [5].

При изучении молекулярно-биологических изменений в клетках периферической крови у пациентов с язвенным колитом с учетом статуса ацетилятора установлено, что содержание клеток, находящихся в G₁-фазе клеточного цикла, у здоровых добровольцев не отличалось от такового у пациентов как с быстрым, так и с медленным фенотипом ацетилирования (Me = 97,49 %, 95 % ДИ: 96,41–98,11, Me = 98,49 %, 95 % ДИ: 47,32–100,00 и Me = 98,16 %, 95 % ДИ: 93,87–100,00, $p = 0,2898$ и $p = 0,3128$ соответственно). После курса лечения сульфасалазином происходило статистически значимое накопление клеток в G₁-фазе в периферической крови быстрых ацетиляторов по сравнению с таковым в группе здоровых добровольцев (Me = 98,89 %, 95 % ДИ: 94,97–99,56, $p = 0,0075$). Этот показатель для медленных ацетиляторов имел тенденцию к снижению по сравнению с аналогичным в группе здоровых добровольцев, которая статистической значимости не достигла (Me = 97,00 %, 95 % ДИ: 92,92–100,00, $p = 0,7828$). По уровню клеток в G₁-фазе больные язвенным колитом с быстрым и медленным фенотипом ацетилятора не отличались друг от друга как до, так и после назначения сульфасалазина ($p = 0,8741$ и $p = 0,5309$ соответственно). Содержание клеток в G₁-фазе клеточного цикла в периферической крови пациентов с язвенным колитом с учетом фенотипа ацетилятора представлено на рисунке 1.

По уровню клеток, находящихся в S-фазе клеточного цикла, медленные ацетиляторы из группы пациентов с язвенным колитом до начала лечения сульфасалазином не отличались от здоровых добровольцев (Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,00 и Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,00, $p = 0,5238$). У пациентов с быстрым фенотипом ацетилирования наблюдалось статистически значимое увеличение числа клеток в S-фазе клеточного цикла по сравнению со здоровыми добровольцами (Me = 0,08 %, 95 % ДИ: 0,00–52,68, $p = 0,0152$). Применение сульфасалазина характеризовалось тенденцией к повышению количества клеток в этой фазе развития у пациентов с язвенным колитом и быстрым фенотипом ацетилирования и увеличением — у пациентов с язвенным колитом и медленным фенотипом ацетилирования по сравнению с таковым в группе здоровых добровольцев (Me = 0,10 %, 95 % ДИ: 0,00–1,21 и Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–4,26, $p = 0,0106$ и $p = 0,0042$ соответственно). По этому показателю больные язвенным колитом с быстрым и медленным фенотипом ацетилятора не отличались друг от друга как до, так и после назначения сульфасалазина ($p = 0,0544$ и $p = 0,9225$ соответственно). Содержание клеток в S₄-фазе клеточного цикла в периферической крови пациентов с язвенным колитом с учетом фенотипа ацетилятора представлено на рисунке 2.

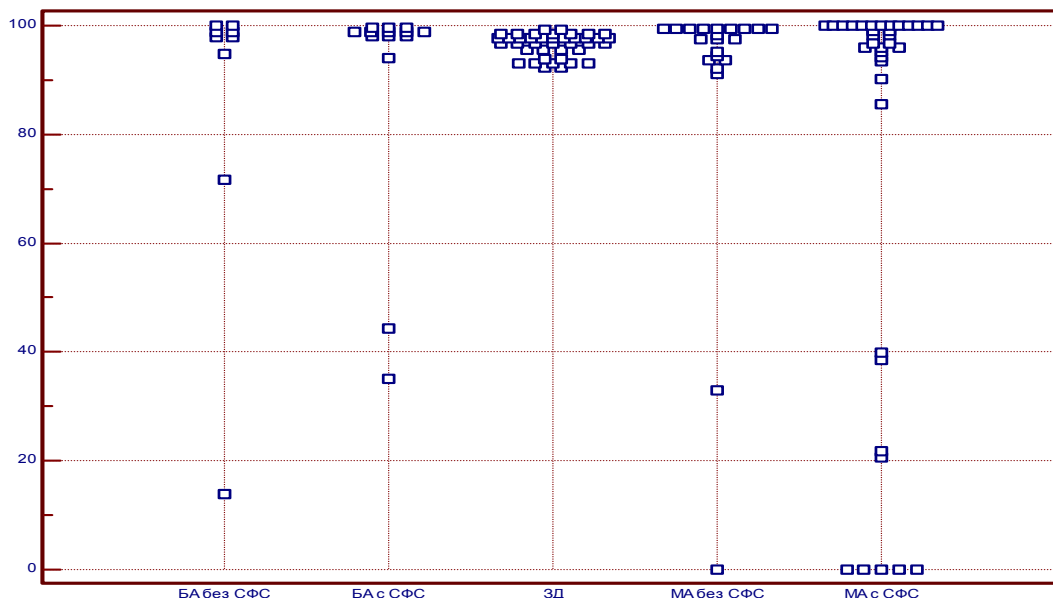


Рисунок 1 — Уровень клеток в G₁-фазе клеточного цикла в периферической крови пациентов с язвенным колитом с учетом фенотипа ацетилятора

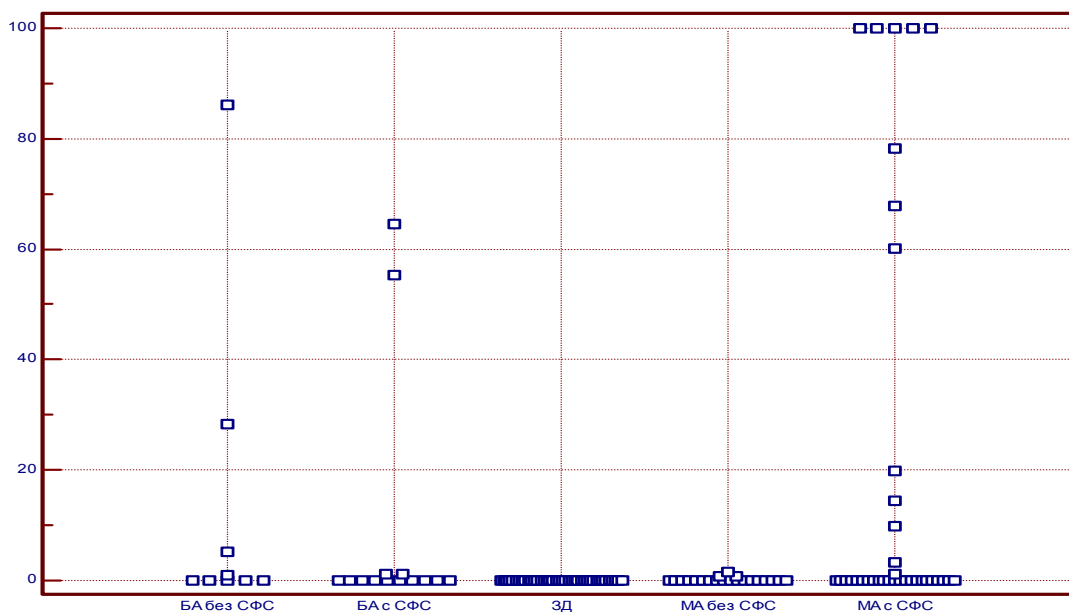


Рисунок 2 — Содержание клеток в S-фазе клеточного цикла в периферической крови пациентов с язвенным колитом с учетом фенотипа ацетилятора

Уровень клеток в G₂-фазе у здоровых добровольцев (Me = 2,51 %, 95 % ДИ: 1,90–3,33) не отличался от данного показателя по сравнению с пациентами с язвенным колитом и медленным ацетиляторным статусом до лечения сульфасалазином (Me = 1,13 %, 95 % ДИ: 0,00–5,62, p = 0,1603) и преобладал по сравнению с пациентами с язвенным колитом и быстрым ацетиляторным статусом до лечения сульфасалазином (Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–1,64, p < 0,0001). После проведенного курса терапии количество клеток в этой фазе цикла в периферической крови медленных ацетиляторов из группы больных язвенным колитом по сравнению с группой здо-

ровых добровольцев снижалось (Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,68, p < 0,0001), а у быстрых ацетиляторов имело тенденцию к повышению при сохранении достоверных статистических различий по сравнению со здоровыми добровольцами (Me = 0,37 %, 95 % ДИ: 0,01–1,31, p < 0,0001). По этому показателю больные язвенным колитом с быстрым и медленным фенотипом ацетилятора не отличались друг от друга как до, так и после назначения сульфасалазина (p = 0,0940 и p = 0,3528 соответственно). Содержание клеток в G₂-фазе клеточного цикла в периферической крови пациентов с язвенным колитом с учетом фенотипа ацетилятора представлено на рисунке 3.

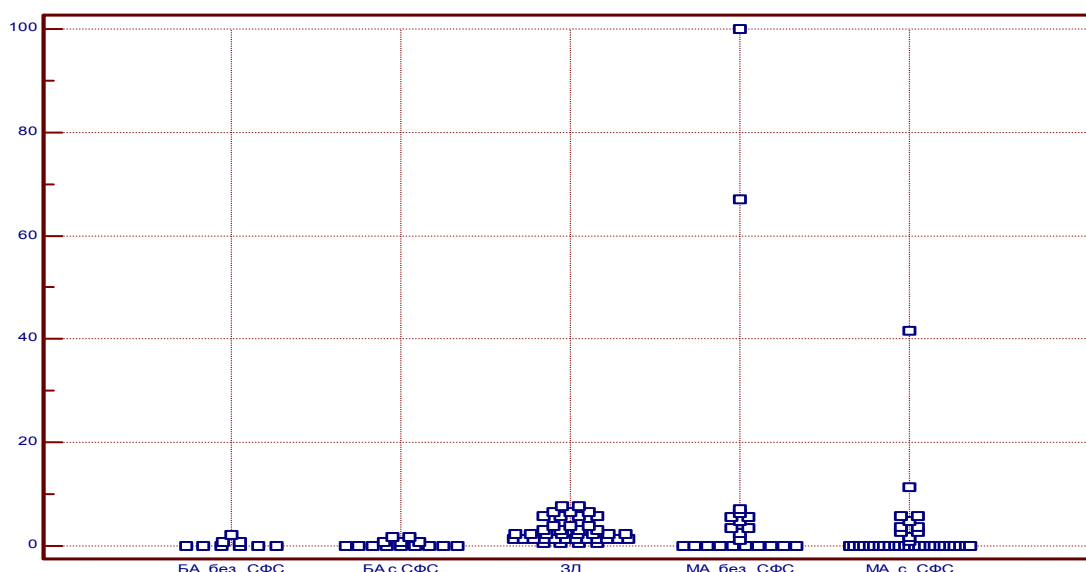


Рисунок 3 — Содержание клеток в G2-фазе клеточного цикла в периферической крови пациентов с язвенным колитом с учетом фенотипа ацетилятора

По уровню пролиферирующих клеток быстрые и медленные ацетиляторы из группы пациентов с язвенным колитом до начала лечения сульфасалазином не отличались от здоровых добровольцев (Me = 1,50 %, 95 % ДИ: 0,00–52,68, Me = 1,84 %, 95 % ДИ: 0,00–5,62 и Me = 2,51 %, 95 % ДИ: 1,90–3,59, $p = 0,2898$ и $p = 0,2581$ соответственно). После проведенного курса терапии у быстрых ацетиляторов из группы больных язвенным колитом появилась тенденция к снижению уровня пролиферирующих клеток, а у медленных ацетиляторов к повышению, которая достигла статистических различий показателя по сравнению с группой здоровых добровольцев только в первом случае (Me = 1,11 %, 95 % ДИ: 0,45–1,82, $p = 0,0016$ и Me = 3,01 %, 95 % ДИ: 0,00–7,07, $p = 0,7669$ соответственно). По этому показателю больные язвенным колитом с быстрым и медленным фенотипом ацетилятора не отличались друг от друга как до, так и после назначения сульфасалазина ($p = 0,8386$ и $p = 0,4240$ соответственно).

По уровню микроядер в клетках периферической крови быстрые и медленные ацетиляторы из группы пациентов с язвенным колитом до начала лечения сульфасалазином не отличались от здоровых добровольцев (Me = 0,43 %, 95 % ДИ: 0,14–0,96, Me = 0,52 %, 95 % ДИ: 0,15–2,29 и Me = 0,75 %, 95 % ДИ: 0,53–1,08, $p = 0,0884$ и $p = 0,4386$ соответственно). После проведенного курса терапии у быстрых ацетиляторов из группы больных язвенным колитом появилась тенденция к увеличению уровня микроядер, а у медленных ацетиляторов — к снижению, которая достигла статистических различий показателей по сравнению с группой здоровых добровольцев только для второго случая (Me = 0,89 %,

95 % ДИ: 0,19–2,67, $p = 0,6421$ и Me = 0,26 %, 95 % ДИ: 0,10–0,68, $p = 0,0052$ соответственно). По этому показателю больные язвенным колитом с быстрым и медленным фенотипом ацетилятора не отличались друг от друга как до, так и после применения сульфасалазина ($p = 0,4894$ и $p = 0,0817$ соответственно).

Уровень апоптоза у быстрых и медленных ацетиляторов до приема лекарственного препарата (Me = 6,33 %, 95 % ДИ: 2,15–12,01 и Me = 15,25 %, 95 % ДИ: 2,37–23,22) был выше, чем у здоровых добровольцев (Me = 2,90 %, 95 % ДИ: 2,42–3,93, $p = 0,0247$ и $p = 0,0063$). На фоне лечения сульфасалазином у медленных ацетиляторов в отличие от быстрых ацетиляторов апоптоз обнаружил тенденцию к снижению, хотя и сохранил в обоих случаях достоверные статистические различия по сравнению со здоровыми добровольцами (Me = 5,42 %, 95 % ДИ: 3,30–11,61, $p = 0,0092$ и Me = 6,19 %, 95 % ДИ: 1,90–33,61 %, $p = 0,0441$ соответственно). По этому показателю больные язвенным колитом с быстрым и медленным фенотипом ацетилятора не отличались друг от друга как до, так и после назначения сульфасалазина ($p = 0,2304$ и $p = 0,5891$ соответственно).

Таким образом, у пациентов с язвенным колитом и быстрым фенотипом ацетилятора стандартные дозы сульфасалазина почти не влияли на уровень изначально повышенного апоптоза. Этот факт, по нашему мнению, в большей степени указывал на то, что в данном случае апоптоз являлся патогенетическим, т. е. определяющим развитие самого язвенного колита, а стандартные дозы сульфасалазина были не способны эффективно прерывать его индукцию. Изначальное повышение, а после на-

значения сульфасалазина тенденция к снижению этого показателя у пациентов с медленным ацетиляторным фенотипом позволили доказать, что в этом случае проявилось патогенетическое действие сульфасалазина на течение язвенного колита, обусловленное достаточными терапевтическими дозами лекарственного средства.

Своеобразной компенсаторной реакцией клеток системы крови в ответ на сохранение уровня апоптоза у пациентов с быстрым фенотипом ацетилирования явилось увеличение их количества в G₁-фазе, характеризующейся синтезом мРНК, белков и других клеточных структур, и тенденцией к повышению количества клеток в G₂-фазе, отражающей их подготовку к митозу. Следствием данного перераспределения клеток по фазам цикла было уменьшение у пациентов с быстрым ацетиляторным статусом уровня пролиферирующих клеток.

Наличие тенденции к повышению количества клеток в S-фазе цикла у больных язвенным колитом и быстрым фенотипом ацетилятора позволило доказать, что их увеличение у пациентов с язвенным колитом и медленным фенотипом свидетельствовало о воздействии на систему крови сульфасалазина и его неацетилированных активных компонентов, способных нарушать синтез ДНК посредством блокирования S-фазы клеточного цикла [5]. Как известно, на данной стадии клеточного цикла происходит удвоение центриолей и репликацией ДНК клеточного ядра, поэтому на данном этапе чаще всего реализуется действие ДНК повреждающих агентов, в том числе и лекарственных средств [6, 7]. Нарушение прохождения клетками крови S-фазы клеточного цикла сопровождалось у медленных ацетиляторов уменьшением их количества в G₂-фазе, что говорило о сокращении числа зрелых, предмитотических клеток. Этот факт перекликается с исследованием M. Wadelius с соавторами, указывающими на преобладание сульфасалазин-индуцированного агранулоцитоза среди пациентов с медленным статусом ацетилирования [6]. В то же время нарушение прохождения клетками S-фазы клеточного цикла вызвало тенденцию к росту уровня пролиферации у медленных ацетиляторов. Однако блокада S-фазы в большей степени демонстрировала генотоксические свойства самого сульфасалазина, которые имели место в основном у пациентов с медленным ацетиляторным фенотипом. Тенденция к снижению апоптоза после приема сульфасалазина у пациентов с язвенным колитом и медленным фенотипом ацетилирования, в свою очередь, предопределила стремление к уменьшению числа клеток в G₁-фазе клеточного цикла. Тенденция к снижению апоптоза на фоне лечения сульфасалазином, что связано с воздействием препарата на патогенетическое звено язвенного колита, сопровождалась уменьшением количества

микроядер в клетках периферической крови пациентов с язвенным колитом и медленным фенотипом ацетилятора. В этом нам не удалось подтвердить результаты некоторых исследований, выполненных *in vitro* и на лабораторных животных, согласно которым высокие концентрации сульфасалазина и свободного сульфопиридина стимулировали индукцию микроядер в клетках системы крови [8, 9].

Заключение

Впервые проведено изучение влияния сульфасалазина на гомеостаз системы крови посредством оценки молекулярно-биологических изменений в клетках периферической крови у пациентов с язвенным колитом, в том числе и в зависимости от активности N-ацетилтрансферазы 2. Установлено, что сульфасалазин у больных язвенным колитом способствовал нарушению прохождения клетками S-фазы клеточного цикла и предрасполагал к уменьшению их количества в G₂-фазе, что свидетельствовало о генетических изменениях, характеризующихся нарушением репликации ДНК и синтеза мРНК клеток периферической крови у больных язвенным колитом, в основном за счет пациентов, характеризующихся медленным типом ацетилирования. Сохранение уровня апоптоза у быстрых ацетиляторов и тенденция к его снижению у медленных ацетиляторов на фоне лечения сульфасалазином указывало на его недостаточный терапевтический эффект и, как следствие, прогрессирование заболевания у пациентов с быстрым фенотипом ацетилятора. Тенденция к снижению апоптоза на фоне приема сульфасалазина сопровождалась снижением уровня микроядер в клетках периферической крови больных язвенным колитом с медленным фенотипом ацетилирования. Своеобразной компенсаторной реакцией клеток системы крови в ответ на сохранение уровня апоптоза у пациентов с быстрым фенотипом ацетилирования явилось увеличение их количества в G₁-фазе, характеризующейся синтезом мРНК, белков и других клеточных структур, тенденцией к повышению количества клеток в G₂-фазе, отражающей их подготовку к митозу. Следствием данного перераспределения клеток по фазам цикла, в конечном итоге, стало уменьшение уровня пролиферирующих клеток периферической крови.

Выводы

1. Уровень апоптоза у быстрых и медленных ацетиляторов до приема сульфасалазина (Me = 6,33 %, 95 % ДИ: 2,15–12,01 и Me = 15,25 %, 95 % ДИ: 2,37–23,22 соответственно) был выше, чем у здоровых добровольцев (Me = 2,90 %, 95 % ДИ: 2,42–3,93, $p = 0,0247$ и $p = 0,0063$ соответственно).

2. Сульфасалазин у пациентов с язвенным колитом по сравнению со здоровыми добровольцами способствовал нарушению прохож-

дения клетками S-фазы (Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,67 и Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,00 соответственно, $p = 0,001$) и предрасполагал к уменьшению их количества в G₂-фазе (Me = 0,03 %, 95 % ДИ: 0,00–0,57 и Me = 2,51 %, 95 % ДИ: 1,90–3,33 соответственно, $p < 0,0001$), что свидетельствовало о генетических изменениях, характеризующихся нарушением репликации ДНК и синтеза мРНК клеток периферической крови.

3. На фоне лечения сульфасалазином у медленных ацетиляторов в отличие от быстрых ацетиляторов уровень апоптоза обнаружил тенденцию к снижению, хотя и сохранил в обоих случаях достоверные статистические различия по сравнению со здоровыми добровольцами (Me = 5,42 %, 95 % ДИ: 3,30–11,61, Me = 6,19 %, 95 % ДИ: 1,90–33,61 % и Me = 2,90 %, 95 % ДИ: 2,42–3,93, $p = 0,0092$ и $p = 0,0441$ соответственно).

4. После проведенного курса терапии у быстрых ацетиляторов из группы больных язвенным колитом появилась тенденция к увеличению уровня микроядер, а у медленных ацетиляторов — к снижению, которая достигла статистических различий показателей по сравнению с группой здоровых добровольцев только для второго случая (Me = 0,89 %, 95 % ДИ: 0,19–2,67, Me = 0,26 %, 95 % ДИ: 0,10–0,68 и Me = 0,75 %, 95 % ДИ: 0,53–1,08, $p = 0,6421$ и $p = 0,0052$ соответственно).

5. В периферической крови пациентов с язвенным колитом и быстрым фенотипом ацетилятора по сравнению со здоровыми добровольцами на фоне лечения сульфасалазином происходило накопление клеток в G₁-фазе клеточного цикла (Me = 98,89 %, 95 % ДИ: 94,97–99,56, Me = 97,49 %, 95 % ДИ: 96,41–98,11, $p = 0,0075$) и уменьшение количества пролиферирующих клеток (Me = 1,11 %, 95 % ДИ: 0,45–1,82 и Me = 2,51 %, 95 % ДИ: 1,90–3,59, $p = 0,0016$).

6. У пациентов с язвенным колитом и медленным фенотипом ацетилирования по сравнению со здоровыми добровольцами использование сульфасалазина приводило к нарушению прохождения клетками S-фазы клеточного цикла (Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–4,26 и Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,00, $p = 0,0042$) и снижению их количества в G₂-фазе (Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,68 и Me = 2,51 %, 95 % ДИ: 1,90–3,59, $p < 0,0001$).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ulcerative Colitis: Diagnosis and Treatment / C. Robert [et al.] // *Am. Fam. Physician.* — 2007. — Vol. 76, № 9. — P. 1323–1330.
2. *Farr, M.* Effects of sulphasalazine on lymphocyte functions / M. Farr, P. A. Bacon // *Inflammopharmacol.* — 1993. — Vol. 2, № 3 — P. 315–321.
3. *Punchard, N. A.* Mechanism of action of 5-aminosalicylic acid / N. A. Punchard, S. M. Greenfield, R. P. H. Thompson // *Mediators of Inflammation.* — 1992. — Vol. 1. — P. 151–165.
4. Основанный на доказательствах Европейский консенсус по диагностике и лечению язвенного колита / Нац. Группа по воспалительным заболеваниям кишечника Респ. Беларусь; редкол.: Ю. Х. Мараховский [и др.]. — Минск, 2008. — 216 с.
5. *Therapeutic immunology* / K. F. Austen [et al.] // Cambridge, Mass.: Blackwell Science. — 2001. — 672 p.
6. Polymorphisms of NAT2 in relation to sulphasalazine-induced agranulocytosis / M. Wadelius [et al.] // *Pharmacogenetics.* — 2000. — Vol. 10, № 1. — P. 35–41.
7. *Dery, C. L.* Agranulocytosis associated with sulfasalazine / C. L. Dery, T. L. Schwinghammer // *Drug. Intell. Clin. Pharm.* — 1988. — Vol. 22, № 2. — P. 139–142.
8. Mechanistic studies on genotoxicity and carcinogenicity of salicylazosulfapyridine an anti-inflammatory medicine / M. J. Iatropoulos [et al.] // *Exp. Toxicol. Pathol.* — 1997. — Vol. 49, № 1/2. — P. 15–28.
9. *Witt, K. L.* Induction of kinetochore positive and negative micronuclei in mouse bone marrow cells by salicylazosulfapyridine and sulfapyridine / K.L. Witt, R. Gudi, J. P. Bishop // *Mutat. Res.* — 1992. — Vol. 283, № 1. — P. 53–57.

Поступила 15.12.2010

УДК 519.9.072:316.6-055.62-053.8:316.624-055.52:613.81

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВЗРОСЛЫМ ДЕТЯМ АЛКОГОЛИКОВ: МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Г. В. Гатальская, О. А. Короткевич

Гомельский государственный университет имени Ф. Скорины

Статья раскрывает актуальность исследования проблемы злоупотребления алкоголем в рамках биопсихосоциального подхода и вопроса негативных последствий взросления молодежи в алкогольной семье, что приводит к формированию синдрома взрослого ребенка алкоголика (ВРА). Авторы делятся информацией о международном обмене опытом в сфере оказания психологической помощи данной категории молодых людей.

Ключевые слова: здоровье, злоупотребление алкоголем, алкогольная семья, синдром взрослого ребёнка алкоголика, созависимость.

PSYCHOLOGICAL ASSISTANCE TO ADULT CHILDREN OF ALCOHOLICS: INTERNATIONAL EXPERIENCE

H. V. Hatal'skaya, O. A. Korotkevich

Gomel State University named after F. Skorina

This article speaks about the urgency of the research into the problem of alcohol abuse within the framework of the biopsychological approach and the question of negative after-effects on the growing-up of youth in an alcoholic family, expressed in the formation of adult children of alcoholics syndrome (ACOAS). The authors share the information about the international exchange of experience in the field of psychological assistance to this group of young people.

Key words: health, alcohol abuse, alcoholic family, adult children of alcoholics syndrome, co-addiction.

Международный симпозиум «Компетентная помощь созависимым — обмен опытом специалистов из Беларуси, Германии и Польши», проходивший летом 2010 г. в Варшаве, был посвящен проблеме, которая является актуальной для многих стран. Симпозиум проводился в рамках проекта «Организация психологической и психотерапевтической помощи созависимым взрослым детям алкоголиков (ВДА)» — одного из проектов программ трансграничного сотрудничества. Данная проблема представляет большой интерес для преподавателей вузов нашей республики в силу того, что, по результатам одного из наших исследований, проводившегося в Гомельской области, 40–50 % студентов относятся к категории взрослых детей алкоголиков. Это является одной из серьезных причин, обуславливающих психологическое неблагополучие молодых людей, чье взросление происходит в ситуации тяжелого дистресса, связанного с пьянством, алкоголизмом родителей.

Здоровье студенческой молодежи рассматривается как общественное достояние, одна из важных предпосылок благополучного развития нации и залог государственной безопасности в будущем. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), здоровье — это состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов [1]. Коджаспирова Г. М. уточняет: здоровье — «это естественное состояние организма, характеризующееся его уравновешенностью с окружающей средой и отсутствием каких-либо болезненных изменений; наличие у человека достаточного количества энергии, энтузиазма и настроения для выполнения или завершения дела» [2]. Следовательно, важнейшим критерием здоровья молодого человека является способность полноценно выполнять общественные, прежде всего, трудовые и производственные функции и обязанности. Наблюдающийся в последнее время рост количества молодых людей, употребляющих алкоголь, вызывает обоснованную тревогу и требует анализа его причин. Наиболее глубокое и полное понимание этого возможно в рамках биопсихосоциального подхода к проблеме, который рассматривает ее как результат сложного взаимодействия биологических, психологических и социальных факторов жизни человека.

Для нашей страны это одна из серьезнейших проблем. В Республике Беларусь 180 тыс. хронических алкоголиков, из них 33 тыс. — женщины. В течение 2009 г. взято на учет 36477 больных с впервые в жизни установленным диагнозом наркологических расстройств (в 2008 г. — 32232), в том числе с алкоголизмом и алкогольным психозом — 34578 человек (в 2008 г. — 30869).

По данным Минздрава Республики Беларусь, объем потребления спиртных напитков на душу населения с 1999 по 2007 гг. увеличился с 6,7 до 11,6 литра абсолютного алкоголя. Фактически население страны потребляет спиртных напитков еще больше, так как статистикой не учитывается потребление самогона и спиртного, ввозимого из-за границы частными лицами. Всемирная организация здравоохранения при этом считает, что показатель потребления выше 5 литров алкоголя на душу населения в год уже является проблемой для государства.

По статистическим данным Союза ассоциации по делам семьи, в Евросоюзе 42 миллиона граждан признаются, что злоупотребляют алкоголем или страдают алкоголизмом. Таким образом, около 84 млн жителей Западной Европы являются алкоголиками или созависимыми людьми, в семьях которых воспитывается более 7,7 млн детей. В Германии 2,6 млн детей до 18 лет воспитываются родителями, злоупотребляющими алкоголем. В Польше численность людей, злоупотребляющих алкоголем без клинических симптомов, составляет 2–3 млн. Детей и молодежи, проживающих в семьях с алкогольной проблемой, насчитывается 1,5–2 млн, а пьющие подростки составляют около 20 % от общего числа молодежи в возрасте 15–18 лет.

Употребление алкоголя, кроме того, что разрушительно для здоровья злоупотребляющих, сокращает продолжительность жизни, приводит к росту асоциальных проявлений и преступности, создает многочисленные проблемы проживающим вместе со злоупотребляющими. Они становятся также заложниками «катастрофического» образа жизни этих членов семьи. Самые тяжелые последствия это имеет для детей, которые по сути дела оказываются лишенными детства, а порой должны сами заботиться о таких неблагополучных родителях. При этом значительную лепту в статистику врожденных патологий у детей вносят именно такие родители. Злоупотребление родителями алкоголем становится частой причиной лишения их родительских прав и пополнения детьми армии социальных сирот, находящихся на попечении государства.

К сожалению, для детей, чьи родители злоупотребляют алкоголем, этот опыт не проходит бесследно. По мнению З. Соболевской (Польша), созависимость является способом реагирования на стрессовые ситуации сосуществования с алкоголиком или иным лицом, имеющим деструктивное влияние, что приводит к прогрессивному участию проживающих с алкоголиками членов семьи, в том числе детей и молодежи в этой болезни и является разрушительным способом их к сложным условиям. Как утверждает М. Кисель (Польша), со-

зависимость формирует такие непродуктивные формы приспособления, как сверхответственность и сверхконтроль, что приводит этих людей к иллюзии управления будущим. В реальности все члены семьи, проживающие с алкоголиком, и, прежде всего, дети лишены чувства безопасности и уверенности в себе, способности самостоятельно принимать и реализовывать какие бы то ни было решения, так как жизнедеятельность всей семьи сосредоточена на проблеме злоупотребления алкоголем. Психологические исследования доказывают, что в результате у них формируются отклонения в личностном развитии, такие как неуверенность в себе, низкий уровень самооценки, отсутствие веры в собственные силы, низкий уровень автономии. Происходят изменения эмоциональной сферы, проявляющиеся в высоком уровне тревожности, раздражительности, склонности к депрессии, появлении необоснованных страхов. У молодых людей не формируется компетентность в установлении межличностных контактов: они недоверчивы, скрытны, ощущают никчемность, ненужность, беспомощность, испытывают чувство одиночества и заброшенности. Взрослые дети алкоголиков испытывают трудности и при выстраивании близких отношений, они зависимы от любви и достаточно часто выбирают себе партнера, также имеющего зависимость, реализуя родительский сценарий. У молодых людей, выросших в семьях, где злоупотребляли алкоголем, проявляются проблемы определения своих потребностей и переживаний, они редко ставят и достигают высоких целей, зачастую имеют сложности при трудоустройстве, а нередко страдают «трудоголизмом».

Третья часть взрослых детей алкоголиков становится зависимыми, как и их родители, причем для мужчин риск алкоголизации в будущем в случае проживания с зависимым родителем в 7–8 раз выше. Другая треть — уже с юности страдает теми или иными психосоматическими заболеваниями, невротическими расстройствами вследствие такого «тяжелого» детства. По оценке немецких и польских исследователей, только одной трети взрослых детей алкоголиков удастся выйти из этой ситуации более или менее сохранными.

Пятидневная программа симпозиума включала выступления ведущих специалистов Польши и Германии в области проблем созависимости, психотерапии и профилактики синдрома взрослого ребенка алкоголика (ВРА). С польским опытом работы в сфере созависимости участников симпозиума познакомили психотерапевт, член Польского общества психотерапии зависимостей, член группы экспертов по делам ВРА в ПАРПА, автор многочисленных книг по данной теме Иоанна Ваверска-Кус, психолог и соорганизатор Малопольской школы терапев-

тов зависимостей Раймунд Яновский, клинический психолог, руководитель Молодежной клиники по профилактике и терапии «Без иллюзий» Дорота Яблонска. Немецкую сторону представляли директор Наркологической клиники в Кельне (Германия), директор Немецкого института по изучению зависимостей и профилактике наркомании, профессор Католического университета земли Северный Рейн-Вестфалия, доктор Майкл Кляйн и основатель организации NACOA Deutschland, представляющей интересы детей, выросших в семьях, страдающих зависимостью от алкоголя, Хеннинг Милке.

Белорусские специалисты поделились опытом своей работы в области психологической помощи созависимым. Заведующая кафедрой социальной и педагогической психологии Гомельского государственного университета им. Ф. Скорины Г. В. Гатальская представила участникам модель психологического консультирования созависимых взрослых детей алкоголиков, которые в настоящее время являются студентами вузов. В докладе ассистента кафедры социальной и педагогической психологии Н. Г. Новак были представлены результаты диссертационного исследования опыта переживания молодыми людьми ситуации алкоголизма родителей и стратегий успешного преодоления ими жизненного кризиса. Б. Б. Павлов — психолог отдела общественного здоровья Гомельского областного центра гигиены и эпидемиологии познакомил участников с моделями психологической помощи созависимым клиентам, обращающимся за помощью к специалистам центра. Выступления белорусских психологов вызвали большой интерес и получили высокую оценку европейских коллег.

Программа симпозиума включала пленарные заседания, мастер-классы, «круглые столы». Большой интерес у белорусской делегации вызвало знакомство с опытом центров, занимающихся профилактикой и психотерапией зависимости и созависимости взрослых детей алкоголиков: Молодежного центра профилактики и терапии «Без иллюзий», Краковского реабилитационного центра зависимостей и его филиала, оказывающего психотерапевтическую помощь взрослым детям алкоголиков, Ассоциации «ОТ — ДО». Психотерапевтические программы центров включают широкий спектр форм и методов работы. Значительное внимание уделяется диагностике, в процессе которой выявляется мотивация пациента, сущность запроса и глубина проблемы. Как правило, курс психотерапии состоит из двух этапов. Сначала пациент проходит индивидуальное консультирование, после чего его включают в групповые программы углубленной работы. Дополнительным предложением центров являются

ся психообразовательные программы, направленные на информирование молодых людей о сути синдрома взрослого ребенка алкоголика, его проявлениях и влиянии на жизнь. Одной из задач является формирование навыков преодоления стрессовых ситуаций, релаксации, умения дифференцировать и адекватно выразить разнообразные чувства и эффективно взаимодействовать с окружающими. Ознакомление с направлениями и программами оказания психотерапевтической помощи и образовательной поддержки взрослым детям алкоголиков стало уникальной возможностью для обмена опытом в этой сфере и совершенствования белорусскими специалистами собственной практической деятельности.

Участие сотрудников кафедры в данном проекте предполагает интересные перспективы: про-

ведение совместных исследований с немецкими и польскими психологами по проблемам взрослых детей алкоголиков, возможность осуществления сравнительного анализа, обмен опытом в процессе выстраивания модели психологической помощи студентам (взрослым детям алкоголиков), написание и издание совместного научно-практического пособия по психологической работе с ВДА на трех языках: немецком, польском и русском.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. World Health Organization. Cancer pain relief. — Geneva: WHO, 1986. — P. 5–26.
2. <http://voicenet.blog.tut.by/2010/08/04/belarus-obgonyact-rossiyu-po-kolichestvu-upotrebleniya-alkogolya-na-dushu-naseleniya>.
3. Коджаспирова, Г. М. Словарь по педагогике / Г. М. Коджаспирова, А. Ю. Коджаспиров. — М.: ИКЦ «МарТ»; Ростов н/Д, 2005. — 448 с.

Поступила 15.11.2010

УДК 611.738.11(048.8)

ПОЯСНИЧНО-ПОДВЗДОШНАЯ СВЯЗКА: АНАТОМИЧЕСКИЙ БАЗИС ДЛЯ ЛУЧЕВОГО ДИАГНОСТА (обзор литературы)

А. М. Юрковский

Гомельский государственный медицинский университет

Сложности с интерпретацией результатов лучевых исследований подвздошно-поясничной связки часто возникают в связи с вариабельностью ее анатомического строения. Учитывая дефицит именно этой, важной для диагностического поиска информации, проведен анализ публикаций, посвященных клинической и лучевой анатомии подвздошно-поясничной связки.

Ключевые слова: подвздошно-поясничная связка, клиническая анатомия, лучевая диагностика.

ILIOLUMBAR LIGAMENT: ANATOMICAL BASIS FOR A RADIOLOGIST (literature review)

A. M. Yurkovsky

Gomel State Medical University

It is often difficult to interpret results of radiodiagnostics studies of iliolumbar ligament due to the variability of its anatomic structure. Taking into consideration the deficiency of this information and its importance for diagnostic purposes, in this article the analysis of the publications dedicated to clinical and radiation anatomy of iliolumbar ligament has been carried out.

Key words: iliolumbar ligament, clinical anatomy, radiodiagnostics.

Введение

Под синдромом боли в нижней части спины (БНС) понимают боль, локализирующуюся ниже края реберной дуги и выше ягодичной складки [1]. Синдром БНС имеет мультифакториальную природу [1, 2, 3] и, по некоторым данным, в 8,9 % случаев может быть обусловлен патологией связок пояснично-крестцовой области, в частности, подвздошно-поясничной связки (ППС) [3, 4]. Конкретно на эту связку как на потенциальный источник болевой импульсации при СБНС указывают J. A. Sims и S. J. Moorman (1996) [5], по мнению которых ППС, являясь струк-

турой, содержащей значительное количество не только механорецепторов, но и ноцицепторов [5, 6, 7], может при повреждении становиться источником болевой импульсации.

Данное предположение выглядит вполне логично, если рассматривать его через призму той сложной биомеханической функции, которую выполняет ППС по обеспечению стабильности пояснично-крестцового отдела позвоночника и крестцово-подвздошных суставов. Ряд экспериментальных исследований позволяет в определенной мере получить представление об этом. Так, D. H. K. Chow с соавт. (1989) определили,

что на ППС приходится 35,2 % нагрузки по обеспечению торсионной стабильности нижнепоясничного отдела позвоночника [8], а I. Yamamoto с соавт. (1990) выявили, что рассечение ППС с двух сторон приводит к увеличению (по сравнению с интактными образцами) сгибания на 23 %, разгибания на 20 %, осевой ротации на 18 % и бокового сгибания на 29 % [9].

Также было установлено, что каждая часть ППС играет свою определенную роль. Так, передняя ППС обеспечивает перпендикулярное по отношению к крестцу положение LV и предотвращает его боковые отклонения [8, 10]. Эта же часть ППС, по мнению A. L. Pool-Goudzwaard с соавт. (2003), в наибольшей мере способствует ограничению подвижности крестцово-подвздошных суставов в сагиттальной плоскости [11]. Задняя часть ППС препятствует переднему соскальзыванию LV позвонка с крестца [9]. Причем о способности ППС выполнять эту функцию можно судить по величине вертикального размера поперечного отростка LV на переднезадней рентгенограмме (отмечена прямая зависимость между этим показателем и толщиной, то есть прочностью ППС) [12]. Связь этих показателей с вероятностью спондилолистеза на уровне позвоночно-двигательного сегмента LV-SI была отмечена, например, в работе T. Aihara с соавт. (2000) [13]. Роль еще одной части ППС, а именно крестцово-подвздошной, как предполагают A. L. Pool-Goudzwaard с соавт. (2001), сводится к сдерживающему эффекту в коронарной плоскости, т. е. обеспечению устойчивости к движению (направленному наружу) краниальной части подвздошной кости относительно крестца [14].

Разумеется, стабилизирующая роль ППС возрастает при прогрессировании дистрофических изменений межпозвоночных дисков на уровне ПДС LIV-LV и LV-SI [5, 14], при спондилолизе [15, 16] и некоторых других структурных нарушениях заднего опорного комплекса.

В силу своих анатомических особенностей и функционального предназначения ППС по разным причинам может оказываться в ситуации динамической нагрузки, превышающей ее функциональные возможности (особенно, если связка изменена дистрофическим процессом) [2, 5]. И, возможно, правы те, кто утверждает, что асинхронность тяги мышц, прикрепляющихся к ППС (квадратной мышцы поясницы, тянущей ППС при сокращении вверх, и верхне-внутренней части подвздошной мышцы, тянущей при сокращении эту же связку вниз), может привести к повреждению ППС [2].

Впрочем, какой бы механизм повреждения ППС ни был, перед лучевым диагнозом всегда ставится одна и та же задача: поиск пато-

морфологического субстрата СБНС. Возникающие при этом трудности с интерпретацией данных чаще всего обусловлены вариабельностью анатомического строения и определенными возрастными изменениями ППС. При этом анализ публикаций, посвященных использованию лучевых методов при СБНС и, в частности, при патологии ППС, обнаруживает дефицит именно этой важной для диагностического поиска информации.

Цель исследования

Анализ и систематизация данных об анатомо-морфологических особенностях ППС.

Материал исследования

Изучены материалы по клинической и лучевой анатомии ППС, опубликованные (за период 1985–2010 гг.) в следующих изданиях: Spine; European Spine Journal; Medical Hypotheses; Acta Orthopaedica Scandinavica; Journal of Bone and Joint Surgery; Clinical Biomechanics; Journal of Anatomy; Journal of Rheumatology; Journal of Orthopaedic Science; Вестник травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова. Кроме того, в работе использовалась информация, содержащаяся в ряде монографий и учебных пособий.

Результаты и обсуждение

Существуют противоречивые точки зрения относительно сроков формирования ППС. С одной стороны, K. Luk с соавт. (1986), опираясь на данные своих морфологических исследований (n-33), делает вывод о том, что ППС является структурой, возникающей в результате метаплазии мышечных волокон квадратной мышцы во вторую декаду жизни под влиянием функционального стимула [10]. С другой стороны, H. K. Uhthoff (1993) на имевшемся у него материале (n-12) убедительно показывает наличие этой связки у плодов при гестационном сроке свыше 11 недель [17].

Динамика последующих (после рождения) изменений ППС зависит от множества факторов, однако в литературных источниках внимание, как правило, уделяется возрастной дегенерации связки. Выявлено, что с пятой декады жизни в ППС образуются очаги миксоидной дегенерации, а в дальнейшем (с шестой декады жизни) связка подвергается жировой дегенерации, особенно заметной у женщин. В целом дегенеративные изменения в 70 % случаев выявляются с шестой декады жизни, хотя и здесь не без исключений: например, K. Luk с соавт. (1986) отмечал отсутствие изменений в этом возрастном периоде в двух случаях из четырнадцати [10]. Встречающаяся иногда оссификация ППС, как правило, является вторичной [18, 19].

ППС обычно, отходит от поперечных отростков LV (на это указывают практически все авторы) и в некоторых случаях от LIV [14, 17, 20]. Например, I. Yamamoto с соавт. (1990) отмечает

подобный вариант прикрепления в 1 случае из 4 ($n = 4$) [9], A. L. Pool-Goudzwaard с соавт. (2001) — в 10 случаях из 17 [14], а H. K. Uthhoff (1993) — в 2 случаях из 12 [17].

Состоит связка из различных частей, вариабельных по количеству и форме. Одни авторы рассматривают ППС как единую структуру, не подразделяющуюся на части [21]. Другие придерживаются мнения, что ППС состоит из двух частей — передней и задней [13, 20, 22, 23, 24, 25]. Например, A. Fujiwara с соавт. (2000) на основании материалов своего исследования ($n=108$) выделяют два варианта ППС: тип «А» ($n=74$), при котором передняя и задняя связки были разделены, и тип «В» ($n=32$), при котором этого разделения отмечено не было [25], и именно такой вариант (т. е. вариант, соответствующий типу «В»), по данным P. Hanson с соавт. (1998), более присущ представителям негроидной расы [22].

Однако существует и иная точка зрения, согласно которой помимо передней и задней связок существуют и другие части ППС. Так, например, P. N. Bogduk (1997) приводит описание ППС, состоящей из пяти частей [26]. A. L. Pool-Goudzwaard с соавт. (2001) и того больше — до семи составных частей ППС [14].

Задняя ППС обычно отходит от верхушки поперечного отростка LV, имеет веретенообразную форму [20, 22, 24, 25]. Поперечное сечение задней ППС, по данным P. Hanson с соавт. (1998), от 1 до 7 мм, а длина — от 1 до 2 см [23]. Перед прикреплением к краниальной части tuberositas iliaca (ниже места прикрепления медиальной части квадратной мышцы поясницы) и на медиальной части подвздошного гребня связка расширяется, принимая форму небольшого конуса [24, 25, 26]. Незначительная ширина энтеза и, как следствие, меньшая устойчивость этого участка к механическим перегрузкам, как предполагается, является причиной высокой инцидентности энтезопатий в области прикрепления к подвздошной кости [24, 25].

Выявлено наличие волокон задней ППС, прикрепляющихся к глубокому вентральному листку тораколумбальной фасции и к фасции квадратной мышцы поясницы [14]. Отмечена и еще одна особенность — задняя связка у мужчин в отличие от женщин значительно короче [22].

Задняя ППС образует угол (приблизительно $45-55^\circ$), открытый латерально и кзади относительно горизонтальной линии, проходящей через поперечные отростки LV [25].

Передняя ППС — широкая и плоская. У представителей белой расы ее длина 1–4 см, а ширина 3–10 мм [23]. Передняя ППС имеет различные варианты прикрепления к поперечному отростку LV и подвздошной кости, но обычно связка отходит от вентрокаудальной

части поперечного отростка LV и иногда от каудальной поверхности тела LV (по данным L. Pool-Goudzwaard с соавт., 2001, в 3 случаях из 34) [14]. Прикрепляется передняя ППС обычно в вентрокраниальной части tuberositas iliaca. Эта часть связки ориентирована (на аксиальных срезах) вдоль горизонтальной линии, проходящей через поперечные отростки LV [25].

Пояснично-крестцовая часть ППС (пояснично-крестцовая связка) отходит от вентролатеральной поверхности тела LV и частью волокон от вентромедиальной поверхности поперечного отростка LV. Данная часть ППС прикрепляется в большинстве случаев к вентролатеральной поверхности основания крестца, вблизи крестцово-подвздошного сустава [14] и в 3 % случаев — к мысу крестца [27]. Волокна этой связки смешиваются с волокнами передней крестцово-подвздошной связки [14]. Толщина этой связки у представителей европеоидной расы — $5,7 \pm 1,2$ мм, у представителей негроидной расы — $7,5 \pm 1,4$ мм. Ширина у представителей европеоидной расы — $9,2 \pm 0,5$ мм, у представителей негроидной расы — $11,7 \pm 1,6$ мм [28].

L. Pool-Goudzwaard с соавт. (2001) помимо вышеперечисленных частей ППС выделяют еще одну — крестцово-подвздошную часть ППС, которая, по их данным, отходит от краниальной поверхности крестца и прикрепляется к вентромедиальной части tuberositas iliaca вместе с передней ППС. Часть волокон этой связки сливается с тонкой межпоперечной связкой на уровне позвоночно-двигательного сегмента LV-SI, часть — с межкостными связками крестцово-подвздошного сустава, при этом ее краниолатеральная часть отделена от межкостных связок жировой тканью. Длина крестцово-подвздошной части ППС у женщин — $31,0 \pm 5,6$ мм, у мужчин — $30,5 \pm 5,6$ мм; ширина у женщин — $12,7 \pm 4,6$ мм, у мужчин — $14,5 \pm 4,1$ мм; толщина у женщин — $1,6 \pm 0,5$ мм, у мужчин — $1,5 \pm 0,4$ мм. Эта часть связки главным образом ориентируется (при коронарном срезе) перпендикулярно к крестцово-подвздошному суставу [14].

Целесообразно отметить наличие определенных различий ППС у молодых субъектов негроидной и европеоидной рас. Так, по данным аутопсий ($n=62$), приведенным в работе P. Hanson с соавт. (1998), ППС у представителей негроидной расы была заметно более длинной и более широкой, чем у представителей европеоидной расы: $61,8 \pm 1,3$ мм и $33,2 \pm 1,5$ мм у мужчин и $61,3 \pm 0,9$ мм и $32,2 \pm 1,2$ мм у женщин соответственно. Кроме того, зона медиального энтеза у представителей негроидной расы была в области ножки дуги (между поперечным отростком и телом LV) в отличие от субъектов европеоидной расы, имевших зону энтеза в области передне-нижне-латеральной части поперечного отростка LV (рисунок 3).

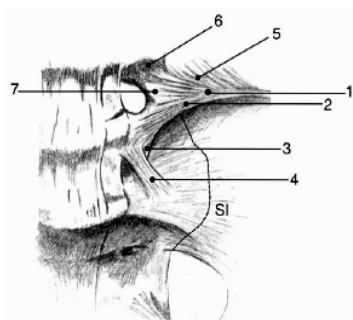


Рисунок 1 — Структурные элементы ППС (по L. Pool-Goudzwaard с соавт., 2001), вид спереди: 1 — задняя ППС; 2 — передняя ППС; 3 — крестцово-подвздошная часть ППС; 4 — пояснично-крестцовая связка; 5 — место слияния задней ППС с тораколумбальной фасцией и фасцией квадратной мышцы; 6 — место прикрепления ППС к поперечному отростку LIV; 7 — место слияния волокон ППС с межпоперечными связками на уровне LIV–LV и SI

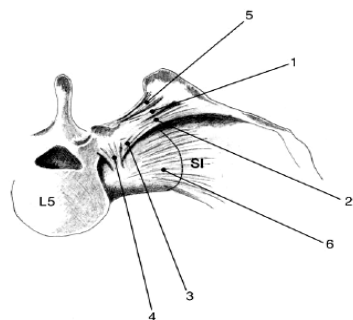


Рисунок 2 — Связки пояснично-крестцовой области (по L. Pool-Goudzwaard с соавт., 2001), вид сверху: 1 — задняя ППС; 2 — передняя ППС; 3 — крестцово-подвздошная часть ППС; 4 — пояснично-крестцовая связка; 5 — задняя крестцово-подвздошная связка; 6 — передняя крестцово-подвздошная связка

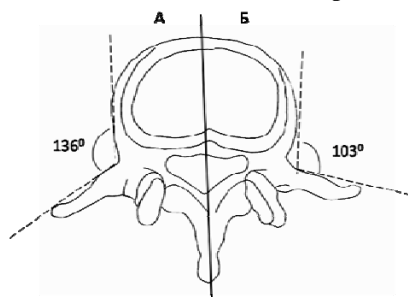


Рисунок 3 — Величины горизонтальных углов поперечного отростка LV: А — у представителей негроидной расы; Б — у представителей европеоидной расы (по Р. Hanson с соавт., 1998)

Были выявлены также различия в величине горизонтального (136° — у негроидной и 103° — у европеоидной расы) и вертикального (34° — у негроидной и 11° — у европеоидной расы) углов поперечного отростка LV (рисун-

ки 4, 5). При этом пространственная ориентация ППС у субъектов негроидной расы была более горизонтальной (между LV и подвздошной костью), чем у представителей европеоидной расы [23].

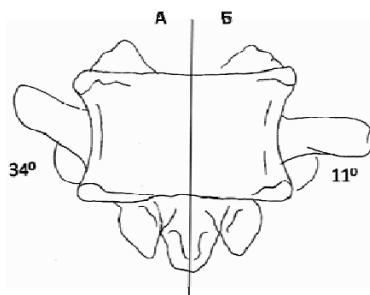


Рисунок 4 — Величины горизонтальных углов поперечного отростка LV: А — у представителей негроидной расы; Б — у представителей европеоидной расы (по Р. Hanson с соавт., 1998)

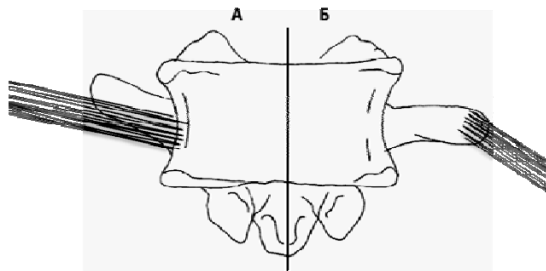


Рисунок 5 — Зоны энтеза ППС:
А — у представителей негроидной расы; Б — у представителей европеоидной расы
 (по Р. Hanson с соавт., 1998)

Определенные различия были выявлены и при изучении пояснично-крестцовой связки, которая у субъектов негроидной расы была более толстой и широкой по сравнению с европеоидной (площадь поперечного сечения у представителей негроидной расы в среднем составляла — $70,7 \pm 22,8 \text{ мм}^2$, у представителей европеоидной расы — $34,5 \pm 11,4 \text{ мм}^2$).

Впрочем, помимо вышеперечисленных анатомических особенностей ППС есть еще одна, требующая отдельного обсуждения: это так называемый люмбосакральный туннель, формируемый нижней частью ППС — пояснично-крестцовой связкой [3, 27, 29, 30]. В ряде публикаций приводятся данные морфологических исследований, позволяющие воспринимать угрозу компримирования спинномозговых нервов (L5) как вполне реальную.

Например, по данным Ch. A. Briggs и S. Chandraraj (1995), в 34 % случаев пояснично-крестцовая связка идет медиально над вентральной ветвью спинномозгового нерва L5. Причем среди этих 34 % в 6 случаях (9 % от общего числа) отмечалось: визуально — уплотнение спинномозгового нерва L5, гистологически — увеличение представительства соединительной ткани в эндоневрии, периневрии и дорсальном ганглии (особенно в периферии) [29].

Эти данные в определенной мере согласуются с данными J. Olsewski с соавт. (1991), выявившими признаки длительного компримирования передних ветвей L5 в 11 случаях из 102 у субъектов пожилого возраста (т. е. у 11 %). При этом авторы отметили наличие периневрального и эндоневрального фиброза, истончение миелиновой оболочки и уменьшение диаметра волокон спинномозгового нерва, подвергшихся компрессии (в 3 из 11 вышеуказанных случаев) [27]. О возможности компримирования спинномозгового нерва L5 в остео-фиброзном туннеле, образованном пояснично-крестцовой связкой, на основании своего исследования (n = 42) делают выводы и Н. Nathan с соавт. (1982).

Правда, следует отметить, что в отличие от вышеперечисленных авторов, описывавших люмбосакральный туннель, Р. Hanson и Н. Sørensen (2000) не нашли признаков его существования

ни у одного из исследованных ими молодых субъектов (n = 28) [28].

Выводы

1. Выбор среза (УЗИ, КТ, МРТ) или укладки (при рентгенологическом исследовании) должен осуществляться с учетом пространственного положения различных частей ППС.

2. При интерпретации данных лучевого исследования необходимо учитывать возрастные, половые и расовые анатомические особенности ППС с обязательным сопоставлением лучевых симптомов и клинических проявлений.

3. Необходимо уделять особое внимание зонам энтезов, а также структурным изменениям элементов позвоночного столба (поянично-крестцового отдела), создающим предпосылки для функциональной перегрузки ППС (например, дистрофические изменения межпозвоночных дисков, изменения дуготростчатых суставов, межсуставного отдела дуг позвонков и т. п.).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Panjabi, M. M. A hypothesis of chronic back pain: ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction / M. M. Panjabi // *Eur Spine J.* — 2006. — Vol. 15. — P. 668–676.
2. Жарков, П. Л. «Поясничные» боли / П. Л. Жарков, А. П. Жарков, С. М. Бубновский. — М.: Юниартпринт, 2001. — 143 с.
3. Миронов, С. П. Поясничные боли у спортсменов и артистов балета: патология пояснично-подвздошной связки / С. П. Миронов, Г. М. Бурмакова, А. И. Крупаткин // *Вестник травматологии и ортопедии.* — 2001. — № 4. — С. 14–21.
4. Eder, M. Schmerzsyndrom der Wirbelsäule Grundlagen, Diagnostik, Therapie / M. Eder, H. Tilscher. — Stuttgart: Hippokrates-Verlag, 1985. — 149 p.
5. Sims, J. A. The role of the iliolumbar ligament in low back pain / J. A. Sims, S. J. Moorman // *Medical Hypotheses.* — 1996. — Vol. 46, № 6. — P. 511–515.
6. Immunohistochemical Demonstration of Nerve Endings in Iliolumbar Ligament / E. Kiter [et al.] // *Spine.* — 2010. — Vol. 35, № 4. — P. 101–104.
7. Yahia, L. H. Neurohistology of lumbar spine ligaments / L. H. Yahia, N. Newman, C. H. Rivard // *Acta Orthop Scand.* — 1988. — Vol. 59, № 5. — P. 508–512.
8. Torsional Stability of the Lumbo-sacral Junction: Significance of the Iliolumbar Ligament / D. H. Chow [et al.] // *Spine.* — 1989. — Vol. 14, № 6. — P. 611–615.
9. The role of the iliolumbar ligament in the lumbo-sacral junction / I. Yamamoto [et al.] // *Spine.* — 1990. — Vol. 15, № 11. — P. 1138–1141.
10. Luk, K. D. K. The iliolumbar ligament: a study of its anatomy, development and clinical significance / K. D. K. Luk, H. C. Ho, J. C. Y. Leong // *J Bone Joint Surg [Br].* — 1986. — Vol. 68-B, № 2. — P. 197–200.
11. The iliolumbar ligament: its influence on stability of the sacroiliac joint / A. Pool-Goudzwaard [et al.] // *Clin Biomech.* — 2003. — Vol. 18, № 2. — P. 99–105.

12. Vertebral slip in lumbar spondylolysis and spondylolisthesis Long-term follow-up of 22 adult patients / K. Ohmori [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* — 1995. — Vol. 77-B, № 5. — P. 771–773.
13. Does the iliolumbar ligament prevent anterior displacement of the fifth lumbar vertebra with defects of the pars? / T. Aihara [et al.] // *J. Bone Joint Surg Br.* — 2000. — Vol. 82, № 6. — P. 846–850.
14. The sacroiliac part of the iliolumbar ligament / A. L. Pool-Goudzwaard [et al.] // *Journal of Anatomy.* — 2001. — Vol. 199, № 4. — P. 457–463.
15. The Biomechanical Functions of the Iliolumbar Ligament in Maintaining Stability of the Lumbosacral Junction / J. Leong [et al.] // *Spine.* — 1987. — Vol. 12, № 7. — P. 669–674.
16. Biomechanical functions of the iliolumbar ligament in L5 spondylolysis / T. Aihara [et al.] // *J. Orthop Sci.* — 2000. — Vol. 5, № 3. — P. 238–242.
17. *Uthoff, H. K.* Prenatal development of the iliolumbar ligament / H. K. Uthoff // *J. Bone Jt Surg.* — 1993. — Vol. 75B. — P. 93–95.
18. Iliolumbar ligament ossification as a radiologic feature of reactive arthritis / G. Lapadula [et al.] // *J. Rheumatol.* — 1991. — Vol. 18. — P. 1760–1762.
19. Iliolumbar ligament ossification in undifferentiated seronegative spondyloarthritis / I. Olivieri [et al.] // *Clinical Rheumatology.* — 1997. — Vol. 16, № 2. — P. 212–214.
20. The Iliolumbar Ligament: Three-Dimensional Volume Imaging and Computer Reformatting by Magnetic Resonance: A Technical Note / J. Hartford [et al.] // *Spine.* — 2000. — Vol. 25, № 9. — P. 1098–1103.
21. Синельников, Р. Д. Атлас анатомии человека: учеб. пособие: в 4 т. / Р. Д. Синельников, Я. Р. Синельников. — 2-е изд., стер. — М.: Медицина, 1996. — Т. 1. — С. 163.
22. Anatomy of the iliolumbar ligament / A. Fujiwara [et al.] // *Clinical orthopaedics and related research.* — 2000. — Vol. 380. — P. 167–172.
23. Differences in the Iliolumbar Ligament and the Transverse Process of the L5 Vertebra in Young White and Black People / P. Hanson [et al.] // *Acta Anatomica.* — 1998. — Vol. 163, № 4. — P. 218–223.
24. *Basadonna, P. T.* Iliolumbar ligament insertions. In vivo anatomic study / P. T. Basadonna, D. Gasparini, V. Rucco // *Spine.* — 1996. — Vol. 15, № 21. — P. 2313–2316.
25. *Rucco, V.* Anatomy of the iliolumbar ligament: a review of its anatomy and a magnetic resonance study / V. Rucco, P. T. Basadonna, D. Gasparini // *Am J Phys Med Rehabil.* — 1996. — Vol. 75, № 6. — P. 451–455.
26. *Bogduk, N.* Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum / N. Bogduk. — Edinburgh.: Churchill Livingstone, 2005. — P. 44–46, 194–196.
27. Evidence from Cadavers Suggestive of Entrapment of Fifth Lumbar Spinal Nerves by Lumbosacral Ligaments / J. Olsewski [et al.] // *Spine.* — 1991. — Vol. 16, № 3. — P. 346–347.
28. *Hanson, P.* The Lumbosacral Ligament An Autopsy Study of Young Black and White People / P. Hanson, H. Sørensen // *Cells Tissues Organs.* — 2000. — Vol. 166. — P. 373–377.
29. *Briggs, Ch. A.* Variations in the lumbosacral ligament and associated changes in the lumbosacral region resulting in compression of the fifth dorsal root ganglion and spinal nerve / Ch. A. Briggs, S. Chandraraj // *Clin Anat.* — 1995. — Vol. 8, № 5. — P. 339–346.
30. *Nathan, H.* The lumbosacral ligament, with special emphasis on the «lumbosacral tunnel» and the entrapment of the 5th lumbar nerve / H. Nathan, M. Weizenbluth, N. Halperin // *Int Orthop.* — 1982. — Vol. 6, № 3. — P. 197–202.

Поступила 24.09.2010

УДК 616.097-071-074

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ У ВЗРОСЛЫХ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА (ЛЕКЦИЯ)

И. А. Новикова

Гомельский государственный медицинский университет

Рассмотрены особенности клинических проявлений первичных иммунодефицитов у взрослых и современные подходы к их выявлению и идентификации. Описаны скрининговые тесты и тесты для углубленного обследования в зависимости от предполагаемого дефекта в иммунной системе.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит у взрослых, лабораторная диагностика.

PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES IN ADULTS: CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSTICS (LECTURE)

I. A. Novikova

Gomel State Medical University

The article describes the characteristics of primary immunodeficiency clinical manifestations in adults and modern approaches for their detection and identification. Screening tests and tests for detailed examination depending on the supposed defect in the immune system are discussed.

Key words: primary immunodeficiency in adults, laboratory diagnostics.

Иммунодефициты возникают в результате выпадения или недостаточности функций одного или нескольких элементов иммунной системы. В случаях, когда заболевание формируется в результате генетических нарушений в развитии и созревании клеток иммунной системы, говорят о первичных иммунодефицитах.

Имеется устоявшееся мнение, что первичные иммунодефициты являются редкими заболеваниями, проявляющимися в раннем детском возрасте тяжелыми жизнеугрожающими инфекциями [1, 2]. Однако в настоящее время становится очевидным, что истинная распростра-

ненность ПИД значительно выше, чем предполагалось; они могут иметь вариабельную клиническую картину часто с умеренными клиническими проявлениями и впервые манифестировать в подростковом возрасте или даже у взрослых лиц [3, 4]. В связи с этим становится очевидной актуальность ранней диагностики ПИД у взрослых, что связано с подбором оптимальной терапии, предупреждением тяжелых органических поражений, планированием тактики ведения таких пациентов, а также необходимостью выявления наследственных нарушений и предоставления информации семье пациента.

Следует отметить, что истинная распространенность ПИД остается неизвестной. Это связано как с качеством выявления и активностью регистрации ПИД в различных странах, так и с разнообразием клинических проявлений заболевания, в связи с чем больной учитывается под другим диагнозом [5, 6]. В Европе учет и классификация первичных иммунодефицитов осуществляется Европейским обществом по первичным иммунодефицитам (European Society for

Immunodeficiencies — ESID), которое производит поддержание и пополнение регистра заболеваний, обмен научной и клинической информацией, оценивает распространенность ПИД в разных странах [6]. Для значительной части ПИД частота составляет 1/25 000–1/100 000, хотя такие варианты врожденных иммунных дефектов, как селективный дефицит IgA у представителей белой расы встречаются с частотой 1/300–1/700 человек (таблица 1).

Таблица 1 — Частота встречаемости и сроки манифестации некоторых ПИД [6, 7, 8]

Заболевание	Частота встречаемости	Возраст диагностики
Нарушения гуморального иммунитета		
— ОВИД	1:10000 – 1:50000	> 2 лет, чаще 20–30 лет
— селективный дефицит IgA	1:300 – 1:700	> 4 лет
— болезнь Брутона	1:50000 – 1:100000	> 6 мес
Т-клеточные и комбинированные дефекты		
— тяжелый комбинированный иммунодефицит	1:100000 – 1:500000	< 6 мес
— синдром Вискотта-Олдрича	?	<6 мес
— атаксия - телеангиэктазия	?	>5 лет
— X-сцепленный гипер-IgM	?	Варьирует
Дефекты фагоцитоза	1:200000	Чаще <5 лет, реже 20–30 лет
— хронический грануломатоз		
Дефекты комплемента	Варьирует	Любой возраст

В настоящее время описано более 120 различных нозологических форм и синдромов, относящихся к первичным иммунодефицитам. В клинической практике их принято разделять на 5 основных групп в зависимости от преимущественного поражения того или иного звена иммунитета:

- 1) недостаточность гуморального иммунитета (50–65 % от всех первичных иммунодефицитов);
- 2) недостаточность клеточного иммунитета (5–10 %);
- 3) комбинированная недостаточность клеточного и гуморального иммунитета (20–25 %);
- 4) недостаточность фагоцитов (10–15 %);
- 5) недостаточность комплемента (не более 2 % всех первичных иммунодефицитов).

По мнению ряда клинических иммунологов, выделение отдельно недостаточности клеточного иммунитета нецелесообразно, так как первичное нарушение клеточного иммунитета, как правило, сопровождается вторичным нарушением синтеза антител [6, 7].

Следует отметить, что частота встречаемости различных дефектов иммунитета в общей структуре первичных иммунодефицитов варьирует, но в целом данные в различных странах Европы отличаются незначительно [2, 6, 7].

Клинические проявления первичных иммунодефицитов

В большинстве случаев ПИД манифестирует повышенной чувствительностью к инфекциям, однако первыми симптомами заболевания могут быть и неинфекционные клинические проявления.

Клинические проявления ПИД у взрослых [9]:

1. Повышенная чувствительность к инфекциям:
 - необъяснимые хронические рецидивирующие инфекции;
 - инфекции, вызываемые низковирулентными возбудителями или редкими возбудителями;
 - чрезвычайно тяжелое течение инфекций.
2. Аутоиммунные или воспалительные заболевания.
3. Иммунодефицит в составе синдрома-комплекса.

Наиболее часто возникающие у больных ПИД инфекции можно разделить на 2 категории. При нарушениях, связанных с нарушением синтеза иммуноглобулинов (гуморальные иммунодефициты), компонентов комплемента и фагоцитарной активности, резко возрастает восприимчивость к бактериальным инфекциям, особенно вызываемым инкапсулированными бактериями. При нарушениях функций Т-клеток (Т-клеточные и комбинированные иммунодефициты) повышается чувствительность к микроорганизмам, широко распространенным во внешней среде и в норме безвредным. У здоровых людей к ним развивается резистентность, а у больных с недостаточностью Т-клеточной функции они способны вызывать генерализованные и даже летальные инфекции. Это так называемые оппортунистические инфекции. Возбудителями могут быть различные микробы — от дрожжей до обычных вирусов. Следует отметить, что для каждого из дефектов определенных

звеньев иммунитета характерен свой спектр микробной флоры, что свидетельствует о необходимости микробиологических исследований не только

для оптимизации антимикробной терапии, но и для сужения поиска при подозрении на первичный иммунодефицит (таблица 3).

Таблица 3 — Спектр микробной флоры при первичных иммунодефицитах

Тип инфекции	Нарушенное звено иммунитета	Локализация
Staphylococcus aureus Enterobacter spp. Klebsiella spp. Serratia marcescens Salmonella spp. Грибки: • Aspergillus spp. • Scedosporium spp. • Trichosporon spp.	Фагоциты	Легкие, ЖКТ, печень, лимфоузлы, кожа, пазухи, головной мозг
Streptococcus pneumoniae Streptococcus pyogenes Haemophilus influenzae Staphylococcus aureus Giardia lamblia Ureaplasma urealyticum	Гуморальный иммунитет (нарушение в системе В-лимфоцитов)	Легкие, кожа, кровь, желудочно-кишечный тракт
Mycobacterium spp. Salmonella spp. Listeria monocytogenes Toxoplasma gondii Pneumocystis jirovecii Грибки Вирусы	Клеточный иммунитет или нарушение в системе Т-лимфоцитов	Легкие, кожа, лимфоузлы, желудочно-кишечный тракт
Candida albicans Pneumocystis jirovecii Aspergillus spp. Вирусы	Комбинированный дефицит клеточного и гуморального иммунитета	Орофарингеальная локализация, кожа, легкие, пазухи, желудочно-кишечный тракт
Neisseria meningitidis Neisseria spp. Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae	Система комплемента	Множественные локализации

Как видно из таблицы 3, тип патогена и локализация инфекции могут значительно варьировать в зависимости от иммунологического дефекта. Тем не менее наиболее часто в качестве «мишеневых» органов выступают верхние и нижние дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт и кожа.

Аутоиммунные проявления при ПИД могут быть ограничены поражением определенных клеток (аутоиммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный тиреоидит) либо иметь системный характер (васкулиты, системная красная волчанка,

ревматоидный артрит). Наиболее часто аутоиммунными заболеваниями манифестируют общий переменный иммунодефицит, селективный дефицит IgA, хронический слизисто-кожный кандидоз и дефекты ранних компонентов классического пути активации комплемента (C1-C4) [9, 10].

Кроме вышеперечисленных клинических проявлений существуют хорошо очерченные клинические синдромы, компонентом которых является ПИД. Примерами могут служить синдром Вискотта-Олдрича, синдром атаксии-телеангиэктазии (Луи-Бар) и др. (таблица 4).

Таблица 4 — ПИД в составе синдрома

Синдромы	Клинические проявления	Дефект в иммунной системе
Синдром Ди-Джорджи	Врожденные пороки сердца Гипопаратиреоз Аномалии лица	Гипоплазия тимуса
С-м Вискотта-Олдрича	Тромбоцитопения Экзема	Дисфункции Т- и В-лимфоцитов
Атаксия-телеангиэктазия	Атаксия Телеангиэктазия	Дисфункции Т- и В-лимфоцитов
Синдром полиэндокринопатии	Дисфункции эндокринных органов	Хронический слизисто-кожный кандидоз

На основе результатов, полученных в разных клиниках, наблюдающих пациентов с первичными иммунодефицитами, сформулированы десять основных клинических и анамнестических признаков, позволяющих заподозрить первичный иммунодефицит у взрослых (так называемых «настораживающих» признаков) [9, 10]:

- два или более свежих эпизодов инфекций уха в течение 1 года;
- два или более свежих эпизодов инфекций приносных пазух в течение 1 года (при отсутствии аллергии);
- один и более случаев пневмонии ежегодно;
- хроническая диарея с потерей веса;
- рецидивирующие вирусные инфекции;
- повторяющаяся потребность во внутривенном введении антибиотиков для купирования инфекции;

- персистирующий кандидозный стоматит или грибковые поражения кожи (или другой локализации);
- тяжелые абсцессы кожи или внутренних органов;
- инфекции, вызванные обычно непатогенными микобактериями;
- первичный иммунодефицит в семейном анамнезе.

Лабораторная диагностика первичных иммунодефицитов

Клиническое и физикальное обследование пациентов позволяет заподозрить дефект определенного звена иммунитета, для подтверждения которого необходимы лабораторные исследования. Рабочей группой Европейского общества по первичным иммунодефицитам разработана и опубликована скрининговая панель для тестирования этих заболеваний (таблица 5).

Таблица 5 — Скрининговые тесты для выявления ПИД [9, 10, 11]

Подозреваемый дефект	Тесты
Гуморальный иммунитет	Иммуноглобулины в сыворотке (А, М, G) Титр поствакцинальных антител и (или) изогемагглютининов
Клеточно-опосредованный иммунитет	Подсчет лейкоцитарной формулы (лимфопения) Т-лимфоциты (CD4, CD8) Кожные тесты замедленной гиперчувствительности
Фагоциты	Общий анализ крови (нейтропения, но может быть нейтрофилез) Тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест)
Комплемент	Общая гемолитическая активность комплемента (CH50)

При подозрении на *дефекты гуморального иммунитета* важнейшим скрининговым тестом является определение основных классов иммуноглобулинов (А, М, G) в сыворотке. Это обусловлено, во-первых, высокой частотой встречаемости дефектов иммуноглобулинов в структуре ПИД (до 70–80 %); во-вторых, их определение дает косвенную информацию относительно отсутствия тяжелых дефектов иммунитета, так как для синтеза иммуноглобулинов необходимо взаимодействие различных типов клеток (по меньшей мере Т-, В-клеток и фагоцитов). В-третьих, это достаточно простой, высокоинформативный и относительно недорогой тест. Однако следует отметить, что определение иммуноглобулинов должно быть проведено высокочувствительными и надежными количественными тестами, в частности, иммунотурбидиметрическим методом (электрофорез, иммуноэлектрофорез не пригодны). Интерпретация результатов проводится с учетом возрастных вариаций в содержании иммуноглобулинов соответствующих классов.

При подозрении на *дефекты клеточно-опосредованного иммунитета* недорогим, но достаточно информативным тестом является исследование мазка периферической крови. Лимфопения часто обнаруживается у больных

с Т-клеточными или комбинированными ПИД, такими как тяжелый комбинированный иммунодефицит и синдром Ди-Джорджи, так как Т-лимфоциты составляют до 70 % от общего количества лимфоцитов в периферической крови. Однако лимфопения далеко не всегда выявляется у пациентов с функциональными дефектами Т-лимфоцитов. Косвенную информацию о функции Т-клеток может давать определение CD3 (общее количество Т-клеток), CD4 (Т-хелперы) и CD8 (Т-цитотоксические) методом проточной цитофлуориметрии с моноклональными антителами.

Удобным скрининговым методом для выявления Т-клеточных и комбинированных ПИД у детей старшего возраста и взрослых лиц является оценка реакций гиперчувствительности замедленного типа в кожных тестах. Она позволяет обнаружить функциональные дефекты Т-клеток по оценке их способности отвечать на чужеродные антигены. Разработана и успешно используется во всем мире стандартизованная панель антигенов (например, Multitest СМI), включающая столбнячный, дифтерийный, стрептококковый антигены, туберкулин, *Proteus mirabilis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans*.

Следует, однако, помнить, что применение данного теста имеет ряд ограничений:

- необходимость предварительной экспозиции с антигеном;
- частое отсутствие реакции ГЗТ у здоровых лиц на фоне острых вирусных инфекций, например, при инфекционном мононуклеозе;
- наличие положительной реакции в кожном тесте на некоторые антигены не гарантирует нормальный Т-клеточный ответ на все антигены. Это касается пациентов, имеющих ограниченные дефекты Т-клеточного ответа на конкретный антиген. Например, при хроническом слизисто-кожном кандидозе отсутствует полноценный Т-клеточный ответ только на Candida, тогда как в отношении других антигенов иммунитет не нарушен.

В целом, с учетом перечисленных ограничений, положительная реакция при проведении кожных проб позволяет исключить тяжелую недостаточность клеточного иммунитета, хотя отрицательная реакция диагностического значения не имеет.

При подозрении на *дефекты фагоцитов* в качестве скрининговых тестов рекомендуется общий анализ крови и НСТ-тест. Подсчет общего количества лейкоцитов и дифференцированный счет мазка крови позволяют выявить такие заболевания, как врожденный агранулоцитоз или циклическую нейтропению, которые характеризуются дефицитом количества фагоцитирующих клеток. Персистирующая нейтрофилия характерна для дефицита молекул адгезии на лейкоцитах; аномальные цитоплазматические гранулы в лейкоцитах характерны для пациентов с синдромом Чедиака-Хигаси. Самое частое нарушение функции фагоцитов — хроническая грануломатозная болезнь может быть идентифицирована в НСТ-тесте.

Генетически детерминированные дефекты комплемента в большинстве случаев могут быть выявлены по оценке общей гемолитической активности комплемента (СН₅₀), поэтому данный тест рекомендуют в качестве скринингового (таблица 5). Показатель СН₅₀ соответствует количеству сыворотки крови, необходимому для лизиса 50 % эритроцитов-мишеней. Этот тест позволяет оценить состоятельность

как классического, так и альтернативного путей активации комплемента, так как учет реакции фактически основан на действии лизирующего мембрану комплекса (лизис эритроцитов-мишеней), который является конечным продуктом обоих путей. Поэтому тяжелые дефекты любого из компонентов (С1-С9) проявятся снижением или полным отсутствием общей гемолитической активности комплемента. Для идентификации дефекта конкретного компонента комплемента рекомендуется их иммунохимическое тестирование (раздельное определение содержания С3, С4 и других компонентов). Эти пробы следует проводить, если показатель СН₅₀ не соответствует норме [12].

При выявлении каких-либо нарушений в скрининговых тестах, а также при отсутствии таковых, но сохраняющейся клинике ПИД рекомендуется углубленное обследование, направление которого зависит от подозреваемого дефекта. Следует отметить, что перед проведением углубленного обследования для установления диагноза ПИД должны быть обязательно исключены другие возможные причины иммунодефицита, прежде всего ВИЧ-инфекция, терапия иммунодепрессантами (цитостатики, кортикостероиды) и лимфоидные неоплазии.

Углубленное обследование для выявления и идентификации ПИД

Алгоритм углубленного обследования *при подозрении на дефекты гуморального иммунитета* включает, кроме определения основных классов иммуноглобулинов, оценку подклассов IgG, специфических антител, количества В-клеток и молекулярно-генетические исследования (таблица 6).

Значение определения субклассов IgG в диагностике ПИД дискуссионно. В настоящее время известно 4 субкласса IgG: IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄. Порядковый номер указывает на количественное содержание в сыворотке: в наибольшем количестве у человека представлен IgG₁, в наименьшем — IgG₄. Подклассы IgG различаются по структуре тяжелых цепей и по функциональным свойствам (таблица 7).

Таблица 6 — Лабораторные тесты углубленной оценки гуморального иммунитета [8, 10, 13]

1. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке (Ig A, M, G)
2. Содержание субклассов IgG (оценивается одновременно со способностью к продукции специфических антител).
3. Определение специфических антител: <ul style="list-style-type: none"> ● к столбнячному анатоксину; ● к дифтерийному анатоксину; ● к пневмококковому полисахаридному антигену; ● изогемагглютинины — IgM к антигенам ABO
4. Антитела к другим вакцинным антигенам: <ul style="list-style-type: none"> ● гепатит В; ● корь.
5. Антитела к респираторным агентам: <ul style="list-style-type: none"> ● респираторно-синтициальный вирус; ● микоплазма; ● вирус гриппа
6. Количество В-клеток в периферической крови (CD19, CD20, CD22)
7. Молекулярно-генетические исследования (аномалии Btk и др.)

Таблица 7 — Субклассы IgG и их свойства

Свойства	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
% от общего кол-ва	60 %	25 %	10 %	5 %
Содержание г/л	2,2–10	0,5–8	0,05–0,9	0,0–0,02
Антитела к белковым антигенам	++	+	++	+
Антитела к полисахаридным антигенам	+	++	+	+

С одной стороны, определение субклассов IgG целесообразно, так как описаны возможные селективные иммунодефициты каждого из субклассов. С другой стороны, лабораторная оценка их количественного содержания в сыворотке сталкивается с рядом нерешенных проблем, основными из которых являются следующие:

- значительная аналитическая вариабельность результатов, полученных в различных лабораториях;
- высокая биологическая вариабельность, особенно у детей и в подростковом возрасте;
- отсутствие референтных норм (с учетом возраста и специфики тестов);
- не дают информацию о функции антител.

В связи с этим вопрос о необходимости количественной оценки уровня субклассов IgG в сыворотке в случае нормального ответа на белковые и полисахаридные антигены остается открытым. Большинство специалистов считают достаточным определение титра специфических антител, так как определение субклассов IgG увеличивает стоимость обследования, но практически ничего не добавляет к диагнозу [7, 13].

Важное значение в диагностике гуморальных ПИД имеет определение специфических антител, тем более, что сниженный уровень иммуноглобулинов (например, IgG) может быть следствием рецидивирующих инфекций. Наиболее удобно определение так называемых поствакцинальных антител — к столбнячному анатоксину, к дифтерийному анатоксину и т. д. Следует отметить значимость раздельного определения антител к полисахаридным и белковым антигенам, потому что у некоторых пациентов ответ может быть нарушен лишь на один из них. Кроме того, такая оценка помогает выявить дефект определенных субклассов IgG. Ответы на белковые антигены обычно недостаточны при дефиците субкласса IgG₁, тогда как иммунный от-

вет на полисахаридные антигены связан с субклассом IgG₂. В качестве белковых антигенов удобно использовать столбнячный и дифтерийный анатоксин, а в качестве полисахаридных антигенов зарубежные исследователи предлагают применение пневмококкового полисахаридного антигена. При отсутствии такой возможности рекомендуется определение антител к групповым эритроцитарным антигенам АВО (титры изогемагглютининов), так как они являются полисахаридами (титр анти-А у здоровых лиц превышает 1:16, анти-В — 1:8).

Учитывая, что наиболее частыми жалобами пациентов с гуморальными иммунодефицитами являются рецидивирующие инфекции респираторного тракта, рекомендуется определять специфические антитела к таким агентам, как вирус гриппы А и В, респираторно-синтициальный вирус, микоплазма, вирусы парагриппа, аденовирус, титр которых часто оказывается сниженным при недостаточности IgG₁ и IgG₃. Следует отметить, что у взрослых лиц именно дефицит этих субклассов встречается наиболее часто, хотя в ряде случаев может протекать бессимптомно.

Проточная цитометрия имеет важное значение для оценки количества В-клеток в периферической крови и экспрессии на их поверхности иммуноглобулинов. Нарушения обычно выявляются у пациентов с тяжелыми клиническими формами ПИД. При снижении количества В-клеток (CD19+) до 2 % и менее больным рекомендуется проведение молекулярно-генетических исследований для выявления Vtk мутаций, аномалий пре-В-клеточного рецепторного комплекса и вторичных внутрицитоплазматических сигнальных путей.

Рекомендуемые тесты для углубленного обследования пациентов с подозрением на клеточно-опосредованные иммунодефициты приведены в таблице 8.

Таблица 8 — Углубленное обследование при подозрении на Т-клеточный и комбинированный иммунодефицит [8, 14, 15]

1. Популяции и субпопуляции Т-лимфоцитов (включая минорные) методом иммунофенотипирования
2. Уровень иммуноглобулинов А, М, G, Е в сыворотке
3. Состояние поствакцинального иммунитета (дифтерия, столбняк, гепатит В)
4. Кожные пробы ГЗТ на антигены
5. Пролиферативный ответ Т-лимфоцитов на митогены (ФГА и др.)
6. Продукция цитокинов Т-лимфоцитами и экспрессия цитокиновых рецепторов
7. NK-клетки: количество (иммунофенотипирование) и функциональная активность
8. Обследование на ВИЧ

Примечание: ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа; ФГА — фитогемагглютинин.

Первичные Т-клеточные дефекты часто проявляются комбинированными Т- и В-клеточными нарушениями в связи с тем, что В-клетки функционально зависимы от Т-клеточной помощи. Поэтому в комплекс обследования, как следует из таблицы 8, обязательно включаются тесты для характеристики гуморального иммунитета. В целом, первичные иммунодефициты, обусловленные дефектом Т-клеток, включая комбинированные Т- и В-клеточные дефициты, протекают значительно тяжелее, чем заболевания, ассоциированные с дефектом антител, и раньше манифестируют (обычно в возрасте до 6 месяцев). Однако описаны случаи первой манифестации комбинированных иммунодефицитов и у взрослых лиц. Тем не менее наиболее частые клеточные дефекты у взрослых — дефекты Т-системы на фоне общего вариабельного иммунодефицита (приблизительно в 40 % случаев). При этом выявляется снижение количества Т-клеток и их субпопуляций (CD4, CD8), угнетение пролиферативного ответа лимфоцитов на митогены и антигены, снижение продукции цитокинов Т-клетками.

Следует отметить, что пролиферативный ответ на неспецифическую стимуляцию митогенами (ФГА, ConA, форболовый эфир/иономицин) имеет ограниченную информативность, хотя может указывать на тяжелые нарушения Т-клеточных функций. При нормальном митогенном ответе более информативной может быть стимуляция антигенами, но данный тест требует наличия панели стандартизованных антигенов (столбнячный анатоксин, стрептококковый антиген, антиген *Candida* и др.). В конечном итоге может потребоваться более детальное обследование (определение баланса Th1/Th2 цитокинов, оценка функциональной активности естественных киллеров и др.).

Углубленное обследование при подозрении на дефект фагоцитирующих клеток обычно включает определение как их количества, так и функции. Наиболее часто рекомендуют следующие параметры:

- подсчет количества нейтрофилов в мазке крови и оценка особенностей их морфологии;
- оценка кислород-продуцирующей способности нейтрофилов (проточная цитометрия с дигидрородамином);
- оценка хемотаксиса нейтрофилов;
- выявление дефектов фагоцитоза;
- экспрессия молекул адгезии (CD11, CD18);
- оценка бактерицидных свойств нейтрофилов (завершенность фагоцитоза).

Дефекты фагоцитов обычно диагностируются в подростковом возрасте, но могут иметь место и у взрослых лиц. Для выявления наиболее частого из этих дефектов — хронического грануломатоза, особенно при обследовании

родственников пациентов, рекомендуется использовать не НСТ-тест, а метод проточной цитометрии с дигидрородамином. Он основан на способности стимулированных нейтрофилов превращать нефлуоресцирующую молекулу дигидрородамина во флуоресцирующую под действием кислородных радикалов. Этот тест является значительно более чувствительным, чем НСТ-тест и позволяет выявить даже очень небольшое количество дефектных нейтрофилов, что часто имеет место у женщин — носителей дефектного гена на фоне отсутствия клинических симптомов [10].

В заключение следует отметить, что диагностика и идентификация первичных иммунодефицитов является сложным и многоступенчатым процессом, в котором участвуют врачи различных специальностей. Задачей врача общего профиля является своевременное выявление пациентов с клиническими признаками ПИД и проведение, по возможности, скрининговых тестов. Углубленное обследование в большинстве случаев является трудоемким и дорогостоящим и проводится в условиях специализированных отделений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 604 с.
2. Иммунодефицитные состояния / В. С. Смирнов [и др.]; под общ. ред. В. С. Смирнова. — СПб.: Фолиант, 2000. — 568 с.
3. Ressa, S. Immunodeficiency diseases presenting in adults — diagnosis and management / S. Ressa // Current Allergy Clinical Immunology. — 2008. — Vol. 21, № 1. — P. 4–7.
4. Howard, M. Lederman The Clinical Presentation of Primary Immunodeficiency Diseases / M. Howard // Clinical Focus on Primary Immune Deficiencies. — 2000. — Vol. 2, № 1. — P. 1–6.
5. Identifying undiagnosed primary immunodeficiency diseases in minority subjects by using computer sorting of diagnosis codes / C. C. Rundles [et al.] // J Allergy Clin Immunol. — 2004. — № 113. — P. 747–755.
6. Primary immunodeficiencies: 2009 update / L. D. Notarangelo [et al.] // J Allergy Clin Immunol. — 2009. — № 124. — P. 1161–1178.
7. Cooper Primary Immunodeficiencies / M. A. Cooper [et al.] // American Family Physician. — 2001. — Vol. 68, № 10. — P. 2001–2008.
8. Buckley, R. H. Primary cellular immunodeficiencies / R. H. Buckley // J Allergy Clin Immunol. — 2002. — № 109. — P. 747–757.
9. Sewell, W. A. C. Early indicators of immunodeficiency in adults and children: protocols for screening for primary immunological defects / W. A. C. Sewell, S. Khan, P. C. Dore // Clinical and Experimental Immunology. — 2006. — № 145. — P. 201–203.
10. Verbsky, J. W. Cellular and Genetic Basis of Primary Immune Deficiencies / J. W. Verbsky, W. J. Grossman // Pediatr Clin. — 2006. — № 53. — P. 649–684.
11. Vale, A. M. Clinical consequences of defects in B-cell development / A. M. Vale, H. W. Schroeder // J Allergy Clin Immunol. — 2010. — № 125. — P. 778–787.
12. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency / L. Wen [et al.] // J Allergy Clin Immunol. — 2004. — № 113. — P. 585–593.
13. Ballou, M. Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency / M. Ballou // J Allergy Clin Immunol. — 2002. — Vol. 109, № 4. — P. 581–591.
14. Cook, M. C. Primary immune deficiencies affecting lymphocyte differentiation: lessons from the spectrum of resulting infections / M. C. Cook, S. G. Tangye // International Immunology. — 2004. — Vol. 21, № 9. — P. 1003–1011.
15. Chatila, T. A. Role of regulatory T cells in human diseases / T. A. Chatila // J Allergy Clin Immunol. — 2005. — № 116. — P. 949–959.

УДК 616.155.392-036.11-074

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ
(ОБЗОР, ЧАСТЬ 1)****С. А. Ходулева, Д. В. Кравченко****Гомельский государственный медицинский университет**

В обзоре дана краткая историческая справка развития лейкологии, представлены эпидемиология, этиопатогенез и основные клинические проявления острых лейкозов. Подробно изложены диагностические критерии верификации диагноза острого лейкоза и его варианта на основании данных морфологического, цитохимического, иммунологического и цитогенетического методов исследования. Даны современные направления в классификации острых лейкозов с учетом молекулярно-биологического анализа. Представлены молекулярно-генетические прогностические факторы при лимфобластных и нелимфобластных вариантах острого лейкоза.

Ключевые слова: острый лейкоз, бластные клетки, цитохимия, иммунология, цитогенетика.

**PRESENT-DAY ASPECTS
OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF ACUTE LEUKEMIAS
(REVIEW, PART 1)****S. A. Hoduleva, D. V. Kravchenko****Gomel State Medical University**

In the review there is some historical information about the development of leukosology. The epidemiology, etiopathogenesis and the main clinical manifestations of acute leukemia diagnostics have been also given. The diagnostic criteria of diagnosis verification of acute leukemia and its variants based on the data of morphologic, cytochemical, immunological and cytogenetic methods of investigation have been expounded. The present-day ways to classify acute leukemias subject to molecular biological analysis have been given. The molecular genetic predictors in lymphoblastic and non-lymphoblastic variants of acute leukemia have been presented.

Key words: acute leukemia, blast cells, cytochemistry, immunology, cytogenetics.

Острый лейкоз (ОЛ) — злокачественная опухоль кроветворной ткани, характеризующаяся замещением нормального костного мозга незрелыми бластными клетками без дальнейшей их дифференциации в нормальные зрелые клетки крови. Термин «лейкемия» (лейкоз) был введен в 1856 г. немецким патологом Р. Вирховом, который методом световой микроскопии описал избыточное количество белых кровяных телец у больных с гепатоспленомегалией и изменением цвета и консистенции крови. Диагноз острого лейкоза впервые был поставлен русскими и немецкими врачами Е. Freidreich (1857), К. Славянским (1867), В. Kussner (1876), которые сообщили о быстро прогрессирующем течении лейкозного процесса с характерными клиническими проявлениями. В 1877 г. П. Эрлих разработал способ окраски мазков крови, что позволило ему детально описать патологические клетки при ОЛ. Но лишь в 1889 г. после анализа В. Эбштейном 17 наблюдений острого течения лейкоза ОЛ был признан самостоятельной нозологической формой [1, 2, 3]. Терапия ОЛ изначально складывалась из симптоматических мер, что только облегчало состояние больных. Предпринимались попытки лечения мышьяком, кото-

рые не принесли результатов. До 40-х гг. XX в. выживаемость больных ОЛ оставалась крайне низкой. Начиная с 1948 г., отмечается значительный прогресс в лечении ОЛ, что связано с широким внедрением в лечебную практику цитостатических препаратов.

На долю острых лейкозов приходится около 3 % среди всех злокачественных опухолей человека, среди гемобластозов — 1/3. Заболеваемость ОЛ составляет 3–5 случаев на 100 тыс. человек в год. В детском возрасте в 80–90 % случаев диагностируется лимфобластный вариант ОЛ (ОЛЛ), в то время как у взрослых пациентов соотношение нелимфобластных (миелоидных) и лимфобластных лейкозов в среднем составляет 6/1. Прогресс в лечении ОЛ, благодаря использованию программной полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтической стволовой клетки позволяет достигнуть выздоровления (безрецидивная ремиссия более 5 лет) у 30–40 % взрослых пациентов с ОЛЛ и у 15–20 % — с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) и до 90 % у детей с ОЛЛ [1–5].

В настоящее время общепризнанной считается клоновая теория патогенеза ОЛ, согласно которой лейкозные клетки являются потомством одной мутировавшей гемопоэтической

клетки-предшественницы. Мутация родоначальной клетки происходит под влиянием различных этиологических факторов (радиация, химические вещества, вирусы, ионизирующее излучение и др.) и заключается в обширном повреждении ДНК, генетического аппарата клетки. В результате этого в лейкозных клетках происходит нарушение процессов пролиферации и дифференцировки. Одна мутировавшая клетка после деления дает огромное количество бластных клеток, и при их общем числе 10¹² и более начинаются клинические проявления заболевания [2, 3, 4]. Основные клинические синдромы ОЛ: гиперпластический, геморрагический, анемический, инфекционно-токсический.

С целью объединения морфологических и цитохимических основ дифференциации ОЛ в 1976 г. франко-американо-британской группой гематологов была разработана FAB-классификация ОЛ, пересмотренная и дополненная в 1991 г. в соответствии с которой ОЛ разделены на две большие группы: нелимфобластные (миелоидные) и лимфобластные лейкозы. Данная классификация до сих пор остается наиболее распространенной и широко используемой в клинической практике за исключением классификации ОЛЛ, основанной исключительно на морфологических отличиях бластных клеток, в связи с отсутствием ее прогностической значимости. ОЛЛ со зрелым В-фенотипом (Л3) относится к группе неходжкинских лимфом [1, 2, 4].

FAB-классификация ОЛ (1976 г., 1991 г.)

Нелимфобластные (миелоидные) лейкозы:

М0 — острый миелобластный лейкоз с минимальной миелоидной дифференцировкой (3–5 %);

М1 — острый миелобластный лейкоз без признаков созревания бластов (15–25 %);

М2 — острый миелобластный лейкоз с признаками созревания клеток (25–35 %);

М3 — острый промиелоцитарный лейкоз (6–10 %);

М3м (подтип) — микрогранулярный промиелоцитарный лейкоз;

М4 — острый миеломонобластный (миеломоноцитарный) лейкоз (15–17 %);

М5 — острый монобластный (моноцитарный) лейкоз (3–8 %);

М5а (подтип) — без созревания клеток;

М5б (подтип) — с частичным созреванием клеток;

М6 — острый эритромиелоз (эритролейкоз) (4–6 %);

М7 — острый мегакариобластный лейкоз (2–5 %);

Лимфобластные лейкозы:

Л1 — острый микролимфобластный лейкоз;

Л2 — острый лимфобластный лейкоз;

Л3 — острый макролимфобластный лейкоз (типа лимфомы Беркитта).

В 1999 г. международной группой экспертов была создана новая классификация гематологических опухолей — классификация ВОЗ, согласно которой варианты ОЛ дифференцируются с учетом их генотипа, иммунофенотипа, возникновения после предшествующей химиорадиотерапии [4, 6, 7]. Так, ОМЛ в этой классификации подразделяется на четыре категории: 1) ОМЛ, ассоциированный со стабильно выявляемыми транслокациями; 2) ОМЛ с мультилинейной дисплазией; 3) ОМЛ после предшествующей химиотерапии; 4) другие формы ОМЛ.

В первую категорию включены следующие лейкозы: ОМЛ с транслокацией (8;21) (q22; q22) и химерным транскриптом AML1-ETO; ОМЛ с инверсией 16 (p13;q22) или транслокацией (16;16) (p13;q22) и химерным транскриптом CBFbeta-MYH1 и увеличением числа аномальных эозинофилов; острые промиелоцитарные лейкозы с транслокацией (15;17) (q22;q12) и химерным транскриптом PML-RARα и другими транслокациями; ОМЛ с аномалиями 23 сегмента длинного плеча 11 хромосомы (11q23) или тандемными повторами MLL-гена.

Во вторую категорию входят ОМЛ, которые морфологически характеризуются мультилинейной дисплазией костного мозга, развившиеся либо на фоне предшествующего миелодиспластического синдрома, миелопролиферативного заболевания либо как первичные лейкозы.

К третьей категории относят ОМЛ, возникшие после терапии алкилирующими препаратами, ингибиторами топоизомеразы II и после других видов химиолучевого воздействия.

Четвертая категория представляет собой фактически FAB-классификацию (M0–M7), в которую также включены острый базофильный лейкоз, острый миелофиброз и миелоидная саркома [1, 2, 4, 6, 8, 11].

В связи с ограниченной доступностью молекулярно-генетического исследования данная классификация ОЛ пока не получила широкого применения в клинической практике.

В соответствии с последними рекомендациями ВОЗ (1999 г.), основным диагностическим критерием ОЛ является обнаружение бластных клеток в костном мозге (КМ) более 25 % [2, 4, 5, 9]. В световом микроскопе при окраске мазка КМ или периферической крови (ПК) по Романовскому-Гимзе бластные клетки характеризуются нежно-сетчатой структурой ядерного хроматина, базофилией цитоплазмы и присутствием в ядре четко очерченных голубоватых ядрышек. Морфологический метод при диагностике ОЛ является лидирующим, однако он позволяет определить принадлежность опухолевых клеток к миелоидной или лимфоидной линиям кроветворения лишь в 70 % случаев при обнаружении азурофильной

зернистости и палочек Ауэра у миелобластов. Для более точной дифференцировки необходимы другие диагностические подходы: иммунофенотипирование, цитохимическое, цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследования.

Картина ПК при ОЛ вариабельна. В большинстве случаев выявляется анемия, тромбоцитопения и нейтропения. Анемия обычно нормохромная, нормоцитарная, гипорегенераторная, более выражена при ОМЛ (в частности, при М6), чем при ОЛЛ. Глубокая инициальная тромбоцитопения особенно характерна для острого промиелоцитарного лейкоза (М3). В 1–2 % случаев при ОМЛ наблюдается тромбоцитоз. Количество лейкоцитов может колебаться в достаточно широких пределах — от $1,0 \times 10^9/\text{л}$ до $100,0 \times 10^9/\text{л}$ и более. Зачастую в ПК определяется феномен «провала»: отсутствие промежуточных форм между бластными клетками и зрелыми нейтрофильными гранулоцитами. Хотелось бы обратить внимание на то, что в 6 % случаев инициальные проявления ОЛЛ в детском возрасте, по данным анализа ПК, характеризуются исключительно лимфоцитозом [8, 12].

В 60-е гг. прошлого века наряду с морфологическим методом диагностики ОЛ получает свое развитие цитохимический метод исследования. И уже в 70-е гг. морфологические и цитохимические характеристики бластных клеток становятся основным критерием лабораторной диагностики варианта ОЛ. Благодаря цитохимии удается охарактеризовать линейную направленность дифференцировки лейкозных клеток ОМЛ (гранулоцитарная, моноцитарная, эритроидная линии) и определить ее степень.

Цитохимические реакции, используемые для дифференциальной диагностики варианта ОЛ, включают: 1) выявление миелопероксидазы (МПО) и (или) липидов (ЛП) в реакции с суданом черным; 2) исследование активности неспецифических эстераз (альфа-нафтилацетатэстераза (АНАЭ) и (или) альфа-нафтилбутиратэстераза (АНБЭ)) с оценкой чувствительности к ингибированию фторидом натрия; 3) ШИК-реакции с гликогеном; 4) кислой фосфатазы (КФ).

ШИК-реакция позволяет отдифференцировать ОЛЛ от ОМЛ: при ОЛЛ выявляется гранулярный продукт реакции, при ОМЛ — диффузная реакция. МПО и ЛП — высокоспецифичные маркеры миелоидной дифференцировки, выявление которых необходимо для подтверждения ОМЛ. Выявление НЭ (чувствительной к фториду натрия) указывает на моноцитарную природу лейкозных клеток. Определение КФ может указывать на Т-клеточный ОЛЛ (90 % случаев) или на М3-вариант ОМЛ. При ОЛЛ у всех типов лимфобластов реакции на ЛП, МПО, НЭ являются отрицательными [5–9].

Открытие в конце 70-х гг. XX в. на поверхности гемопоэтических клеток специфических антигенов явилось новым этапом в диагностике ОЛ с использованием метода иммунофенотипирования бластных клеток. К настоящему времени на мембране и в цитоплазме гемопоэтических клеток определено более 150 специфических белков-антигенов, сгруппированных в так называемые кластеры дифференцировки (CD). Каждый из CD-антигенов с помощью моноклональных антител выявляется на нормальных гемопоэтических клетках соответствующей линейной принадлежности и на определенных стадиях дифференцировки. Обнаружение одномоментной экспрессии на клетке антигенов, в норме вместе не встречающихся, свидетельствует об aberrантном (лейкемическом) иммунофенотипе [2, 4].

К задачам иммунофенотипирования как современного метода диагностики можно отнести следующие: 1) подтверждение диагноза; 2) установление варианта ОЛ в том случае, когда цитоморфологический метод не достаточно информативен (например, при установлении диагноза ОМЛ с минимальной дифференцировкой — М0-вариант); 3) определение бифенотипических и билинейных вариантов острых лейкозов; 4) характеристика aberrантного иммунофенотипа в дебюте заболевания с целью дальнейшего мониторинга минимальной остаточной популяции клеток в период ремиссии острого лейкоза; 5) выделение прогностических групп [7, 8].

Бластные клетки считаются позитивными по экспрессии того или иного антигена, если 20 % и более экспрессируют его. К антигенам, определяемым на клетках лимфоидной принадлежности, относят CD 1, CD 2, CD 3, CD 4, CD 5, CD 7, CD 8, CD 9, CD 10, CD 19, CD 20, CD 22, CD 23, CD 56, CD 57; CD79a, миелоидной — CD 11, CD 13, CD 14, CD 15, CD 33, CD 36, CD 41, CD 42, CD 65. Определенное сочетание указанных антигенов на бластных клетках, позволяет разделять ОЛ в рамках лимфоидной линии дифференцировки на несколько субвариантов [2, 8, 9, 11]. В настоящее время широкое применение получила классификация ОЛЛ, разработанная в 1995 году Европейской группой по иммунологической характеристике лейкозий (European Group for the Immunological characterisation of Leukemias, EGIL) (таблица 1) [11].

Для ОЛЛ иммунофенотипирование стало особенно принципиальным диагностическим методом, поскольку программы лечения различных подтипов ОЛЛ существенно различаются. Для ОЛЛ В-линии факторами определения тактики лечения являются возраст, инициальный лейкоцитоз и цитогенетические аномалии. Для Т-клеточного ОЛЛ нет признаков, влияющих на выбор терапии, он сам по себе является прогностически неблагоприятным и требует

более интенсивного лечения. Дифференцированный подход к терапии различных иммунофенотипических вариантов ОЛЛ позволил добиться

значительных успехов как в достижении полных ремиссий, так и получении длительной выживаемости больных [5, 7, 9, 11, 12].

Таблица 1 — Иммунологическая классификация ОЛЛ (EGIL, 1995)

ОЛЛ Т-линии: CD3+ цитоплазматический или мембранный; большинство случаев: ТdT+, HLA-DR-, CD34-, но эти маркеры не играют роли в диагностике и классификации	
про-Т-ОЛЛ (Т I)	CD7
пре-Т-ОЛЛ (Т II)	CD2 и/или CD5 и/или CD8
кортикальный Т-ОЛЛ (Т III)	CD1a+
зрелый Т-ОЛЛ (Т IV)	CD3+ мембранный CD1a-
ОЛЛ В-линии: CD19+ и (или) CD79a+ и (или) CD22+ цитоплазматический; экспрессия не менее чем двух из трех пан-В-клеточных маркеров; большинство случаев ТdT+ и HLA-DR+, зрелый В-ОЛЛ часто ТdT-	
про-В-ОЛЛ (В I)	Нет экспрессии других маркеров
Common-ОЛЛ (В II)	CD10+
пре-В-ОЛЛ (В III)	цитоплазматический IgM+
зрелый В-ОЛЛ (В IV)	цитоплазматический или поверхностный каппа+ или ламбда+-цепи Ig

Для подтверждения миелоидной (гранулоцитарной и моноцитарной) природы лейкоза наиболее распространенными и широко применяемыми являются антигены кластеров CD13 и CD33. Оценка этих маркеров позволяет подтвердить миелоидную природу бластных клеток в 98 % случаев ОМЛ [7].

Использование стандартной панели моноклональных антител в 1–2 % не имеет признаков линейной дифференцировки и попадает в группу острого недифференцированного лей-

коза (ОНДЛ), что представляет собой достаточно серьезную проблему на современном этапе диагностики и лечения ОЛ.

В 20–35 % случаев ОМЛ или ОЛЛ встречается бифенотипический ОЛ, диагноз которого устанавливается в тех ситуациях, когда при иммунофенотипировании на мембране этих клеток экспрессируются принципиально значимые маркеры (как лимфоидные, так и миелоидные) в сумме 2 и более баллов для каждой из присутствующих линий (таблица 2).

Таблица 2 — Диагностика бифенотипического острого лейкоза (по А. И. Воробьеву, 2002)

Направленность дифференцировки клеток	0,5 балла	1 балл	2 балла
Миелоидная	CD11b, CD11, CD15	CD33, CD13, CD14	МПО
В-лимфоидная	ТdT, реарранжировка генов тяжелой цепи Ig	CD10, CD19, CD24	cCD22, ц-m
Т-лимфоидная	ТdT, CD7	CD2, CD5, реарранжировка генов Т-клеточных рецепторов	cCD3

Примечание. С — цитоплазматический антиген; МПО — миелопероксидаза; ТdT — терминальная дезоксирибонуклеотидил трансфераза.

Прогностическая значимость aberrантной экспрессии маркеров при острых лейкозах пока недостаточно ясна. Существуют данные, например, что обнаружение миелоидных маркеров как при В-клеточном, так и при Т-клеточном ОЛЛ не влияет на результаты лечения [3]. И, наоборот, наличие лимфоидных маркеров при ОМЛ является неблагоприятным фактором в плане терапии. С другой стороны, есть публикации, доказывающие, что выявление CD2, CD7 антигенов на миелоидных клетках свидетельствует о благоприятном течении ОМЛ [13, 14, 15]. Результаты лечения бифенотипических ОЛ существенно хуже, нежели ОЛЛ или ОМЛ.

Заключительный этап диагностики ОЛ включает цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследования бластных клеток, позволяющие оценить состояние хромосомного аппарата. Практическое значение цитогенетического анализа при острых лейкозах в последнее десятилетие стало общепризнанным, поскольку его данные позволяют уточнить вариант заболевания, проводить динамическое наблюдение за больным в период ремиссии и (или) рецидива, оценивать прогноз. Последнее особенно важно для планирования адекватной, в том числе и высокодозовой терапии.

Аномалии кариотипа (числовые и структурные) выявляются примерно у 60–80 % пациентов с ОЛ. В настоящий момент установлено влияние определенных цитогенетических aberrаций на течение и прогноз различных вариантов ОЛ (основные из них представлены в таблице 3). Например, инверсия 16 хромосомы часто определяется у больных с миеломонобластным лейкозом и высокой эозинофилией в костном мозге (более 3 %), транслокация (15, 17) — типичный маркер острого промиелоцитарного лейкоза, транслокация (8; 21) — определяется у 40 % больных с М2-вариантом острого миелоидного лейкоза. Данные транслокации характеризуют группу благоприятного прогноза при ОМЛ. Для ОМЛ с t (8; 21) и t (15; 17) созданы программы дифференцированного лечения, которые позволяют практически у 70 % пациентов добиться длительной безрецидивной ремиссии [7, 15].

Вторичные лейкозы, индуцированные химиотерапией и (или) радиотерапией, чаще всего характеризуются изменениями 5 и 7 пар хромосом, аномалиями q23 сегмента 11 хромосомы и свидетельствуют о крайне неблагоприятном прогнозе в плане выхода в ремиссию [15].

При ОЛЛ принципиальным является обнаружение транслокации (9;22) BCR/ABL и аномалии региона 11q23 или (4; 11) как факторов резко неблагоприятного прогноза. К группе с хорошим прогнозом относится транслокация t (12; 21) TEL/AML1 и гипердиплоидии [18]. Лейкозы с t (9; 22) (q34; q11) (Ph-позитивные) составляют до 5 % ОЛЛ у детей и 15–30 % у взрослых. Данная транслокация как и при хроническом миелолейкозе приводит к обмену между участками q34

хромосомы 9 и q11 хромосомы 22. Участок гена ABL (abelson proto-oncogene, 9q34) транслоцируется в BCR-ген (breakpoint cluster region gene, 22q11), образуя химерный ген BCR/ABL. Его производным является белок с тирозинкиназной активностью, которая значительно превышает активность нормального белка ABL и является ключевым звеном в патогенезе острых лейкозов с t (9; 22) (q34; q11). В зависимости от точки разрыва гена BCR может синтезироваться химерный белок с молекулярной массой 210-kD (характерен для хронического миелолейкоза) или 190-kD (характерен для ОЛЛ). Оба белка можно определить с помощью полимеразной цепной реакции. Ph-позитивный ОЛЛ является прямым показанием к проведению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, так как частота достижения полных ремиссий при использовании стандартных схем полихимиотерапии при данном варианте ОЛЛ колеблется от 50 до 75 % при продолжительности их менее 10 месяцев, а 3-летняя выживаемость составляет 5–20 % как у детей, так и у взрослых [2, 13–16].

Выявление клональных аномалий, характерных для клеток опухоли конкретного пациента, позволяет отслеживать эти клетки в динамике заболевания на молекулярно-генетическом уровне и определять минимальную резидуальную клеточную популяцию. Идентификация и молекулярная характеристика генов, поврежденных в результате хромосомных изменений, приводит к пониманию молекулярных основ злокачественной трансформации и к разработке в дальнейшем направленной терапии.

Таблица 3 — Цитогенетические аномалии при ОЛ

Цитогенетический маркер	Связь с FAB-типом	Прогноз
ОМЛ		
t [8;21]	M2	Благоприятный
t [15;17] (с образцов. PML-RARa гена)	M3	Благоприятный
inv(16) (p13;q22) и ее вариант t[16;16]	M4	Благоприятный
Нормальный кариотип	Разные	Средний
inv (3) (q21;q26) / t [3;3] (q21; q26)	M1, M4	Неблагоприятный
11q23	M4, M5	Неблагоприятный
t [6;9] (p23; q34)	Разные	Неблагоприятный
t [8;16] (p11; p13)	Разные	Неблагоприятный
Моносомия (-7) и делеция 7q-	Разные	Неблагоприятный
Трисомия (+8) и (+13)	Разные	Неблагоприятный
Моносомия(-5) и делеция 5q-	Разные	Неблагоприятный
ОЛЛ		
Гиперплоидия	Разные	Благоприятный
t [12; 21] с образцов. гена TEL/AML1	Разные	Благоприятный
t (9; 22)	Common-ОЛЛ	Неблагоприятный
t [9; 11] у детей больше 10 лет	Разные	Неблагоприятный
t [4; 11]; t [8; 14]; t [2; 8]; t [8; 22]	В-Олл	Неблагоприятный

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клиническая онкогематология. Острые лейкозы / М. А. Волкова. — М.: Медицина, 2001. — Гл. 6. — С. 96–161.
2. Руководство по гематологии: в 3 т. / А. И. Воробьев [и др.]; под общ. ред. А. И. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2002. — Т. 1. — С. 530 с.
3. Основы клинической гематологии. Острые лейкозы / В. Г. Радченко. — СПб.: Диалект, 2003. — Гл. 5. — С. 92–107.
4. Гематология. Острые лейкозы: новейший справочник / К. М. Абдулкадыров. — М.: Эксмо; СПб.: Сова, 2004. — Гл. 16. — С. 402–460.
5. Ключи к диагностике острых лейкозов / В. М. Погорелов, Г. И. Козинец // Гематология и трансфузиология. — 2008. — № 5. — С. 27–31.
6. Принципы и возможности стандартизации морфоцитохимической диагностики острых лейкозов / В. М. Погорелов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2006. — № 7. — С. 20–22.
7. Betz, B. L. Acute myeloid leukemia diagnosis in the 21st century / B. L. Betz // Arch Pathol Lab Med. — 2010. — Vol. 34, № 10. — P. 1427–1433.
8. Коленкова, Г. В. Маркеры острого лейкоза в диагностике и прогнозе заболевания у детей / Г. В. Коленкова // Гематология и трансфузиология. — 2002. — Т. 47, № 2. — С. 28–35.
9. Modern diagnostics in acute leukemias / T. Haferlach [et al.] // Crit Rev Oncol Hematol. — 2005. — Vol. 56, № 2. — P. 223–234.
10. Френкель, М. А. Современная диагностика острых лейкозов / М. А. Френкель // Клиническая лабораторная диагностика. — 1999. — № 1. — С. 25–32.
11. Предложения для иммунологической классификации острых лейкозов / М. К. Бене [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 1997. — Т. 42, № 6. — С. 43–45.
12. Совершенствование комплексной диагностики острых лейкозов у детей в Республике Беларусь / О. В. Алейникова [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2002. — Т. 47, № 2. — С. 42–44.
13. Molecular markers in hematology and oncology / A. Schmidt // Praxis (Bern 1994). — 2010. — Vol. 99, № 19. — P. 1143–1452.
14. Molecular methods for diagnostics and assessment of treatment effectiveness in modern pediatric hematocology / M. Dawidowska [et al.] // Postepy Biochem. — 2006. — Vol. 52, № 4. — P. 408–416.
15. Molecular genetics in acute myeloid leukemia / U. Bacher [et al.] // Curr Opin Oncol. — 2010. — Vol. 22, № 6. — P. 646–655.
16. Karyotyping, FISH and PCR in acute lymphoblastic leukemia: competing or complementary diagnostics? / L. Olde Nordkamp [et al.] // J Pediatr Hematol Oncol. — 2009. — Vol 31, № 12. — P. 930–935.
17. Molecular diagnostics of malignant disorders / M. G. Rose [et al.] // Clin Adv Hematol Oncol. — 2004. — Vol 10, № 2. — P. 650–660.
18. Critical study of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia: differences in outcome are poorly explained by the most significant prognostic variables / J. Donadieu [et al.] // British Journal of Hematology. — 1998. — Vol. 102. — P. 729–739.

Поступила 15.12.2010

УДК 612.796.071:577

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У СПОРТСМЕНОВ

Ю. Э. Питкевич^{1,2}

¹Республиканский центр спортивной медицины, г. Минск

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Показаны основные современные направления развития и применения вариабельности сердечного ритма в спорте высших достижений. Представлены результаты исследований, полученных на базе Республиканского центра спортивной медицины. Подчеркнута необходимость стандартизации процедуры обследования.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, спортсмены, «Омега-С».

HEART RATE VARIABILITY IN SPORTSMEN

Yu. Ae. Pitkevich^{1,2}

¹Republican Centre of Sport Medicine, Minsk

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

The fundamental modern directions of development and application of heart rate variability in elite sport have been shown. The results of the researches carried out in the Republican Centre of Sport Medicine have been presented. The necessity for the standardization of the examination procedure has been underlined.

Key words: heart rate variability, sportsmen, «Omega-S».

За последние пять десятилетий, прошедших от предложения использовать анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) в клинической, космической, экспериментальной медицине, интерес к данному методу не снижается, и оценка ВСР находит все более широкое развитие как в Республике Беларусь, в России, так и за рубежом. Метод ВСР основан на детекции QRS-комплексов, измерении временных интервалов между R-зубцами электрокардиограммы, построении динамических рядов кардиоинтервалов с последующим математическим анализом [1, 2].

В соответствии с разработками, выводами и положениями отечественных исследователей (Советского Союза) анализ вариабельности сердечного ритма рассматривается в качестве

метода оценки состояния механизмов регуляции, в частности, общей активности регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции деятельности сердца, соотношения активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [1].

Методологический базис ВСР основан на трех концепциях [1]:

1. Колебания сердечного ритма можно рассматривать с позиций общего адаптационного синдрома, а систему кровообращения — как индикатор адаптивных реакций целостного организма.

Оценивать ВСР следует как результат взаимодействия многоконтурной, иерархически организованной многоуровневой системы управления физиологическими функциями, доминирующая

роль отдельных звеньев которой определяется текущими потребностями организма. Основой такого подхода являются положения биологической кибернетики и теории функциональных систем П. К. Анохина. Двухконтурная модель регуляции синусового узла включает взаимосвязанные и взаиморегулируемые уровни: автономный (ассоциированный с дыхательной аритмией) и центральный (не дыхательная аритмия). Взаимосвязь обусловлена нервными и гуморальными аспектами. Состояние покоя характеризуется превалированием активности автономного контура, психоэмоциональные и физические нагрузки на организм приводят к вовлечению в регуляцию центрального контура.

Третья концепция, принцип которой широко используется зарубежными учеными, основана на регуляции сердечного ритма посредством рефлекторных (механических), нервных и гуморальных механизмов [1, 3]. Как в покое, так и во время физической нагрузки короткие периодические модуляции частоты сердечных сокращений и артериального давления являются результатом комплексного взаимодействия центральных и периферических регуляторных систем: снижение и повышение артериального давления, согласованное с фазой дыхательного цикла, вторично индуцирует дыхательную вариабельность ритма посредством барорефлекторного эффекта [3].

Группой авторов во главе с Р. М. Баевским (2001) сформулированы следующие направления применения метода в медицине:

- 1) текущая и динамическая оценка функционального состояния и выраженности адаптивного ответа организма на различные стрессоры;
- 2) оценка состояния отдельных звеньев вегетативной регуляции;
- 3) разработка прогностических заключений на основе текущего функционального состояния организма и отдельных регуляторных систем и выраженности адаптационных реакций.

Наиболее часто по результатам использования ВСП в клинической медицине цитируются работы, посвященные изучению вегетативных изменений при инфаркте миокарда и выявлению вегетативной диабетической нейропатии. Диапазон возможностей использования данного метода в спорте высших достижений не является в настоящее время четко очерченным, хотя ежегодное достаточное большое количество публикаций указывает на попытки поиска диагностических альтернатив. Целью настоящего обзора является предоставление информации о современных направлениях применения анализа ВСП в спорте по данным литературных источников и по результатам исследований, выполненных в Республиканском центре спортивной медицины, который располагает наиболее обширной базой данных по применению данного метода в спортивной медицине Республики Беларусь.

В 1999 г. К. Niizeki и Y. Miyamoto показали, что сокращение мышц нижней конечности модулирует длительность RR-интервала: положительный хронотропный эффект наблюдался в случае прихода мышечного сокращения на фазу систолы и отрицательное хронотропное влияние на сердечный ритм выявлялось в период попадания сокращения мышцы в период диастолы [4]. Дальнейшие исследования подтвердили, что педалирование постоянно модулирует хронотропный ответ сердца на нагрузку, потенцируя появление нового частотного компонента ВСП, связанного с частотой педалирования [5].

Результатом адаптации организма спортсмена к физическим нагрузкам являются специфические изменения вегетативного баланса в зависимости от его физической подготовленности и спортивной квалификации [6]. Е. А. Гаврилова (2007) ссылается на ряд авторов, считающих патологическим симпатикотонический тип регуляции сердечного ритма для спортсменов и физиологическим — переход от нормотонического к парасимпатикотоническому [7].

При анализе вариабельности сердечного ритма у спортсменов-гиревиков установлено, что показатель моды отражает интенсивность физической нагрузки, а уровень тренированности организма спортсмена ассоциирован с величиной высокочастотного компонента спектра как одного из показателей активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [6]. Обследование пожилых лиц, в прошлом профессионально занимавшихся спортом, выявило прямую зависимость параметров SDNN (стандартное отклонение нормальных RR-интервалов), RMSSD (корень квадратный из суммы квадратов разности последовательных RR-интервалов), HF (высокочастотный спектральный компонент) и HF/(LF+HF) от уровня интенсивности текущей дневной физической активности [8]. Е. L. Melanson установил, что временные и частотные показатели вариабельности сердечного ритма выше у индивидуумов, ведущих активный образ жизни, однако не существует дозозависимого эффекта между уровнем физической активности и ВСП [9]. Вместе с тем F. S. Martinelli и соавт. не наблюдали различий в спектральных показателях в покое и во время пассивной ортостатической пробы в группах спортсменов и нетренированных лиц [10].

Вариабельность сердечного ритма у спортсменов с увеличивающимся по мере роста тренированности параметром максимального потребления кислорода (МПК) характеризовалась высокими показателями HF и Total (общая мощность спектра) [11]. Статистически значимая корреляция установлена между уровнем МПК и вагус-зависимыми показателями ВСП (RMSSD, pNN50 — количество пар последовательных RR-

интервалов, отличающихся более чем на 50 мс, выраженное в процентах, HF) [12].

Большинство исследователей связывают кардиопротекторный эффект физических тренировок с тенденцией роста парасимпатической активности, что находит отражение в увеличении вагус-ассоциированных показателей. Увеличение интенсивности нагрузки сопровождается статистически значимым ростом HFnu, снижением LFnu (мощность низкочастотного спектрального компонента) и LF/HF у тренированных [13]. Исследование спектральных составляющих ВСР при нагрузке ниже порога аэробного обмена, между аэробно-анаэробным порогом и выше анаэробного порога позволило выявить рост мощности HF и снижение LF на протяжении всех стадий увеличения нагрузки со значительным приростом первого показателя после превышения анаэробного порога [3]. Оценка спектральных показателей при выполнении нагрузки разной интенсивности (ниже и выше порога аэробного обмена) проведена в работе F.Cottin и соавт. (2004). Так, нагрузка средней интенсивности приводила к превалированию мощности низкочастотного компонента над мощностью высокочастотного компонента (LF = 80 ± 10 %; HF = 20 ± 10 %), во время высокоинтенсивной нагрузки наблюдалась противоположная тенденция в динамике показателей (LF = 11 ± 8 %; HF = 89 ± 8 %). При этом выполнение нагрузки выше аэробного порога сопровождалось ростом частоты дыхания и снижением длительности среднего RR-интервала с сохранением кардиореспираторной синхронизации [14].

W. H. Cooke и соавт. (2002) наблюдали увеличение МПК и SDNN в ответ на физическую тренировку, однако установили, что физическая нагрузка по-разному модулирует симпатическую и парасимпатическую активность: кардиовагальная барорефлекторная чувствительность увеличивается, но симпатическая реакция на снижение артериального давления не изменяется [15].

В работе A. P. Pichon и соавт. (2000) показано, что высокоинтенсивная тренировочная нагрузка приводит к дрейфу вегетативного баланса в сторону превалирования симпатического воздействия над парасимпатическим [16]. Интересные данные, полученные в результате обследования низко-, средне- и высокотренированных индивидуумов без признаков перетренированности, обнаружили M. I. Buchheit соавт. (2004). Оказалось, что средние по интенсивности тренировочные нагрузки приводят к значимому росту показателей, отражающих уровень парасимпатических влияний, в то время как показатели активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у высокотренированных спортсменов, несмотря на

более низкую ЧСС, сопоставимы с группой низкотренированных индивидуумов как во время регистрации ВСР в фазу медленного сна, так и в малоактивный утренний период [17]. Изучение ночной вегетативной модуляции после воздействия физических нагрузок продолжено в исследованиях E. Nupnen и соавт. (2010), которые выявили пролонгированное дозозависимое влияние нагрузки, проявившееся в снижении вагус-индуцированных показателей [18].

В статье В. М. Хаютина (2002) приведены данные, объясняющие превышение в несколько раз мощности высоко- и низкочастотного спектральных компонентов у спортсменов. Предполагается, что относительно низкая частота дыхания у лиц, занимающихся спортом, может приводить к значительному росту дыхательных колебаний и смещению части мощности HF в полосу низкочастотных колебаний (ниже 0,15 Гц).

Поднимается вопрос возможности применения анализа ВСР в диагностике перенапряжения и перетренированности. Целый ряд симптомов, включая изменение функционирования вегетативной нервной системы, ассоциирован с синдромом перетренированности и анализ ВСР может служить методом выявления состояния утомления в целях предупреждения перетренированности у спортсменов. Анализ ВСР у спортсменов с высокой степенью перетренированности показал снижение SDNN и LF компонента в сравнении с контрольной группой при исследовании непосредственно после пробуждения с отсутствием различий в указанных показателях во время ночного сна. При этом коэффициент вариации RR-интервалов от сна к пробуждению снижался более значительно в группе спортсменов в состоянии перетренированности [20]. По данным L. Mourot и соавт. (2004), синдром перетренированности у атлетов сопровождается падением мощности HF, Total и ростом показателя вагосимпатического взаимодействия [21]. Однако рядом авторов подчеркивается, что состояние кратковременной перетренированности не сопровождается изменением мощности высоко- и низкочастотных волн спектра [22].

S. Suzuki и соавт. (2008) изучили динамику HF компонента ВСР в последовательные 7-секундные отрезки восстановительного периода у бегунов молодого и среднего возраста. У молодых спортсменов выявлены более высокие величины показателя во втором сегменте, а у лиц среднего возраста — на третьем отрезке восстановительного периода по сравнению с периодом предшествовавшим окончанию нагрузки [23]. V. F. Gladwell и соавт. (2010) наблюдали снижение RMSSD, lnHF, lnLF и Total в течение 5 минут восстановительного периода после выполнения на-

грузки на уровне концентрации лактата в крови, равного 2 ммоль/л, и в течение 15 минут при 3 и 4 ммоль/л с восстановлением к исходному уровню показателей ВСР в течение 30 минут у молодых нетренированных лиц [24].

Одним из наиболее актуальных вопросов в спорте высших достижений является возможность прогнозирования конечного спортивного результата. В исследовании М. Buchheit и соавт., опубликованном в 2010 г., показана потенциальная возможность прогнозирования и оценки влияния тренировки аэробной направленности на результативность у бегунов путем анализа ВСР [25].

Таким образом, актуализируются следующие направления изучения ВСР:

1. Модуляция variability сердечного ритма у спортсменов как непосредственно при выполнении нагрузок различной направленности и интенсивности, так и в восстановительном периоде с оценкой скорости протекания восстановительных процессов.
2. Влияние длительной профессиональной спортивной деятельности.
3. Поиск возможности ранней диагностики состояния переутомления, перенапряжения и перетренированности.
4. Прогнозирование спортивной результативности.

Изученные литературные источники не дают ответа на вопрос: «Каковы причины противоречивости в интерпретации результатов оценки ВСР у спортсменов?».

Нами накоплен опыт изучения ВСР у спортсменов с применением программно-аппаратных комплексов «Бриз-М» (производства РНПЦ «Кардиология», ИМО «Интекард», г. Минск) и «Омега-С» (НИЛ «Динамика», г. Санкт-Петербург). В настоящее время анализируется более 4700 результатов обследований 2400 квалифицированных спортсменов мужского и женского пола, различного уровня спортивного мастерства. Впервые представлены результаты анализа ВСР у представителей 31 вида спорта [26].

На основании анализа мировых исследований ВСР у спортсменов и результатов собственных наблюдений считаем возможным выделить следующие аспекты, которые должны быть учтены врачом для получения сопоставимых данных и возможности динамического наблюдения за атлетом.

1. Возрастно-половые особенности

Результаты 3199 обследований мужчин и 1577 обследований женщин (представителей 31 вида спорта) позволили выявить статистически значимые различия в показателях временного и частотного анализа ВСР. Так, медианные значения параметров NN50 и pNN50 составили 85 и 29,35 % у женщин против 71 и 24,66 % у мужчин соответственно ($p = 0,0000$). Статистически дос-

товерно выше у женщин и показатели SDDSD (стандартное отклонение разностей соседних RR-интервалов), RMSSD, HF [26].

Однако оценка ВСР у представителей мужского ($n = 30$) и женского футбола ($n = 29$) сопоставимых возрастных диапазонов по параметрам временного метода анализа variability сердечного ритма, характеризующим как variability в целом, так и активность автономного контура регуляции сердечного ритма, демонстрируют смещение вегетативной регуляции в сторону повышения активности парасимпатического звена у футболистов мужского пола. Так, медианные значения показателей вариационного размаха составляют 315,5 мс у мужчин и 265,0 мс у женщин ($p = 0,009$); индекса напряженности — 41,2 у.е. у футболистов против 60,5 у.е. у спортсменок [27].

Обследование футболистов ($n = 878$) четырех возрастных диапазонов (16–35 лет) продемонстрировало наиболее высокие значения интегрального показателя спортивной формы, по данным ПАК «Омега-С», у спортсменов в возрасте 21–25 лет [26].

2. Суточные модуляции ВСР

Для доказательства стабильности и воспроизводимости результатов проведен мониторинг ВСР у спортсменов: повторные обследования через 10, 20, 108 минут и 1 сутки. Результаты ВСР повторных обследований через указанные временные интервалы статистически значимо не различались при отсутствии за этот период воздействий возмущающих факторов [26].

С целью выявления возможного влияния текущего времени суток на показатели функционального состояния выполнено обследование с применением ПАК «Омега-С» 725 спортсменов в следующие временные интервалы: с 3 до 6 ч; с 8 до 12 ч; с 14 до 19 ч; с 19 до 22 ч. Показатели спортивной формы и ее метаболического обеспечения у спортсменов в утренние часы выше по отношению к аналогичным параметрам, зарегистрированным в течение последующих часов наблюдения. Динамика изменений соотношения активности отделов вегетативной нервной системы характеризуется более высоким тоном парасимпатического звена в ранние предрасветные часы с тенденцией к снижению его активности в течение суток [26].

3. Направленность тренировочного процесса

4. Период тренировочного макро- и микроцикла, объем текущих психоэмоциональных и физических нагрузок, наличие симптомов переутомления, перетренированности, перенапряжения

Анализ ВСР спортсменов с нарушением процессов реполяризации (сглаженный, двугорбый зубец Т не менее, чем в двух отведениях, что соответствует дистрофии миокарда вследст-

вие физического перенапряжения (ДМФП) I степени по критериям А. Г. Дембо) и атлетов с нормальной электрокардиограммой позволили выявить статистически достоверное превышение показателя VLF (мощность очень низкочастотного спектрального компонента) в первой группе (12,80 (11,50–15,80) 1 группа и 10,65 (8,60–12,3) 2 группа; $p = 0,020$). Вегетативная регуляция сердечного ритма спортсменов с электрокардиографическими признаками нарушения процессов реполяризации характеризовалась состоянием умеренной ваготонии [28].

Изучение особенностей ВСР футболистов молодежной сборной и одного из лидирующих футбольных клубов Республики Беларусь позволило выявить более высокий уровень ваготонических влияний на сердечный ритм у спортсменов первой группы. Так, показатель автокорреляционной функции — m_0 на 42,6 % ниже, показатели временного анализа NN50 и pNN50 на 58,2 и 52,7 % выше в группе футболистов молодежной сборной, что указывает на более высокую активность автономного контура регуляции. Показатель Total, характеризующий общую вариабельность, оказывается выше в данной группе на 51,2 %. Анализ заключений электрокардиографического исследования выявил более высокий процент отклонений от нормы в виде нарушений процессов реполяризации миокарда 1–2 степени, АВ-блокады I степени во второй группе футболистов. Так, у спортсменов молодежной сборной частота патологических заключений составила 16,7 %, а у футболистов второй группы — 20,8 % [29].

5. Использование программно-аппаратного комплекса для регистрации и анализа кардиосигнала

Для выявления возможных отличий в получаемых результатах при использовании разных регистрационных систем было проведено 86 одновременных параллельных обследований спортсменов с применением пользующихся наибольшей популярностью и распространенных в Республике Беларусь программно-аппаратных комплексов «Омега-С» и «Бриз-М». В качестве анализируемых использованы 14 сопоставимых показателей временной и частотной областей анализа вариабельности сердечного ритма. Большинство параметров имели высокую и очень высокую статистически значимую корреляцию. Наиболее тесную связь имели показатели (в порядке снижения их корреляционных отношений): pNN50, средний RR-интервал, AMo (PAMo50), NN50. Для показателей вариационного размаха (dX) и низкочастотного спектрального компонента (LF, %) коэффициент корреляции составил менее 0,5 [30].

Заключение

Вариабельность сердечного ритма как метод оценки и диагностики функционального

состояния организма, его резервных возможностей, состояния вегетативной нервной системы и механизмов регуляции нашла широкое применение в различных областях медицины. В спортивной медицине данный метод привлекает внимание возможностью оперативной оценки функционального состояния организма спортсменов, которая может быть осуществлена за несколько минут как в стационарных условиях, так и в ситуации учебно-тренировочных сборов и соревнований. Высокая чувствительность и специфичность метода диктуют необходимость учитывать ряд индивидуальных критериев: возраст-половые особенности, направленность тренировочного процесса, объем и интенсивность текущих психоэмоциональных и физических нагрузок, наличие симптомов переутомления, перетренированности, перенапряжения, суточную периодичность, аппарат, использованный для анализа. Это позволит избежать ошибок в интерпретации данных в ходе динамического наблюдения за спортсменом и при сравнении результатов тестирования атлетов различных групп выполненных в различных учреждениях.

По аналогии с историческим становлением электрокардиографии, когда клинически значимые результаты были достигнуты после введения жестких стандартных условий проведения обследования, следует определить, что оценка вариабельности сердечного ритма у спортсменов должна пройти этап стандартизации процедуры обследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: метод, рекомендации / Р. М. Баевский [и др.] // Вестник аритмологии. — 2001. — № 24. — С. 65–87.
2. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // European Heart Journal. — 1996. — Vol. 17. — P. 334–381.
3. Cottin, F. Effect of heavy exercise on spectral baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in well-trained humans / F. Cottin, C. Medigue, Y. Papelier // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2008. — Vol. 295. — P. 1150–1155.
4. Niizeki, K. Phase-dependent heartbeat modulation by muscle contractions during dynamic handgrip in humans / K. Niizeki, Y. Miyamoto // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 1999. — Vol. 276. — P. 1331–1338.
5. Time-frequency analysis of heart rate variability reveals cardiocomotor coupling during dynamic cycling exercise in humans / G. Blain [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2009. — Vol. 296. — P. 1651–1659.
6. Орешников, Е. В. Вариабельность сердечного ритма у спортсменов-гиревиков / Е. В. Орешников, В. Ф. Тихонов, Т. В. Агафонкина // Физиология человека. — 2009. — Т. 35, № 4. — С. 139–141.
7. Гаврилова, Е. В. Спортивное сердце. Стрессорная кардиомиопатия: монография / Е. А. Гаврилова. — М.: Советский спорт, 2007. — 200 с.
8. Heart rate variability in sportive elderly: relationship with daily physical activity / M. Buchheit [et al.] // Med. Sci. Sports Exerc. — 2004. — Vol. 36, № 4. — P. 601–605.
9. Melanson, E. L. Resting heart rate variability in men varying in habitual physical activity / E. L. Melanson // Med. Sci. Sports Exerc. — 2000. — Vol. 32, № 11. — P. 1894–1901.
10. Heart rate variability in athletes and nonathletes at rest and during head-up tilt / F. S. Martinelli [et al.] // Braz J Med Biol Res. — 2005. — Vol. 38, № 4. — P. 639–647.

11. Hedelin, R. Heart rate variability in athletes: relationship with central and peripheral performance / R. Hedelin, P. Bjerle, K. Henriksson-Larsén // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 2001. — Vol. 33, № 8. — P. 1394–1398.
12. Buchheit, M. Cardiac parasympathetic regulation: respective associations with cardiorespiratory fitness and training load / M. Buchheit, C. Gindre // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2006. — Vol. 291. — P. 451–458.
13. Spectral analysis of heart rate variability during exercise in trained subjects / A. P. Pichon [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 2004. — Vol. 36, № 10. — P. 1702–1708.
14. Heart rate variability during exercise performed below and above ventilatory threshold / F. Cottin [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 2004. — Vol. 36, № 4. — P. 594–600.
15. Effects of exercise training on cardiovagal and sympathetic responses to Valsalva's maneuver / W. H. Cooke [et al.] // *Med Sci Sports Exerc.* — 2002. — Vol. 34, № 6. — P. 928–935.
16. Relation between heart rate variability and training load in middle-distance runners / V. Pichot [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 2000. — Vol. 32, № 10. — P. 1729–1736.
17. Effect of increased training load on vagal-related indexes of heart rate variability: a novel sleep approach / M. Buchheit [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2004. — Vol. 287, № 6. — P. 2813–2818.
18. Effects of moderate and heavy endurance exercise on nocturnal HRV / E. Hynynen [et al.] // *Int J Sports Med.* — 2010. — Vol. 31, № 6. — P. 428–432.
19. Хаютин, В. М. Колебания частоты сердечбиений: спектральный анализ / В. М. Хаютин, Е. В. Лукошкова // *Вестник аритмологии.* — 2002. — № 26. — С. 10–21.
20. Heart rate variability during night sleep and after awakening in overtrained athletes / E. Hynynen [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 2006. — Vol. 38, № 2. — P. 313–317.
21. Decrease in heart rate variability with overtraining: assessment by the Poincare plot analysis // L. Mourot [et al.] // *Clin Physiol Funct Imaging.* — 2004. — Vol. 24, № 1. — P. 10–18.
22. Short-term overtraining: effects on performance, circulatory responses, and heart rate variability / R. Hedelin [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 2000. — Vol. 32, № 8. — P. 1480–1484.
23. Suzuki, S. Cardiac autonomic control immediately after exercise in female distance runners / S. Suzuki, K. Sumi, M. Matsubara // *J Physiol Anthropol.* — 2008. — Vol. 27, № 6. — P. 325–332.
24. Gladwell, V. F. Cardiac vagal activity following three intensities of exercise in humans / V. F. Gladwell, G. R. Sandercock, S. L. Birch // *Clin Physiol Funct Imaging.* — 2010. — Vol. 30, № 1. — P. 17–22.
25. Monitoring endurance running performance using cardiac parasympathetic function / M. Buchheit [et al.] // *Eur J Appl Physiol.* — 2010. — Vol. 108, № 6. — P. 1153–1167.
26. Алгоритм диагностического применения программно-аппаратного комплекса «Омега-С» в спортивной медицине: монография / Ю. Э. Питкевич [и др.]. — Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2010. — 160 с.
27. Питкевич, Ю. Э. Сравнительный анализ функционального состояния футболистов / Ю. Э. Питкевич // *Актуальные проблемы современной медицины 2010: матер. 64-й Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых, посвященной 65-летию Победы в Великой Отечественной войне. В 2 ч. / под ред. С. Л. Кабака, А. С. Леонтьева.* — Мн.: БГМУ, 2010. — Ч. 2. — С. 336–338.
28. Питкевич, Ю. Э. Оценка вариабельности сердечного ритма спортсменов с нарушением процессов реполяризации миокарда / Ю. Э. Питкевич // *IV Машеровские чтения: матер. междунар. науч.-практ. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых, Витебск, 28–29 окт. 2010 г. / Витебский гос. ун-т; редкол.: А. П. Солодков [и др.].* — Витебск: УО «ВГУ имени П. М. Машерова, 2010. — Т. II. — С. 215–216.
29. Питкевич, Ю. Э. Сравнительная характеристика результатов анализа вариабельности сердечного ритма у спортсменов комплексами «Бриз-М» и «Омега-С» / Ю. Э. Питкевич // *Спортмед-2009: материалы междунар. науч. конф. по вопросам состояния и перспективам развития медицины в спорте высших достижений, Москва, 11–12 декабря 2009 г. / Журнал Российской ассоциации по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов; редкол.: Б. А. Поляев [и др.].* — М., 2009. — № 4 (31). — С. 103–107.
30. Питкевич, Ю. Э. Параметры функционального состояния футболистов по данным программно-аппаратного комплекса «Омега-С» / Ю. Э. Питкевич // *Здоровье для всех: материалы второй междунар. науч.-практ. конф., УО «Полесский государственный университет», г. Пинск, 20–22 мая 2010 г. / редкол.: К. К. Шебеко [и др.].* — Пинск, 2010. — Ч. 2. — С. 33–36.

Поступила 17.11.2010

УДК 616.83-053.32

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПОГРАНИЧНЫХ СОСТОЯНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С МИНИМАЛЬНЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ЦНС

И. Н. Струповец

Гомельский государственный медицинский университет

Изучены транзиторные состояния периода новорожденности у недоношенных детей. Показано, что пограничные состояния и их переход в патологические процессы зависят от минимальных повреждений их ЦНС. Стартовая интенсивная терапия во многом определяет исход транзиторных состояний у недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: пограничные состояния, недоношенный, внутривentricular кровоизлияния, перивentricular инфильтрация.

CLINICAL FEATURES OF BORDERLINE STATES IN PRETERM INFANTS WITH MINIMAL DAMAGE TO THE CNS

I. N. Strupoves

Gomel State Medical University

Studied the transient state of the neonatal period in preterm infants. Shown that the boundary states and their transition into the pathological processes depend on the minimal damage to the central nervous system in preterm infants. Start intensive care largely determines the outcome of transient states in preterm infants.

Key words: boundary conditions, prematurity, intraventricular hemorrhage, periventricular infiltration.

Введение

Многие пограничные состояния не имеют клинических проявлений, но, тем не менее, они

предрасполагают к определенным патологическим процессам периода новорожденности. Пограничными же их называют не только потому,

что они возникают на границе двух периодов жизни (внутриутробного и внеутробного), но и потому, что обычно физиологичные для новорожденных, они при определенных условиях (прежде всего, в зависимости от гестационного возраста при рождении, особенностей течения внутриутробного периода и родового акта, условий внешней среды после рождения, ухода, вида вскармливания, наличия у ребенка заболеваний) могут принимать патологические черты [1, 5, 6]. Так, физиологичная для доношенных новорожденных гипербилирубинемия в пределах 171–205 мкмоль/л у недоношенных детей с синдромом дыхательных расстройств или имеющих очень низкую массу тела при рождении может вызвать билирубиновую энцефалопатию и даже ядерную желтуху [1, 3, 4].

Транзиторная потеря первоначальной массы тела возникает главным образом вследствие голодания (дефицит молока и воды) в первые дни жизни. Независимо от массы тела при рождении в первые дни жизни у ребенка наблюдается ее потеря. Восстановление массы тела при рождении после транзиторной ее убыли обычно наступает к 6–7 дню жизни у 75–80 % здоровых новорожденных. Многие пограничные состояния предрасполагают к определенным патологическим процессам [1].

Цель исследования

Проанализировать такие пограничные состояния периода новорожденности, как первоначальная потеря массы тела, сроки восстановления транзиторной потери массы тела недоношенных новорожденных, среднесуточная прибавка массы тела, желтуха новорожденных и сроки восстановления сосательного рефлекса у недоношенных детей с минимальными повреждениями головного мозга.

Материалы и методы

Для проведения комплексного обследования недоношенных новорожденных детей были использованы общеклинические, функциональные

(рентгенологические и ультразвуковые), катанестические и статистические методы исследования. Всего на базе педиатрического отделения для недоношенных детей было обследовано 46 детей. По результатам проведенной нейросонографии головного мозга в зависимости от выявленных поражений все дети были разделены на три группы.

В первую вошли 12 недоношенных детей, родившихся в гестационном возрасте от 27 до 34 недель, с массой тела от 0,970 до 2300 г, у которых по результатам нейросонографии отмечались признаки внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) 1 степени.

Во вторую включили 16 недоношенных новорожденных, родившихся в гестационном возрасте от 27 до 34 недель, с массой тела от 0,980 до 2300 г, у которых выявлены нейросонографические признаки перивентрикулярной инфильтрации (ПВИ).

В третью вошли 18 недоношенных детей, родившихся в гестационном возрасте от 29 до 34 недель, с массой тела от 1200 до 2180 г, у которых отсутствовали признаки патологии при нейросонографии.

Новорожденные находились в педиатрическом отделении для недоношенных детей центральной городской клинической больницы № 3, куда поступают пациенты из г. Гомеля и Гомельской области.

Всем недоношенным детям проводилось нейросонографическое обследование на 5–7 и 14–20 сутки жизни. Для диагностики ВЖК использовалась классификация L. A. Papille [2].

Результаты и обсуждение

Максимальная убыль первоначальной массы тела отмечалась в группе детей с ПВИ при нейросонографическом исследовании и составила $7,26 \pm 0,7$ %. В таблице 1 представлены данные динамики массы тела в неонатальном периоде недоношенных новорожденных.

Таблица 1 — Динамика массы тела недоношенных новорожденных с различной патологией головного мозга, по данным нейросонографии ($M \pm m$)

Динамика массы тела недоношенных новорожденных	Данные нейросонографии детей			p
	дети с признаками ВЖК 1 степени, n = 12	дети с признаками перивентрикулярной инфильтрации, n = 16	дети с отсутствием признаков патологии, n = 18	
	(1) $M \pm m$	(2) $M \pm m$	(3) $M \pm m$	
Максимальная потеря массы тела, г	$85,66 \pm 19,14$	$122,8 \pm 14,2$	$80,94 \pm 14,21$	—
Максимальная потеря массы тела, %	$4,65 \pm 1,01$	$7,26 \pm 0,7$	$4,01 \pm 0,68$	$p_{2-3} < 0,01$
Сроки восстановления массы тела, сутки	$10,5 \pm 1,1$	$12,06 \pm 0,91$	$6,88 \pm 0,91$	$p_{2-3} < 0,001$
Среднесуточная прибавка массы тела с 7 до 28 суток, г	$30,88 \pm 2,05$	$26,13 \pm 1,42$	$35,00 \pm 3,83$	—
Продолжительность зондового кормления, сутки	$26,0 \pm 5,5$	$19,56 \pm 3,36$	$18,0 \pm 3,7$	—
Время восстановления сосательного рефлекса, сутки	$32,6 \pm 4,0$	$19,81 \pm 4,0$	$9,0 \pm 2,5$	$p_{1-3} < 0,05$

Максимальная потеря и сроки восстановления транзиторной потери первоначальной массы тела в группе новорожденных с отсутствием признаков патологии в пределах допустимых колебаний отмечена у 13 (73,2 %) новорожденных. У 5 (27,8 %) младенцев этой группы максимальная потеря массы превышала 6 %. В группе детей с ПВИ транзиторная потеря выше 6 % выявлена у 9 (50 %) недоношенных новорожденных.

Восстановление массы тела после транзиторной ее убыли к 11 дню и позднее отмечалось у 10 (62,5 %) недоношенных младенцев с признаками ПВИ, выявленной при нейросонографии головного мозга.

Среднюю суточную прибавку массы тела рассчитывали с 7 суток жизни до 25–28 дня жизни новорожденного. Наименьшая среднесуточная прибавка массы тела недоношенных новорожденных отмечалась во второй группе детей и составила $26,13 \pm 1,42$ г/сут. Наибольшие темпы прироста массы тела установлены в третьей группе новорожденных — $35,00 \pm 3,83$ г/сутки.

Питание через зонд получали 7 (58,3 %) детей первой группы, продолжительность зондового кормления составила $26,0 \pm 5,5$ суток. Во второй группе кормление через зонд получали 16 (100 %) детей, средняя продолжительность кормления через зонд $19,5 \pm 3,3$ суток. В третьей группе недоношенных младенцев кормление через зонд получали 7 (38,8 %) новорожденных. Сравнивая сроки зондового кормления, достоверной разницы между новорожденными трех групп не выявили.

Способность к сосанию из рожка у новорожденных наблюдаемых групп появилась в различные сроки, наименьшие сроки установлены у младенцев третьей группы — $9,05 \pm 2,54$ дня, наибольшие — у детей второй группы $19,81 \pm 4,01$ сутки ($p < 0,05$).

Анализ данных энтерального питания показал, что наибольшая энтеральная нагрузка в первые сутки жизни встречалась в третьей группе детей с отсутствием признаков патологии, по данным нейросонографии, и составляла $81,9 \pm 14,4$ мл/кг. Наименьшую энтеральную нагрузку получали новорожденные дети второй группы с признаками ПВИ, по данным нейросонографии — $48,7 \pm 7,3$ мл/кг. Аналогичная тенденция энтерального питания установлена в течение 2–8 суток жизни недоношенных новорожденных детей.

Пик уровня билирубина в сыворотке крови приходился на 5–7 день жизни недоношенных детей. Гипербилирубинемия в сочетании с признаками гемолиза встречалась среди детей всех трех групп. Отмечено, что максимальная концентрация билирубина в сыворотке крови на 3 сутки жизни выявлялась у детей в группе с ВЖК 1 степени. Однако максимальные величины концентрации билирубина на килограмм массы тела ребенка установлены в группе новорожденных с признаками ПВИ, по данным нейросонографии, и составляли $139,2 \pm 13,7$ мкмоль/л/кг. При сравнении аналогичного показателя с группой детей с отсутствием признаков патологии установлены достоверные различия, в третьей группе: максимальный уровень билирубина на килограмм составил $118,1 \pm 11,8$ мкмоль/л/кг ($p < 0,05$).

В первой группе численность детей, у которых уровень билирубина превышал максимальные значения — 204 мкмоль/л, (А. Р. Stark, Н. П. Шабалов), составила 7 (58,3 %) младенцев. Во второй группе было 9 (56,3 %) недоношенных новорожденных с гипербилирубинемией свыше 204 мкмоль/л. Пиковые уровни билирубина крови превышали максимальные значения у 7 (38,8 %) новорожденных третьей группы.

Таблица 2 — Максимальные значения билирубина у недоношенных детей в наблюдаемых групп (M ± m)

Максимальные значения билирубина (мкмоль/л)	Дети с ВЖК 1-й степени, n = 12 (первая группа)	Дети с признаками перивентрикулярной инфильтрации, n=16 (вторая группа)	Дети с отсутствием признаков патологии, n = 18 (третья группа)
В пуповинной крови при рождении	$30,6 \pm 9,0$	$28,3 \pm 1,8$	$30,2 \pm 2,9$
К 3 суткам жизни	$182,5 \pm 25,9$	$163,5 \pm 22,1$	$157,8 \pm 27,3$
К 7 суткам жизни	$210,3 \pm 18,1$	$221,8 \pm 18,1$	$211,2 \pm 14,3$
Концентрация билирубина на кг массы тела, мкмоль/л/кг	$129,9 \pm 18,3$	$139,2 \pm 13,7^*$	$118,1 \pm 11,8^*$
Продолжительность желтухи, сутки	$16,40 \pm 1,58$	$19,62 \pm 1,11^*$	$15,55 \pm 1,21^*$

* $p_{2-3} < 0,05$

Продолжительность неонатальной желтухи достоверно ниже в третьей группе детей по сравнению с младенцами второй группы ($p < 0,05$).

Быстрее желтушный синдром купировался в группе с отсутствием патологии, по данным нейросонографии.

Сравнение объема энтеральной нагрузки между новорожденными всех групп не выявило достоверной разницы в энтеральном питании в ранний неонатальный период у новорожденных с минимальными поражениями головного мозга и с отсутствием признаков патологии.

Инфузионную терапию применяли с целью дезинтоксикации, улучшения обменных процессов и тканевого дыхания, однако она проводилась не всем детям. Интенсивную терапию получали 10 (83,3 %) новорожденных первой группы, трое из этих детей только первые четверо суток жизни, а одного ребенка лечили с помощью внутривенных вливаний инфузионных растворов с 6 дня жизни. Из второй группы наблюдаемых детей одного новорожденного не лечили с использованием инфузионной терапии, 15 (93,75 %) получали ее, причем трое из них только первые три дня жизни. В лечении одного младенца из третьей группы не использовали внутривенные капельные вливания, а семь из оставшихся семнадцати новорожденных не получали внутривенных инфузионных растворов первые трое суток жизни.

Анализ общего количества жидкости при внутривенном вливании на 1 кг массы тела показал разницу в объемах интенсивной терапии в первые сутки жизни между детьми первой и второй групп ($P < 0,05$), на второй и третий дни жизни выявлена разница между новорожденными второй и третьей групп ($P < 0,05$).

Таким образом, дети с признаками ПВИ, по данным нейросонографии, получали самый большой объем инфузионной терапии — $70,81 \pm 11,22$ мл/кг массы тела ребенка первые трое суток жизни по сравнению с детьми третьей группы — $24,50 \pm 7,84$ мл/кг.

Заключение

Пограничные состояния зависят от минимальных поражений ЦНС, таких как ВЖК 1 степени и

ПВИ и, вероятно, для недоношенных детей служат манифестацией патологических состояний.

Минимальные повреждения ЦНС, характеризующиеся как ВЖК 1 степени и ПВИ у недоношенных детей, могут стать основой развития таких патологических состояний, как желтуха новорожденных, патологическая потеря массы тела. Дети с минимальными повреждениями ЦНС имеют большую потерю массы тела, а восстановление первичной массы тела растягивается во времени за счет более низкой среднесуточной прибавки. У таких детей значительно увеличиваются сроки восстановления сосательного рефлекса. У детей с минимальными поражениями ЦНС выше максимальные концентрации билирубина крови.

Для предотвращения осложнений, связанных с такими состояниями, как гипербилирубинемия новорожденных, синдром энергетической недостаточности необходимы контроль и своевременное начало терапии. Поэтому поиск новых диагностических маркеров развития гипербилирубинемии и критериев стартовой интенсивной терапии представляется очень актуальной задачей. Данные наших исследований показали, что недоношенные дети нуждаются в более раннем интенсивном лечении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шабалов, Н. П. Неонатология: учебн. пособие: в 2 т. / Н. П. Шабалов. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — Т. 1. — 640 с.
2. Papile, L. A. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1500 gm / L. A. Papile // J. Pediatr. — 1978. — Vol. 92. — P. 529–534.
3. Hyperbilirubinemia in preterm infant and neurodevelopment outcome 2 years of age: Results of a National Collaborative Survey / M. van de Bor // Pediatrics. — 1989. — Vol. 83, № 6. — P. 915–920.
4. Гипербилирубинемия новорожденных: традиционные и новые аспекты этиологии, патогенеза и потенциальных осложнений / Г. А. Шишко [и др.] // ARS Medica. — 2008. — № 7. — С. 83–87.
5. Шабалов, Н. П. Педиатрия: учеб. для мед. вузов / Под ред. Н. П. Шабалова. — СПб.: СпецЛит, 2003. — 893 с.
6. Избранные лекции по педиатрии / Под ред. А. А. Баранова, Р. П. Шиляева, Б. С. Каганова. — М.: Династия, 2005. — 640 с.

Поступила 15.12.2010

УДК 616-056.5:612.123

НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ (обзор литературы)

В. А. Дробышевская

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлен анализ литературных источников отечественных и зарубежных авторов, отражающих патогенетические механизмы нарушения липидного обмена при ожирении.

Актуальность исследования обусловлена тем, что имеющиеся в литературных источниках данные об уровне и характере липидов при ожирении изучены недостаточно. Это вызывает с точки зрения современных биохимических исследований ряд вопросов, подлежащих дальнейшему уточнению.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, липидный обмен, дислипидемия.

**IMBALANCE LIPOID METABOLISM
OF PATIENTS WITH ALIMENTARY OBESITY
(literature review)**

V. A. Drobyshevskaya

Gomel State Medical University

The analysis of literature of domestic and foreign authors reflecting pathogenesis mechanism of lipid metabolism imbalance is submitted for consideration in the article.

The topicality of research defective lipid metabolism is connected with the fact that information about the level and type of lipids with obesity is not learnt enough and it caused a number of questions that should be defined precisely from the point of view of modern biochemical researches.

Key word: obesity, excessive body weight, lipid metabolism, dyslipidemia.

Введение

Для адекватного анализа нарушений липидного обмена важно оценивать параметры уровня концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), коэффициент атерогенности (КА) и уровень накопления липидов (УНЛ). Установлено, что одной из отличительных особенностей гиперлипидемии при алиментарном ожирении является увеличение числа мелких плотных частиц фракции холестерина низкой и очень низкой плотности, обладающих высоким атерогенным потенциалом [1, 2].

Цель работы

Проведение анализа современных литературных данных о механизмах нарушения липидного обмена при алиментарном ожирении.

Материалы

В работе были исследованы русскоязычные и иностранные статьи, посвященные проблеме патогенеза нарушенного липидного обмена.

Результаты и обсуждение

Ожирение характеризуется не только чрезмерным увеличением массы тела, но и наличием ряда метаболических нарушений, что отражается в изменениях биохимических параметров крови. Это относится к показателям липидного (преимущественно холестеринowego) спектра, а также к обмену глюкозы и мочевой кислоты [3, 6].

В частности, липиды образуют липидную матрицу клеточных мембран и органелл клеток, участвуют в энергетическом обмене и иммунологических реакциях, процессах пищеварения, свертывания крови [4, 15]. Так как липиды крови вследствие их нерастворимости в воде транспортируются только в виде комплексов с белками, то правильно называть их липопротеидами. ОХС переносится в составе липопротеидных частиц, различающихся по диаметру, белковому составу и содержанию липидных ингредиентов [9, 10].

Научный интерес представляет оценка параметров различных составляющих липидного обмена в развитии ожирения. Дислипидемия в классическом понимании подразумевает, прежде всего, гипертриглицеридемию в комбинации с низкой концентрацией ХС ЛПВП и повышением мелких плотных частиц ХС ЛПНП, результатом чего является увеличение КА и УНЛ. Все вышеуказанные компоненты независимо атерогенны и встречаются у пациентов с ожирением вследствие избыточного образования и поступления ОХС с пищей и снижения их выведения из организма. Вместе с тем повышение среднего уровня ТГ менее опасно, чем гиперхолестеринемия с увеличением концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП. Атерогенность липопротеидов обусловлена возможностью их проникновения через межэндотелиальное пространство под внутреннюю эластическую мембрану интимы с последующей воспалительной реакцией в местах своей инфильтрации и образованием атеросклеротических бляшек [11]. Подобные процессы в артериях способны вызывать только измененные липопротеиды, подвергшиеся модификации в результате перекисного окисления или соединения с активными радикалами с последующей концентрацией в плазме крови [12].

Носителями липидных молекул ЛПВП являются аполипопротеиды-А, для ЛПНП и ЛПОНП — аполипопротеиды-В и Е с высоким содержанием ХС и его эфиров, эндогенных ТГ и фосфолипидами, которые являются его главными транспортными носителями и обладают сильными антигенными свойствами [13]. Предполагается также, что в основе дислипидемии лежит мутация структурного гена, кодирующего синтез рецепторов с последующим уменьшением плотности связывания ЛПНП и ЛПОНП с аполипопротеидом-В, результатом чего является избыточное накопление в крови свободно циркулирующих липидных комплексов низкой плотности. Повышение их содержания в плазме активизирует макрофаги, которые захватывают и поглощают липопротеиды с

формированием атеросклеротической бляшки и последующей пролиферацией гладкомышечных клеток. При этом отмечается активация тромбопластина со связыванием фактора VI, ведущего к активации IX и X факторов свертывания крови с последующим тромбозом. Доказано, что атерогенная дислипидемия является детерминирующим показателем патологических изменений в системе гомеостаза и реологических свойств крови (увеличение показателей фибриногена, вязкости крови, антитромбина-3, ингибитора первого типа активатора плазминогена, показателей агрегации тромбоцитов и эритроцитов) [14]. Установлена прямая зависимость между содержанием липидов и снижением оксигенации эндотелия сосудов, вследствие чего возникает динамический барьер из липопротеидов на пути кислорода от эритроцитов к сосудистой стенке [15]. Отмечается повышенная склонность сосудов к спазму с формированием в мелких сосудах и капиллярах эритроцитарных и тромбоцитарных агрегатов с высвобождением повышенного количества вазоконстрикторов и усилением сосудистого тонуса [16]. В условиях дислипидемии эндотелиальные клетки теряют способность вырабатывать оксид азота, который, как и простаглицлин, препятствует агрегации тромбоцитов [17]. Возникающая вследствие этого гипоксия эндотелия стимулирует продукцию эндотелина с последующей вазоконстрикцией. Результатом гиперпродукции эндотелина и недостаточного образования оксида азота являются вазоспазм и прокоагулянтный сдвиг, что отражается на состоянии пациента и его самочувствии (микрососудистая стенокардия) [18].

Придается большое значение ранимости атеросклеротической бляшки, что определяется плотностью ее фиброзной капсулы. На фоне дислипидемии липидное ядро бляшки увеличивается за счет инфильтрации модифицированных ЛПНП и ЛПОНП. В этот очаг усиленно притягиваются макрофаги, которые вследствие активизации выделяют протеолитические ферменты, разрушающие коллаген и фиброзную капсулу бляшки с последующей ее дестабилизацией, повышенной ранимостью, увеличением риска разрыва, угрозой тромбообразования и быстрой обтурацией сосудистого просвета [19].

Согласно существующей гипотезе, ХС ЛПВП принимают участие в обратном транспорте ОХС из клеточных мембран периферических клеток и тем самым снижают его накопление в артериальной стенке, а также предотвращают образование тромбов на поверхности атероматозных бляшек путем стабилизации простаглицлина в сосудистой стенке [20]. Дефицит ХС ЛПВП активизирует модификацию ЛПНП, которые приобретают особенно высокую атеро-

генность [21]. Ряд авторов считает, что в некоторых ситуациях высокий уровень ХС ЛПВП не оказывает защитного системного действия на эндотелий сосудов, что обусловлено генетическим дефектом снижения активности ТГ-липазы с повышением уровня как ЛПОНП, так и плазменной концентрации ЛПНП и ЛПВП, обогащенных ТГ [1, 4, 5]. Следствием является дефицит белка, переносящего ХС с образованием неполноценных в функциональном отношении ЛПВП. Эти частицы имеют больший диаметр, содержат повышенное количество апо-липопротеида-Е, общее содержание их в плазме крови увеличивается, но они не совершенны в плане ангиопротекторной функции. Такие липопротеиды лишаются своих антиатерогенных свойств и не могут защитить сосуды от развития атеросклеротических бляшек [9, 10].

ХС ЛПНП представляют собой сферические частицы, гетерогенные по липидному и белковому составу, плотности и диаметру, чувствительности к окислению и неконтролируемому поглощению макрофагами, высокой способностью к проникновению в субэндотелиальное пространство сосудистой стенки [11]. При нормальном метаболизме липидов частицы основной субфракции ЛПНП имеют диаметр более 2,5 мкм, при гиподислипидемии их размер уменьшается. Они имеют свойства, которые обуславливают их участие в атерогенезе: длительная циркуляция в кровотоке, легкая окисляемость, связывание с протеингликанами артериальной стенки, хорошая способность к проникновению через эндотелиальный барьер. Под воздействием фермента печеночной липазы ХС ЛПНП превращаются в более мелкие плотные частицы ХС ЛПОНП, которые подвергаются быстрому окислению и проникновению в субэндотелиальное пространство. Подобная агрессия вызывает дисфункцию эндотелия, пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов, усиление синтеза жиров и блокирование их распада, активацию макрофагов с развитием хронического воспалительного процесса и атеросклеротического поражения жизненно важных органов [12]. Совокупность возникших патологических механизмов способствует снижению уровня ХС ЛПВП из-за ускорения их распада и замедления синтеза в условиях нарушенной активности липопротеинлипазы [10].

Установлено, что высокий уровень ХС ЛПНП в плазме крови связан с генетически детерминированным наличием определенных изоформ основного апо-белка с низкой молекулярной массой [13]. Изменение уровня окисленных ЛПНП рассматривают как связующее звено между ожирением и развитием клинических осложнений, что обусловлено их действием на пролиферацию, дифференцировку и

апоптоз преадипоцитов. Особенно активны процессы модификации ЛПНП при недостаточно компенсированном сахарном диабете, что осложняется прогрессирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Алиментарное ожирение характеризуется снижением толерантности к экзогенным липидам: после приема пищи в ответ на жировую нагрузку регистрируется высокая и длительная гиперлипимическая реакция [14]. Существует мнение, что чем выше содержание липидов крови, тем больше возможность образования продуктов перекисного окисления. Повышение уровня углеводов в рационе за счет простых сахаров и крахмалов с высоким гликемическим индексом также увеличивает уровень в крови малых частиц ЛПНП и ТГ [4]. У лиц с ожирением после приема пищи в спектре ЛПНП отмечена тенденция к появлению более мелких частиц, что может продолжаться в течение 6 ч. Уменьшение содержания жира в рационе способствует снижению уровня в плазме крови ОХС, ХС ЛПНП и увеличению концентрации ХС ЛПВП [5]. Хиломикроны, поступившие в кровь, у тучных больных расщепляются медленно, липолитическая активность крови появляется с запозданием и к концу исследования концентрация общих липидов, ХС ЛПНП, свободных жирных кислот (СЖК) не возвращается к исходному значению. Последние служат субстратом для синтеза ТГ печенью и источником избыточной продукции ХС ЛПОНП, что потенцирует инсулинорезистентность (ИР) [16, 21]. В основе такого патофизиологического механизма лежит изменение рецепторных и пострецепторных механизмов передачи инсулинового сигнала с нарушением инсулиноопосредованной утилизации глюкозы в трех органах (скелетные мышцы, жировая ткань и печень). Происходит снижение реакции инсулинчувствительных тканей к действию инсулина при его достаточной концентрации в крови с усилением секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и возникновением компенсаторной хронической гиперинсулинемии (ГИ) [17]. Это способствует активации симпатической и снижению активности парасимпатической нервной системы с последующим увеличением сердечного выброса, частоты сердечных сокращений, изменением вариабельности сердечного ритма, повышением общего периферического сопротивления, задержкой натрия почками и гиперволемией [20].

При ожирении и нормальной толерантности к глюкозе ГИ является обратимым состоянием, так как с уменьшением массы тела восстанавливается чувствительность тканей к инсулину и нормализуется концентрация данного гормона в крови [6, 7]. В случае дальнейшего

нарастания массы тела происходит увеличение объема и количества жировых клеток с уменьшением плотности инсулиновых рецепторов на их поверхности и снижением действия инсулина. В условиях возникшей ГИ глюкоза метаболизируется в СЖК с последующим синтезом ТГ и продуктов неокисленного метаболизма в скелетных мышцах, миокарде и печени. Нарушение инсулинозависимой утилизации глюкозы в этих органах оказывает прямое токсическое действие на β -клетки поджелудочной железы (эффект липотоксичности), что еще больше способствует усилению периферической ИР [8, 9, 13]. Известно, что ИР компенсируется избыточной продукцией инсулина, поэтому нарушение гликемического контроля манифестирует не сразу. По мере истощения функции β -клеток поджелудочной железы наступает декомпенсация углеводного обмена, сначала в виде нарушенной гликемии натощак, толерантности к глюкозе, а затем и развития сахарного диабета 2 типа [15].

Установлено, что в абдоминальном жире синтезируются биологически активные вещества: лептин, воспалительные цитокины и факторы, снижающие фибринолитическую активность крови. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность $\beta 3$ -адренорецепторов в области портальной вены, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность $\alpha 2$ -адренорецепторов и рецепторов к инсулину [19]. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую — к антилиполитическому действию инсулина (особенно в постпрандиальный период), который контролирует также активность липопротеинлипазы крови, обеспечивая хорошую восприимчивость к гормональным изменениям, часто сопровождающим абдоминальное ожирение [18]. При увеличении массы висцерального жира в кровотоке через систему воротной вены поступает избыточное количество СЖК, которое может в 20–30 раз превышать их концентрацию, наблюдаемую при отсутствии ожирения. В результате этого печень подвергается мощному и постоянному их воздействию с активацией глюконеогенеза и увеличением продукции глюкозы с развитием гипергликемии натощак, угнетением инсулиновых рецепторов и транспорта глюкозы внутрь клетки (эффект липотоксичности) [19, 17]. В мышечной клетке СЖК, конкурируя с субстратом в цикле глюкоза — жирные кислоты, препятствуют утилизации глюкозы миоцитами, что также приводит к развитию гипергликемии и компенсаторной ГИ.

Определенная роль в развитии дислипидемии принадлежит фактору некроза опухоли как медиатору ИР, который снижает актив-

ность тирозинкиназы инсулинового рецептора и фосфорилирования тирозина — субстрата инсулинового рецептора, а также тормозит экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы в мышечной и жировой ткани [12].

Умеренное снижение массы тела сопровождается повышением концентрации адипонектина в сыворотке крови и улучшением чувствительности тканей к инсулину. Он также уменьшает адгезию тромбоцитов к эндотелию, подавляет трансформацию макрофагов в пенистые клетки и тормозит пролиферацию и миграцию миоцитов. Обнаружено, что адипонектин оказывает тормозящее влияние на обусловленную ростовым фактором пролиферацию гладкомышечных клеток в аорте. Протективная роль адипонектина в отношении развития атеросклероза утрачивается при ожирении [21].

В 2001 г. выделен полипептид — резистин, который секретируется преимущественно преадипоцитами и в меньшей степени — зрелыми адипоцитами в основном абдоминальной локализации. Приводит к развитию ИР, а при снижении массы тела его уменьшение улучшает чувствительность тканей к инсулину, который является прямым вазодилататором [2].

В ряде работ отмечено, что при ожирении выявляются изменения клеточного и гуморального звена иммунитета, снижается абсолютное количество Т-лимфоцитов и их функциональная активность. Объяснение данного факта связывают с развитием метаболической иммунодепрессии, когда СЖК, холестерин и инсулин становятся токсическими веществами, ограничивая функциональную способность лимфоцитов [13, 12].

Установлено, что потребление пищи повышает, а голодание снижает активность симпатической нервной системы, что выявляется при увеличении потребления углеводов и жиров. Доказано, что инсулин играет ключевую роль во взаимосвязи потребления пищи и симпатически обусловленной части энергии. После приема пищи его секреция увеличивается, при этом инсулин стимулирует потребление и обмен глюкозы в регуляторных клетках, анатомически связанных с вентромедиальными клетками гипоталамуса. Повышение симпатической активности после приема пищи ведет к увеличению потребления энергетических запасов организма, что позволяет экономить расход калорий в период голодания и способствует сжиганию избыточных калорий при переедании. Ее эффект направлен на стабилизацию энергетического баланса организма и сохранение устойчивой массы тела. Ключевая роль инсулина в реализации действия этого механизма вполне очевидна [14].

Таким образом, в зависимости от природы действия инсулина при развитии инсулиноре-

зистентности формируется патофизиологическая основа для развития проявления метаболического синдрома на фоне алиментарного ожирения и артериальной гипертензии. Пусковым механизмом может быть любой из перечисленных факторов, но когда ожирение достигает критической степени, развитие порочного круга гарантировано.

Выводы

1. При ожирении отмечается нарушение обмена, главным образом, двух классов липопротеидов — ЛПОНП и ЛПВП, что отражается в увеличении содержания в крови ТГ, ХС ЛПОНП и снижении уровня ХС ЛПВП с последующим увеличением КА.

2. Наличие атерогенной дислипидемии является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Установлена несомненная связь между абдоминальным типом ожирения, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, артериальной гипертензией и дислипидемией.

3. Контроль и коррекция показателей липидного профиля должны проводиться у всех пациентов с дислипидемией, а в рамках алиментарного ожирения этой проблеме необходимо уделять особое внимание в связи с сочетанием нескольких факторов риска.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Взаимосвязь инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена у больных ожирением / В. В. Агеева [и др.] // Тер. архив. — 2002. — № 10. — С. 12–15.
2. Бабич, Ю. А. Статины, фибраты и рефлексотерапия в коррекции дислипидемических состояний / Ю. А. Бабич, А. Г. Евдокимова, А. Э. Радзевич // Мед. консультация. — 2003. — № 1. — С. 31–36.
3. Бабич, Ю. А. Клиническая эффективность липостата в сочетании с рефлексотерапией у больных ИБС / Ю. А. Бабич, А. Г. Евдокимова, А. Э. Радзевич // Мед. консультация. — 2003. — № 1. — С. 37–39.
4. Изменение содержания липидов, липопротеинов и аполипипропротеинов плазмы крови при ишемическом инсульте / В. П. Бархатова [и др.] // Журн. неврол. и психиатр. — 1998. — № 8. — С. 34–38.
5. Воробьева, Е. П. Динамика липидного спектра и показателей гуморального иммунитета у больных со стабильной стенокардией на фоне терапии аторвастатином / Е. П. Воробьева // Мед. новости — 2007. — № 4. — С. 62–64.
6. Данилова, Л. И. Инсулинорезистентность, лептинорезистентность и артериальная гипертензия — терапевтические цели при метаболическом синдроме / Л. И. Данилова // Мед. новости. — 2007. — № 3. — С. 23–26.
7. Гаврик, М. В. Влияние гипокалорийной диеты, применяемой в амбулаторных условиях, на биохимические показатели крови у больных разного возраста, страдающих ожирением / М. В. Гаврик, М. М. Гаппаров // Вопр. питания. — 2006. — № 5. — С. 22–27.
8. Бритов, А. Н. Взаимосвязь уровня лептина с гемодинамическими показателями и постпрандиальной гликемией у пациентов с ожирением и артериальной гипертензией / А. Н. Бритов, О. В. Молчанова, М. М. Быстрова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 4. — С. 27–30.
9. Кухарчук, В. В. Нарушение липидного обмена: подходы к профилактике и терапии / В. В. Кухарчук // Вестник Рос. АМН. — 2007. — № 11. — С. 61–64.
10. Липовецкий, Б. М. Современные подходы к оценке нарушений липидного состава крови и их коррекции / Б. М. Липовецкий // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2001. — № 2. — С. 10–16.
11. Липовецкий, Б. М. Холестерин крови и сердце человека / Б. М. Липовецкий, В. О. Константинов. — СПб.: Медицина, 1995. — 127 с.
12. Мамедов, М. Н. Возможны ли диагностика и лечение метаболического синдрома в реальной практике? / М. Н. Мамедов // Леч. врач. — 2006. — № 6. — С. 34–39.

13. Клинические исследования влияния на гиперлипидемию, фосфолипидный состав липопротеидов высокой плотности и параметры безопасности генерика симвастатина — симвахола / Н. В. Перова [и др.] // Кардиология. — 2004. — № 10. — С. 2–7.
14. Ройтберг, П. Г. Метаболический синдром / П. Г. Ройтберг. — М.: Медпресс-информ. — 2007. — 222 с.
15. Соколов, Е. И. Мелкие плотные частицы липопротеидов низкой плотности: механизмы образования, атерогенные свойства, возможности изменения их содержания в плазме крови / Е. И. Соколов, Н. В. Перова, Г. Н. Щукина // Кардиология. — 2005. — № 10. — С. 91–96.
16. Щербакова, М. Ю. Нарушение липидного обмена / М. Ю. Щербакова // Педиатрия. — 2000. — № 4. — С. 76–80.
17. The role of dietary fat in body fatness: evidence from a preliminary meta-analysis of ad libitum low-fat dietary intervention studies / A. Astrup [et al.] // Br. J. Nutr. 2007. — Vol. 83, № 1. — P. 25–32.
18. Bergman, R. Non-esterified fatty acids and the liver: why is insulin secreted into the portal vein? / R. Bergman // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43, № 8. — P. 946–953.
19. Boden, G. Free acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and b-cell dysfunction / G. Boden, G. I. Shulman // Eur. J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 32, № 12. — P. 14–23.
20. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies / J. B. Meigs [et al.] // Diabetes. — 2003. — Vol. 52, № 9. — P. 2160–2167.
21. Stumvoll, M. Oral glucose tolerance test indexes for insulin sensitive and secretion based on various availabilities of sampling times / M. Stumvoll // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24 — P. 796–797.

Поступила 06.12.2010

УДК 614.876.06.:621.039.58

ОЦЕНКА АДЕКВАТНОСТИ МЕТОДА РАСЧЕТА СРЕДНЕЙ ДОЗЫ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ ПО ДАННЫМ ПРЯМЫХ ИЗМЕРЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ ^{137}Cs В ОРГАНИЗМЕ

Ю. М. Жученко¹, А. М. Скрябин¹, Ю. А. Бельский²

¹Гомельский государственный университет имени Ф. Скорины

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

Проведено исследование с целью верификации расчетного метода оценки средней дозы внутреннего облучения на основе данных СИЧ-измерений. Установлено, что расчетный метод удовлетворительно прогнозирует дозу лишь для 6 из 10 населенных пунктов (НП). С целью повышения адекватности расчетной модели необходимо продолжение исследования.

Ключевые слова: доза внутреннего облучения, модель, СИЧ-измерения, адекватность.

ESTIMATION OF METHOD ADEQUACY OF AVERAGE INTERNAL DOSE CALCULATION BY DATA OF DIRECT MEASUREMENTS OF ^{137}Cs IN THE BODY

Yu. M. Zhuchenko¹, A. M. Skryabin¹, Yu. A. Belsky²

¹Skoryna Gomel State University

²Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology», Gomel

The research aimed at the calculation method verification of the evaluation of average internal dose based on the data of HRC-measurements has been carried out.

It has been ascertained, that the calculation method satisfactorily forecasts the dose only for 6 of 10 centers of population (CP). To increase the adequacy of the calculation model, the continuation of the research is needed.

Key words: internal dose, model, HRC-measurements, adequacy.

Введение

В отдаленный период аварии на ЧАЭС, согласно [1], формируются условия для постепенной отмены мер по радиационной защите и возвращению людей к привычному укладу жизни. Поэтому актуальной становится задача максимально корректной оценки средней дозы внутреннего облучения ($\bar{d}_{\text{вн}}$). Из большого числа методов расчета с использованием данных по потреблению продуктов питания заслуживает внимания оригинальный подход, описанный в работе [2]. Особенность метода состоит в том, что реализованы следующие основополагающие принципы:

— максимальное использование всех накопленных радиоэкологических данных и вспомогательной информации по большому числу НП в динамике, формализация выполне-

ния расчетов, в частности, при оригинальной процедуре определения взвешенного значения коэффициента перехода TF;

— возможность консервативной экстраполяции $\bar{d}_{\text{вн}}$.

Предложенная методика, основываясь на массивных базах исходных данных (во многом полученных ее авторами), представляет возможность выполнить расчеты $\bar{d}_{\text{вн}}$ практически для всех НП на радиоактивно загрязненных территориях. Вместе с тем положительный результат тестирования программы расчетов должен быть дополнен верификацией самой модели. Цель верификации модели — установление соответствия между результатами расчета $\bar{d}_{\text{вн}}$ по модели и по данным, полученным при прямых измерениях содержания ^{137}Cs в организме по результатам СИЧ-мониторинга.

Большой массив данных СИЧ-измерений, накопленных к этому времени, может служить основанием надежной верификации расчетного метода.

Для решения поставленной задачи было проведено исследование, которое сводилось, в основном, к подбору тест-выборки НП по признаку наличия парных данных: с одной стороны, основные радиоэкологические данные (плотность загрязнения территории ^{137}Cs , тип почвы, активность молока) и вспомогательная информация социо-хозяйственного характера, с другой — данные по результатам измерения содержания ^{137}Cs в организме жителей данного НП. Сопоставимость рассчитанных пар доз исследовалась при помощи корреляционного и регрессионного анализа. В качестве меры адекватности результатов верифицируемой модели СИЧ-дозам использовался показатель $\bar{d}_{\text{расч}} / \bar{d}_{\text{СИЧ}}$.

Объекты, материал и методы

Объекты исследования — населенные пункты, расположенные на территории радиоактивного загрязнения в Гомельской области. Исследовательская выборка сформирована из 1672 НП по принципу парных случаев. Материал: базы данных по активности молока в НП, источники: Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья и радиологические лаборатории Гомельского сельхозпрода; база данных СИЧ-измерений ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». Информация по плотности загрязнения территории НП — Республиканский Центр радиационного контроля и мониторинга окружающей среды Министерства природных ресурсов и окружающей среды.

Объем использованных данных составил более 180 тыс. парных случаев — данные по

активности молока и индивидуальных СИЧ-измерений по всем НП выборки. При этом на один НП приходилось в среднем более 100 измерений каждого вида за период 1992–2006 гг.

Расчет индивидуальной дозы внутреннего облучения проводился по данным СИЧ-измерений по Методическим указаниям [3]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного продукта «Statistica», 6.0 (модули, «Корреляционный анализ», «Множественная регрессия»).

Метод расчета дозы внутреннего облучения по потреблению продуктов питания, использованного в описанном исследовании

При длительном потреблении загрязненных продуктов питания ^{137}Cs расчет дозы внутреннего облучения осуществляется по формуле (1):

$$D_{\text{int}} = \varepsilon \cdot \sum_{i,j} m_i \cdot \delta_{i,j} \cdot \eta_j \cdot q_i \cdot \rho_i, \quad (1)$$

где: ε — пересчетный коэффициент $1,3 \times 10^{-8}$ (Зв/Бк); m_i — годовое потребление i -го продукта (кг, л); $\delta_{i,j}$ — доля потребления j -м жителем ($j = 3$: дети в возрасте до 15 лет, трудоспособное население в возрасте от 16 до 60 лет, пенсионеры — возраст свыше 60 лет) i -го продукта от годового потребления среднестатистическим сельским жителем, отн. ед. (таблица 1); η_j — доля жителей i -ой возрастной группы в НП, отн. ед.; ρ_i — коэффициент кулинарной обработки, отн. ед.; q_i — удельная активность i -го продукта, Бк/кг, л.

Справочная информация о годовом потреблении среднестатистическим сельским жителем основных продуктов питания [4] с учетом возраста приведена в таблице 1.

Таблица 1 — Годовое потребление среднестатистическим сельским жителем основных продуктов питания и относительная доля потребления с учетом возраста

Продукт	Годовое потребление, m_i , кг, л	Доля потребления продуктов питания, $\delta_{i,j}$			Коэффициент кулинарной обработки, ρ_i
		дети	трудоспособное население	пенсионеры	
Молоко	260	0,8	1	0,6	1
Картофель	240	0,7	1	0,6	1
Говядина	10	0,7	1	0,4	1
Свинина	50	0,7	1	0,4	1
Грибы	4	0,1	1	0,2	0,3

Удельная активность потребляемых продуктов питания рассчитывается отдельно по каждому продукту. Так, среднее значение удельной активности молока в НП берется по эмпирическим данным либо находится из соотношения (2):

$$q_{\text{мол}} = \sigma_n \sum_k v_k \cdot TF_k, \quad (2)$$

где: σ_n — плотность загрязнения территории ^{137}Cs в 5-километровом ареале n -го населенного пункта (кБк/м²); v_k — доля типа почвы

на кормовых угодьях (минеральные, торфяно-болотные, пойменные) и лесных сенокосах в радиусе 5 км n -го населенного пункта; TF_k — коэффициент перехода для вышеперечисленных кормовых угодий (таблица 2).

В соответствии с известным соотношением коэффициентов перехода из рациона в молоко и мясо крупного рогатого скота удельная активность говядины в 4 раза выше, чем удельная активность молока [5].

Таблица 2 — Сравнение значения TFK и их статистическая оценка для луговой растительности (сено) на различных типах почв

Статистические параметры	Минеральные	Торфяно-болотные	Пойменные		Лесные
			минеральные	торфяные	
TF, $n \times 10^{-3}$ (м ² /кг)	0,65	4,79	2,12	4,20	6,07
Стат. ошибка, $n \times 10^{-3}$ (м ² /кг)	0,09	0,56	0,28	0,98	0,28
t-критерий (240)	7,60	8,50	7,62	4,29	22,01
Уровень значимости, p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

При расчете $\bar{d}_{\text{вн}}$ за счет потребления молока учитывается численность населения и количество голов крупного рогатого скота, при этом предполагается, что одна корова обеспечивает молоком в среднем шесть жителей населенного пункта. При дефиците молока коров в производстве частного сектора конкретного населенного пункта годовой рацион жителей компенсируется из государственной торговли. В соответствии с этими условиями взвешенное значение удельной активности молока определяется по формуле (3):

$$q_{\text{мол}}^{\text{взв}} = \frac{6 \cdot n_{\text{крс}}}{N_{\text{жит}}} \cdot q_{\text{мол}}^{\text{част}} + \left(1 - \frac{6 \cdot n_{\text{крс}}}{N_{\text{жит}}}\right) \cdot q_{\text{мол}}^{\text{г-торг}}; \quad (3)$$

Для картофеля и грибов проводится расчет по известным значениям TF и σ территории ареала на

селенного пункта (σ для картофеля и грибов равны $0,05 \times 10^{-3}$ м²/кг, $1,5 \times 10^{-2}$ м²/кг соответственно).

Расчет удельной активности свинины осуществляется по формуле (4):

$$q_{\text{св}} = 0,2 \cdot (3 \cdot q_{\text{зерно}} + 2 \cdot q_{\text{карт}}), \quad (4)$$

где: $q_{\text{зерно}}$, $q_{\text{карт}}$ — удельная активность зерна и картофеля (Бк/кг); 2 и 3 — масса зерна и картофеля в рационе (кг); 0,2 — коэффициент перехода ¹³⁷Cs из рациона в мясо свиньи (отн. ед.).

Результаты и обсуждение

После выполнения расчетов доз внутреннего облучения по вышеописанной модели и данным СИЧ-измерений проведена статистическая обработка значений «парных» доз для всей исследовательской выборки. Результаты представлены в таблице 3 и на рисунке 1.

Таблица 3 — Результаты статистической обработки данных (парные дозы)

Метод расчета	Ср. арифм.	Ст. откл.	r	F(1,1670)	t	p	N
Данные СИЧ	0,225	0,229	0,52	633,63	25,17	< 0,01	1672
Модель	0,178	0,126					

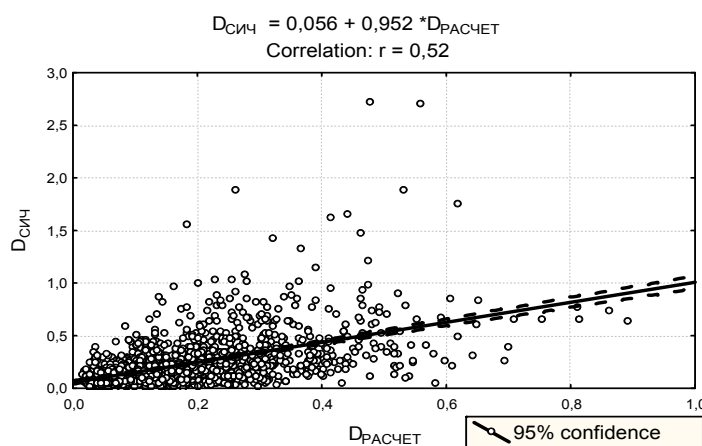


Рисунок 1 — Поле регрессии парных данных (расчетные и СИЧ-дозы) по всей выборке

Результаты выполненного анализа показывают, что корреляционная связь ($r = 0,52$) достоверна при $t = 25,17$ и уровнем значимости $p < 0,01$.

Уравнение линейной регрессии Пирсона имеет вид:

$$D_{\text{СИЧ}} = 0,056 + 0,95 \cdot D_{\text{расч}}$$

и характеризуется высоким уровнем значимости ($F = 633,63$; $p < 0,01$). Аппроксимирующая линия исходит из начала координат под углом

$\approx 45^\circ$ (коэффициент при независимой переменной равен 0,95). Оценку модели адекватности модели можно уточнить, если использовать в качестве критерия соотношение $k = d_{\text{расч}} / d_{\text{СИЧ}}$. Широкая вариабильность показателя k для всего массива парных данных (0,048–10,71) позволяет разбить его на 4 условных категории: А — $k \leq 0,5$; В — $0,5 < k \leq 2$; С — $2 < k \leq 4$; D — $k > 4$.

Результаты обработки данных по выделенным категориям НП приведены в таблице 4 и на рисунке 2.

Как видно из приведенных данных, наиболее адекватно оценивается средняя доза для

категории В, в которую входит 60 % всех НП. Относительно этой группы в других 3 категориях оценки различаются: либо существенно завышены (А), либо умеренно занижены (С) и экстремально завышены (D).

Таблица 4 — Статистическая обработка данных по 4 категориям НП при расщеплении общей выборки

Показатель	А		В		С		D		Выборка в целом	
	k ≤ 0,5		0,5 < k ≤ 2		2 < k ≤ 4		k > 4		k=1	
	расч.	СИЧ	расч.	СИЧ	расч.	СИЧ	расч.	СИЧ	расч.	СИЧ
\bar{D} , мЗв/год	0,207	0,065	0,193	0,209	0,219	0,347	0,088	0,477	0,178	0,225
Ст. откл., мЗв/год	0,126	0,052	0,129	0,150	0,102	0,295	0,101	0,530	0,126	0,229
V ⁺ , %	(61)	(80)	(67)	(72)	(68)	(85)	(115)	(111)	(71)	(102)
r	0,84		0,82		0,95		0,97		0,52	
F (1, 1670)	616,9		2063,6		3132,8		943		663,63	
t	24,84		45,42		55,97		30,71		25,17	
p	<0,01		<0,01		<0,01		<0,01		<0,01	
n, число НП	261		1007		335		69		1672	

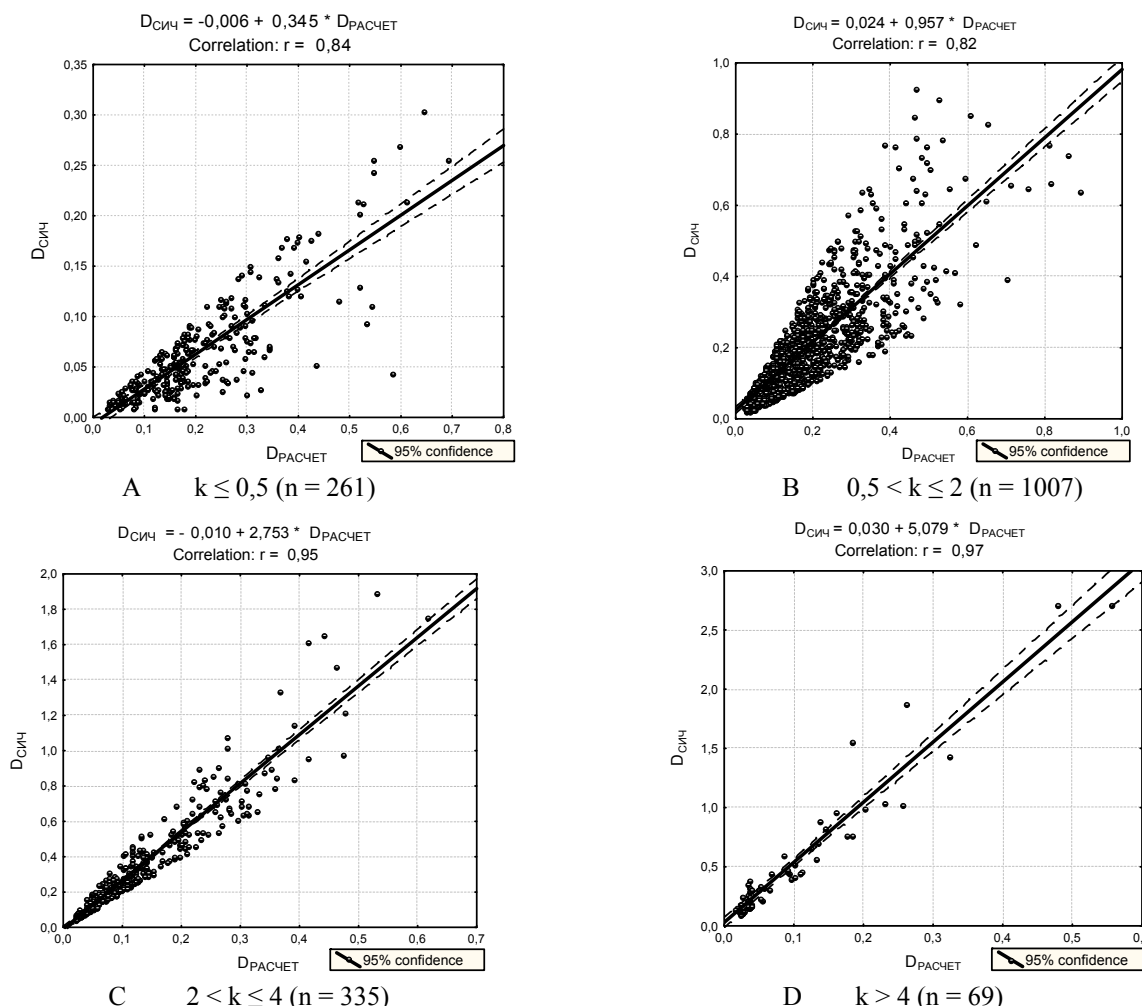


Рисунок 2 — Поле регрессии между парными данными для 4 категорий НП по показателю «k»

Для обоснования адекватности выборки В можно привести оценочный расчет годового потребления основных дозообразующих пищевых компонентов рациона — молока и грибов (лесных). Для расчета были использованы

величины ТF для молока и грибов, принятые в модели, равные $0,1 \times 10^{-3}$ и 16×10^{-3} м²/кг соответственно. В таблице 5 приведены рассчитанные средние годовые объемы потребления молока и грибов для 4 категорий НП.

Таблица 5 — Годовое потребление грибов и молока ($KП_{гр} = 16 \times 10^{-3}$ и $KП_{мол} = 0,1 \times 10^{-3}$), кг, л/год

Продукт	Категория НП			
	A (< 0,5)	B (0,5–2)	C (2–4)	D (4–10)
Грибы	1	4	10	18
Молоко	80	300	750	1200

Действительно, если принять, что для категории В расчетное потребление продуктов соответствует среднестатистическому для сельских жителей, то для остальных категорий потребление этих продуктов можно рассматривать как экстремально низкое (А) либо высокое и экстремально высокое (С и D).

Заключение

Выполненное исследование показало, что несмотря на то, что верифицируемая модель на сегодня является наиболее совершенной в своем классе, тем не менее, ее адекватность реальным дозам (СИЧ-измерения) не однозначна. Хотя 60 % результатов фактически можно признать удовлетворительными, все же нельзя согласиться с тем, что по неясным причинам модель в 24 % случаев дозы переоценивает в 2–10 раз (400 НП), а в 16 % — существенно их недооценивает. Это обстоятельство следует принимать во внимание, например, при интерпретации оценки эффективности защитных мер и риска отдаленных последствий облуче-

ния малыми дозами. Это констатация существующего положения. Следует надеяться, что дальнейшая работа над моделью позволит снизить неопределенность расчетного метода.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Концепция защитных мер в восстановительный период для населения, проживающего на территории Республики Беларусь, подвергшейся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС. — Мн., 2005.
2. Использование электронных карт загрязнения молока для оптимизации системы радиационного контроля. Проблемы радиологии загрязненных территорий / Ю. М. Жученко [и др.] // Юбилейный тематический сборник РНИУП «Институт радиологии». — Гомель, 2006. — Вып. 2. — С. 70–79.
3. Реконструкция среднегрупповых и коллективных накопленных доз облучения жителей населенных пунктов Беларуси, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС: метод. указания. — Мн., 2003.
4. Remediation Strategies for Contaminated Territories Resulting from the Chernobyl Accident. Final Report for the contract B7-5200/ 97/000646/ MAR/C3 of the European Commission / P Jacob [et al.]. — March, 2001. — 316 p.
5. Правила ведения агропромышленного производства в условиях радиоактивного загрязнения земель Республики Беларусь на 2002–2005 гг. / Мин-во сел. хоз-ва и продовольствия РБ. — Мн., 2002. — 74 с.

Поступила 17.11.2010

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 53.082.56:612.396.13

ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ СОБСТВЕННОЙ И ЗОНДОВОЙ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА

П. А. Авдеев¹, В. А. Игнатенко², Ю. В. Корноушенко¹

¹Гомельский государственный университет имени Ф. Скорины

²Гомельский государственный медицинский университет

Показания интенсивности зондовой флуоресценции снижаются с ростом концентрации глюкозы в растворе белка. Данное изменение зондовой флуоресценции наиболее вероятно обусловлено снижением количества связанного с белком АНС. Тогда можно предположить, что с ростом концентрации глюкозы в крови происходит снижение связывающей способности альбумина к другим лигандам.

С ростом концентрации глюкозы показания интенсивности собственной флуоресценции белка снижаются. Связывание глюкозы с белком вызывает изменение перераспределения электронной плотности в белковой глобуле, что способствует внутримолекулярным конформационным перестройкам в белке, на что указывает снижение показателя интенсивности флуоресценции триптофанилов.

Ключевые слова: сывороточный альбумин, зонд ANS, спектрометрия, флуоресцентная спектрометрия, глюкоза, флуоресцентные пробы, триптофан.

EFFECT OF GLUCOSE CONCENTRATION ON THE LEVEL OF PROBE FLUORESCENTION OF BULL AND SERUM ALBUMINS

P. A. Avdeev¹, V. A. Ignatenko², Yu. V. Kornoushenko¹

¹Gomel State University named after F.Skorina

²Gomel State Medical University

The rise of glucose concentration in protein solutions gives a decrease in intensity indices of probe fluorescence. This change of probe fluorescence is most probably caused by the decreased quantity of ANS binded with the

protein. Thus, one can suppose that the rise of glucose concentration in blood initiates the decrease in albumin binding capacity towards other ligands.

The rise of glucose concentration makes the intensity indices of protein fluorescence decrease. The ability of glucose to bind with protein initiates the rearrangement in globule electron density, which promotes intramolecular conformational changes in protein and the decrease of the intensity indices of tryptophan fluorescence to testify that.

Key words: serum albumin, ANS probe, spectrometry, fluorescence spectrometry, glucose, probe fluorescence, tryptophan.

Введение

Роль сывороточного альбумина в организме человека и животных разнообразна. Интерес, проявляемый к этому белку, постоянно возрастает в связи с открытием его новых функций для организма.

Важную роль сывороточный альбумин играет в поддержании постоянного онкотического давления плазмы крови, благодаря которому вода удерживается внутри кровеносных сосудов. Альбумин обратимо связывает и переносит самые разнообразные низкомолекулярные вещества и метаболиты, среди которых жирные кислоты, желчные пигменты, окись азота, холестерин, металлы как постоянной (Zn^{2+} , Ca^{2+}), так и переменной валентности (Cu^{2+} , Fe^{2+} , Ni^{2+}), а также многие лекарственные препараты. При связывании лиганда с альбумином химическая и биологическая активность этого лиганда изменяется. Многие вещества, токсичные в свободной, несвязанной форме значительно снижают свою активность при связывании с альбумином [1].

Альбумин вносит значительный вклад в процессы защиты организма от вредного действия свободных радикалов. Это достигается, в частности, связыванием металлов переменной валентности, в результате чего их радикалообразующая активность уменьшается в сотни раз. Кроме этого, в норме молекула альбумина содержит одну восстановленную SH-группу, которая легко окисляется, в том числе в реакциях с участием радикалов. К тому же альбумин обладает важным свойством уменьшать свертываемость крови. Последние исследования указывают на возможность подавления альбумином апоптоза клеток, что важно для изучения возникновения онкологических и аутоиммунных заболеваний.

Функциональная активность альбумина зависит от конформационного состояния его белковой глобулы. Под влиянием различных физико-химических факторов происходят конформационные перестройки в белке, которые так или иначе изменяют функциональную активность белка [2].

Основная часть

При модификации альбумина крови изменяются изоэлектрические точки растворимости, способность связывать красители и некоторые другие свойства.

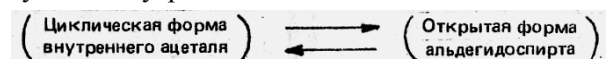
Интерес к реакциям неферментативного гликозилирования белков в организме возрос после обнаружения изменчивости гемоглобина

у больных сахарным диабетом. Аналогичные явления обнаружены и при исследовании других долгоживущих белков.

Ранее было высказано предположение о том, что в русле крови происходят неферментативные реакции альбумина и других белков плазмы с активными метаболитами или посторонними веществами — ксенобиотиками, поступающими в кровь. При этом допускалось, что альбумин является фактором детоксикации [3].

Модельные опыты поставлены с разными веществами, в том числе с альдегидами и хинонами, но особенно показательны эксперименты с ненасыщенным альдегидом цитралем, а также с ацетальдегидом, образующимся в организме при окислении этанола. В результате всех этих реакций, по-видимому, образуются основания Шиффа.

Процесс гликозилирования, который обычно контролируется многими физиологическими механизмами, может быть и неферментативным. В этом случае главная роль принадлежит альдегидной группе глюкозы и других моносахаров, образующих внутренние альдоли.



Хотя равновесие резко смещено влево, все же в растворе содержится какое-то количество альдегидоспирта.

Как оказалось, довольно много белков в организме существуют в форме, связанной с глюкозой через основания Шиффа, с последующей перестройкой Амадори. Глюкоза реагирует со свободными аминогруппами α - и ϵ -аминных групп лизиновых остатков полипептидной цепи [4].

Повышение в крови концентрации глюкозы при сахарном диабете усиливает гликозилирование через основания Шиффа. Впервые это установили, обнаружив при данном заболевании необычный гемоглобин. Позднее было обнаружено, что увеличивается количество одной из минорных фракций гемоглобина. У взрослых этот белок состоит из главной фракции НbА и нескольких минорных. Три из них образуются, вероятно, в результате неферментативного гликозилирования — это гемоглобины $A1_a$, $A1_b$, $A1_c$. При диабете их концентрация увеличена в два или три раза, особенно НbА_c. Остальные фракции гемоглобина также частично гликозилированы. В случае НbА_c доказано, что гликозилируется β -цепь с N-конца. Механизм реакции обоснован путем

выделения 1-имино-1-дезоксифруктозоксиана. Кроме того, оказалось, что HbA_{1c} может фосфорилироваться и образовывать при электрофорезе подфракции A1_{c1}, A1_{c2}, A1_{c3} и др., содержащие именно дезоксифруктозо-6-фосфат. Оба эти гемоглобина обладают низким сродством к кислороду, что аналогично известному влиянию 2,3-дифосфоглицерофосфата. Определение гликозилированных форм гемоглобина имеет прогностическое значение в оценке течения диабета [5].

При диабете неферментативному гликозилированию подвергаются различные белки, в том числе коллаген, мембранные белки, белки крови и другие. В литературных источниках существует тенденция приписывать этому процессу важную роль в развитии осложнений диабета, например, приобретению эритроцитарной мембранной хрупкости, неоднократно отмечаемой у больных диабетом, а также других осложнений (ангиопатия, катаракты и др.). Аналогичные функции гемоглобина можно получить в модельных опытах путем инкубации белка с разными сахарами. По своей активности они располагаются в следующий ряд: рибоза > манноза > галактоза > глюкоза > фруктоза. Другие белки крови (иммуноглобулины и липопротеины) также подвергаются неферментативному гликозилированию. Создается картина разнообразной модификации определенной доли экспонированных и α- и ε-аминогрупп. При этом реакции чаще всего идут через образование оснований Шиффа [6].

Целью работы является изучение собственной и зондовой флуоресценции сывороточного альбумина при изменении концентрации глюкозы, взаимодействующей с белком.

Материал и методы

Для целей проведения эксперимента был приготовлен раствор бычьего сывороточного аль-

бумина (Sigma-Aldrich) концентрацией 0,66 г/литр (10^{-5} М) в фосфатном буфере (pH = 7,43). Также были приготовлены навески глюкозы из расчета, что при добавлении их к раствору белка будут получены растворы глюкозы концентрациями 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 мМ.

Измерение показателей собственной и зондовой флуоресценции проводили на спектрофлуориметре Cary Eclipse (США). Длину возбуждения для собственной флуоресценции брали равную 296 нМ, при данной длине волны практически полностью всю энергию возбуждения поглощают триптофаны белка. Показатели собственной флуоресценции детектировались на промежутке длин волн от 300 до 650 нМ, что показано на рисунке 3. Длину возбуждения для зондовой флуоресценции брали равную 340 нМ, при которой поглощает связанный с белком флуоресцентный зонд АНС (1-анилино-8-нафталинсульфонат). Показатели зондовой флуоресценции детектировались на промежутке длин волн от 350 до 650 нМ, что показано на рисунке 1. Ширина щелей излучения и поглощения при измерении собственной и зондовой флуоресценции была по 5 нМ.

Результаты и их обсуждение

Было изучено влияние возрастающих концентраций глюкозы на показатели зондовой флуоресценции сывороточного альбумина. В качестве флуоресцентного зонда использовался АНС. Так как флуоресцирует только связанный зонд с белком, то по величине интенсивности зондовой флуоресценции можно судить о связывающей способности альбумина.

С помощью спектрофлуориметра был получен график зависимости показателя зондовой флуоресценции БСА при разных концентрациях глюкозы (рисунок 1).

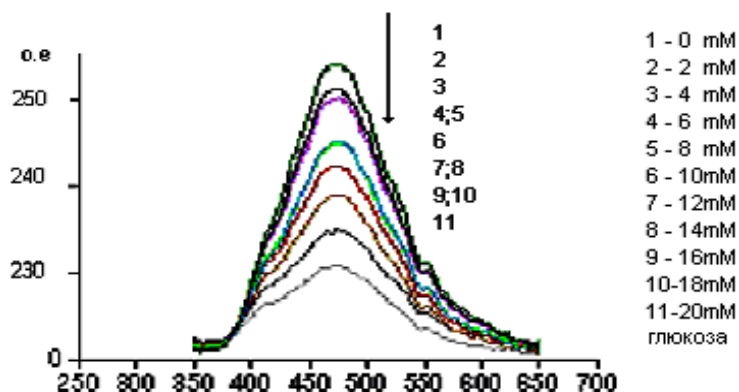


Рисунок 1 — Распределение значений интенсивностей зондовой флуоресценции по длинам волн при разных концентрациях глюкозы

На основе полученных данных, отображенных на рисунке 1, для удобства и большей наглядности нами был построен график

зависимости значений максимумов зондовой флуоресценции от концентрации глюкозы (рисунок 2).

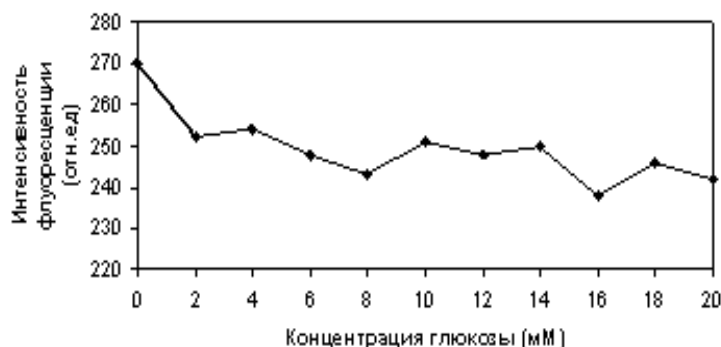


Рисунок 2 — Изменение значений максимумов интенсивности зондовой флуоресценции с ростом концентрации глюкозы

Таким образом, экспериментально продемонстрировано, что с ростом концентрации глюкозы в растворе белка показания интенсивности зондовой флуоресценции снижаются. Данное изменение показателя зондовой флуоресценции может быть наиболее вероятно обусловлено снижением количества связанного с белком АНС. Связь флуоресцентного зонда с белком обусловлена в основном непрочными нековалентными взаимодействиями (гидрофобными, электростатическими), которые являются очень лабильными и неустойчивыми. Незначительные изменения конформации белка под действием различных физических или химических агентов способны повлиять на эти места связывания.

С ростом концентрации глюкозы в растворе происходит увеличение количества гликозилированного белка. Остатки глюкозы способны ферментативным путем связываться с определенными аминокислотами, входящими в состав белка. Считается, что данное взаимодействие осуществляется благодаря ковалентным взаимодействиям, то есть необратимо. Известно также, что связавшиеся ковалентно с белком вещества обуславливают изменение перераспределения электронной плотности в молекуле белка. Это может привести к разрушению нековалентных взаимодействий как внутри белковой глобулы между ее доменами, так и к разрушению нековалентных взаимодействий между белком и другими химическими веществами. Также известно, что слишком большое количество

связавшегося с белком лиганда может приводить к значительному изменению перераспределения электронной плотности в белковой глобуле, что чревато конформационными переходами, вплоть до денатурации данного белка.

Однако характер снижения интенсивности зондовой флуоресценции не находится в линейной зависимости от концентрации глюкозы, что может говорить о каких-либо побочных эффектах такого взаимодействия. Таким образом, при патологиях, сопровождающихся высокими концентрациями глюкозы в крови, может наблюдаться снижение связывающей способности основного транспортного белка крови с различными лигандами, имеющими сходную химическую структуру с АНС.

Гликозилирование белка, то есть ковалентное связывание глюкозы с определенными аминокислотами в белке, также приводит к перераспределению электронной плотности в молекуле белка. При этом было важно узнать, способствует ли гликозилирование изменению конформации белка.

Для выяснения данного вопроса был проведен эксперимент по изучению влияния возрастающих концентраций глюкозы на конформационное состояние белка. Использовали метод собственной флуоресценции сывороточного альбумина, который очень чувствителен к конформационным переходам в сывороточном альбумине. Полученные результаты показаны на рисунке 3.

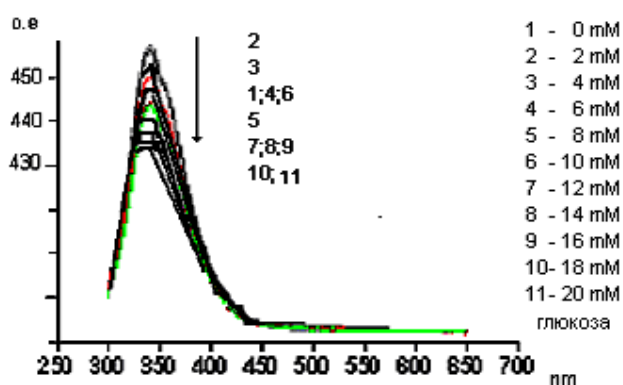


Рисунок 3 — Распределение значений интенсивностей собственной флуоресценции по длинам волн при разных концентрациях глюкозы

Для лучшей наглядности был построен еще один график, в котором брались лишь значения максимумов длин волн. Таким образом, была по-

строена кривая зависимости показателей максимумов интенсивностей собственной флуоресценции от концентрации глюкозы (рисунок 4).

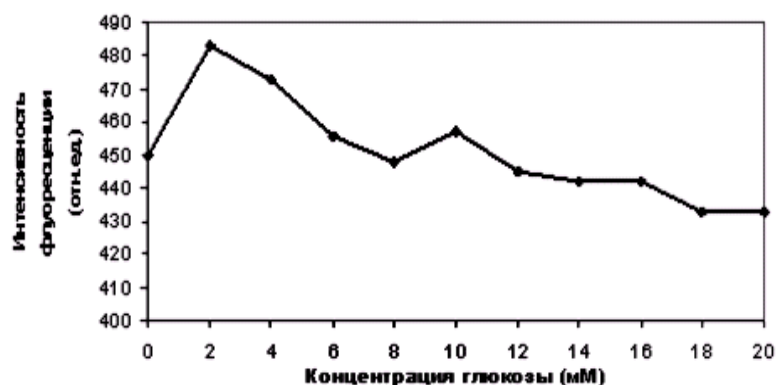


Рисунок 4 — Изменение интенсивности собственной флуоресценции при росте концентрации глюкозы

Как следует из рисунка, при добавлении к раствору белка 2 мМ глюкозы показатель интенсивности собственной флуоресценции вырос на 32 о.е. (относительные единицы), при дальнейшем росте концентрации глюкозы показатель интенсивности собственной флуоресценции снижался. Такие колебания показателя интенсивности собственной флуоресценции сывороточного альбумина указывают однозначно на наличие конформационных переходов в молекуле белка с ростом концентрации глюкозы. Данные конформационные перестройки в молекуле белка при воздействии высоких концентраций сопровождаются снижением показателя интенсивности флуоресценции триптофановых остатков.

Проведенный эксперимент дает основание предположить, что высокие концентрации глюкозы в растворе способны приводить к изменению конформации белка. Снижение показателя интенсивности зондовой флуоресценции БСА с ростом концентрации глюкозы можно частично объяснить изменением конформации белка. При этом белок переходит в такую конформационную форму, которая имеет меньшее количество мест посадки для флуоресцентного зонда.

Таким образом, механизм влияния глюкозы на транспортную функцию белка имеет довольно сложный характер. Так, во-первых, необходимо учитывать влияние глюкозы на конформацию белка, а во-вторых, учитывать конкуренцию за места посадки на альбумине между молекулами глюкозы и флуоресцентным зондом.

По характеру связывающей способности сывороточного альбумина с флуоресцентным зондом можно судить о связывающей способности этого белка с другими лигандами. Большие концентрации глюкозы, вероятно, оказывают аналогичное влияние на связывающую способность веществ (лигандов) с альбумином,

имеющих сходную химическую и пространственную структуру с флуоресцентным зондом.

Сывороточный альбумин неспецифически связывает огромное количество веществ, находящихся в крови, при этом независимо от их химической и пространственной структуры. Одни из веществ присоединяются к его белковой глобуле за счет электростатических связей, возникающих между заряженными участками на молекуле вещества и на белке, другие присоединяются за счет гидрофобных взаимодействий, когда неполярные участки прячутся от полярного растворителя в неполярных «карманах» молекулы белка. Так как эти взаимодействия не носят ковалентный характер, связи эти слабые и молекулы лиганда легко отрываются от мест посадки на белке. При этом устанавливается динамическое равновесие между фракциями связанного с белком и диссоциированного лиганда.

Показатель интенсивности собственной флуоресценции в белке под действием глюкозы снижается, это может указывать на то, что значительного разворачивания белковой глобулы не происходит, возможно, идет обратный процесс — еще более компактное сворачивание белковой глобулы. Вероятно гликозилирование аминокислот, находящихся на поверхности белковой сферы, способствует такому смещению электронных зарядов на белке, что полипептидной цепочке в данных условиях термодинамически более выгодно свернуться в более компактную структуру.

Также нельзя исключать возможность возникновения ассоциатов между молекулами белка за счет возникновения дисульфидной связи между свободными остатками цистеинов на соседних молекулах белка. В литературных источниках вопрос по влиянию гликозилирования на реакционную активность свободных цистеинов досконально не рассмотрен.

Снижение показателя интенсивности собственной флуоресценции БСА под действием глюкозы можно интерпретировать возникновением ассоциатов белка. Так, при их образовании скрываются флуоресцентноактивные аминокислоты белка, и, таким образом, это обстоятельство может обусловить снижение показателя интенсивности собственной флуоресценции белка. Образование ассоциатов может происходить теоретически за счет возникновения нековалентных или ковалентных взаимодействий между гликозилированными аминокислотами, расположенными на поверхностях соседних белковых молекул.

Заключение

В растворе белка показания интенсивности зондовой флуоресценции снижаются с ростом концентрации глюкозы. Данное изменение зондовой флуоресценции наиболее вероятно обусловлено снижением количества связанного с белком АНС. Так как с ростом концентрации глюкозы снижается показатель связывающей способности альбумина к флуоресцентному зонду, то можно предположить, что с ростом концентрации глюкозы в крови происходит снижение связывающей способности альбумина к другим лигандам.

С ростом концентрации глюкозы показателя интенсивности собственной флуоресценции белка снижается. Связывание глюкозы с белком вызывает изменение перераспределения электронной плотности в белковой глобуле, что способствует внутримолекулярным конформационным перестройкам, на что указывает снижение показателя интенсивности флуоресценции триптофанилов, которая чувствительна к окружению, в котором находятся остатки триптофана. Таким образом, рост концентрации глюкозы в растворе способствует конформационным перестройкам в белковой глобуле, при этом может также нарушаться транспортная функция сывороточного альбумина.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / под ред. Ю. А. Грызунова, Г. Е. Добрецова. — М.: ИРИУС, 1994. — 226 с.
2. Чёгер, С. И. Транспортная функция сывороточного альбумина / С. И. Чёгер. — Бухарест.: Изд-во Академии СРР, 1975. — 183 с.
3. Луйк, А. И. Сывороточный альбумин и биотранспорт ядов / А. И. Луйк, В. Д. Лукьянчук. — М.: Медицина, 1984. — С. 12–29.
4. Троицкий, Г. В. Дефектные белки: постсинтетическая модификация / Г. В. Троицкий. — Киев.: Наук. думка, 1991. — 229 с.
5. Березов, Т. Т. Биологическая химия: учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.
6. Практическая химия белка / под ред. А. Дарбре; пер. с англ. — М.: Мир, 1989. — 623 с.

Поступила 24.09.2010

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 61(091):378.661(476.2)

МЕДИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ: НАЧАЛО БОЛЬШОГО ПУТИ (К 20-ЛЕТИЮ ОБРАЗОВАНИЯ ГОМЕЛЬСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА)

А. Н. Лызиков¹, А. Л. Калинин¹, И. В. Тарасюк², И. А. Новикова¹, Е. М. Бутенкова¹

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

В статье представлены основные сведения об истории открытия, организации работы, подготовке специалистов, перспективах развития медико-диагностического факультета в Гомельском государственном медицинском университете.

Ключевые слова: медико-диагностический факультет, история создания, высшее медицинское образование, образовательный стандарт, медико-диагностическое дело.

FACULTY OF MEDICAL DIAGNOSTICS: COMMENCEMENT OF GREAT WAY (DEDICATED TO THE 20-YEAR ANNIVERSARY OF THE GOMEL STATE MEDICAL UNIVERSITY)

A. N. Lyzikov¹, A. L. Kalinin¹, I. V. Tarasyuk², I. A. Novikova¹, E. M. Butenkova¹

¹Gomel State Medical University

²Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

The article contains the main information about the history of foundation, organization of work, training of specialists, perspectives of the development of the Faculty of Medical Diagnostics in the Gomel State Medical University.

Key words: Faculty of Medical Diagnostics, history of foundation, higher medical education, educational standard, specialty of Medical Diagnostics.

Гомельскому государственному медицинскому университету исполнилось 20 лет. История его создания достаточно сложна. Первая попытка организации медицинского института в Гомеле относится к 1935 г., она была инициирована Гомельским горкомом КП(б)Б и горсоветом. Этой надежде не суждено было осуществиться, поскольку создание вуза требовало и финансирования, и подготовленных ученых медицинских кадров, которых в республике катастрофически не хватало. Следующая попытка организовать в Гомеле мединститут была предпринята в 1958 г. В марте этого года на заседании бюро Гомельского обкома КПСС был рассмотрен вопрос качества медицинского обслуживания населения области, обсуждены недостатки кадрового обеспечения отрасли и обслуживания населения. Решение тогда оказалось не в пользу Гомеля. В 1958 г., третьим по счету в Белоруссии, был открыт Гродненский медицинский институт [1].

Начиная с середины 80-х гг. в связи с Чернобыльской аварией, распадом СССР и последующим воздействием целого ряда социальных и экономических факторов существенно снизился уровень жизни населения Республики Беларусь, выросла заболеваемость, с новой силой вспыхнули многие инфекционные заболевания (туберкулез, дифтерия, вирусный гепатит и др.), значительно увеличилось количество заболевших СПИДом. Все это привело к значительному росту нагрузки на лабораторную службу лечебно-профилактических учреждений как системы Минздрава, так и Министерства обороны, Министерства внутренних дел, других ведомств.

14 ноября 1990 г. Совет Министров БССР принял решение о создании в Гомеле самостоятельного государственного медицинского института. По итогам работы комиссии по аттестации и аккредитации Министерства образования Республики Беларусь в июле 2003 г. он был переименован в государственное высшее учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Перед вузом были поставлены следующие основные задачи: обеспечить подготовку врачей и специалистов высшей квалификации для Гомельской и Могилевской областей; изучить влияние малых доз ионизирующей радиации на человека; оказывать высококвалифицированную лечебно-консультативную помощь населению и организационно-методическую помощь практическому здравоохранению [1].

Для создания в Гомеле высшего медицинского учреждения также большое значение имела необходимость решения крупных медико-социальных проблем, связанных с проживанием в Гомельской области абсолютного большинства выявленных в республике ВИЧ-

инфицированных. По распространению такого коварного заболевания, как туберкулез Гомельская область также занимала первое место с вытекающими отсюда проблемами. Для диагностики этих заболеваний требовались врачи-рентгенологи, врачи лабораторной диагностики.

По статистическим данным, в 2001 г. в 199 клинико-диагностических лабораториях ЛПУ системы Министерства здравоохранения Республики Беларусь работало около 1500 врачей-лаборантов, а укомплектованность врачебных должностей составляла только 69 %. Из всех вышеуказанных специалистов только 20 % имели высшее медицинское образование и около 20 % составляли лица пенсионного возраста. Кроме того, отмечался низкий уровень квалификации специалистов лабораторной службы — только около 50 % врачей имели аттестационную категорию. Ежегодная потребность Республики Беларусь в специалистах по клинической лабораторной диагностике составляла не менее 40–50 человек.

Лаборатория — важнейшее диагностическое подразделение любого медицинского учреждения. Смысл ее деятельности не просто в точном проведении анализов, а в обеспечении клиницистов диагностической информацией. Результаты анализа становятся такой информацией лишь после ее осмысления с медицинских позиций, что не под силу специалистам без высшего медицинского образования.

В настоящее время подавляющее большинство врачей-лаборантов (химики, биологи и т. д.) обеспечивают только проведение лабораторных исследований, не принимая участия в составлении индивидуального плана обследования больного и интерпретации результатов исследований с целью установления диагноза, коррекции лечения и реабилитации. С другой стороны, врач-лечебник составляет программу лабораторного обследования больных и самостоятельно трактует результаты исследований, не имея специальных знаний по лабораторной диагностике и аналитике. Таким образом, имел место разрыв в диагностическом процессе, который следовало заполнить специалистом, имеющим как лечебную, так и лабораторную подготовку.

Одной из основных причин серьезных проблем в кадровом обеспечении клинико-диагностических лабораторий являлась система высшего медицинского образования, которая до 1997 г. не предусматривала преподавание систематического курса по клинической лабораторной диагностике, информирующего будущего врача о возможностях лабораторной медицины и рациональном их применении. В медицинских вузах не было соответствующих кафедр, что также было одной из причин от-

сутствия у выпускников медицинских вузов интереса к профессиональной работе в клинико-диагностических лабораториях.

Критическая ситуация с укомплектованием врачебными кадрами наряду со значительным ростом технической оснащённости клинико-диагностических лабораторий требовала решения вопроса о подготовке в Республике Беларусь специалистов с врачебным образованием и знанием всех разделов лабораторного дела, владеющих современными диагностическими технологиями.

В целях совершенствования диагностической помощи населению Министерством здравоохранения Республики Беларусь были приняты документы, регламентирующие кадровое обеспечение клинико-диагностических лабораторий (в том числе, приказ МЗ РБ № 59 от 06.04.1993). Логическим продолжением целенаправленной политики Минздрава в данной области стали приказы (№ 133-А от 28.03.1996 и № 148 от 14.08.1996), которые послужили основанием для начала подготовки врачей-лаборантов на лечебно-диагностическом отделении Гомельского государственного медицинского института по специализации М 01.01.04 «Лечебно-диагностическое дело» (специальность М 01.01.00 «Лечебно-профилактическое дело»).

В связи со значительным дефицитом врачей лабораторной диагностики в Гомельской области и в медицинских учреждениях Республики Беларусь было принято решение о подготовке таких специалистов в Гомельском государственном медицинском институте.

На базе Гомельской областной туберкулезной клинической больницы в 1996 г. была создана кафедра клинической лабораторной диагностики. Она была обеспечена необходимым количеством учебных помещений и учебных лабораторий. В 1996 г. наряду с действующим лечебно-профилактическим факультетом в составе института было открыто лечебно-диагностическое отделение.

В 2004 г. основной клинической базой факультета стал Гомельский областной специализированный диспансер, преобразованный в Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, который был оснащён самой современной техникой для лабораторных исследований.

В 1999 г. в Гомельском государственном медицинском институте была создана и начала активно работать методическая комиссия по лечебно-диагностическому делу. Был разработан пакет документов по лечебно-диагностическому делу (типовой учебный план, квалификационная характеристика, положение о постдипломной стажировке, перечень должностей и основные базы для подготовки выпускников факульте-

та). Одновременно велась активная работа над типовыми программами по субдисциплинам клинической лабораторной диагностики: клинической биохимии, клинической бактериологии и вирусологии, лабораторной гематологии, клинической цитологии. При подготовке этих документов использовались материалы и опыт организации подготовки этих специалистов в медицинских вузах России (Московской медицинской академии имени И. М. Сеченова, Российской медицинской академии последипломного образования, Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова, Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербургской военно-медицинской академии), Республики Польша (Медицинского факультета Ягеллонского Университета, Белостокской медицинской академии), Японии (медицинского факультета Университета г. Нагасаки). В создании факультета приняли участие ведущие ученые нашей республики — специалисты в области лабораторной диагностики.

В основе всех методических и учебных документов лежали следующие подходы:

1. Выпускник лечебно-диагностического факультета наряду с базовым медицинским образованием должен обладать достаточно высоким уровнем специальных аналитических знаний и хорошо ориентироваться в современном лабораторном оборудовании.

2. Данный специалист предназначен для организации и проведения диагностической (лабораторной) деятельности в области внутренних заболеваний, хирургии, акушерства и гинекологии, педиатрии. Дальнейшая подготовка по узким специальностям, а также для организационно-управленческой и научно-исследовательской деятельности проводится в системе последипломной специализации и профессионального совершенствования.

3. Специалист предназначен для работы в лабораториях лечебно-диагностических учреждений системы здравоохранения в первичных должностях, предусмотренных номенклатурами должностей для замещения специалистами с высшим образованием.

4. Функционирование лечебно-диагностического факультета и перспективная подготовка врачей данного профиля будет способствовать реализации усилий Минздрава по современному высокотехнологичному обеспечению диагностического и лечебного процессов, что существенно повысит уровень и качество оказания медицинской помощи населению Республики Беларусь.

В сентябре 2000 г. вопрос «О подготовке врачей-лаборантов в Республике Беларусь» был рассмотрен на заседании Межвузовского

Совета МЗ РБ, где работа Гомельского государственного медицинского института в данном направлении была признана удовлетворительной.

По согласованию с Министерством здравоохранения Республики Беларусь в октябре 2000 г. лечебно-диагностическое отделение было преобразовано в лечебно-диагностический факультет, а основным штабом и центром развития новой специальности стал его деканат, который включал декана (на 0,5 ставки), инспектора и методиста с высшим образованием для обеспечения огромного объема методической работы на факультете с новой для республики специальностью. Первыми сотрудниками деканата стали И. В. Тарасюк (декан), Н. К. Шумак (методист) и Т. Н. Маевская (инспектор).

В этот же период впервые было разработано и утверждено приказом ректора Положение о лечебно-диагностическом факультете и положение о Совете факультета, проведено первое его заседание.

В 2001 г. в соответствии с Общегосударственным классификатором ОКРБ 011–2001 «Специальности и квалификации», утвержденным постановлением Госстандарта Республики Беларусь от 26 января 2001 г. № 3, лечебно-диагностический факультет был переименован в медико-диагностический (МДФ). Подготовка студентов на факультете стала проводиться по специальности L 79.01.04 «Медико-диагностическое дело», а выпускникам присваивалась квалификация «врач», в соответствии с которой они могли работать на врачебных должностях диагностического профиля, прежде всего, в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений и научно-исследовательских лабораториях.

В 2001 г. в институте открыт медико-профилактический факультет, прием студентов на него осуществлялся до 2007 г.

В 2008 г. в связи с увеличением потребности во врачебных кадрах по специальности «клиническая лабораторная диагностика», снижением в университете количества студентов, обучающихся по специальности «медико-профилактическое дело», до 150 человек и приостановлением с 2007 г. приема студентов на специальность «медико-профилактическое дело» проведена реорганизация медико-диагностического факультета. Таким образом, с 2008 г. на факультете осуществляется подготовка студентов по двум специальностям. В 2010/2011 учебном году на медико-диагностическом факультете обучаются студенты по специальностям: «медико-диагностическое дело» со сроком обучения 6 лет — 4–6 курс; «медико-диагностическое дело» со сроком обучения 5 лет — 1–3 курс; «медико-профилактическое дело» со сроком обучения 6 лет — 5–6 курс.

Медико-диагностический факультет осуществил 9 выпусков студентов по специальности «медико-диагностическое дело». Первый выпуск был в 2002 г. — распределено 13 специалистов. За весь период работы подготовлено 262 врача, которые успешно работают в различных медицинских учреждениях республики, обучаются в клинической ординатуре и аспирантуре. Выпускники факультета являются заведующими отделениями, ассистентами кафедр университета, работают над кандидатскими диссертациями. На кафедре клинической лабораторной диагностики в 2010 г. завершена работа над тремя кандидатскими диссертациями и пройден этап их первичной экспертизы.

За 2007–2010 гг. осуществлено 4 выпуска врачей по специальности «медико-профилактическое дело», подготовлено 117 врачей.

Первоначально медико-диагностический факультет был создан для подготовки специалистов по лабораторной диагностике, в связи с чем выпускники распределялись преимущественно врачами лабораторной диагностики. С 2009 г. выпускники факультета распределяются также врачами лучевой диагностики, а с 2010 г. — врачами-рентгенологами. Расширение спектра специальностей для выпускников факультета стало важным этапом в его работе.

Подготовка специалистов медико-диагностического профиля осуществляется на всех 34 кафедрах университета. Значительная учебно-методическая и профессионально-ориентационная работа проводится на выпускающих кафедрах.

По специальности «медико-диагностическое дело» выпускающими являются кафедра клинической лабораторной диагностики и кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии. В настоящее время на курсе лучевой диагностики и лучевой терапии разрабатываются учебно-методические пособия по рентгенологии и магнитно-резонансной томографии, ультразвуковой диагностике.

Выпускающей по специальности «медико-профилактическое дело» является кафедра общей гигиены, экологии и радиационной медицины. Сотрудниками кафедры за последние 5 лет представлено свыше 40 студенческих работ на Республиканский смотр-конкурс, большинство из них удостоены дипломов 1 и 2 категории. Выпускники факультета распределены на кафедры университета преподавателями, обучаются в аспирантуре.

В 2008–2010 гг. факультет активно развивался, организационно оформился. На кафедрах факультета работают 6 докторов медицинских наук, 4 профессора, 34 кандидата медицинских и биологических наук, 29 доцентов.

На факультете важное значение придается идеологической и воспитательной работе со

студентами. Проводятся «Дни факультета», на которых рассматриваются вопросы профессиональной ориентации, организуются встречи с ведущими специалистами по лабораторной, лучевой диагностике. В ноябре 2010 г. создан совет студенческого самоуправления.

Проводится в большом объеме методическая работа. В 2005–2007 гг. кафедрами университета подготовлено и утверждено 47 учебных программ по всем дисциплинам для обучения студентов по 6-летней подготовке на медико-диагностическом факультете. В связи с введением в действие нового образовательного стандарта по специальности «медико-диагностическое дело» в 2007 году с 2008–2009 учебного года проводится разработка новых типовых учебных программ для обучения студентов факультета по 5-летней программе. В настоящее время подготовлены и утверждены программы для обучения студентов 1, 2 и 3 курсов. Подготовка программ осуществляется в тесном сотрудничестве с кафедрами Гродненского государственного медицинского университета. Проводится большая организационно-методическая работа по завершению разработки учебных программ по дисциплинам 4–5 курсов, сестринской, производственной лаборантской и врачебной практике, учебно-методических пособий для студентов.

Имеющийся у нас 14-летний опыт работы по подготовке специалистов на факультете подтверждает преимущество шестилетнего обучения. Вопросы подготовки специалистов на медико-диагностическом факультете рассмотрены на Совете медико-диагностического факультета и Совете университета. Утверждено предложение разработать стандарт с шестилетним сроком обучения (совместными коллективами кафедр Гомельского и Гродненского государственных медицинских университетов). На 6 курсе предложено предусмотреть прохождение субординатуры по дисциплинам «клиническая лабораторная диагностика», «функциональная диагностика», «лучевая диагностика, лучевая терапия и радиационная медицина», «ультразвуковая диагностика» с освоением необходимого комплекса специальных дисциплин.

Большим импульсом в повышении востребованности наших выпускников на рынке труда может стать положительное решение о введении интернатуры по специальностям «функциональная и ультразвуковая диагностика».

В настоящее время выпускники факультета по специальности «медико-диагностическое дело» могут пройти подготовку в университете в клинической ординатуре по клинической лабораторной диагностике и лучевой диагностике. Однако клиническая ординатура, являющаяся высшей формой повышения квалификации врачей, не может удовлетворить потребно-

сти во врачах ультразвуковой и функциональной диагностики.

Особенно острая необходимость складывается во врачах функциональной диагностики, владеющих всеми методами функциональной диагностики органов и систем организма. Выпускник факультета, по нашему мнению и согласно требованиям стандарта [2], должен освоить и знать электрокардиографию, холтеровское мониторирование, чрезпищеводную электрокардиостимуляцию, функциональные нагрузочные тесты в кардиологии, УЗИ сердца и сосудов, реографию, фонокардиографию, спирографию, пневмотахометрию, эхоэнцефалографию, реоэнцефалографию, интрагастральную РН-метрию и другие методы функциональной диагностики в гастроэнтерологии. Решением Совета университета предусмотрено создание курса функциональной диагностики при кафедре внутренних болезней № 2 с курсом эндокринологии на базе УЗ «Гомельский областной клинический кардиологический диспансер».

Существует потребность в специалистах ультразвуковой диагностики в центральных районных больницах Гомельской, Брестской областей, медико-генетических центрах.

В программу подготовки специалистов по лабораторной диагностике и лучевой диагностике с 6-летним сроком обучения входит курсовое и дипломное проектирование. Подготовка курсовых работ проводится на 5 курсе, а на 6 курсе во время прохождения преддипломной практики студенты готовят дипломный проект по наиболее актуальным проблемам лабораторной, лучевой диагностики широкого спектра заболеваний как терапевтического, так и хирургического профиля [3]. Выполнение дипломных и курсовых работ дают возможность готовить студентов для поступления в магистратуру и аспирантуру, закрепляют навыки самостоятельной работы будущего врача-диагноста. В университете готовится открытие магистратуры с 2010 г. по широкому спектру медико-биологических и клинических дисциплин. Будут открыты специальности магистратуры, по которым смогут проходить обучение выпускники факультета.

Одной из важных задач, которые стоят перед медицинскими вузами, является укрепление кадрового потенциала кафедр, активизация подготовки кадров высшей научной квалификации [4]. На факультете осуществляется подготовка кадров высшей научной квалификации, выпускники факультета могут проходить обучение по 11 специальностям аспирантуры. Представлены документы для открытия аспирантуры по двум специальностям: «микробиология» и «гистология».

Важнейшая форма подготовки специалистов в сфере медицинского образования — производственная практика [5]. Производст-

венная и преддипломная практика проводится под руководством опытных специалистов по лабораторной и лучевой диагностике, заведующих отделениями, заведующих кафедрами, на базе хорошо оснащенных современным оборудованием клиничко-диагностических лабораторий и отделений лучевой и функциональной диагностики крупных лечебно-профилактических учреждений: ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», УЗ «Гомельская областная инфекционная клиническая больница», УЗ «Гомельская областная клиническая туберкулезная больница», УЗ «Гомельская центральная городская клиническая больница», УЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро» и других лечебных учреждений города. В 2010–2011 учебном году будут шире задействованы в целях производственной практики УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», УЗ «Гомельская областная клиническая больница» [6].

Выводы

Опыт подготовки кадров по лабораторной диагностике и лучевой диагностике через специализированный медико-диагностический факультет свидетельствует о правильности выбранного пути и необходимости дальнейшего совершенствования данной системы подготовки специалистов.

Накопленный на факультете университета опыт подготовки студентов по специальности «медико-диагностическое дело» подтверждает необходимость вернуться к 6-летнему обучению с разработкой соответствующего этому сроку

стандарта, который должен обеспечивать выпуск специалистов по специальностям диагностического профиля: врач лабораторной диагностики, врач-рентгенолог, врач ультразвуковой диагностики (с открытием интернатуры), врач функциональной диагностики (с открытием интернатуры).

Функционирование медико-диагностического факультета позволяет решать проблему с укомплектованием клиничко-диагностических лабораторий, отделений лучевой и функциональной диагностики высококвалифицированными врачебными кадрами и способствует повышению общего уровня подготовки специалистов диагностического профиля.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абраменко, М. Е. Гомельский государственный медицинский университет — трудный путь становления (к 15-летию со дня основания) / М. Е. Абраменко // Проблемы здоровья и экологии 2005. — № 3 (5). — С. 7–9.
2. Образовательный стандарт Республики Беларусь: высшее образование, первая ступень, специальность 79 01 04 Медико-диагностическое дело, квалификация врач / УО «Гродненский государственный медицинский университет»; сост.: И. Г. Жук [и др.]. — Мн., 2007. — 40 с.
3. Новикова, И. А. Опыт подготовки кадров для клиничко-диагностических лабораторий в Гомельском государственном медицинском университете / И. А. Новикова // Проблемы здоровья и экологии. — 2005. — № 1 (5). — С. 22–25.
4. Жарко, В. И. Об итогах работы органов и учреждений здравоохранения в 2009 г. и основных направлениях деятельности на 2010 г. / В. И. Жарко // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2010. — № 1. — С. 4–19.
5. Жарко, В. И. Об итогах работы органов и учреждений здравоохранения в 2007 г. и основных направлениях деятельности на 2008 г. / В. И. Жарко // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2008. — № 1. — С. 3–15.
6. Лызигов, А. Н. Основные направления усовершенствования подготовки студентов на медико-диагностическом факультете / А. Н. Лызигов, А. Л. Калинин, И. А. Новикова // Медицинское образование XXI века: Сб. мат. V Межд. науч.-практ. конф., Витебск, 2009 / УО «Витебский гос. мед. ун-т». — 2009. — С. 232–236.

Поступила 06.12.2010

УДК 616.1-036.65-082:614.2

МЕДИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА СНИЖЕНИЕ СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

А. Л. Лопатина², Т. М. Шаршакова¹

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

Авторами проведено детальное изучение региональных особенностей причин смерти населения и предложены организационные подходы к снижению смертности от болезней системы кровообращения населения трудоспособного возраста с учетом региональной специфики и тенденций.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, смертность, трудоспособное население, преждевременная смертность, факторы риска

MEDICAL ORGANIZATIONAL TECHNOLOGIES AIMED AT THE DECREASE IN MORTALITY FROM BLOOD CIRCULATION DISEASES OF ABLE-BODIED POPULATION

A. A. Lopatina², T. M. Sharshakova¹

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Clinical Cardiologic Dispensary

Taking into account the regional specific features and tendencies the authors have studied in detail the regional peculiarities of death causes and have suggested the organizational approaches to decrease the mortality rate of able-bodied population from the diseases of blood circulation system.

Key words: diseases of blood circulation system, mortality, able-bodied population, untimely death, risk factors.

Введение

В современных условиях улучшение демографической ситуации в Республике Беларусь является одной из важнейших государственных задач. С целью ее стабилизации и формирования предпосылок демографического роста в нашей стране принята «Национальная Программа демографической безопасности Республики Беларусь на 2007–2010 гг.», одна из основных задач которой является снижение смертности.

Следует отметить, что снижение смертности — самая значимая проблема демографического развития страны, а одним из путей снижения является определение приоритетных направлений по выявлению предотвратимых причин смертности и возможности их устранения [1, 2]. В условиях социально-экономических реформ, обостривших влияние многих социально-гигиенических факторов на здоровье населения, и необходимости реформирования системы здравоохранения, требуются как исследования факторов риска заболеваемости населения болезнями системы кровообращения (БСК), так и поиск новых путей совершенствования организации медицинской помощи и профилактики данной патологии в современных условиях.

Актуальность проблемы определяется высокой распространенностью болезней системы кровообращения, а также значительными медицинскими, социальными и экономическими потерями, связанными с ними.

Поэтому изучение основных причин смертности от БСК на современном этапе и разработка путей предотвращения преждевременной смертности приобретает особую социальную значимость.

К настоящему времени в стране сложились определенные закономерности в структуре причин смертности населения. Однако поскольку для изучения причин смертности используются не только врачебные свидетельства о смерти, но и фельдшерские справки, есть основание предположить наличие погрешностей при диагностике причин смерти [1, 3].

В области организации и управления здравоохранением используется большое число медико-статистических показателей. Вместе с тем качество информации, от которой в значительной степени зависит эффективность управленческих решений, как правило, не удовлетворяет некоторым важным требованиям. В такой ситуации особую значимость приобретает система сбора и обработки данных о смертности, которая в настоящее время имеет серьезные недостатки и искажения, что снижает достоверность показателей смертности и вызывает необходимость совершенствования статистики смертности.

Особенно необходимым представляется детальное изучение региональных особенностей причин смерти населения и долгосрочных

тенденций их изменения, поскольку это позволяет на основе сравнительной оценки альтернативных стратегий обосновать подход к снижению смертности, наиболее адекватный сложившейся медико-демографической ситуации с учетом региональной специфики и тенденции.

Сокращение населения страны от смертности при БСК затрагивает лиц трудоспособного возраста, т. е. экономически активное население, что, в свою очередь, усугубляет дефицит рабочей силы страны. Предотвратимость смертельных исходов при БСК является реальным резервом снижения смертности населения, решения демографических проблем на основе совершенствования системы организации медицинской помощи [2].

Большинство российских ученых придерживаются европейского подхода к понятию «предотвратимая смертность», в соответствии с которым к предотвратимой относится смертность в результате причин, которые определены экспертами как предотвратимые усилиями системы здравоохранения исходя из современных знаний и практики в определенных возрастно-половых группах населения [2].

Актуальность исследовательской темы очевидна в силу наметившейся в последние годы неблагоприятной медико-демографической ситуации, увеличения смертности среди населения трудоспособного возраста. В условиях отсутствия полных сведений о состоянии заболеваемости населения использование для оценки состояния здоровья населения показателей смертности и ее производных является весьма актуальным. Приоритетными направлениями работы являются те, что, в первую очередь, связаны с профилактикой преждевременной смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний в отдельных поло-возрастных группах.

Крайне актуальным становится разработка и внедрение новых, нестандартных решений, новых форм управления здоровьем, позволяющих на основе малозатратных технологий обеспечить необходимый профилактический эффект.

Цель исследования

Разработка и обоснование организационных технологий по снижению смертности от болезней системы кровообращения населения трудоспособного возраста.

Результаты и обсуждение

С целью определения путей снижения смертности населения трудоспособного возраста нами проведено изучение смертности от болезней системы кровообращения данной возрастной категории за период 2004–2008 гг. в Гомельской области.

Ежегодно в этом регионе от БСК в трудоспособном возрасте умирает более 1500 человек. Доля умерших от БСК в трудоспособном

возрасте от всех умерших за изучаемый период была наибольшей в 2007 г. и составила 14,4 %, наименьшей в 2005 г. — 12,5 %.

Наибольший показатель смертности от болезней системы кровообращения в трудоспособном возрасте в Гомельской области с 2004 по 2008 гг. наблюдался в 2006 г. и составил 182,5 на 100 тыс. населения, наименьший в 2007 г. — 168,2 на 100 тыс. населения. Каждая седьмая смерть от БСК среди жителей области приходится на людей трудоспособного возраста, причем каждая четвертая регистрируется у мужчин в трудоспособном возрасте.

Для изучения смертности проанализировали 7851 случай смерти населения трудоспособного возраста от болезней системы кровообращения, имевших место в 2004–2008 гг., в том числе 6623 случая — у мужчин (84,3 %) и 1228 — у женщин (15,7 %). Источниками информации для анализа послужили формы первичной медицинской документации: медицинская карта амбулаторного больного (учетная форма 025/у), медицинская карта стационарного больного (учетная форма 003/у).

Были использованы материалы Национального статистического комитета Республики Беларусь: сводные отчеты из ЗАГСов, врачебные свидетельства о смерти (форма 106/у) и фельдшерские справки о смерти (форма 106-1/у). Материал был представлен в абсолютных цифрах и заносился в исследовательскую форму первичной регистрации смертности от БСК в Гомельской области. Расчет интенсивных показателей смертности от БСК проводился с учетом среднегодовой численности населения (статистический сборник «Возрастно-половая структура населения Республики Беларусь и областей и среднегодовая численность населения за 2003–2009 гг.»).

С целью детального изучения смертности трудоспособного населения Гомельской области разработали специальный статистический инструментарий «Карта учета случая смерти от БСК в трудоспособном возрасте». Также было разработано и внедрено программное обеспечение «Учет случаев смерти от БСК», предназначенное для сбора, анализа и изучения информации о смертности от БСК населения трудоспособного возраста. Это позволило проанализировать не только социальный статус умерших: семейное положение, профессиональную принадлежность, образование — но и распространенность среди них факторов риска по различным половозрастным, социальным группам, приверженность к лечению (регулярность наблюдения в медицинских учреждениях, выполнение рекомендаций врачей).

Карта содержит фактические данные об умершем: место жительства, пол, возраст, со-

циальное положение, профессия и место работы, а также состоял ли умерший в браке или нет. Дается характеристика периода наступления смерти (дата и причина смерти, где произошла смерть). Карта включает раздел, содержащий информацию о наличии факторов риска умершего, регулярность посещения врача и выполнение его рекомендаций.

В карту выкопировали диагнозы из медицинского свидетельства о смерти, с которыми наблюдался умерший.

Важным разделом карты является оценка каждого случая смерти с позиции последнего обращения за медицинской помощью.

Проведенный нами анализ смертности населения от болезней системы кровообращения на региональном уровне показал высокий удельный вес смертей, наступивших вне стационара (дома, на улице, на работе, в транспорте и других местах). Так, среди умерших от БСК в 2007 г. — 79,3 % умерли вне стационара, в 2008 г. — 79,2 %, в 2009 г. — 75,8 %. Среди населения трудоспособного возраста смерть от БСК практически в 50 % случаев наступает вне стационара. Так, в 2007 г. удельный вес умерших в трудоспособном возрасте вне стационара составил — 58,8 %, в 2008 г. — 54,3 %, в 2009 г. — 47,7 %.

Большая часть смертельных исходов происходит дома, на улице и в других местах еще до прибытия скорой помощи. В связи с этим основным видом помощи людям, страдающим БСК, является первая помощь или неотложная само- и взаимопомощь.

Первая помощь при неотложных состояниях — это комплекс экстренных организационных, диагностических и лечебно-эвакуационных действий, предпринимаемых самим больным (пострадавшим) или лицами, находящимися рядом в период от начала развития неотложного состояния до прибытия медицинского работника. При этом под неотложным состоянием понимается быстро (внезапно) развивающийся патологический процесс, угрожающий жизни больного или сопряженный с возникновением тяжелых инвалидизирующих последствий. Степень неотложности мероприятий по оказанию помощи определяет скорость развития патологического процесса. Например, при фибрилляции желудочков, асистолии, наружном разрыве сердечной мышцы без немедленно оказанной помощи смерть наступает в ближайшие 5–10 мин. На догоспитальном этапе в первый «золотой» час погибают 50 % больных с острым ИМ.

Осложненный гипертонический криз, острая сердечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, острый коронарный синдром, пароксизмальные формы тахикардий являются основными причинами

вызова скорой помощи и обуславливают не менее 90 % всей летальности от сердечно-сосудистых заболеваний.

При всех неотложных состояниях очевидно, что чем раньше оказывается помощь, чем быстрее больной доставляется в специализированный стационар, тем выше вероятность купирования патологического процесса и эффективнее все последующее лечение. По этой причине первая помощь (само- и взаимопомощь) может и должна быть наиболее эффективной, обеспечивать своевременную госпитализацию и спасение жизни человека. Однако такая столь необходимая, а главное — реально возможная в настоящее время помощь практически отсутствует.

Как это ни парадоксально, но поздняя госпитализация при ряде заболеваний резко снижает госпитальную летальность. Это происходит, когда основная масса больных погибает еще до поступления в стационар.

Как показали наши исследования, основные причины задержек госпитализации связаны с самими больными и их родственниками: недооценили тяжесть и опасность состояния, не знали, что делать, надеялись, что станет лучше, особенно после приема какого-нибудь лекарства, стеснялись беспокоить людей и вызывать скорую помощь, особенно в ночное время или когда заболевший находится в состоянии алкогольного опьянения. Временное улучшение состояния, например, после рвоты или какой-либо отвлекающей процедуры также задерживает вызов скорой помощи. Кроме того, внезапное развитие неотложного жизнеугрожающего состояния, как правило, вводит пострадавшего и его окружение в состояние стресса, которое усугубляется немелкими попытками оказания помощи.

Таким образом, в настоящее время ни больной, ни его родственники или окружающие его люди не имеют четких рекомендаций (стандартов) неотложной само- и взаимопомощи, практически полностью отсутствуют и специальные средства оказания такой помощи. На месте развития неотложного состояния в абсолютном большинстве случаев нет необходимых лечебных средств, которые могут самостоятельно использовать больной или его родственники. Кроме того, нет ни одного государственного или общественного органа, непосредственно занимающегося этой проблемой. В то же время своевременно примененные достаточно простые и малозатратные меры первой помощи по своей клинической и экономической эффективности могут превзойти самые современные медицинские технологии, существенно их дополнить и спасти жизни тысяч сограждан.

Любые самые высокие технологии стационарного лечения не позволят снизить смертность населения страны, когда более 80 % людей умирают

вне стационаров, большинство из них без какой-либо медицинской помощи.

Отношение к обучению населения правилам первой помощи в развитых странах мира более чем серьезное. Так, в США Национальный институт заболеваний сердца, легких и крови стал инициатором Государственной программы по совершенствованию неотложной помощи больным с сердечными приступами. Американский Красный Крест ежегодно обучает правилам неотложной само- и взаимопомощи около 8,5 млн. человек. В этом процессе активно участвует большинство профессиональных объединений врачей. Только в штате Висконсин работают 4,1 тыс. инструкторов по этому направлению. Ведущие клинические журналы имеют специальный раздел (страничку) для больных.

Приведенные факты свидетельствуют об актуальности проблемы организации и современного обеспечения самопомощи при неотложных состояниях. Ее решение является одним из основных путей снижения уровня внебольничной летальности и существенного повышения эффективности медицинской помощи населению. Можно выделить три типа первой помощи при неотложных состояниях или неотложной само- и взаимопомощи.

1. Обыденная, наиболее распространенная неотложная само- и взаимопомощь с использованием общемедицинских знаний человека и подручных средств, к которым в большинстве случаев относятся лечебные средства, имеющиеся в домашней или автомобильной аптечке. Пока же низкий уровень медицинских знаний, тяжесть состояния больного и стрессовая ситуация для окружающих не позволяют правильно и своевременно использовать даже имеющиеся скудные лечебные средства. Как показывает практика, в момент развития, например, острого коронарного синдрома в большинстве случаев отсутствует даже нитроглицерин (НТГ), а если он и есть, то с истекшим сроком годности. О необходимости приема аспирина при сердечном приступе, как, например, в США, не знают практически все больные и многие врачи. Эффективность такого типа неотложной само- и взаимопомощи чрезвычайно низка.

2. Типовая врачебно-ориентированная само- и взаимопомощь с использованием стандартных алгоритмов лечебно-диагностических действий и разработанных на их основе карманных аптечек является новым перспективным направлением развития первичной помощи и предназначена для всего населения страны, с преимущественной ориентацией на группы с повышенным риском развития какого-либо неотложного состояния (гипертонического криза, инсульта, ИМ, анафилактического шока, желудочного кровотечения и т. д.).

3. Индивидуализированная неотложная само- и взаимопомощь с использованием инструкции лечащего врача и специально подобранных лечебных средств обеспечивает наиболее полную и эффективную самопомощь, так как учитываются особенности течения основного и сопутствующих заболеваний у конкретного больного с учетом уровня образования, условий жизни, семейного окружения, материального положения, способности определить пульс, артериальное давление (АД) и т. д.

Для повышения эффективности первичной помощи нами разработаны методы и средства самопомощи при тех неотложных состояниях, которые наиболее вероятно могут развиваться. Также разработаны и утверждены на региональном уровне типовые алгоритмы действий (больного, пострадавшего или его окружения) и приема лекарств при наиболее часто встречающихся неотложных состояниях.

На основании этого нами разработаны предложения и варианты для формирования индивидуальной (карманной) аптечки неотложной самопомощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, а также подготовлены предложения по производству аптек для оказания первичной медицинской помощи отечественной фармпромышленностью.

Полученные по результатам ретроспективного анализа данные об уровне 10-летнего риска ССЗ среди умерших в 2008–2009 гг. дают нам основание внести дополнения в Постановление Министерства здравоохранения «О диспансеризации взрослого населения Республики Беларусь». В частности, при оценке 10-летнего риска сердечно-сосудистых заболеваний с учетом пола, возраста, статуса курения, АД и общего холестерина по шкале SCORE необходимо учитывать образование, трудовую занятость, профессиональную принадлежность, брачный статус, а также факт злоупотребления алкоголем, уровень психосоциального стресса.

Следует выделять медико-социальные группы с высоким риском развития ССЗ и их осложнений с учетом профессии: сельскохозяйственные и промышленные рабочие, безработные, с учетом брачного статуса, а именно не состоящих в браке мужчин и женщин. С целью повышения эффективности диспансеризации, проводимой согласно постановлению МЗ РБ от 12.10.2007 г. № 92 «Об организации диспансерного наблюдения взрослого населения Республики Беларусь», организовать проведение ежегодных профилактических осмотров рабочих промышленных предприятий, рабочих агропромышленного комплекса. Расширить функции врачей общей практики (ВОП), участковых врачей, врачей врачебных амбулаторий по диагностике факторов риска БСК, проведению профилактического консультирования.

Результаты проведенного исследования позволили также выделить психологические факторы, обуславливающие развитие ишемической болезни сердца у мужчин и женщин трудоспособного возраста: объективный — воздействие высокого и выше среднего уровня стресса; субъективные — доминирование внутреннего локуса контроля; а также высокой личностной тревожности и «типа А» поведенческой активности. Что же касается акцентуаций характера и психопатологических изменений, то неправомерно говорить, что они являются непосредственными факторами ишемической болезни сердца, это скорее их следствие.

На полученные результаты мы опирались при создании программы психологической профилактики и психологической коррекции для пациентов с ишемической болезнью сердца. При этом в коррекционной работе усилия были направлены, с одной стороны, на изменение психологических реакций (на стресс, внутреннюю картину болезни), стиля жизни, отношений в семье и т. п.; с другой стороны — на устранение факторов, способствующих прогрессированию ишемической болезни сердца (избыточная масса тела, курение, низкая физическая активность и т. д.).

Первое направление коррекционной работы предполагало преимущественно поддерживающий или рациональный (разъясняющий) характер. При этом решались задачи снижения уровня стресса, связанного с манифестацией или обострением сердечно-сосудистой патологии, придания личностного смысла лечебному процессу, а также применения адекватных элементов коррекции медицинского поведения.

Психокоррекционная работа нами проводилась в соответствии с полученной структурой внутренней картины болезни: при ее гипернозогностическом типе воздействие на первом этапе адресовано ведущей эмоциональной модальности реагирования и включает элементы поддерживающей психокоррекции, направленные на редукцию чувства страха, отчаяния и беспомощности. На втором этапе становится возможной коррекция катастрофического образа болезни путем подключения элементов рационально-разъяснительной работы, направленной на убеждение пациента в гипертрофированности его опасений, смещение фокуса внимания с симптомов ишемической болезни на перспективы улучшения состояния. Заключительным этапом психокоррекционного процесса в этой ситуации явилось формирование более адекватной позиции пациента по отношению к заболеванию посредством проведения когнитивно-бихевиоральной коррекции, ориентированной на выработку позиции соучастия в процессе лечения, адекватных самостоятельных действий в ситуации ухудшения состояния.

При гипонозогнозическом типе внутренней картины болезни психокоррекционная работа на первом этапе направлена на модификацию позиции пациента по отношению к ишемической болезни сердца с целью разрушения гипертрофированных представлений о возможности самостоятельного контроля над симптомами. Второй этап психокоррекции направлен на реструктуризацию ведущей модальности реагирования. При этом используется метод рационально-разъяснительной работы, сопровождающейся достаточно полным информированием о механизмах возникновения и развития ишемической болезни сердца. Психокоррекционная работа на третьем этапе нацелена на формирование у пациента образа ишемической болезни сердца как серьезного заболевания, потенциально опасного для жизни, и осуществляется также с использованием когнитивно-бихевиоральных техник.

Итак, психокоррекционная программа, направленная на снижение влияния факторов, обуславливающих развитие ишемической болезни сердца, включает: увеличение объема знаний о главных причинах возникновения заболевания; обучение пациентов принципам рациональных дозированных физических тренировок, правильного питания, а также принципам физиологической и психологической релаксации.

Нами отработан мультидисциплинарный подход при реализации психокоррекционной программы с участием в работе не только врача, но и психолога. Предметом особой заботы и внимания этих специалистов было стремление довести информацию профилактического плана до всей семьи пациента, изменить стиль жизни ее членов и тем самым предупредить возможность возникновения в этом микросоциуме новых случаев заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Длительная и особенно внезапно возникшая тяжелая кардиологическая болезнь, необходимость продолжительного лечения, оперативного вмешательства, угроза инвалидизации являются серьезными стрессогенными факторами, которые ухудшают психологическое состояние пациентов, усложняют их лечение на разных этапах, ухудшают прогноз течения заболевания. Вследствие этого, как показали наши исследования, значительная часть кардиологических пациентов нуждается в психотерапевтической и психологической помощи. В настоящее время психодиагностическое обследование, лечение и психокоррекционную помощь пациентам в диспансере оказывает врач-психотерапевт.

За последние 3 года потребность в психотерапевтической помощи постоянно возрастает:

- проведено первичных консультаций в 2007 г. — 994, в 2008 г. — 1341, в 2009 г. — 1491;
- повторных консультаций в 2007 г. — 739, в 2008 г. — 1019, в 2009 г. — 1208.

Кроме того, выяснилась необходимость повторной работы с проконсультированными и пролеченными психотерапевтом пациентами, так как значительно выросло количество больных с депрессивными и тревожными расстройствами, а также больных с реакциями на тяжелый стресс и расстройствами адаптации: в 2007 г. — 30,3 %, в 2008 г. — 40 %, в 2009 г. — 64,92 %. Как известно, именно эта группа пациентов нуждается в тщательном и длительном лечении и поддержке для снижения суицидального риска (у депрессивных больных), предотвращения перехода стресса в хронические формы и присоединения депрессивной симптоматики (у тревожных пациентов и пациентов с расстройствами адаптации).

Однако врач-психотерапевт, даже работая с полной нагрузкой, не может обеспечить возрастающую потребность кардиологических больных в психологической помощи. В связи с этим нами разработаны предложения в организационно-штатную структуру кардиологического диспансера и подготовлено обоснование для введения должностей медицинского психолога. Необходимо рассмотреть вопрос обеспечения врачами-психологами, психотерапевтами ЦРБ, городских стационаров и поликлиник, кардиологических диспансеров для обеспечения психодиагностики и психокоррекции пациентов с целью первичной и вторичной профилактики болезней системы кровообращения.

Следует предположить, что разработка и внедрение профилактических мероприятий для уже выявленных социальных групп высокого риска позволят снизить смертность от БСК. Указанные медико-социальные особенности необходимо учитывать при оценке индивидуального сердечно-сосудистого риска и планировании профилактических, диагностических и лечебных мероприятий.

Таким образом, исследование по изучению смертности от БСК трудоспособного населения Гомельской области позволило выявить ряд недостатков медико-организационного характера, что является основой для целенаправленного планирования и разработки мероприятий управления и организациями здравоохранения по совершенствованию оказания медицинской помощи при БСК, а это, в свою очередь, будет способствовать снижению смертности населения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Артамошина, М. П. // Бюл. НИИ общественного здоровья РАМН. — 2007. — Вып. 1. — С. 47–51.
2. Предотвратимая смертность в России и пути ее снижения / Под науч. ред. Ю. В. Михайловой, А. Е. Ивановой. — М., 2006.
3. Цыбин, А. К. Динамика и оценка территориальных особенностей смертности населения Республики Беларусь по причинам / А. К. Цыбин, Н. И. Гулицкая, Т. Н. Глинская // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. Сер. Мед. наук. — 2007. — № 1. — С. 44–48.

Поступила 18.10.2010

УДК 613.168:613.97-057.875

**КАЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ НИЗКОЧАСТОТНЫХ
ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ИЗЛУЧЕНИЙ НА ДОНОЗОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС СТУДЕНТОВ****Л. П. Мамчиц, С. В. Климович****Гомельский государственный медицинский университет**

Работа посвящена изучению донозологического статуса студентов при воздействии низкочастотных электромагнитных излучений. Дана гигиеническая характеристика основным внешним и внутренним источникам низкочастотных электромагнитных полей, изучена субъективная реакция организма на низкочастотные электромагнитные поля в реальных условиях проживания с использованием физиолого-гигиенических методов исследования.

Ключевые слова: донозологический статус студентов, низкочастотные электромагнитные поля, реакция организма.

**QUALITY ASSESSMENT OF INFLUENCE OF LOW-FREQUENCY
ELECTROMAGNETIC RADIATION ON PRENOLOGICAL STATUS OF STUDENTS****L. P. Mamchits, S. V. Klimovich****Gomel State Medical University**

This paper is dedicated to the study of prenosological status of students under influence of low-frequency electromagnetic radiation. The hygienic description of main external and internal sources of low-frequency electromagnetic fields has been given; subjective reaction of organism to low-frequency electromagnetic fields in real living conditions with the use of physiological and hygienic research methods has been studied.

Key words: prenosological status of students, low-frequency electromagnetic fields, reaction of organism.

Современные достижения науки и техники изменяют окружающую среду путем введения новых факторов, которые помимо своих запланированных полезных свойств могут оказывать нежелательные побочные действия. Растущее использование электрических и электронных устройств, быстрый рост числа телекоммуникационных систем, радиовещательных, телепередающих и радарных установок неуклонно увеличивает воздействие электромагнитной энергии на человека, а следовательно, и возможность развития неблагоприятных эффектов. Мощные искусственные источники энергии появились на протяжении нескольких последних десятилетий. Поэтому с точки зрения биологической эволюции этот вид энергии может рассматриваться как новый физический фактор окружающей среды [1, 2, 3].

В настоящее время актуальным становится вопрос о распространении низкочастотных электромагнитных излучений в условиях проживания населения и их влияния на здоровье человека. Внешние источники электромагнитных излучений (ЭМИ) низкочастотного диапазона (воздушные линии электропередачи различного напряжения, электроустановки, электростанции и др.) на территориях городов и населенных пунктов значительно удалены от жилых зданий и территорий жилой застройки, в связи с этим они не оказывают существенного влияния на электромагнитный фон данных территорий. К наиболее значимым внутренним источникам ЭМИ относятся силовые

кабели, кабельные линии и распределительные пункты электропитания в жилых зданиях. Люди, проживающие в комнатах, смежных с данными источниками, подвергаются воздействию высоких уровней магнитной индукции круглосуточно. На общий уровень электромагнитного загрязнения в жилых помещениях влияет работа контактирующих (миксер, утюг, электродрель и т. д.) и не контактирующих с человеком (холодильник, стиральная машина, телевизор, СВЧ, чайник и т. д.) электробытовых изделий [2].

На современном этапе определены наиболее чувствительные к воздействию ЭМИ низкочастотного диапазона системы организма человека — нервная, иммунная, эндокринная и половая. Вегетативная дисфункция протекает по типу неврастенического синдрома с сосудистым компонентом (гипертензия, синусовая тахикардия, нарушение внутрижелудочковой проводимости). ЭМП, создаваемые одновременной работой многочисленных электрических и электронных приборов, имеющихся в квартирах, могут быть причиной развития астенического синдрома у части населения, относящейся к категории риска [4].

Целью исследования является оценка влияния на здоровье студентов ЭМИ в местах их проживания, что потребовало решения следующих задач: во-первых, провести экогигиеническое обследование жилой квартиры (общезития) по схеме и дать гигиеническую ха-

рактеристику основным внешним и внутренним источникам низкочастотных электромагнитных полей (1 этап), во-вторых, изучить субъективную реакцию организма на низкочастотные электромагнитные поля и влияние на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы в реальных условиях проживания (2 этап). Для оценки неблагоприятного воздействия ЭМИ низкочастотного диапазона использованы интегральные показатели по результатам проведения этапов исследования.

Материал и методы

Для характеристики условий проживания использовались гигиенические требования, изложенные в действующих нормативных документах по оптимизации условий проживания населения при воздействии на него ЭМИ низкочастотного и среднечастотного диапазонов, утвержденных в 2002 г. Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Обеспечение соблюдения гигиенических регламентов данного фактора на селитебной территории и в жилых помещениях является основой профилактики неблагоприятного воздействия электромагнитных излучений низкочастотного диапазона на здоровье населения. Наряду с борьбой с ЭМИ в источнике их образования и на пути распространения немаловажным являются организационные мероприятия (метод защиты временем — снижение времени воздействия источника на население).

В качестве критериев оценки влияния ЭМИ на организм человека использованы наиболее значимые внутренние источники ЭМП в жилых помещениях. Нами учитывались место прохождения электрических силовых кабелей, расположение пунктов электропитания, размещение мест отдыха и частого нахождения людей, время работы с электробытовой техникой в течение суток, размещение электробытовых приборов, выключение из электросети приборов после эксплуатации, время использования сотовой связи в течение суток и др.

По результатам экогигиенического обследования условий проживания нами рассчитаны суммарные количественные показатели, выраженные в баллах и отражающие степень влияния ЭМИ на организм человека. При этом в зависимости от полученных показателей диффе-

ренцировано слабое, средней степени выраженности и сильное воздействие.

Оценка функционального состояния организма проводилась с использованием специально разработанной анкеты, включающей три блока вопросов по оценке состояния основных органов и систем (общие симптомы, симптомы со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем). Результаты анкетирования оценивали по балльной шкале.

Предложенная схема оценки неблагоприятного воздействия ЭМИ низкочастотного диапазона имеет ряд преимуществ: простота и доступность, не затрачивается много времени для получения информации, не требуется проведения дорогостоящих инструментальных исследований, возможность получения достоверной информации, возможность введения ее в компьютер, хранение, поиск, обработка данных с помощью прикладных программ. После проведенного анкетирования у студентов формировалось правильное понимание проблемы влияния ЭМИ на их здоровье.

Объектом физиолого-гигиенических исследований являлись студенты медицинского вуза в возрасте от 18 до 22 лет. Сформированы для исследований опытная и контрольная группы. Опытную группу (87 человек) составили студенты, проживающие в помещениях, где по результатам экогигиенического обследования жилища наблюдались отклонения от допустимых гигиенических нормативов при воздействии на организм ЭМИ низкочастотного диапазона.

Контрольная группа студентов (59 человек) проживала в аналогичных условиях, но без существенного воздействия низкочастотных электромагнитных полей.

Основным методическим приемом выбран анализ результатов проведенного комплекса гигиенических, физиологических, эпидемиологических, статистических исследований, общепринятых в санитарно-гигиенической практике.

Результаты и обсуждение

В опытной группе отмечалось преимущественно слабое и среднее воздействие ЭМИ (53 и 39% соответственно). При оценке функционального состояния организма в опытной группе достоверно чаще преобладала средняя степень неблагоприятного воздействия ЭМИ (71,1%) (таблица 1).

Таблица 1 — Оценка воздействия ЭМИ на организм студентов по результатам физиолого-гигиенических исследований

Степень воздействия	1 этап				2 этап			
	опыт		контроль		опыт		контроль	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слабое	46	54	59	100	15	26,3	59	100
Среднее	34	40	—	—	42	71,1	—	—
Сильное	7	6	—	—	2	2,6	—	—
Всего	87	100	59	100	59	100	59	100

При анализе результатов экогигиенического обследования условий проживания установлено, что в опытной группе наблюдалось несоответствие гигиеническим нормативам по всем критериям, но по 7 из 13 предложенных критериев несоответствие было наиболее выраженным (рисунок 1).

В контрольной группе отмечалось отклонение от гигиенических нормативов только по 2 критериям — не соблюдалось время непрерывной работы за компьютером в течение суток и время использования сотовой связи. В опытной группе в 76 % случаях не соблюдалось время непрерывной работы за компьютером в течение суток и время использования сотовой связи, 61 % респондентов не соблюдали режим эксплуатации электроприборов, в 57 % случаях отмечалось неправильное размещение электроприборов (быто-

вых холодильников, электроплит, печей СВЧ, стиральной машины и др.).

Респондентам было предложено ответить на 20 вопросов, отражающих наиболее характерные проявления неблагоприятного воздействия ЭМИ низкочастотного диапазона. При анализе функционального состояния организма в опытной группе наиболее часто регистрировались общие симптомы, такие как нарушение концентрации внимания, частые головные боли, общая слабость, снижение работоспособности и симптомы поражения со стороны нервной системы в виде проявлений повышенной возбудимости, агрессивности, раздражительности и тревожности. Данные симптомы отмечались в обеих группах, но наиболее выражены были в опытной группе (таблица 2, рисунок 2).

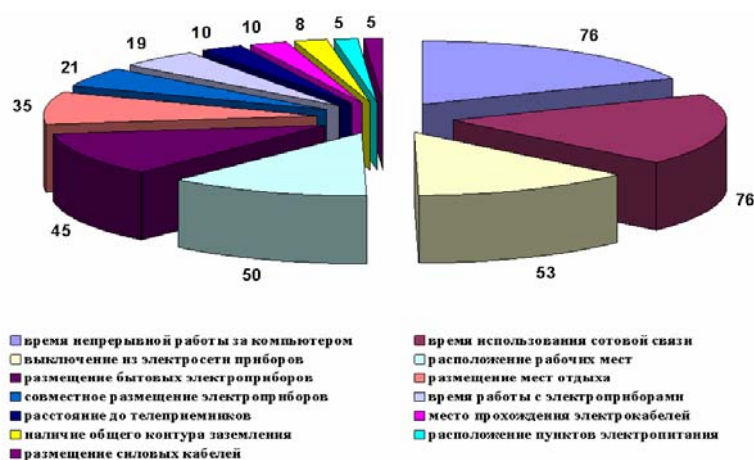


Рисунок 1 — Результаты экогигиенического обследования условий проживания в опытной группе

Таблица 2 — Наиболее значимые симптомы при неблагоприятном воздействии ЭМИ на функциональное состояние организма

Симптомы	Опыт		Контроль	
	абс.	%	абс.	%
Нарушение концентрации внимания	55	63	47	79
Головные боли	73	84	37	62
Общая слабость	66	76	39	66
Снижение работоспособности	62	71	29	50
Чувство тревоги, повышенная возбудимость	62	71	27	46
Неврастенические проявления (раздражительность, агрессивность)	64	74	34	58
Неприятные ощущения боли в области сердца	59	68	37	62

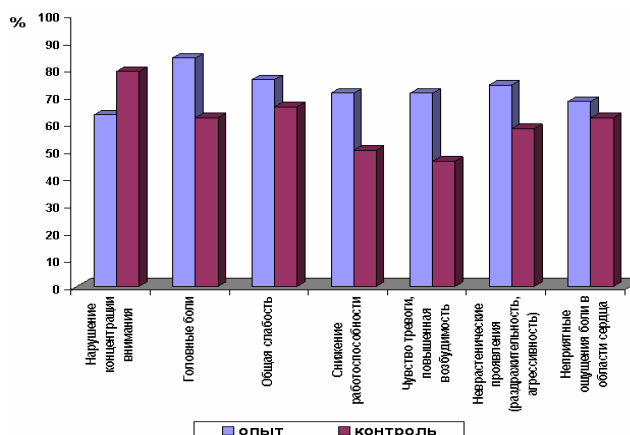


Рисунок 2 — Процентное распределение основных симптомов в опытной и контрольной группах

Выводы

1. В реальных условиях проживания отмечается неблагоприятное воздействие ЭМИ низкочастотного диапазона на организм студентов средней степени выраженности.

2. Наиболее часто отмечались отклонения от нормативов при работе за компьютером и использовании сотовой связи, а также нерациональное размещение и не соблюдение режима эксплуатации бытовых электроприборов.

3. Наиболее часто регистрируются симптомы общего характера (нарушение концентрации внимания, частые головные боли, общая слабость, снижение работоспособности) и симптомы со стороны центральной нервной системы (повышенная возбудимость, агрессивность, раздражительность, тревожность).

Заключение

1. При изучении радиационной и экологической медицины необходимо акцентировать внимание на подробное изучение студентами основных мер профилактики неблагоприятных последствий длительного воздействия элек-

тромагнитных полей низкочастотного диапазона на организм человека.

2. Для уменьшения неблагоприятного воздействия ЭМИ низкочастотного диапазона на организм человека необходимо шире проводить информационно-образовательную работу среди молодежи, используя активные формы и методы, такие как видеоматериалы, печатную продукцию, средства массовой информации.

3. Предложенную методику оценки степени влияния ЭМИ на организм человека целесообразно использовать при проведении социально-гигиенического мониторинга здоровья.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Губернский, Ю. Д. Перспективные направления гигиенических исследований урбанизированной жилой среды // Ю.Д. Губернский // Гигиена и санитария. — 2000. — № 1. — С. 8–12.

2. Инструкция по оптимизации условий проживания населения при воздействии на него электромагнитных излучений низкочастотного и среднечастотного диапазонов, № 130-1102, утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 31 декабря 2002 года.

3. Сборник нормативных документов по разделу физических факторов. — Мн., 2004. — 32 с.

4. Стожаров, А. Н. Экологическая медицина: учеб. пособие / А. Н. Стожаров. — 2-е изд., перераб. и доп. — Мн.: БГМУ, 2002. — С. 157–167.

Поступила 24.09.2010

УДК 616-084:546.15 (476.2)

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ЛИКВИДАЦИИ ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ НАСЕЛЕНИЯ Г. ГОМЕЛЯ

В. Н. Бортновский¹, В. Н. Зинович², Д. А. Сычков²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский городской центр гигиены и эпидемиологии

В статье приводится оценка эффективности использования йодированной соли отечественного производства как средства профилактики развития йододефицитной патологии среди населения г. Гомеля. Получены достоверные данные об отсутствии корреляционной связи между заболеваемостью эндемическим зобом и использованием йодированной соли, что позволяет сделать вывод о мультифакторности процесса йододефицитной патологии у населения в современных экологических условиях региона.

Ключевые слова: йодная недостаточность, заболеваемость эндемическим зобом, йодная профилактика, оценка эффективности.

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF PROPHYLACTIC MEASURES TO LIQUIDATE THE IODINE DEFICIENCY AMONG THE POPULATION OF GOMEL

V. N. Bortnovsky¹, V. N. Zinovich², D. A. Sychkov²

¹Gomel State Medical University

²Gomel City Center for Hygiene and Epidemiology

In the article the assessment of the effectiveness of the use of domestic iodine salt as a prophylactic means against the development of iodine deficiency pathology among the population of Gomel has been given. The reliable data about the absence of correlative connection between the endemic goiter morbidity and the use of iodine salt have been obtained, which allows to make up a conclusion that the development of iodine deficiency pathology among the population in the present-day ecological regional conditions depends on many factors.

Key words: iodine deficiency, endemic goiter morbidity, iodine prophylaxis, assessment of effectiveness.

Введение

Широкая распространенность йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) в Республике Беларусь имеет острую социальную значимость, а их про-

филактика является одной из приоритетных проблем отечественного здравоохранения [5, 6, 7].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире более 130 стран столкнулись с

проблемой йододефицита, более трети населения планеты живет в условиях высокого риска развития ЙОЗ, а более 700 млн человек имеют заболевания, связанные с недостаточным поступлением йода в организм. Йодная недостаточность признана наиболее распространенной в мире причиной возникновения поддающихся профилактике нарушений церебральной деятельности [2, 3, 4, 10].

Беларусь, как и большинство стран Центральной Европы, относится к регионам с легкой и средней степенью йодной недостаточности, причем степень зависит от биогеохимических особенностей территории.

Данные о дефиците йода на территории Беларуси появились еще в 20–30-е гг. прошлого века. Последующее накопление данных привело к необходимости разработки и проведения профилактических мероприятий, в результате чего с 1970 г. Беларусь, входившая в состав СССР, находилась на пути ликвидации йододефицитных состояний. Однако с 90-х гг. политические и экономические преобразования, связанные с распадом СССР, повлекли за собой сокращение производства и потребления йодированной соли, что вызвало серьезную заминку в этом процессе и потребовало срочного переориентирования системы с изменением законодательной базы. В настоящее время разработана государственная стратегия ликвидации йододефицита и предупреждения ЙДЗ у населения [1, 8, 9].

С учетом опыта других стран для достижения этих целей в Республике Беларусь внедряется метод массовой йодной профилактики с использованием йодированной соли, рекомендованный ЮНИСЕФ ВОЗ.

Для эффективной реализации этого метода в республике, начиная с 1997 г., были проведены следующие основные мероприятия:

- 09.12.1997 г. Главный государственный санитарный врач Республики Беларусь потребовал от Министерства торговли принять меры к бесперебойному обеспечению пищевой йодированной солью предприятий розничной торговли и общественного питания, а от ОАО «Мозырьсоль» — в срок до 01.03.98 г. внести изменения в действующие Технические условия по производству пищевой соли в части увеличения норм обогащения соли йодатом калия до $40,0 \pm 10,0$ мг/кг.

- 31.05.2001 г. В г.Минске подписано Соглашение «О профилактике йододефицитных состояний среди населения государств — участников Содружества Независимых Государств». Таким образом, страны-участницы договорились осуществлять согласованную политику по профилактике йододефицитных состояний среди населения, обеспечивающую гармонизацию и единство требований органов государственного санитарно-эпидемиологического надзора к разработке унифицированных методов контроля содержания

йода в йодированных продуктах и рекомендаций по использованию йодированной соли, а также согласовывать организационные, профилактические и иные мероприятия по профилактике ЙДЗ.

- 06.04.2001 г. Постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 484 «О предупреждении заболеваний, связанных с дефицитом йода» определены основные направления работы по профилактике ЙДЗ: обязательное использование йодированной соли для производства пищевых продуктов (за исключением морепродуктов) и обязательное наличие йодированной соли в розничной торговой сети.

- 01.04.2003 г. Правительством РБ в Таможенных правилах зарубежных стран введен пункт о запрете ввоза нейодированной соли на свою таможенную территорию (п. 6.3).

- 30.01.2004 г. На совместном заседании коллегии управления торговли и услуг Гомельского облисполкома и санэпидсовета при главном государственном санитарном враче Гомельской области приняты решения о доведении в течение 2004 г. удельного веса реализуемой йодированной соли до 70 % и создании системы учета объемов реализуемой соли и контроля Постановления Совета Министров Республики Беларусь от 06.04.2001 г. № 484 «О предупреждении заболеваний, связанных с дефицитом йода», которые были законодательно закреплены Распоряжением Гомельского горисполкома от 26.04.2004 г. № 234/р.

В настоящее время с учетом выполнения вышеуказанных мероприятий для дальнейшего проведения профилактической работы, направленной на снижение распространенности ЙДЗ, необходимо проведение комплексной оценки показателей йодной обеспеченности населения, что позволит разработать дифференцированный подход к вопросам использования йодированной соли с учетом возраста, пола, уровня физической активности населения и эколого-гигиенических особенностей региона проживания.

Цель работы

Оценить эффективность проводимых профилактических мероприятий по ликвидации йододефицита и предупреждению ЙДЗ у населения в г. Гомеле.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на основании данных годовых анализов деятельности эндокринологической службы Гомельской области за 2000–2008 гг. и статистической отчетности Учреждения «Гомельский городской центр гигиены и эпидемиологии». Использовался эпидемиологический метод исследования (описательно-оценочные, аналитические и прогностические приемы) и методы математической статистики. Обработка материала проводилась с использованием пакета программного обеспечения «Microsoft Office» 2007.

Результаты исследования и обсуждение

Абсолютные показатели выявляемости эндемического зоба у населения г. Гомеля, а также

заболеваемость эндемическим зобом по различным возрастным группам с 2000 по 2008 гг. представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 — Заболеваемость эндемическим зобом населения г. Гомеля по возрастным группам

Год	Взято на учет с впервые в жизни установленным диагнозом				Заболеваемость на 100 тыс. населения			
	всего	взрослые	дети	подростки	всего	взрослые	дети	подростки
2000	3169	1795	1048	326	612,5	463,4	1104,9	902,8
2001	2500	1758	436	306	509,8	462,7	521,7	1138,5
2002	2509	1777	403	329	509,5	474,2	456,6	1117,5
2003	2110	1451	335	324	428,9	379,6	399,5	1253,8
2004	1809	972	621	216	367,8	247,0	854,3	841,0
2005	1517	802	550	165	328,5	213,2	867,8	677,0
2006	1526	998	366	162	310,2	246,7	555,0	754,5
2007	1705	814	692	199	344,3	198,5	1056,8	1008,4
2008	1727	825	625	277	346,2	199,2	950,2	1470,9

Таблица 2 — Заболеваемость эндемическим зобом населения г. Гомеля за 2000–2008 гг. (абсолютный прирост, темп роста, темп прироста)

Год	Фактический показатель на 100 тыс. населения	Абсолютный прирост	Темп роста, %	Темп прироста, %
2000	612,5	—	—	—
2001	509,8	-102,7	83,2	-16,8
2002	509,5	-0,3	99,9	-0,1
2003	428,9	-80,6	84,1	-15,9
2004	367,8	-61,1	85,7	-14,3
2005	328,5	-39,3	89,3	-10,7
2006	310,2	-18,3	94,4	5,6
2007	344,3	34,1	110,9	10,9
2008	346,2	1,9	100,5	0,5

Результаты выравнивания динамического ряда показателей заболеваемости эндемическим зобом населения г. Гомеля за 2000–2008 гг. различными методами представлены в таблице 3.

Выявление многолетней тенденции заболеваемости проводилось методом выравнивания по уравнению линейной зависимости (таблице 4).

Таблица 3 — Выравнивание динамического ряда показателей заболеваемости эндемическим зобом населения г. Гомеля за 2000–2008 гг.

Год	Фактический показатель на 100 тыс. населения	Графический метод	Метод удлинения периодов	Метод скользящей средней
2000	612,5	610	—	—
2001	509,8	545	513,3	543,9
2002	509,5	475	—	482,7
2003	428,9	415	—	435,4
2004	367,8	365	375,0	375,0
2005	328,5	335	—	335,5
2006	310,2	320	—	327,6
2007	344,3	325	333,6	333,5
2008	346,2	340	—	—

Таблица 4 — Многолетняя тенденция заболеваемости эндемическим зобом населения г. Гомеля за 2000–2008 гг.

Год	x	Iф	xIф	x ²	Iг	Iф-Iг	Скользящая средняя
2000	-4	612,5	-2450	16	554,9	57,6	23,4
2001	-3	509,8	-1529,4	9	520,5	-10,7	6,3
2002	-2	509,5	-1019	4	486,2	23,3	0,2
2003	-1	428,9	-428,9	1	451,8	-22,9	-36,3
2004	0	367,8	0	0	417,5	-49,7	-52,1
2005	1	328,5	328,5	1	383,1	-54,6	-46,6
2006	2	310,2	620,4	4	348,8	-38,6	-4,35
2007	3	344,3	1032,9	9	314,4	29,9	48
2008	4	346,2	1384,8	16	280,1	66,1	—

n = 9

 $\Sigma I\phi = 3757,7$ $\Sigma xI\phi = -2060,7$ $\Sigma x^2 = 60$

Коэффициент $a = 417,5$; коэффициент $b = -34,35$;
 $T_{пр} = b/I \times 100\%$ (так как ряд нечетный) =
 $= -8,2\%$, следовательно, тенденция к снижению показателя считается выраженной.

Определение достоверности многолетней тенденции по распределению Пуассона показало, что тенденция к снижению статистически достоверна, поскольку нижняя доверительная граница теоретического показателя первого года наблюдений больше верхней доверительной границы теоретического показателя последнего года наблюдений.

Для 2000 г.: $I_{max} = 634$ $A = 2974$ $A_{max} = 3080$
 $I_{min} = 590$ $A_{min} = 2867$
 Для 2008 г.: $I_{max} = 362$ $A = 1726$ $A_{max} = 1807$
 $I_{min} = 330$ $A_{min} = 1645$

Анализ обеспеченности населения г. Гомеля пищевой йодированной солью в период с 2004 по 2008 гг. представлен в таблице 5.

Оценка корреляционной связи между заболеваемостью эндемическим зобом и удельным весом реализованной йодированной соли проводилась методом линейной корреляции (таблица 6).

Таблица 5 — Количество и удельный вес йодированной соли, реализованной в г. Гомеле с 2004 по 2008 гг.

Год	Всего реализовано соли, т	В т. ч. йодированной, т	Удельный вес йодированной соли, %
2004	2397,13	1540,05	64,2
2005	2434,38	1671,22	68,6
2006	1147,65	872,85	76,1
2007	1057,21	868,95	82,2
2008	1367,96	1039,27	76,0

Таблица 6 — Определение корреляционной связи между заболеваемостью эндемическим зобом и удельным весом реализованной йодированной соли в г. Гомеле

№	Заболеваемость эндемическим зобом на 100 тыс. человек (x)	Удельный вес йодированной соли от общего количества реализованной соли (y)	Отклонения от средних значений				
			$dx = x - \bar{x}$	$dy = y - \bar{y}$	dx^2	dy^2	$dx \times dy$
1	367,8	64,2	28,4	-9,2	806,5	84,6	-261,8
2	328,5	68,6	-10,9	-4,8	118,8	23,0	52,3
3	310,2	76,1	-29,2	2,7	852,6	7,3	-78,8
4	344,3	82,2	4,9	8,8	24,0	77,4	43,1
5	346,2	76,0	6,8	2,6	46,2	6,76	17,7

n = 5

$\Sigma = 1848,1$ $\Sigma = 199,0$ $\Sigma = -228,1$

В результате проведенных вычислений полученный коэффициент корреляции, равный $-0,37$, оказался недостоверным, что позволило сделать вывод об отсутствии корреляционной зависимости между снижением заболеваемости эндемическим зобом и предполагаемым фактором (увеличением удельной доли реализуемой йодированной соли). Такая ситуация может быть обусловлена несколькими причинами: поскольку фактор причинный, то должен иметь место шаг запаздывания, который не мог быть учтен в данном исследовании; снижение заболеваемости эндемическим зобом может иметь несколько факторов, обуславливающих выявленную тенденцию, одним из которых достоверно является использование йодированной соли.

Заключение

В результате проведенного ретроспективного анализа заболеваемости населения г. Гомеля эндемическим зобом установлено снижение его уровня за последние 8 лет в 1,8 раза. Снижение происходило преимущественно прямолинейно, что позволяет говорить о постоянстве и долговременности действующих факторов; при этом в группе риска остаются подростки и дети.

В течение 5 лет наблюдается улучшение обеспеченности населения города йодированной солью, однако удельный вес йодированной соли в структуре общего количества реализованной соли продолжает оставаться относительно невысоким (менее 80%).

Полученные статистически достоверные данные об отсутствии корреляционной связи между изучаемыми показателями позволяют сделать вывод о мультифакторности процесса; в снижении заболеваемости эндемическим зобом играют роль несколько факторов, обуславливающих выявленную тенденцию, одним из которых является использование йодированной соли.

Для определения и оценки влияния обеспеченности населения йодированной солью на заболеваемость эндемическим зобом необходимо проведение эпидемиологического расследования каждого случая заболеваемости с использованием специально разработанной карты и привлечением лабораторных и инструментальных методов исследований.

Учитывая эффективность проводимых профилактических мероприятий, органам и учреждениям, осуществляющим государственный санитарный надзор, целесообразно продолжить работу

по контролю выполнения ответственными лицами Постановления Совета Министров Республики Беларусь от 06.04.2001 г. № 484 «О предупреждении заболеваний, связанных с дефицитом йода».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Болезни щитовидной железы в Республике Беларусь в современных условиях / В. М. Дрозд [и др.] // Весті НАНБ. Сер. медіцинських наук. — 2006. — № 2. — С. 103–113.
2. Велданова, М. В. Эндемический зоб как микроэлементоз / М. В. Велданова // Медицинский научный и учебно-методический журнал. — 2001. — № 6. — С. 150–173.
3. Герасимов, Г. А. Глобальные, региональные и национальные аспекты устранения йододефицитных заболеваний / Г. А. Герасимов, Н. Д. Коломиец; Минздрав РБ. — Мн., 2004. — С. 4–8.
4. Гигиеническая оценка содержания йода в окружающей среде и влияние на здоровье детей / Ю. В. Новиков [и др.] // Гигиена и санитария. — 2001. — № 1. — С. 60–63.
5. Использование йодированной соли в современных экологических условиях регионов Беларуси: монография / И. В. Яблонская. — Мозырь: УО МГПУ им. И. П. Шамякина, 2009. — 132 с.
6. Мониторинг программы устранения йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) в Республике Беларусь / Н. Д. Коломиец [и др.] // Предупреждение заболеваний, связанных с дефицитом йода в Республике Беларусь: сб. науч. статей. — Мн., 2003. — С. 9–28.
7. Мониторинг йодированной соли. Мониторинг программы устранения ЙДЗ в Республике Беларусь / Т. В. Мохорт, В. П. Филонов // Предупреждение заболеваний, связанных с дефицитом йода в Республике Беларусь: сб. науч. статей. — Мн., 2004. — С. 11–19.
8. О предупреждении заболеваний, связанных с дефицитом йода: постановление Совета Министров Республики Беларусь от 6 апреля 2004 г., № 484 // Нац. Реестр правовых актов Республики Беларусь. — 2001. — 3 с.
9. Проблема йодного дефицита и пути ее решения в Республике Беларусь / Т. В. Мохорт [и др.] // Весті НАНБ. Сер. медіцинських наук. — 2006. — № 2. — С. 23–28.
10. Эндемический зоб: проблемы и решения / И. И. Дедов [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 1992. — Т. 38, № 3. — С. 6–15.

Поступила 15.11.2010

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616-08-073-71-057.875

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СТУДЕНТОВ ЗА ВРЕМЯ ЗАНЯТИЙ ПО ДАННЫМ ПРОГРАММНО-АППАРАТНОГО КОМПЛЕКСА «ОМЕГА-М»

В. А. Кругленья

Гомельский государственный медицинский университет

Изучены показатели функционального состояния студентов по данным комплекса «Омега-М». Установлено, что общее функциональное состояние студентов соответствует оценке «хорошее». Однако к концу занятия показатели физического и психоэмоционального состояния снижаются до границы с оценкой «удовлетворительное».

Ключевые слова: студенты, показатели функционального состояния, обучение, комплекс «Омега-М».

ASSESSMENT OF CHANGE OF STUDENTS' FUNCTIONAL STATE DURING CLASSES ACCORDING TO THE DATA OF HARDWARE-SOFTWARE COMPLEX «OMEGA-M»

V. A. Kruglenya

Gomel State Medical University

The indices of the students' functional state according to the data of complex «Omega-M» have been studied. It has been ascertained, that the students' general functional state corresponds to mark «good». However, by the end of the class the indices of the physical and psychoemotional state decrease to the level «satisfactory».

Key words: students, indices of functional state, training, complex «Omega-M».

Введение

Здоровье человека формируется под воздействием различных биологических и социальных факторов. При условии нормального функционального состояния организма существует возможность сохранять устойчивость к действию различных факторов и адаптироваться к меняющимся условиям внешней среды. Ускорение технического прогресса, растущий поток информации предполагают наличие более глубоких знаний и требуют все больших усилий в обучении от студентов. Специфические условия их жизни и труда, связанные с психоэмоциональной, умст-

венной нагрузкой и необходимостью адаптации к новым условиям обучения и проживания, могут привести к повышенному напряжению функциональных систем организма. В таких условиях возникает необходимость в системе обучения учитывать влияние на физическое развитие и состояние организма различного рода нагрузок, обеспечивать рациональное сочетание труда и отдыха студентов, а также совершенствовать методику преподавания. Поэтому проблема оценки текущего уровня индивидуального здоровья и контроля за его изменениями приобретает все более важное значение. Своевременное выявление риска разви-

тия заболевания позволит не только повысить эффективность профилактических мер для его предупреждения, но и поднять уровень работоспособности студентов на занятиях [1].

Программно-аппаратный комплекс «Омега-М» предназначен для анализа биологических ритмов мозга, выделяемых из электрокардиосигнала в широкой полосе частот. В основу метода положена новая информационная технология анализа биоритмологических процессов — «фрактальная нейродинамика». Разработчиками комплекса использованы достижения биологии, физиологии, генетики и клинической медицины, на основе которых разработаны новые высокоинформативные показатели для оценки функционального состояния организма.

Данный комплекс позволяет в режиме динамического наблюдения контролировать функциональное состояние организма и оценивать эффективность различных методов проведения лечебно-профилактических мероприятий. По результатам компьютерного анализа формируется оценка функционального состояния: «отличное», «хорошее», «удовлетворительное», «неудовлетворительное» и «плохое». Принципиально важным является факт, что все показатели представляются автоматически в количественной оценке от уровня 100 % и ниже, что полностью исключает ошибки субъективных подходов к заключению о состоянии организма [2].

Для программно-аппаратного комплекса «Омега-М» разработана новая модель дистанционного модуля регистрации сигнала со встроенным измерителем артериального давления. Для передачи ЭКГ в этом модуле используется USB-интерфейс с оптронной развязкой. Программное обеспечение комплекса «Омега-М» выполнено для Windows XP и обладает всем спектром возможностей современных операционных систем. Разработаны режимы мониторингования в реальном времени, биологической обратной связи, скрининг-диагностики, регистрации и анализа ЭКГ по 12 отведениям. В соответствии с полученными показателями программой ПАК «Омега-М» формируется заключение об уровне функционального состояния организма по следующим градациям:

1. Функциональное состояние организма соответствует норме.
2. Функциональное состояние организма в пределах нормы.
3. Незначительные отклонения функционального состояния от нормы, рекомендуется повторное обследование.
4. Функциональное состояние организма не соответствует норме, рекомендуется консультация у врача.
5. Предболезненное состояние. Признаки патологических изменений. Рекомендуется клиническое обследование [2].

Цель исследования

Выявление изменений функционального состояния организма студентов за время занятия.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Гомельского государственного медицинского университета. Обследования студентов проводились во время практических занятий по нормальной физиологии во второй половине дня с 12.00 до 15.00, в начале и в конце занятия. Общая продолжительность занятия составляла 2 часа 55 минут. Количество обследованных студентов — 60 человек в возрасте от 18 до 23 лет. Для получения данных производилась запись ЭКГ в течение 4–5 минут (300 кардиоциклов). ЭКГ регистрировалась в 1 стандартном отведении, при наложении электродов на область запястий, в положении сидя. В процессе регистрации пациент находился в максимально комфортном и расслабленном состоянии. Для оценки функционального состояния студентов учитывались данные показателей вегетативной регуляции, выраженные с помощью статистического, временного и спектрального анализа ритмов сердца, психофизического состояния методом фазового анализа и картирования биоритмов мозга и гармонизация биоритмов организма с определением информационного показателя иммунного статуса методом фрактального анализа. Данные исследования заносились с помощью функции эксперта в таблицы «Exsel». Статистическая обработка результатов проводилась программой «Statistica», 6.0.

Результаты и обсуждение

В результате обследования программно-аппаратным комплексом «Омега-М» студентов были получены 50 значений показателей физического, психоэмоционального состояния и энергетического обеспечения, представленные в таблице 1. Для оценки размаха выборки и центральных тенденций изменений показателей исследования до и после занятия были использованы среднее, стандартное отклонение и показатель достоверности теста p -level в градациях 0,00–0,01–0,05.

Данные амплитуды моды АМо снижены в начале занятия и составляют $25,91 \pm 9,86$, что свидетельствует о низкой ригидности ритма. Но при этом следует отметить повышение показателя соотношения частот LF/LH = 3,15 (при норме 1,0) и преобладание низких частот спектра LF над показателем высоких частот LH. Это указывает на несогласованность в регуляции кардиоритма и преобладании тонуса симпатического отдела автономной нервной системы.

В конце занятия отмечено повышение амплитуды моды ($29,38 \pm 10,38$) и приближение ее к норме (30–50 %), увеличиваются значения ИВР — индекса вегетативного равновесия и ИН — индекса напряжения, что может свидетельствовать об усилении симпатических влияний на ритм сердца.

Таблица 1 — Показатели функционального состояния студентов в начале и при завершении занятия

Показатели	Среднее и стандартное отклонение		p-level
	показатели в начале занятия	показатели в конце занятия	
Частота сердечных сокращений, уд./мин	76,73 ± 11,13	75,12 ± 10,91	0,37
A — Уровень адаптации к физическим нагрузкам, %	78,41 ± 19,88	72,49 ± 21,93	0,11
B — Уровень тренированности организма, %	84,40 ± 21,77	78,43 ± 23,42	0,07
C — Уровень энергетического обеспечения, %	73,22 ± 15,30	64,05 ± 17,36	0,01
D — Психоэмоциональное состояние, %	74,75 ± 16,07	66,05 ± 16,48	0,01
H — Интегральный показатель спортивной формы, %	77,69 ± 17,18	70,26 ± 19,02	0,01
Средний RR-интервал, мс	792,77 ± 114,69	810,08 ± 123,55	0,47
Индекс вегетативного равновесия, у.е.	103,80 ± 93,14	129,93 ± 115,78	0,01
Показатель адекватности процессов регуляции, у.е.	35,97 ± 17,79	39,78 ± 19,37	0,18
Индекс напряженности, у.е.	74,88 ± 78,37	91,39 ± 74,58	0,10
АМо — Амплитуда моды, %	25,91 ± 9,86	29,38 ± 10,38	0,01
Мо — Мода, мс	766,67 ± 141,12	786,66 ± 137,51	0,34
dX — Вариационный размах, мс	312,25 ± 85,80	282,58 ± 86,51	0,04
СКО (SDNN) — Среднее квадратическое отклонение, мс	69,21 ± 22,38	59,97 ± 20,81	0,01
N СКО	194,16 ± 137,44	141,04 ± 110,37	0,00
B1 — Уровень тренированности, %	84,40 ± 21,78	78,43 ± 23,42	0,07
B2 — Резервы тренированности, %	82,37 ± 18,72	71,40 ± 20,26	0,00
HF — Высоочастотный компонент спектра, мс ²	1150,81 ± 105,18	1178,92 ± 1259,84	0,81
LF — Низкочастотный компонент, мс ²	1915,66 ± 118,14	1305,80 ± 783,39	0,01
LF/HF	3,15 ± 3,01	2,07 ± 1,83	0,03
Total — Полный спектр частот, мс ²	4910,92 ± 2970,82	3776,24 ± 2569,82	0,01
C1 — Уровень энергетического обеспечения, %	72,86 ± 15,92	64,42 ± 16,98	0,01
C2 — Резервы энергетического обеспечения, %	76,12 ± 17,68	71,25 ± 18,74	0,09
Коды с нарушенной структурой, %	5,59 ± 1,95	8,36 ± 1,36	0,89
Коды с измененной структурой, %	33,79 ± 29,41	42,78 ± 29,35	0,09
Коды с нормальной структурой, %	60,62 ± 35,81	48,85 ± 34,44	0,05
Показатель анаболизма, у.е.	130,56 ± 46,70	120,48 ± 46,85	0,16
Энергетическое обеспечение, у.е.			
Показатель катаболизма, у.е.	138,28 ± 58,43	120,96 ± 55,75	0,16
D1 — Уровень управления, %	74,82 ± 16,07	65,99 ± 16,44	0,01
D2 — Резервы управления, %	71,40 ± 15,04	61,10 ± 17,01	0,00

О функциональном состоянии обследованных студентов можно судить по показателям A — уровень адаптации организма, B — показатель вегетативной регуляции, C — показатель центральной регуляции, D — психоэмоциональное состояние, H — интегральный показатель состояния. Все показатели функционального состояния соответствуют оценке «хорошее» (60–80 %) как в начале занятия, так и в конце. Однако в конце занятия наблюдается снижение всех показателей и приближение к нижней границе нормы. Так, показатель адаптации организма и вегетативной регуляции снижается в среднем на 6 %, статистически достоверно снижаются показатели центральной регуляции — на 9 %, психоэмоционального состояния — на 8 % и общий интегральный показатель — на 7 %.

Достоверно снижаются показатели уровня энергетического обеспечения C1 — на 8 % и резервов энергетического обеспечения C2 — на 5 %, что свидетельствует о снижении энергетического потенциала организма. Показатели

анаболизма, катаболизма и энергетического обеспечения организма студентов к концу занятия также несколько снижаются. Понижение уровня тренированности B1 на 6 % и достоверное снижение резервов тренированности B2 на 11 % указывает на повышение функционального напряжения, проявляющегося в мобилизации механизмов регуляции. Это подтверждается увеличением к концу занятия процента кодов с измененной и нарушенной структурой и достоверного снижения кодов с нормальной структурой.

Величины уровня и резервов управления соответствуют норме, но также статистически достоверно снижаются к концу занятия на 8 и 10 %. Оценка результатов картирования биоритмов мозга позволяет провести объективный учет изменений эмоционального состояния студентов за время занятия. Достоверное снижение показателей психоэмоционального состояния, энергетического обеспечения организма к концу занятия отражается в понижении общего уровня функционального состояния.

Заключение

Программно-аппаратный комплекс «Омега-М» позволяет оценить общий уровень функционального состояния организма и его динамику при действии различных факторов. Данный метод дает возможность осуществлять экспресс-диагностику функционального и психофизического состояния организма и выявлять пациентов, нуждающихся в дополнительном клиническом обследовании. С помощью ПАК «Омега-М» можно оценить степень воздействия факторов, имеющих стрессорный характер и реакцию организма на их действие, что является одним из важных показателей здоровья.

Любая текущая деятельность организма, в том числе и умственный труд всегда связаны с расходом резервов и их восполнением. При достаточном функциональном резерве не происходит нарушения гемодинамического гомеостаза, наблюдается лишь смещение значений физиологических показателей в пределах общепринятых диапазонов норм, что, однако, сопровождается соответствующим напряжением регуляторных систем. В случае истощения функционального резерва даже небольшое смещение активности регуляторных систем в ответ на стрессорное воздействие может вызывать нарушение гомеостаза. Умственный труд и психоэмоциональное напряжение за время занятия отражаются на показателях состояния организма. Нагрузка на центральную нервную систему и ее отдел — кору головного мозга отражается также на таких психических процессах, как восприятие, внимание, память, мышление. Повышенное напряжение в процессе обучения предъявляет высокие требования к организму и при определенных условиях может явиться причиной перенапряжения регуляторных систем.

Выводы

Анализ данных обследования студентов за время занятия позволяет сделать выводы:

1. Исходное функциональное состояние студентов, по данным ПАК «Омега-М», находится в пределах оценки «хорошее», что характеризуется нормальными показателями вегетативной и центральной регуляции, функциональных резервов организма, хорошим психоэмоциональным состоянием и активностью регуляторных систем.

2. При повторном обследовании студентов в конце занятия наблюдается статистически достоверное снижение показателей функционального состояния организма. Это проявляется в снижении показателей адаптации организма, вегетативной регуляции, центральной регуляции, психоэмоционального состояния и общего интегрального показателя. Показатели уровня и резервов энергетического обеспечения, анаболизма, катаболизма, резервов и уровня тренированности и управления к концу занятия также снижаются, что может свидетельствовать о повышении напряжения систем регуляции в период занятия, что проявляется включением механизмов адаптации к меняющейся обстановке.

3. Снижение показателей не выходит за пределы физиологической нормы, следовательно, не ведет к нарушению гомеостаза, перенапряжению регуляторных механизмов и значительному истощению функциональных резервов, однако актуализирует проблему организации учебного процесса с учетом количественных снижений функциональных возможностей организма студента в течение дневного и недельного учебных циклов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лэмберг, Л. Ритмы тела: здоровье человека и его биологические часы / Л. Лэмберг. — М.: Вече, 1998. — 392 с.
2. Смирнов, К. Ю. Разработка и исследование методов математического моделирования и анализа биоэлектрических сигналов / К. Ю. Смирнов, Ю. А. Смирнов. — СПб., 2001. — 24 с.

Поступила 06.12.2010

УДК 616.348-002-003.235.215-07

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ЯЗВЕННОГО КОЛИТА НА ОСНОВЕ ФЕКАЛЬНОГО ЛАКТОФЕРРИНА И ИММУНОХИМИЧЕСКОГО ТЕСТА НА СКРЫТУЮ КРОВЬ В КАЛЕ

Н. В. Филипенко

Гомельский государственный медицинский университет

Целью исследования явилась оценка возможности диагностики язвенного колита на основе комплексного сравнительного анализа диагностической значимости клинических признаков заболевания, представленных симптомами тревоги, С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов, иммунохимического теста на скрытую кровь в кале и фекального лактоферрина. Исследованы 52 больных язвенным колитом, 46 пациентов с синдромом раздраженного кишечника и 25 здоровых добровольцев. Уровень лактоферрина определяли в образцах кала, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом (ELISA) с использованием наборов ELISA TEST KIT Hucult Biotechnology (Netherlands). Точкой разделения определена концентрация маркера на уровне 15,25 мкг/г. Наличие гемоглобина в кале определялось с помощью иммунохимического теста на скрытую кровь в кале наборами фирмы «Biotech Atlantic, Inc.» (США). Скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок определялись общепринятыми методиками. В диагностике язвенного колита наиболее высокую диагностическую значимость показали фекальный лактоферрин ($0,895 \pm 0,0315$) и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале ($0,825 \pm 0,0397$). Они превосходили по этому показателю традиционные лабораторные маркеры: СОЭ ($p < 0,0001$ и $p = 0,0075$ соответственно) и СРБ ($p = 0,0004$ и $p = 0,0083$ соот-

ветственно). Чувствительность фекального лактоферрина составила 80,77 % (95 % ДИ: 67,50–90,40), специфичность — 90,14 % (95 % ДИ: 80,70–95,90), иммунохимического теста на скрытую кровь в кале — 69,23 % (95 % ДИ: 54,90–81,30) и 95,77 % (95 % ДИ: 88,10–99,10) соответственно. Следовательно, фекальный лактоферрин и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале являлись чувствительными и специфичными маркерами в диагностике язвенного колита.

Ключевые слова: язвенный колит, синдром раздраженного кишечника, фекальный лактоферрин, иммунохимический тест на скрытую кровь в кале, С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, симптомы тревоги.

NONINVASIVE DIAGNOSIS OF ULCERATIVE COLITIS ON THE BASIS OF FECAL LACTOFERRIN AND IMMUNOCHEMICAL HEMOCULT TEST

N. V. Filipenko

Gomel State Medical University

The aim of the study was to assess the possibility of diagnosing ulcerative colitis on the basis of complex comparative analysis of diagnostic significance of clinical signs of the disease which are symptoms of anxiety, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, immunochemical hemocult test and fecal lactoferrin. 52 patients with ulcerative colitis, 46 patients with irritable bowel syndrome and 25 healthy volunteers were examined. The level of lactoferrin was detected in samples of feces taken from one defecation act by immunosorbent assay (ELISA) using kits ELISA TEST KIT Hycult Biotechnology (Netherlands). The concentration of the marker at the level of 15,25 mg / g was defined as a separation point. The presence of hemoglobin in feces was detected using immunochemical hemocult test with sets of the firm «Biotech Atlantic, Inc.» (U.S.). The erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein were determined by means of conventional methods. The fecal lactoferrin ($0,895 \pm 0,0315$) and immunochemical hemocult test ($0,825 \pm 0,0397$) showed the highest diagnostic significance in the diagnosis of ulcerative colitis. They are ahead of traditional laboratory markers: ESR ($p < 0,0001$ and $p = 0,0075$, respectively) and CRP ($p = 0,0004$ and $p = 0,0083$, respectively). The sensitivity of fecal lactoferrin made up 80,77 % (95 % CI: 67,50–90,40), specificity — 90,14 % (95 % CI: 80,70–95,90), immunochemical hemocult test — 69,23 % (95 % CI: 54,90–81,30) and 95,77 % (95 % CI: 88,10–99,10), respectively. Consequently, the fecal lactoferrin and immunochemical hemocult test were sensitive and specific markers in the diagnosis of ulcerative colitis.

Key words: ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, fecal lactoferrin, immunochemical hemocult test, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, symptoms of anxiety.

Введение

Диагностика язвенного колита по-прежнему сохраняет свою актуальность в современной гастроэнтерологии. Раннее выявление этого заболевания сокращает расходы на лечение пациента, уменьшает количество его осложненных и запущенных форм, увеличивает продолжительность и качество жизни пациентов.

Решающую роль в диагностике язвенного колита играют эндоскопические, гистологические и рентгенологические методы исследования. Однако они технически сложны, в известной степени инвазивны и имеют достаточно высокую стоимость. По этой причине активно продолжается поиск простых и неинвазивных способов раннего выявления заболевания, которые помогут заподозрить эту патологию и определить показания к дальнейшему углубленному обследованию больных.

Таким методом исследования может стать идеальный лабораторный маркер, который должен обладать определенными свойствами: быть простым, неинвазивным, дешевым, стабильным при транспортировке, высокоспецифичным и т. д. [1]. В разное время в качестве маркеров воспалительных заболеваний кишечника предлагалось использовать определение в фекалиях пациентов гемоглобина, $\alpha 1$ -антитрипсина, эластазы, интерлейкинов, фактора некроза опухоли и др. [2]. Однако все эти маркеры не оправдали возложенных

на них надежд, и поиск идеального лабораторного маркера является по-прежнему актуальным.

Цель исследования

Оценка возможности диагностики язвенного колита на основе комплексного сравнительного анализа диагностической значимости клинических признаков заболевания, представленных симптомами тревоги, С-реактивным белком (СРБ), скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале (ИХТ) и фекальным лактоферрином.

Материал и методы исследования

Обследованы 52 пациента с язвенным колитом: 25 мужчин и 27 женщин, средний возраст которых составил вне зависимости от пола $42,4 \pm 1,8$ года. Контрольную группу составили здоровые добровольцы (25 человек): 16 мужчин и 9 женщин, средний возраст — $61,6 \pm 2,5$ года и пациенты с синдромом раздраженного кишечника (45 человек): 18 мужчин и 27 женщин, средний возраст — $49,4 \pm 2,2$.

Диагнозы выставлялись на основе клинических, лабораторных, эндоскопических и морфологических данных. Активность язвенного колита оценивалась с помощью индекса Шредер (Mayo Clinic UC DAI). Здоровые добровольцы не имели симптомов заболевания кишечника и не подвергались абдоминальному хирургическим вмешательствам.

Лактоферрин определяли в образцах кала, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом (ELISA) с использованием наборов ELISA TEST KIT Hycult Biotechnology (Netherlands).

Наличие гемоглобина в кале определялось с помощью иммунохимического теста на скрытую кровь в кале наборами фирмы «Biotech Atlantic, Inc.» (США).

Скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок определялись общепринятыми методиками. У мужчин за норму принимался уровень скорости оседания эритроцитов ниже 10 мм/час, у женщин — ниже 15 мм/ час. С-реактивный белок в сыворотке крови определялся полуколичественным способом (–, +, ++, +++).

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica», 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США) и MedCalc Software (Belgium).

Для проверки формы распределения использовался тест Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении вычислялись среднее значение и стандартная ошибка среднего; при отсутствии такового — медиана и 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ). Сопоставление двух независимых групп по количественному признаку производили с помощью теста Манна-Уитни, по качественному (бинарному) признаку — двустороннего точного критерия Фишера. Для определения информативности метода строились характеристические кривые (ROC-кривые) с вычислением площади под кривой (ППК) и ошибки среднего (СО). В качестве диагностических характеристик использовались чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия положительного результата (ОППР), отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР), положительная прогностическая ценность (ППЦ) и отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ). Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении возможности диагностики язвенного колита на основе клинических проявлений заболевания установлено, что симптомы тревоги присутствовали у 40 из 52 пациентов с язвенным колитом, у 9 из 46 больных синдромом раздраженного кишечника и ни у

одного из 25 здоровых добровольцев. Маркер чаще встречался у пациентов с язвенным колитом по сравнению с больными синдромом раздраженного кишечника ($p < 0,000001$) и здоровыми добровольцами ($p < 0,000001$). Статистические достоверные различия в частоте выявления симптомов тревоги обнаружены у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и здоровых добровольцев ($p = 0,022169$), у больных язвенным колитом и пациентов, не имевших органической патологии кишечника ($p < 0,000001$).

Корреляционный анализ по методу Кендалла показал отсутствие ассоциации появления симптомов тревоги с возрастом больных язвенным колитом ($\tau = 0,005$, $p = 0,95$), продолжительностью анамнеза заболевания ($\tau = 0,0361$, $p = 0,72$), протяженностью воспалительного процесса ($\tau = -0,0385$, $p = 0,6750$), формой заболевания ($\tau = 0,106$, $p = 0,2734$) и уровнем СРБ ($\tau = 0,111$, $p = 0,2342$). Статистическая взаимосвязь выявлена между появлением симптомов тревоги и полом больных ($\tau = -0,436$, $p = 0,0001$, 95 % ДИ: $-0,62/-0,21$), результатами постановки иммунохимического теста на скрытую кровь в кале ($\tau = 0,426$, $p = 0,0001$, 95 % ДИ: $0,13/-0,69$), уровнем фекального лактоферрина ($\tau = 0,419$, $p = 0,0001$, 95 % ДИ: $0,23/-0,57$) и СОЭ ($\tau = 0,232$, $p = 0,0158$, 95 % ДИ: $-0,02/-0,47$). Установлена ассоциация появления симптомов тревоги с наличием внекишечных поражений при язвенном колите ($\tau = 0,0428$, $p = 0,0001$, 95 % ДИ: $-0,73/-0,13$) и индексом активности воспалительного процесса ($\tau = 0,590$, $p = 0,0001$, 95 % ДИ: $0,33-0,75$). На присутствие симптомов тревоги чаще обращали внимание пациенты женской пола. Маркер ассоциировался с высокой активностью и распространенным воспалительным процессом в толстой кишке.

ROC-анализ показал, что симптомы тревоги в диагностике язвенного колита обладали умеренной диагностической значимостью с площадью под кривой на уровне $0,821 \pm 0,04$. Чувствительность маркера составила 76,92 % (95 % ДИ: 63,20–87,50), специфичность — 87,32 % (95 % ДИ: 77,30–94,00), ОППР — 6,07, ОПОР — 0,26, ППЦ — 81,60 %, ОПЦ — 83,80 %. ROC-кривая диагностической значимости симптомов тревоги представлена на рисунке 1.

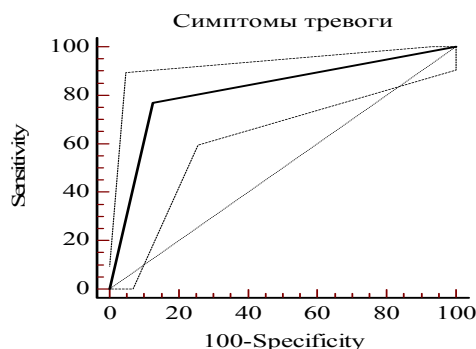


Рисунок 1 — Диагностическая значимость симптомов тревоги в выявлении язвенного колита

При изучении возможности диагностики язвенного колита на основе иммунохимического теста на скрытую кровь в кале выявлено, что он оказался положительным у 36 из 52 пациентов с язвенным колитом, отрицательным у всех 46 больных синдромом раздраженного кишечника и у 22 из 25 здоровых добровольцев. Положительный результат иммунохимического теста на скрытую кровь в кале чаще встречался у больных с язвенным колитом по сравнению с пациентами с синдромом раздраженного кишечника ($p < 0,000001$) и здоровыми добровольцами ($p = 0,000002$). Результаты постановки иммунохимического теста у больных язвенным колитом отличались от пациентов, не имевших органической патологии кишечника ($p < 0,000001$). Различия между группами больных синдромом раздраженного кишечника и здоровыми добровольцами были статистически достоверны ($p = 0,040241$).

Корреляционный анализ по методу Кендалла не показал ассоциации результатов постановки иммунохимического теста на скрытую кровь в кале с возрастом больных язвенным колитом ($\tau =$

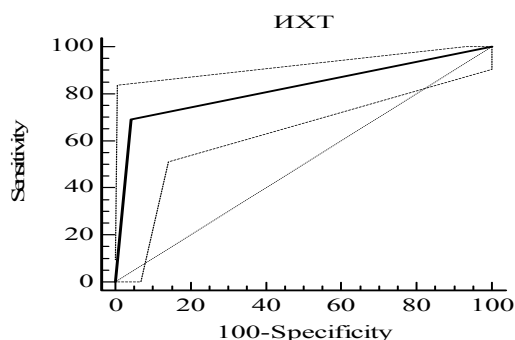


Рисунок 2 — Диагностическая значимость иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в выявлении язвенного колита

ROC-анализ показал, что иммунохимический тест на скрытую кровь в кале обладал умеренной диагностической значимостью в выявлении язвенного колита с ППК на уровне $0,825 \pm 0,0397$. Чувствительность маркера составила 69,23 % (95 % ДИ: 54,90–81,30), специфичность — 95,77 % (95 % ДИ: 88,10–99,10), ОППР — 16,38, ОПОР — 0,32, ППЦ — 92,30 %, ОПЦ — 81,00 %.

При изучении возможности диагностики язвенного колита на основе СРБ доказано, что его положительный результат не достигал статистически достоверных различий у пациентов с язвенным колитом по сравнению с больными синдромом раздраженного кишечника ($p = 0,190822$). Маркер оказался положительным у 9 из 52 пациентов с язвенным колитом, отрицательным — у 15 больных синдромом раздраженного кишечника.

Корреляционный анализ по методу Кендалла установил отсутствие у пациентов с язвенным колитом статистической взаимосвязи

($\tau = 0,07$, $p = 0,45$), продолжительностью анамнеза заболевания ($\tau = 0,07$, $p = 0,46$), формой язвенного колита ($\tau = 0,13$, $p = 0,18$), протяженностью воспалительного процесса в толстой кишке ($\tau = -0,05$, $p = 0,61$) и уровнем СРБ ($\tau = -0,14$, $p = 0,15$). Установлена ассоциация результатов постановки иммунохимического теста с полом больных ($\tau = -0,32$, $p = 0,0012$, 95 % ДИ: -0,54/-0,05), наличием у них внекишечных поражений ($\tau = -0,31$, $p = 0,0011$, 95 % ДИ: -0,58/-0,02), индексом активности воспалительного процесса в толстой кишке ($\tau = 0,47$, $p = 0,0001$, 95 % ДИ: 0,28–0,63), уровнем фекального лактоферрина ($\tau = 0,47$, $p = 0,0001$, 95 % ДИ: 0,32–0,59) и СОЭ ($\tau = 0,199$, $p = 0,0386$, 95 % ДИ: 0,032–0,46). Присутствие скрытой крови в кале чаще имело место у пациентов женского пола. Маркер ассоциировался с высокой активностью воспалительного процесса в толстой кишке и развитием внекишечных проявлений заболевания.

ROC-кривая диагностической значимости иммунохимического теста на скрытую кровь в кале представлена на рисунке 2.

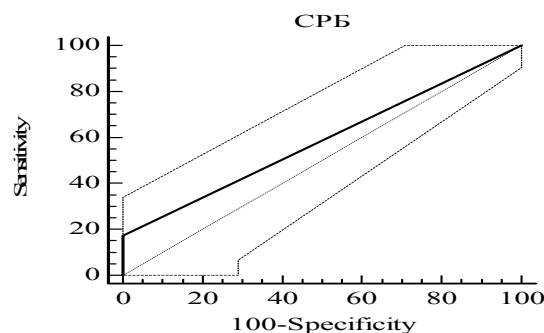


Рисунок 3 — Диагностическая значимость С-реактивного белка в выявлении язвенного колита

уровня СРБ с их возрастом ($\tau = -0,0014$, $p = 0,98$), полом ($\tau = 0,033$, $p = 0,74$), продолжительностью анамнеза заболевания ($\tau = -0,056$, $p = 0,54$), наличием внекишечных поражений ($\tau = 0,035$, $p = 0,74$), индексом активности ($\tau = 0,021$, $p = 0,84$) и протяженностью воспалительного процесса в толстой кишке ($\tau = 0,129$, $p = 0,18$). Уровень СРБ и СОЭ имели между собой слабую прямую ассоциацию ($\tau = 0,29$, $p = 0,0026$, 95 % ДИ: 0,00098/0,523).

ROC-кривая диагностической значимости СРБ в выявлении язвенного колита представлена на рисунке 3.

СРБ в выявлении язвенного колита показал чувствительность на уровне 17,31 % (95 % ДИ: 8,30–30,30), специфичность — 100,00 % (95 % ДИ: 78,00–100,00), ОПОР — 0,83, ППЦ — 100,00 %, ОПЦ — 25,90 % и ППК $0,587 \pm 0,081$.

При изучении возможности диагностики язвенного колита на основе СОЭ выявлено, что маркер имел место у 24 из 52 пациентов с дан-

ным заболеванием, отсутствовал у 40 из 46 больных синдромом раздраженного кишечника и у 20 из 25 здоровых добровольцев. Повышение СОЭ чаще наблюдалось у пациентов с язвенным колитом по сравнению с больными синдромом раздраженного кишечника ($p = 0,000420$) и здоровыми добровольцами ($p=0,043320$). Статистические достоверные различия в частоте выявления маркера имели место при сравнении группы больных язвенным колитом с группой пациентов, не имевших органической патологии кишечника ($p = 0,000259$), и отсутствовали у пациентов с синдромом раздраженного кишечника по сравнению со здоровыми добровольцами ($p = 0,50188$).

Корреляционный анализ по методу Кендалла показал наличие у больных язвенным колитом

ассоциации уровня СОЭ с их полом ($\tau = -0,344$, $p = 0,0003$, 95 % ДИ: $-0,615/-0,0711$) и протяженностью у них воспалительного процесса в толстой кишке ($\tau = 0,299$, $p = 0,0018$, 95 % ДИ: $0,0332-0,544$). Статистическая взаимосвязь отсутствовала между исследуемым маркером и возрастом больных ($\tau = 0,0706$, $p = 0,47$), продолжительностью анамнеза заболевания ($\tau = 0,0976$, $p = 0,31$), наличием внекишечных поражений ($\tau = -0,0602$, $p = 0,52$), формой заболевания ($\tau = 0,0428$, $p = 0,6651$) и индексом активности воспалительного процесса ($\tau = 0,142$, $p = 0,14$). Повышение уровня СОЭ чаще имело место у пациентов женского пола.

ROC-кривая диагностической значимости СОЭ в выявлении язвенного колита представлена на рисунке 4.

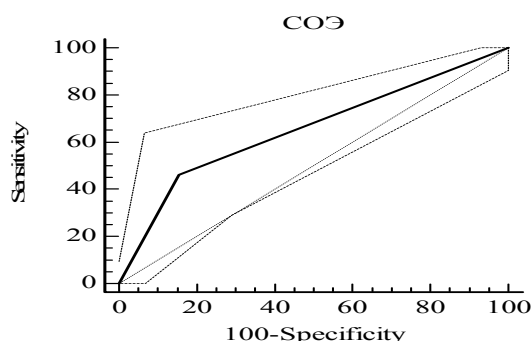


Рисунок 4 — Диагностическая значимость скорости оседания эритроцитов в выявлении язвенного колита

Чувствительность маркера в выявлении язвенного колита составила 46,15 % (95 % ДИ: 32,20–60,50), специфичность — 84,51 % (95 % ДИ: 74,00–92,00), ОППР — 2,98, ОПОР — 0,64, ППЦ — 68,60 %, ОПЦ — 68,20 % и ППК $0,653 \pm 0,0506$.

При изучении возможности диагностики язвенного колита на основе фекального лактоферрина доказано, что медиана его значений для больных язвенным колитом составила 32,58 мкг/г (95 % ДИ: 22,40–60,48), для пациентов с синдромом раздраженного кишечника — 3,26 мкг/г (95 % ДИ: 1,74–10,31), для здоровых добровольцев — 4,07 мкг/г (95 % ДИ: 2,16–5,45).

Уровень фекального лактоферрина у больных язвенным колитом был выше по сравнению с пациентами с синдромом раздраженного кишечника и здоровыми добровольцами ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно). Значения маркера не имели статически значимых различий у больных синдромом раздраженного кишечника по сравнению со здоровыми добровольцами ($p = 0,6735$).

Медианы значений фекального лактоферрина у пациентов с язвенным колитом, синдромом раздраженного кишечника и здоровых добровольцев представлены на рисунке 5.

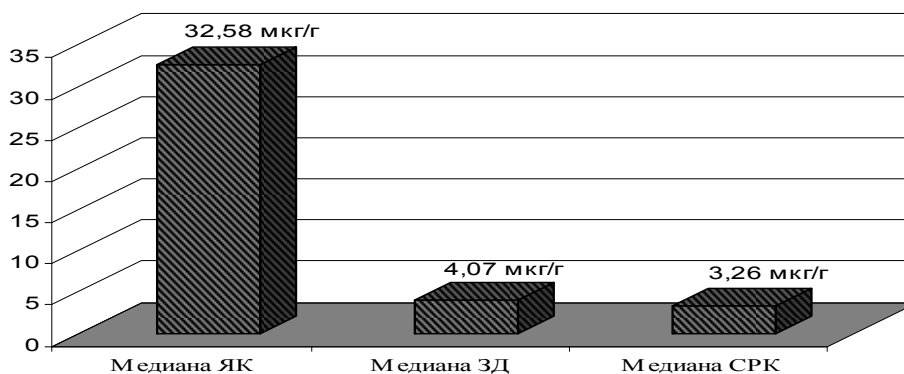


Рисунок 5 — Медианы значений фекального лактоферрина у здоровых добровольцев, пациентов с язвенным колитом и синдромом раздраженного кишечника

Корреляционный анализ по методу Кендалла показал наличие у больных язвенным колитом ассоциации уровня фекального лактоферрина с полом больных ($\tau = -0,223$, $p = 0,0190$, 95 % ДИ: $-0,430/0,00324$), наличием внекишечных поражений ($\tau = -0,24$, $p = 0,0103$, 95 % ДИ: $-0,46/-0,042$) и индексом активности язвенного колита ($\tau = 0,561$, $p = 0,0001$, 95 % ДИ: $0,40/0,69$). Маркер показал отсутствие статистических взаимосвязей с возрастом боль-

ных язвенным колитом ($\tau = 0,148$, $p = 0,124$), продолжительностью у них заболевания ($\tau = -0,065$, $p = 0,49$), протяженностью воспалительного процесса ($\tau = -0,049$, $p = 0,5998$) и формой язвенного колита ($\tau = 0,18$, $p = 0,0675$). Повышение уровня фекального лактоферрина чаще имело место у пациентов женского пола.

ROC-кривая диагностической значимости фекального лактоферрина представлена на рисунке 6.

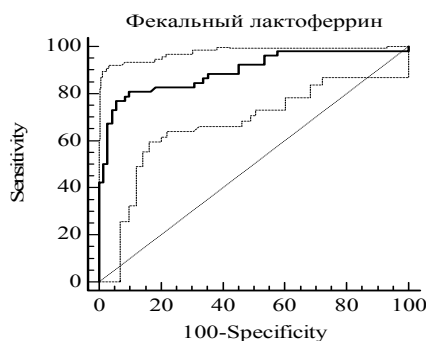


Рисунок 6 — Диагностическая значимость фекального лактоферрина в выявлении язвенного колита

Тест на основе фекального лактоферрина в диагностике язвенного колита обладал умеренной диагностической значимостью с площадью под кривой на уровне $0,895 \pm 0,0315$.

Чувствительность маркера составила 80,77 % (95 % ДИ: 67,50–90,40), специфичность — 90,14 % (95 % ДИ: 80,70–95,90), ОППР — 8,19, ОПОР — 0,21, ППЦ — 85,70 %, ОПЦ — 86,50 %. Точка разделения для фекального лактоферрина соответствовала 15,25 мкг/г и наиболее оптимально отражала соотношение чувствительности и специфичности.

Положительная проба на основе определения маркера выявлена у 41 из 52 пациентов с язвенным колитом, отрицательная — у 39 из 46 больных синдромом раздраженного кишечника и у всех 25 здоровых добровольцев. Положительная проба чаще встречалась у больных язвенным колитом по сравнению с пациентами с синдромом раздраженного кишечника ($p < 0,000001$) и здоровыми добровольцами ($p < 0,000001$). Статистические достоверные различия в частоте выявления маркера имели место при сравнении группы больных язвенным колитом с группой пациентов, не имевших органической патологии кишечника ($p < 0,000001$), и между группами больных синдромом раздраженного кишечника и здоровыми добровольцами ($p = 0,046735$).

При проведении сравнительного анализа диагностической значимости изученных методов в неинвазивной диагностике язвенного колита путем сравнения ППК установлено, что наиболее эффективными маркерами являлись фекальный лактоферрин и иммунохимический

тест на скрытую кровь в кале. Фекальный лактоферрин превосходил по диагностической значимости СОЭ ($p < 0,0001$) и СРБ ($p = 0,0004$). По отношению к симптомам тревоги и иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале диагностическая значимость фекального лактоферрина имела тенденцию к повышению, которая статистической значимости не достигла ($p = 0,1461$ и $p = 0,1672$ соответственно). Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале превосходил по диагностической значимости СОЭ ($p = 0,0075$) и СРБ ($p = 0,0083$). Диагностическая значимость симптомов тревоги была выше по сравнению с СОЭ ($p = 0,0092$) и СРБ ($p = 0,0096$). По диагностической значимости статистические достоверные различия отсутствовали между иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале и симптомами тревоги ($p = 0,9434$), СОЭ и СРБ ($p = 0,4895$).

Проба на фекальный лактоферрин не имела статистически значимых различий в чувствительности по сравнению с иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ($p = 0,371216$), симптомами тревоги ($p = 1,00$), но превосходила СОЭ ($p = 0,001062$) и СРБ ($p < 0,000001$). Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале не отличался от симптомов тревоги ($p = 0,507650$), но превосходил по этому показателю СОЭ ($p = 0,028487$) и СРБ ($p < 0,000001$). Симптомы тревоги имели статистические различия в чувствительности по сравнению с СОЭ ($p = 0,00230$) и СРБ ($p < 0,000001$).

Фекальный лактоферрин не имел статистических различий в специфичности по срав-

нению с СОЭ ($p = 0,450078$) и иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ($p = 0,325785$). Специфичность иммунохимического теста на скрытую кровь в кале была выше по сравнению с СОЭ ($p = 0,045532$). Симптомы тревоги по этому показателю не отличались от СОЭ ($p = 0,809963$), иммунохимического теста на скрытую кровь в кале ($p = 0,128683$) и фекального лактоферрина ($p = 0,791570$).

Таким образом, впервые диагностика различных клинических, эндоскопических и морфологических вариантов язвенного колита проведена на основе комплексной сравнительной оценки диагностической значимости традиционных лабораторных маркеров этого заболевания — СОЭ и СРБ, а также иммунохимического теста на скрытую кровь в кале и фекального лактоферрина. Диагностическая значимость лабораторных тестов сопоставлена с клиническими маркерами язвенного колита. Установлено, что наиболее эффективными маркерами заболевания являлись фекальный лактоферрин и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале. По диагностической значимости они превосходили традиционные лабораторные маркеры: СОЭ и СРБ. По этому показателю клинические проявления симптомов тревоги имели тенденцию к снижению по отношению к фекальному лактоферрину и иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале, превосходили СОЭ и не отличались от СРБ. Индекс активности язвенного колита ассоциировался с уровнем фекального лактоферрина и результатами постановки иммунохимического теста на скрытую кровь в кале.

Имеющиеся литературные данные указывают на то, что воспалительный процесс при язвенном колите сопровождается притоком в слизистую оболочку толстой кишки активированных нейтрофилов, которые проникают затем в просвет кишечника и приводят к образованию крипт-абсцессов. Уровень фекальных нейтрофилов напрямую отражает не только присутствие воспалительного процесса в кишечнике, но и степень его активности. Следовательно, определение фекального лактоферрина, одного из продуктов активированных нейтрофилов, может явиться простым и надежным методом выявления и количественной оценки воспалительных клеток в фекалиях обследуемого пациента. Этот факт доказан пока еще немногочисленными исследованиями. Например, D'Inca R. с соавторами установили чувствительность и специфичность для фекального лактоферрина в диагностике язвенного колита на уровне 80 и 85 % [3]. По данным S. V. Kane с соавт., те же показатели составили 90 и 100 % соответственно [4]. J. Dai с соавт. установили чувствительность и специфичность маркера в диагностике язвен-

ного колита на уровне 92 и 88 % соответственно [5]. Похожие результаты получил в своем исследовании и A. M. Schoepfer с соавт., доказав, что чувствительность фекального лактоферрина при этом заболевании соответствовала 91 % [6]. В нашем исследовании чувствительность фекального лактоферрина находилась на уровне 81 %, специфичность — 90 %.

Диагностическая значимость фекального лактоферрина, по результатам имеющихся исследований, выше, чем у традиционных лабораторных маркеров язвенного колита. Например, в нашем исследовании ППК для фекального лактоферрина при язвенном колите составила $0,895 \pm 0,0315$, для СОЭ — $0,653 \pm 0,0506$, для СРБ — $0,587 \pm 0,081$. J. Y. Xiang с соавт. получили схожие результаты. ППК для маркера находился на уровне 0,982, для СРБ — 0,740, для СОЭ — 0,692 [7].

Фекальный лактоферрин может также явиться результативным маркером в контроле эффективности лечения рецидивов язвенного колита, так как его уровень ассоциирован с индексом активности воспалительного процесса. Это показано в ряде исследований [8, 9, 10, 11]. Взаимосвязью уровня фекального лактоферрина с индексом активности воспалительного процесса можно объяснить и различия в чувствительности маркера по результатам различных исследований, так как включенные в них пациенты с язвенным колитом отличались по активности воспалительного процесса.

Следовательно, фекальный лактоферрин как эффективный, неинвазивный и легко доступный маркер язвенного колита может внести значительный вклад в оказание медицинской помощи больным с этой патологией. Кроме того, применение фекального лактоферрина может сыграть важную роль в клинических испытаниях лекарственных препаратов за счет снижения как стоимости исследования, так и продолжительности времени, необходимого для определения эффективности воздействия лекарственного препарата на воспалительный процесс, и ограничения необходимости в более инвазивных диагностических исследованиях.

Обобщая представленные результаты исследования, можно сделать следующие выводы:

1. В диагностике язвенного колита наиболее высокую диагностическую значимость среди изученных маркеров показали фекальный лактоферрин ($0,895 \pm 0,0315$) и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале ($0,825 \pm 0,0397$). Они превосходили по этому показателю традиционные лабораторные маркеры: СОЭ ($p < 0,0001$ и $p = 0,0075$ соответственно) и СРБ ($p = 0,0004$ и $p = 0,0083$ соответственно).

2. Чувствительность фекального лактоферрина составила 80,77 % (95 % ДИ: 67,50–90,40),

специфичность — 90,14 % (95 % ДИ: 80,70–95,90), иммунохимического теста на скрытую кровь в кале — 69,23 % (95 % ДИ: 54,90–81,30) и 95,77 % (95 % ДИ: 88,10–99,10) соответственно. Точка разделения для фекального лактоферрина соответствовала 15,25 мкг/г.

4. Индекс активности язвенного колита ассоциирован с уровнем фекального лактоферрина и результатами постановки иммунохимического теста на скрытую кровь в кале ($\tau = 0,561$, $p = 0,0001$, 95 % ДИ: 0,40–0,69 и $\tau = 0,47$, $p = 0,0001$, 95 % ДИ: 0,28–0,63 соответственно).

5. Диагностическая значимость клинических проявлений симптомов тревоги ($0,821 \pm 0,04$) имела тенденцию к снижению по отношению к фекальному лактоферрину ($p = 0,1461$) и иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале ($p = 0,1672$), превосходила СОЭ ($p = 0,0092$) и СРБ ($p = 0,0096$).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Михайлова, Е. И. Воспалительные заболевания кишечника: современный взгляд на проблемы диагностики (обзор) / Е. И. Михайлова, М. Н. Данченко // Проблемы здоровья и экологии. — 2007. — № 3(13). — С. 32–38.

2. Tumour necrosis factor alpha and interleukin-1beta in relapse of Crohn's disease / S. Schreiber [et al.] // Lancet. — 1999. — № 353. — P. 459–461.

3. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease / Renata D'Inca [et al.] // Int. J. Colorectal. Dis. — 2007. — № 22. — P. 429–437.

4. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation / S. V. Kane [et al.] // Am J Gastroenterol. — 2003. — № 98. — P. 1309–1314.

5. Relationship between fecal lactoferrin and inflammatory bowel disease / J. Dai [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2007. — № 42. — P. 1440–1444.

6. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies / A. M. Schoepfer [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. — 2008. — № 14. — P. 32–39.

7. Significance of fecal lactoferrin in evaluation of disease activity in ulcerative colitis / J. Y. Xiang [et al.] // Zhonghua yi xue za zhi. — 2007. — № 87(32). — P. 2262–2264.

8. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation / S. V. Kane [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — № 98. — P. 1309–1314.

9. Lactoferrin in whole gut lavage fluid as a marker for disease activity in inflammatory bowel disease: comparison with other neutrophil-derived proteins / M. Kayazawa [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — № 97. — P. 360–369.

10. Fecal lactoferrin as a marker for disease activity in inflammatory bowel disease: comparison with other neutrophil-derived proteins / K. Sugi [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 1996. — № 91. — P. 927–934.

11. Fecal lactoferrin for diagnosis of symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis / M. A. Parsi [et al.] // Gastroenterology. — 2004. — № 126. — P. 1280–1286.

Поступила 15.12.2010

УДК 616.713:616.12-089

МЕТОД И СРЕДСТВА ВИБРОМЕХАНИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПАМЯТИ В УСЛОВИЯХ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

Д. И. Сагайдак¹, С. В. Шилько²

¹Республиканский центр проблем человека Белорусского государственного университета, г. Минск

²Институт механики металлополимерных систем им. В. А. Белого НАН Беларуси, г. Гомель

Описаны методика и положительный опыт применения биомеханической стимуляции с использованием разработанного вибротренажера «Стимул», выражающейся в достоверном повышении когнитивных характеристик.

Ключевые слова: биомеханическая стимуляция, вибрация, гемодинамика, память, когнитивные характеристики.

METHOD AND DEVICE FOR VIBROMECHANICAL MEMORY STIMULATION UNDER EXTREMAL PSYCHONEUROLOGICAL LOADS

D. I. Sagaidak¹, S. V. Shilko²

¹Republican Centre of Human Problem of Belorussian State University, Minsk

²V. A. Belyi Metal-Polymer Research Institute of NASB, Gomel

The method and positive experience of biomechanical stimulation using developed vibrotrainer «Stimul», expressed as reliable improvement of cognitive characteristics, have been described.

Key words: biomechanical stimulation, vibration, hemodynamics, memory, cognitive characteristics.

Введение

Необходимость поиска эффективных нефармакологических методов сохранения интеллектуальной работоспособности в условиях гиподинамии и экстремальных психоневрологических нагрузок очевидна. Вибромеханическая стимуля-

ция в данном случае является практически безальтернативным средством интенсификации гемодинамики сосудистой системы [1, 2]. Данный метод адекватно воспроизводит все положительные факторы спортивно-оздоровительных эргодинамических тренировок [3], причем имеет яв-

ные преимущества за счет малой длительности, точности дозировки воздействия и совместимости процедуры стимуляции с временным графиком выполнения служебных обязанностей.

Вибростимуляция разносторонне апробирована в спортивной медицине. Она способствует восстановлению спортсменов после травм и перетренировок, повышению скоростных и силовых характеристик, наращиванию мышечной массы, развитию подвижности суставов и т. д.

В настоящей статье рассматривается возможность применения вибростимуляции в целях повышения интеллектуальной работоспособности в ответственных и социально значимых видах деятельности на примере госслужащих системы хозяйственных судов г. Минска.

Методика и обсуждение результатов эксперимента

Метод вибромеханического воздействия как средство немедикаментозного стимулирования физиологической активности является единственным методом, обеспечивающим возможности индивидуального, в соответствии с типом вегетососудистого тонуса, антропометрическими и физиологическими особенностями индивида проводить реабилитационные и интенсификационные процедуры. Индивидуальность стимуляции достигается вариативно-



Рисунок 1 — Вибромеханический стимулятор с радиусом кривизны вибротода 35 см с полимерным покрытием

Стимулирование кисти на напольном варианте данного устройства с радиусом кривизны вибротода 35 см и эластичным полимерным покрытием проводится при двух положениях кисти и различной силе давления на вибротод. Релаксационный вариант стимулирования реализуется при контакте всей внутренней поверхности кисти с вибротодом без силового давления. Мобилизационный вариант достигается жестким акцентированным давлением пучностями приногтевой зоны на вибротод. Желательно добиваться легкого дискомфорта в пальцах и кисти в виде чередования покалывания и онемения.

В зависимости от их антропометрических характеристик кисти и пальцев, вегетососудистых особенностей тренируемого и усилия взаимодействия с вибротодом вибростимуляция приводит к различным психосоматическим и эмоциональным состояниям.

Воздействие может производиться корпорально на весь организм в положении стоя или сидя, а также локально, например, на дистальные зоны конечностей — кисти рук или стопы ног. Для проведения вибростимуляции в графике, совместимом со временем выполнения служебных обязанностей, наиболее доступными для вибрационных воздействий являются пальцы и кисть руки. Важно учитывать, именно кисть руки имеет наиболее разносторонние и функционально значимые связи с корой головного мозга, на чем акцентирует внимание известное выражение выдающегося физиолога И. П. Павлова: «Рука — это внешний мозг».

Для спортивно-оздоровительных целей Научно-методическим учреждением БГУ «Республиканский центр проблем человека» разработаны и производятся несколько вариантов вибромеханических устройств «Стимул» [4]. На рисунке 1 представлен вибромеханотренажер «Стимул», обеспечивающий частоту колебаний вибротода в диапазоне от 10 с^{-1} до 35 с^{-1} , на рисунке 2 — вибротренажер на телескопическом держателе с теми же частотными характеристиками.



Рисунок 2 — Вибромеханическое тренажерное устройство с радиусом кривизны вибротода 10 см

Проводимые нами исследования были направлены на поиск режима вибростимуляции, обеспечивающего оптимальные соотношения

протокола: «параметры вибровоздействия ↔ состояние оперативной памяти». Базовая физиологическая эффективность вибровоздействия оценивалась по локальным изменениям эластичности сосудов, скорости и формы пульсовой волны, дилатации сосудов и динамике артериального давления. Результаты этих исследований позволяют прогнозировать эффективность физиологических сдвигов, в том числе состояния сосудистой системы на основе биомеханической диагностики гемодинамики, описанной в [5, 6].

Вибростимуляция проводилась 2–3 раза за рабочий день — в утренний (8.45–10.00) и вечерний период (16.00–19.00). Длительность сеанса стимуляции кисти составляла 150 с в положении сидя или стоя по желанию индивида. В зависимости от психоэмоционального состояния пациента стимуляция осуществлялась в релаксационном или мобилизационном варианте. За 11 месяцев пролонгированного эксперимента из-за отпусков, командировок, нахождения на бюллетенях и служебной занятости 30 наиболее заинтересованных в саморазвитии лиц прошли от 245 до 312 сеансов стимуляции. Контрольные измерения продуктивности памяти проводили 1–

2 раза в неделю. Следует учитывать, что госслужащие системы хозяйственных судов г. Минска проходят диагностику когнитивных характеристик при поступлении на работу, а также при изменении должности уже более 10 лет. Многолетние измерения позволили получить базу данных с достоверными статистическими распределениями требуемых когнитивных характеристик, в том числе продуктивности памяти на числа. Предварительными психофизиологическими исследованиями была установлена устойчивая корреляция между умственной работоспособностью при выполнении логических операций с текстовым стимульным материалом и памятью на числа. Продуктивность памяти характеризовали отношением числа символов опознанных, т. е. запомненных к общему числу предъявленных символов. Это позволяет использовать кратковременную методику измерения продуктивности оперативной памяти на числа для оценки умственной работоспособности значительного контингента госслужащих. Среднестатистические характеристики продуктивности памяти и динамика ее изменений по итогам стимулирования представлены на рисунке 3.

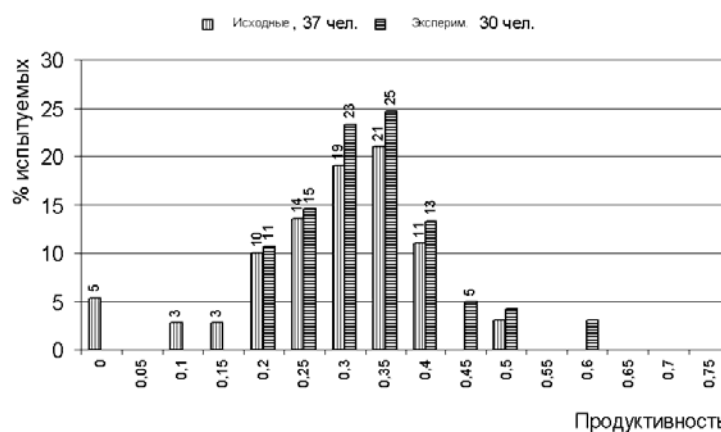


Рисунок 3 — Гистограммы показателей продуктивности памяти с частотой 25 с⁻¹

Столбцы гистограммы с вертикальной штриховкой отражают долю работников, показавших в течение месяца при 5–7-кратном тестировании характеристики памяти на числа, соответствующие ее среднегрупповым значениям, характерным для данного служебного контингента (контрольная группа — 37 человек). Столбцы гистограммы с горизонтальной штриховкой демонстрируют изменение характеристик памяти у работников, которые за 11 месяцев пролонгированного эксперимента прошли от 245 до 312 сеансов стимулирующих воздействий.

Обращает на себя внимание тот факт, что около 11 % госслужащих, в т. ч. участники эксперимента до начала вибромеханической стимуляции демонстрировали низкую продуктивность запоминания в диапазоне от 0 до 0,1. В результате участия в тренировочном процес-

се у всех сотрудников с низкой продуктивностью памяти достигнуто улучшение этого показателя, и нижняя граница продуктивности памяти достигла значения 0,2. Число работников с высокими показателями продуктивности памяти, равными 0,5, осталось практически неизменным (около 5 %). Среднестатистическая и исходная продуктивность памяти, равная $0,3 \pm 0,1$, выявлена у 75 % работников после вибромеханических тренингов, стала доступна 87 % работников.

Таким образом, около 12 % участников эксперимента улучшили свои характеристики оперативной памяти на числа, а с учетом того, что 8 % участников эксперимента существенно повысили продуктивность — до 0,45 (3 %) и 0,6 (5 %), суммарный процент участников, у которых произошли положительные сдвиги оперативной памяти, составил около 20 %.

Необходимо учитывать, что в эксперименте каждый участник подвергался вибростимуляции в различное время рабочего дня и характеризовался индивидуальной степенью ситуативной усталости в зависимости от служебной нагрузки и сезонных факторов. В этих условиях явно позитивным результатом, отражающим эффективность вибростимуляции, является 20 %-ное увеличение доли работников с улучшением когнитивных характеристик.

Заключение

Проведенное исследование показывает, что вибростимуляция является доступным и эффективным средством повышения интеллектуальной работоспособности служащих в ответственных и социально значимых видах трудовой деятельности. Представляет интерес разработка критериев, способов и аппаратных средств уско-

ренного определения оптимальных режимов вибростимуляции, в частности, на основе регистрации параметров гемодинамики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Савицкий, Н. Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики / Н. Н. Савицкий. — Л.: Медицина, 1963.
2. Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы / Под редакцией Л. Лили. — М.: БИНОМ, 2007.
3. Михеев, А. А. Развитие физических качеств спортсменов — с применением метода стимуляции биологической активности организма: дис... д-ра пед. наук: 13.00.04 / А. А. Михеев. — Мн., 2004.
4. Тренажер электромеханический «Стимул» ТУ ВУ 100643856.007-2007.
5. Методика и компьютерная система диагностики состояния сердечно-сосудистой системы / Ю. Г. Кузьминский [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2009. — № 2. — С. 90–96.
6. Возможности первичной диагностики сердечно-сосудистой системы на основе биомеханического анализа гемодинамики / С. В. Шилько [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 3. — С. 148–155.

Поступила 08.12.2010

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».

22. Обязательным условием опубликования статьи является наличие **квитанции (ксерокопии) о подписке** на журнал «Проблемы здоровья и экологии».

В зоне эпидермиса, находящегося непосредственно над новообразованием, были отмечены следующие особенности. Клетки характе-

ризовались разнообразием размеров, форм и количеством ядер..

В зоне эпидермиса, находящегося непосредственно над новообразованием, были отмечены следующие особенности. Клетки характе-

ризовались разнообразием размеров, форм и количеством ядер..

В зоне эпидермиса, находящегося непосредственно над новообразованием, были отмечены следующие особенности. Клетки характе-

ризовались разнообразием размеров, форм и количеством ядер..

В зоне эпидермиса, находящегося непосредственно над новообразованием, были отмечены следующие особенности. Клетки характе-

ризовались разнообразием размеров, форм и количеством ядер..