

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

# ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ



**PROBLEMS OF HEALTH AND ECOLOGY**

**№ 1 (15)  
2008**

**Редакционная коллегия**

Главный редактор — А. Н. Лызиков (Гомель)  
Зам. главного редактора — А. Л. Калинин (Гомель)  
Зам. главного редактора — Т. М. Шаршакова (Гомель)

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

**Редакционный совет:**

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

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

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

**Компьютерная верстка:** *С. Н. Козлович*

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

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

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

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

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

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

Подписано в печать 21.03.2008. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная.  
Гарнитура Times. Усл. печ. л. 17,67. Тираж 200 экз. Заказ 98

Отпечатано на ризографе в издательско-полиграфическом отделе  
Учреждения образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»

## СО Д Е Р Ж А Н И Е

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

**Д. Н. Дроздов, В. С. Аверин**

Оценка факторов, обуславливающих формирование дозы внутреннего облучения у населения, проживающего в условиях радиоактивного загрязнения..... 7

## СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

**В. Я. Латышева, Л. А. Лемешков**

Современные воззрения на проблему хронической ишемии мозга (обзор литературы)..... 11

**Е. В. Москалёва, М. Г. Русаленко, Т. М. Шаршакова, Т. В. Мохорт**

Проблема оценки качества жизни подростков с сахарным диабетом 1 типа в психологической практике ..... 16

**А. А. Литвин, Л. А. Мауда Шади**

Современные возможности диагностики инфицированного панкреонекроза (обзор литературы) ..... 20

**А. А. Литвин, А. О. Аль-Даосари**

Ранняя медикаментозная терапия острого панкреатита с позиций доказательной медицины (обзор литературы) ..... 26

**А. В. Величко, З. А. Дундаров**

Особенности диагностики и выбор рациональной тактики лечения больных с острым холециститом ..... 30

**Е. Г. Малаева, Н. Н. Силивончик, И. И. Мистюкевич, А. Л. Калинин,****Э. Н. Платошкин, Е. И. Михайлова**

Клинические проявления портальной гипертензивной гастропатии у больных циррозом печени..... 34

**А. К. Аль-Яхири, И. В. Михайлов, В. М. Бондаренко, В. Н. Беляковский**

Рецидивы местнораспространенного рака желудка после радикального лечения: роль адьювантной химиолучевой терапии ..... 38

**В. А. Дробышевская, В. Я. Латышева**

Этиология и патогенез нарушенного липидного обмена у больных с алиментарным ожирением ..... 44

**Ю. А. Лызикова, Е. И. Барановская, Б. Б. Осипов**

Оценка различных лабораторных способов диагностики генитального хламидиоза ..... 49

**И. А. Новикова, Е. С. Головкин, В. П. Булавкин**Показатели клеточного иммунитета и их изменение под влиянием растворимых продуктов *Staphylococcus aureus* у больных гнойно-воспалительными заболеваниями ..... 53**Е. И. Михайлова, С. И. Пиманов, Е. В. Воропаев**

Калпротектин и скрытая кровь в кале в неинвазивной диагностике органической патологии желудка ..... 59

**И. А. Искров, В. Ю. Погорелов, Ю. М. Рышкевич**

Опыт использования низкопоточных методов гемодиализации в лечении синдрома полиорганной недостаточности у пациентов онкогематологического профиля ..... 64

**Л. В. Булавина**

Сравнительный количественный анализ соединительнотканной стромы отделов сердца человека..... 67

**В. В. Силуянов**

Применение медостатина для коррекции нарушений липидного обмена у больных ИБС в сочетании с ревматоидным артритом..... 71

**В. И. Батюк**

Клиническая эффективность применения антиоксидантов и энергодающих препаратов в комплексе интенсивного лечения травматического шока ..... 75

**Е. Л. Цитко, О. С. Говрушко, А. А. Литвин, А. В. Юргель**

Интраоперационная ультразвуковая диагностика внутримозговых кровоизлияний ..... 79

**А. М. Рещецкая**

Некоторые особенности локальных (сосудистых) атерогенных изменений у больных с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивного лечения..... 82

<b>С. В. Федорович, Н. Л. Арсентьева</b> Спелеотерапия: сегодня, завтра.....	88
<b>В. И. Николаев, Ж. В. Кадолич</b> Смазочная способность заменителей синовиальной жидкости на основе сыворотки крови .....	94
<b>М. И. Пархач, Ю. В. Крылов, В. В. Становенко</b> Рак ободочной кишки в условиях оказания экстренной хирургической помощи.....	98
<b>О. А. Скугаревский, С. Л. Мельгуй, Д. П. Саливончик, И. И. Попова, Л. В. Картун, Е. В. Ходосовская, В. Н. Склема, В. С. Оборотов, Л. И. Кудина</b> «Биологическая цена» совершенствования телесных форм при нарушениях пищевого поведения: цели и подход к восстановлению гомеостаза при использовании гипербарической оксигенации.....	102

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

<b>В. И. Дунай</b> Влияние ингибитора синтазы NO, введенного в неонатальном периоде, на становление механизмов теплообмена в постнатальном онтогенезе у млекопитающих.....	108
<b>З. А. Дундаров, В. И. Гавриченко, В. М. Могуций, Н. Н. Голубева</b> Морфологические изменения, происходящие со структурами большого сосочка двенадцатиперстной кишки собаки после введения в его область препарата, содержащего ботулинический токсин .....	112
<b>Ю. С. Небылицин, С. А. Сушков, А. П. Солодков, В. И. Козловский</b> Состояние внутрисосудистого гомеостаза при экспериментальном венозном тромбозе.....	117

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

<b>В. Н. Бортновский, В. И. Ключенович</b> Состояние и прогноз здоровья населения, обусловленные экологическими факторами, в Европе и Республике Беларусь .....	121
<b>Г. В. Скриган</b> Динамика соматического статуса школьников 12–15 лет центрального региона Беларуси от 1980-х к 2004–2005 годам.....	125
<b>С. В. Климович</b> Эколого-гигиеническая характеристика состояния поверхностных водоемов, используемых в рекреационных целях.....	129
<b>Т. Н. Терехова, Т. В. Попруженко</b> Еще раз к вопросу о флюорозе в Беларуси .....	134
<b>Е. А. Уланова, В. И. Заяц</b> Методические основы составления тестовых заданий в медицинском вузе.....	139

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

<b>Т. Г. Кузнецова, М. Н. Стародубцева</b> АСМ эластография — новый метод биомедицинских исследований.....	143
---	-----

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<b>Н. В. Тишкова, В. А. Шилова</b> Течение дилатационной кардиомиопатии у больного, перенесшего операцию геометрической реконструкции левого желудочка сердца .....	150
---	-----

## CONTENT

## MEDICAL-BIOLOGICAL ASPECTS OF CHERNOBYL CATASTROPHY

**D. N. Drozdov, V. S. Averin**

Estimation of the factors causing formation of F doze of an internal irradiation at the population, living in conditions of radioactive pollution .....7

## ARTICLES AND REVIEWS

## CLINICAL MEDICINE

**V. Ja. Latycheva, L. A. Lemechkov**

Modern opinions on chronic cerebral ischemia (literature review)..... 11

**E. V. Moskaliyova, M. G. Rusalenko, T. M. Sharshakova, T. V. Mokhort**

A problem in estimation of adolescence quality life with type 1 diabets in psychological practice..... 16

**A. A. Litvin, L. A. Mauda Shadi**

Modern diagnostics possibilities of infected pancreatic necrosis (literature review).....20

**A. A. Litvin, A. O. Al-Daasari**

Early pharmacotherapy of acute pancreatitis according to evidence-based medicine (literature review).....26

**A. V. Velichko, Z. A. Dundarov**

The features of diagnostics and choice of rational tactics of treatment patients with acute cholecystitis..... 30

**E. G. Malaeva, N. N. Silivonschik, I. I. Mistjukevich, A. L. Kalinin,****E. N. Platoshkin, E. I. Michailova**

Clinical manifestations of portal hypertension gastropathy among the patients with liver cirrhosis ..... 34

**A. K. Al-Yahairi, I. V. Mikhailov, V. M. Bondarenko, V. N. Beliakovski**

Recurrence of locally spread gastric cancer after radical treatment: the adjuvant chemioradiation therapy role ..... 38

**V. A. Drobyshvskaya, V. A. Latysheva**

Etiology and pathogenesis of disturbed lipidic metabolism of patients with nutritive obesity ..... 44

**Y. A. Lyzikova, E. I. Baranovskaya, B. B. Osipov**

Assesment of various laboratory methods of genital chlamydiosis diagnostics.....49

**I. A. Novikova, E. S. Golovko, V. P. Bulavkin**

Cellular immunity indexes and their changes by influence of soluble Staphylococcus aureus products in patients with purulent inflammatory diseases ..... 53

**E. I. Michailova, S. I. Pimanov, E. V. Voropaev**

Faeces-protecting and hidden blood in faeces in uninvasive diagnostic of stomach organic pathology .....59

**I. A. Iskrov, V. U. Pogorelov, U. M. Ryshkevich**

The experience of using the low-flow methods of hermodiafiltration in treatment patients with polyorgan insufficiency syndrome of oncohematology profile ..... 64

**L. V. Bulavina**

Comparative quantitative analysis of human cardio myofibril tissue..... 67

**V. V. Siluyanov**

The use of medostatin for correction of lipid disturbances in patients with CHD combined with rheumatoid arthritis..... 71

**V. I. Batuk**

Clinical effectiveness of using antioxidants and energy giving medications in complex of intensive treatment of traumatic shock ..... 75

**E. L. Tsitko, O. S. Govrushko, A. A. Litvin, A. V. Yurgel**

Intraoperative ultrasound diagnostics of intracerebral bleedings ..... 79

**A. M. Reshetskaya**

Some peculiarities of local (vascular) arteriogenic changes in patients with arterial hypertension in connection with antihypertensive therapy..... 82

**S. V. Fedorovich, N. L. Arsentjeva**

Speleotherapy: today, tomorrow ..... 88

<b>V. I. Nikolaev, G. V. Kalodich</b> Lubricating ability of synovial fluid substitutes on the base of blood serum .....	94
<b>M. I. Parkhach, Yu. V. Krylov, V. V. Stanovenko</b> Colon cancer in urgent surgery .....	98
<b>O. A. Skugarevsky, S. L. Melguy, D. P. Salivonchik, I. I. Popova, L. V. Kartun, E. V. Hodosovskaya, V. N. Sklema, V. S. Oborotov, L. I. Kudina</b> «Biological price» for body perfection in eating disorders: aims and approach to homeostasis restoration under hyperbaric oxygenation therapy .....	102

### EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

<b>V. I. Dunai</b> The influence of NO-syntasa inhibitor entered in neonatal period on becoming the neat exchange mechanisms in postnatal ontogeny of mammals .....	108
<b>Z. A. Dundarov, V. I. Gavrichenko, V. M. Moguchiy, N. N. Golubeva</b> Morphological changes which occur with structures of dog's duodenum's big papilla after introduction in its region medication which contains toxin of botulism .....	112
<b>Yu. S. Nebylitsin, S. A. Sushkov, A. P. Solodkov, V. I. Kozlovsky</b> Intravascular homeostasis state in case of experimental venous thrombosis .....	117

### PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

<b>V. N. Bortnovsky, V. I. Kljuchenovich</b> Condition and forecast of the population health caused by ecological factors, in Europe and Belarus .....	121
<b>H. V. Skrigan</b> Changes of somatic status of of 12–15 years old schoolboys of Belarus central region from 1980 to 2004–2005 .....	125
<b>S. V. Klimovich</b> The ecological and hygienic characteristic of resources superficial water condition used in the recreational purposes .....	129
<b>T. N. Terekhova, T. V. Popruzhenko</b> Once again to the issue of fluorosis in Belarus .....	134
<b>E. A. Ulanova, V. I. Zayats</b> Methodical fundamentals of making up test assigns for students at higher medical educational institutions .....	139

### NEW TECHNOLOGIES

<b>T. G. Kuznetsova, M. N. Starodubtseva</b> AFM elastography is a new bio-medical inuestigation .....	143
---	-----

### CASE STUDIES

<b>N. V. Tishkova, V. A. Shilova</b> The development of dilated cardiomyopathy in a patient after surgical geometrical reconstruction of left ventricular .....	150
---	-----

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ**

УДК 614.876(476.2)

**ОЦЕНКА ФАКТОРОВ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИХ ФОРМИРОВАНИЕ  
ДОЗЫ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ У НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО  
В УСЛОВИЯХ РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ**

Д. Н. Дроздов, В. С. Аверин

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

В работе обосновывается значимость леса, как одного из ключевых факторов, определяющих дозу внутреннего облучения. Выделена группа сельских населенных пунктов, где данный показатель наряду с плотностью играет определяющую роль в формировании дозы внутреннего облучения. Показано, что для оценки уровня дозовых нагрузок существует необходимость использования элементов классификации населенных пунктов и выделения классов, сходных по условиям формирования дозы внутреннего облучения.

Ключевые слова: доза внутреннего облучения, коэффициент корреляции, относительная площадь лесных насаждений, классификация, класс, плотность загрязнения, коэффициент вариации.

**ESTIMATION OF THE FACTORS CAUSING FORMATION  
OF F DOZE OF AN INTERNAL IRRADIATION AT THE POPULATION,  
LIVING IN CONDITIONS OF RADIOACTIVE POLLUTION**

D. N. Drozdow, V. S. Averin

**Republican Research Center of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel**

In work the importance of forest, as one of the key factors determining a doze of internal irradiation is proved. The group of rural settlements where the given parameter, alongside with density plays a determining role in formation of the doze of internal irradiation was allotted. It is shown, that for an estimation of a doze loadings level there is a necessity of using the elements of settlements classification, and choose the classes similar to formation of the internal irradiation dose conditions.

Key words: dose of internal radiation, correlation coefficient, plantations of forest relative area, classification, class, density of pollution, variation coefficient.

**Введение**

В настоящее время процесс формирования дозы внутреннего облучения человека в наибольшей степени зависит от поступления радиоактивного цезия с продуктами питания. Данная проблема в большей степени затрагивает сельских жителей, которые в силу традиционного ведения личного хозяйства так или иначе используют загрязненные продукты питания. Однако уровень дозовых нагрузок в разных сельских населенных пунктах существенно различается. Вариация дозы внутреннего облучения может быть 90% и выше [1]. Это связано с целым рядом факторов, например, уровнем радиоактивного загрязнения, величиной коэффициента перехода в цепи «почва – растение», «почва – грибы», степенью натурализации хозяйства [2], доступностью лесных продуктов, уровнем урбанизации населенного пункта — развитием его инфраструктуры и торговой сети. Причем наличие од-

ного фактора само по себе может не оказывать значимой роли в вариации значений дозы внутреннего облучения. Наличие же их совокупности в том или ином соотношении приводит к изменению как вариации дозы, так и величины среднего значения доз в населенном пункте. Поэтому ни один из факторов сам по себе не может служить объясняющим в отношении дозы внутреннего облучения [3]. Соответственно, само значение дозы становится функционально зависимым от множества параметров.

**Цель** настоящего исследования состоит в изучении закономерности вариации дозы внутреннего облучения для сельских населенных пунктов южного региона Гомельской области, расположенных на территории радиоактивного загрязнения, от множества перечисленных факторов и их величин.

**Материалы и методы исследования**

Для целей исследования была сформирована выборка из числа сельских населенных

пунктов южного региона Гомельской области. В выборку вошли преимущественно населенные пункты, в которых на протяжении послеаварийного периода проводилось регулярное обследование жителей на СИЧ-установках. Кроме того, выбор определялся количеством и регулярностью измерений. Так, количество СИЧ-измерений по каждому населенному пункту составляло больше 30 измерений за год. В качестве временного среза был выбран 1999 год, где по выбранным населенным пунктам имеется наибольшее число измерений. В представительную выборку вошли 120 сельских населенных пунктов. Для каждого населенного пункта был определен набор факторов, имеющий радиоэкологическую и демографическую природу.

Плотности поверхностного загрязнения территории населенного пункта цезием-137 на период 1991 года приведены по данным Республиканского центра радиационного контроля и мониторинга окружающей среды.

Относительная площадь лесного массива в радиусе 3 км вокруг населенного пункта была определена по лесотаксационным картам районов, включенных в выборку согласно [4]. В качестве величины, использованной в исследовании, было взято отношение площади лесного массива к общей площади территории 3-километрового круга.

Численность жителей, постоянно проживающих в населенном пункте, определялась

согласно административному справочнику Гомельской области [4].

Выбор факторов определялся по проведенным ранее исследованиям о значимости данных показателей в вариации дозы внутреннего облучения и возможности их использования для формирования классификационной модели сельских населенных пунктов в отношении условий дозоформирования [5]. В данном случае особое значение принимает численность населения, поскольку этот параметр является наиболее универсальным. Для проведения обработки и анализа данных были использованы методы дескриптивной и вариационной статистики. Статистическая обработка материалов проводилась с помощью программы электронных таблиц Excel 2003 и пакета статистических программ «Statistica 6.0».

#### *Результаты и их обсуждение*

В качестве основных характеристик для исследования по каждому населенному пункту были взяты: значение среднего арифметического дозы внутреннего облучения, как показателя, определяющего центр распределения, и величина коэффициента вариации, определяющая величину разброса значений дозы внутреннего облучения в населенном пункте. Основные статистические параметры распределения объединены в сводной таблице со значениями плотности поверхностного загрязнения, площади лесного массива и численности населенного пункта. Структура сводной таблицы представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Структура сводной таблицы дозиметрических, радиоэкологических и демографических характеристик объектов выборки

Населенный пункт	Плотность загрязнения цезием-137, кБк/м <sup>2</sup>	Относительная площадь лесного массива, отн. ед.	Число жителей, чел.	Среднее значение дозы внутреннего облучения, мЗв/год	Коэффициент вариации дозы внутреннего облучения, отн. ед.
Асаревичи	96,94	0,41	427	0,20	0,70
Бакуны	411,44	0,06	144	0,23	0,40
Богутичи	243,46	0,43	351	0,18	1,05
Боровое	71,78	0,61	1197	0,34	0,53
Буйновичи	81,77	0,46	1087	0,15	0,81
...	...	...	...	...	...

Как известно [6], вариация каждого изучаемого признака должна находиться в некоторой связи и взаимодействии с вариацией других признаков, характеризующих исследуемую совокупность единиц. В данном случае мы имеем две группы признаков, которые условно можно разделить на объясняющие факторные признаки и результативные. Объясняющими факторными признаками являются: плотность поверхностного загрязнения цезием-137,

относительная площадь лесного массива вокруг населенного пункта и численность проживающего в нем населения. Результативными, соответственно, будут являться величина среднего значения дозы внутреннего облучения и вариация этого значения, выраженная посредством величины коэффициента вариации. Поскольку доза внутреннего облучения — параметр, испытывающий одновременное множественное влияние, интерпретация зависимо-

сти между объясняющими факторными признаками и результативными требует построения системы корреляционных связей. Она позволит установить общие тенденции, обусловленные множеством причин, определяющих как величину центральной оценки, так и вариацию признака.

В качестве показателя, определяющего степень корреляционной связи, был использован линейный коэффициент корреляции Пирсона. Результаты корреляционного анализа, определяющие тесноту связи между объясняющими факторными признаками и результативными, приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Коэффициенты корреляции, характеризующие степень связи между объясняющими факторными признаками и величинами результативных признаков

Объясняющие факторные признаки	Значение коэффициента корреляции	
	среднее значение дозы внутреннего облучения в населенном пункте	коэффициент вариации дозы внутреннего облучения в населенном пункте
Плотность поверхностного загрязнения цезием-137 населенного пункта	-0,033	-0,001
Относительная площадь лесного массива вокруг населенного пункта	0,133	-0,098
Число жителей населенного пункта	-0,043	0,027

Рассчитанные значения коэффициентов вариации свидетельствуют о том, что прямолинейной связи между признаками при таком их рассмотрении выявить не удастся. Однако при парном сравнении каждый из объясняющих признаков способен одновременно воздействовать друг с другом, тем самым увеличивать или уменьшать значимость по отношению к результативному признаку.

Таким образом, для того, чтобы оценить фактическую корреляцию между факторными признаками, обуславливающими вариацию дозы внутреннего облучения, нужно проводить сравнение таким образом, чтобы каждый из признаков был поочередно сведен до относительно постоянной величины, имеющей относительно низкое значение и разброс величины среднегодовых значений дозы внутреннего облучения. Для этого были сформированы группы населенных пунктов.

**Группа 1.** Представлена населенными пунктами, где плотность радиоактивного загрязнения не превышает 100 кБк/м<sup>2</sup>.

**Группа 2.** Представлена населенными пунктами, где величина относительной площади лесного массива не превышает 0,10.

**Группа 3.** Представлена населенными пунктами, где число постоянно проживающего населения не превышает 200 человек.

Из общего массива данных было отобрано 60 населенных пунктов, соответствующих предложенным требованиям. Для каждой группы были определены значения коэффициентов корреляции, отражающие степень связи между объяс-

няющими факторными признаками и результативными признаками. Результаты расчета приведены в таблице 3.

Для оценки степени взаимосвязи было использовано общепринятое эмпирическое правило [7]. Если коэффициент корреляции по абсолютной величине больше 0,95, говорят о прямолинейной функциональной корреляции, если коэффициент корреляции имеет значение в интервале от 0,6 до 0,8, говорят о наличии линейной связи между параметрами, если коэффициент корреляции менее 0,4, считают, что взаимосвязь выявить не удалось.

Для первой группы максимальная абсолютная величина коэффициента корреляции выявлена между величиной коэффициента вариации и относительной площадью лесного массива вокруг населенного пункта. Величина коэффициента составила 0,69, что говорит о наличии корреляционной связи и позволяет объяснить вариацию в отношении этого параметра. Проверка значимости величины коэффициента корреляции была проведена с помощью критерия значимости для коэффициента корреляции Стьюдента [8]. Расчетное значение t-критерия составило 3,63, при числе степеней свободы 18 и уровне значимости 0,05. Объяснить значение средней дозы внутреннего облучения с помощью показателя численности нельзя, поскольку значение коэффициента корреляции попадает в интервал, где связь выявить невозможно. При этом информативное значение может иметь знак коэффициента.

Таблица 3 — Значения коэффициентов корреляции между объясняющими факторными признаками и результативными в сформированных группах населенных пунктов

Группа	Результативный признак по населенному пункту, дозы внутреннего облучения	Объясняющие факторные признаки		
		плотность поверхностного загрязнения цезием-137	относительная площадь лесного массива	число жителей
1	Среднее значение дозы	—	0,20	-0,26
	Коэффициент вариации дозы	—	-0,69	-0,15
2	Среднее значение дозы	-0,15	—	0,23
	Коэффициент вариации дозы	-0,22	—	0,26
3	Среднее значение дозы	-0,17	0,48	—
	Коэффициент вариации дозы	-0,25	0,47	—

Для второй группы говорить о взаимосвязи не представляется возможным, поскольку и в отношении величины центральной оценки, и показателя разброса не выявлена связь с объясняющими факторными признаками.

В третьей группе значения коэффициентов корреляции также не превышают величину 0,4, однако в данной группе и центральная оценка, и разброс определяются в большей степени показателем относительной площади лесного массива вокруг населенного пункта.

Исходя из полученных результатов, можно говорить лишь о значимой зависимости ве-

личины вариации дозы внутреннего облучения и относительной площади лесного массива вокруг населенного пункта. Другими словами, при низкой плотности поверхностного загрязнения доступность леса для человека играет основную роль в процессе дозоформирования. Для населенных пунктов первой группы построена 3-мерная зависимость величины дозы внутреннего облучения от относительной площади лесного массива вокруг населенного пункта и величины коэффициента вариации, определяющего разброс доз в населенном пункте.

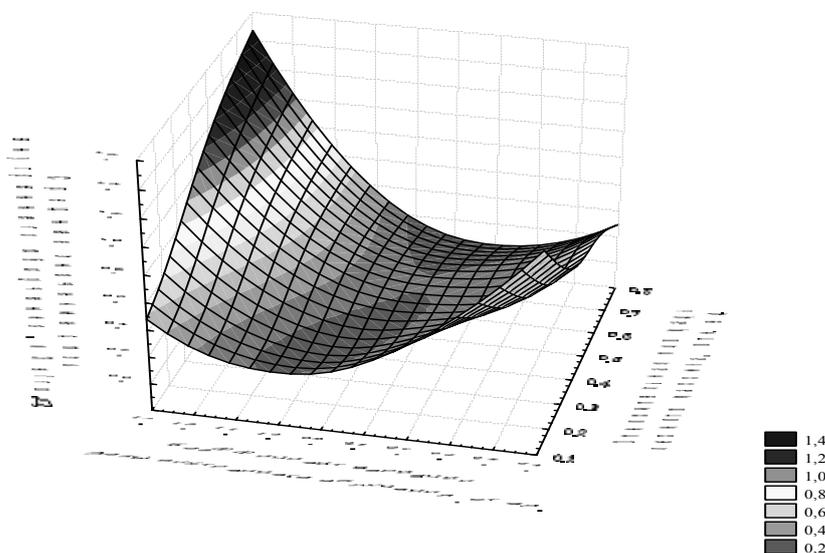


Рисунок 1 — Вариация дозы внутреннего облучения в населенном пункте

На рисунке видно, что характерным для населенных пунктов первой группы является то, что с увеличением относительной площади лесного массива вокруг населенного пункта происходит увеличение вариации — разброса доз внутреннего облучения. А также одновременно с увеличением в населенном пункте вариации доз наблюдается увеличение среднего значения дозы внутреннего облучения.

**Заключение**

Таким образом, при оценке величины дозы внутреннего облучения наряду с плотностью загрязнения территории необходимо дополнительно учитывать экологические особенности территории проживания населения. В качестве одной из наиболее существенных характеристик может быть использовано значение площади лесных насаждений в окрестностях населенного пунк-

та. Данный показатель отражает не только продуктивность дикорастущих продуктов, но способен давать оценку доступного для сбора жителями объема данного вида продуктов питания. Однако существенным моментом является не столько наличие дополнительного фактора самого по себе, сколько его влияние в совокупности с радиологическими и демографическими особенностями того или иного населенного пункта. Поэтому наличие множественного влияния и сочетанного взаимодействия обуславливает различие в отношении величин среднегодовых доз внутреннего облучения в населенных пунктах, которые расположены на относительно равных плотностях загрязнения. Оценка множественного влияния на процесс дозоформирования может быть произведена с помощью распределения населенных пунктов на группы (классы), имеющие отличие по совокупности дозообразующих признаков.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Висенберг, Ю. В.* О некоторых закономерностях дозоформирования в сельских населенных пунктах / Ю. В. Висенберг // Лес в жизни восточных славян от Киевской Руси до наших дней: сб. науч. тр. института леса Национальной академии наук Беларуси. — Вып. 57. — Гомель: ИЛ НАН Беларуси, 2003. — 215 с.
2. *Висенберг, Ю. В.* Сельские населенные пункты: анализ дозоформирования / Ю. В. Висенберг, Н. Г. Власова // Безопасность, экология и устойчивое развитие XXI века: опыт преодоления последствий катастрофы на Чернобыльской атомной станции: матер. междунар. науч.-практ. конф. — Брянск: Изд-во БГУ, 2002. — С. 62–64.
3. Чернобыльские чтения: сб. матер. (25 апреля 2007 г. г. Гомель) / Под общ. ред. Е. Я. Сосновской, отв. ред. В. С. Аверин. — Гомель, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». — 128 с.
4. Лес. Человек. Чернобыль. Лесные экосистемы после аварии на Чернобыльской АЭС: состояние, прогноз, реакция населения, пути реабилитации / В. А. Ипатъев [и др.]. — Гомель: Институт леса НАН Беларуси, 1999. — С. 207.
5. Административное деление, численность и возрастной состав сельского населения Гомельской области по состоянию на 1 января 2006 года: статистический сборник. — Гомельское управление статистики. — Гомель, 2006. — 97 с.
6. *Ефимова, М. Р.* Общая теория статистики: учеб. / М. Р. Ефимова. — 2-е изд. — М.: ИНФРА-М, 2006. — 416 с.
7. *Гельман, В. Я.* Решение математических задач средствами Excel: практикум / В. Я. Гельман. — СПб.: Питер, 2003. — 237 с.
8. *Доннели, Роберт А.* Статистика: пер. с англ. Н. А. Ворониной / Роберт А. Доннели. — М.: Астрель: АСТ, 2007. — Т. 14. — 367 с.

Поступила 03.09.2007

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.831-005.4

### СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗЗРЕНИЯ НА ПРОБЛЕМУ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА (обзор литературы)

В. Я. Латышева<sup>1</sup>, Л. А. Лемешков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ

Представлен обзор литературы, в котором отражены современные достижения в области изучения патогенетических механизмов хронической ишемии головного мозга. Полученные данные служат базисом разработки патогенетической терапии и улучшения качества жизни больных с дисциркуляторной энцефалопатией.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, патогенетические механизмы.

### MODERN OPINIONS ON CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA (literature review)

V. Ja. Latycheva<sup>1</sup>, L. A. Lemechkov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Hospital of War Invalids

The present review represents modern achievements in study of pathogenetic mechanisms of chronic cerebral ischemia. The role of hemodynamic, atherosclerotic, autoimmune, mnestic factors in the development of the disease has been defined.

**Key words:** chronic cerebral ischemia, pathogenetic mechanisms.

### **Введение**

По данным аналитических исследований, проведенных Всемирной организацией здравоохранения, проблема цереброваскулярной патологии вообще и хронической ишемии мозга (клинически диагностируется как дисциркуляторная энцефалопатия — ДЭ), в частности, является чрезвычайно важной, а ее влияние на уровень здоровья и качество жизни больных неуклонно возрастает [1, 4, 5, 10]. Это обусловлено не только старением населения, но и многими другими факторами, среди которых отмечается как истинный рост данной патологии, так и гипердиагностика заболевания. Важность проблемы ДЭ определяется и тем, что у большинства больных в последующем развиваются транзиторные ишемические атаки, мозговые инсульты и сосудистая деменция [8, 14].

Широкое распространение ДЭ, высокий процент встречаемости на амбулаторно-поликлиническом приеме, тяжесть клинических последствий, разнообразные неврологические симптомы и синдромы, формирующие локомоторные, речевые, психовегетативные, когнитивные нарушения вплоть до деменции, высокий риск инвалидности среди лиц трудоспособного предпенсионного и пенсионного возраста определяют актуальность, научно-практическую и социально-экономическую значимость проблемы и возводят ее в ранг государственных. В связи с этим раскрытие механизмов патогенеза, ранняя диагностика хронической ишемии мозга, первичная профилактика, выбор лечения, предупреждающие дальнейшее прогрессирование заболевания, нередко приводящее к когнитивным нарушениям, а затем и к деменции, являются приоритетным направлением в современной ангионеврологии [16, 17, 23].

**Цель работы:** анализ русскоязычных и иностранных публикаций, посвященных патогенезу развития хронической ишемии мозга.

Патогенез ДЭ определяется как «синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, проявляющегося неврологическими, нейропсихологическими и/или психическими нарушениями, обусловленными хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения (дисгемии, транзиторные ишемические атаки, инсульт)» [2, 5, 12].

Патогенетические механизмы ДЭ являются весьма сложными и связаны как с хронической гипоперфузией головного мозга, так и с ликвординамическими нарушениями и вторичным нейродегенеративным процессом [22, 24]. Прогрессирование дезадаптирующих нев-

рологических, психических синдромов является следствием устойчивой и длительной недостаточности мозгового кровообращения с повторными эпизодами дисциркуляции, иногда протекающими субклинически [1, 4, 26].

Выделяют четыре группы патогенетических факторов развития дисциркуляции в головном мозге [16]:

- поражение экстра- и интракраниальных артерий;
- нарушение церебральной и кардиальной гемодинамики;
- изменение физико-химических свойств крови, ее реологии;
- изменение метаболизма, приводящее к ухудшению энергетического обеспечения тканей, дестабилизации нейронных мембран и нарушению нейронного транспорта.

В зависимости от патогенеза заболевания определяют различные варианты ДЭ [1]:

- гипертоническую энцефалопатию;
- атеросклеротическую энцефалопатию;
- смешанные формы;
- мультиинфарктное состояние;
- субкортикальную артериосклеротическую энцефалопатию.

*Наиболее частой причиной хронической ишемии мозга являются колебания артериального давления (АД).*

Изменения артериальной гемодинамики мозга у больных с артериальной гипертензией (АГ) обусловлены адаптивной перестройкой сосудов сопротивления к повышенному уровню АД [1]. Сосуды сопротивления (мелкие артерии и артериолы) сначала сужаются тонически. Постоянное сужение ведет к их структурному ремоделированию (гипертрофии средней оболочки, гиперэластозу и склерозу стенок), обуславливая увеличение соотношения толщины стенки сосудов и его просвета, что уменьшает поперечное сечение диаметра этих артерий, ухудшает кровоток в них и повышает сосудистое сопротивление. Проведенное исследование показало, что у больных с АГ, даже при ее неосложненном течении, происходит комплекс структурных и гемодинамических изменений не только в мелких артериях и артериолах, но и в венозном русле головного мозга [4]. Кроме того, установлена обратная зависимость между скоростью венозного кровотока и объемом желудочков мозга. Комплексное ультразвуковое и компьютерно-волнометрическое исследование дает возможность наиболее полной оценки взаимоотношений вещества головного мозга, его ликворного пространства и сосудистой системы [18, 21].

*Гипертоническая энцефалопатия* характеризуется признаками сосудистого поражения

белого и серого вещества головного мозга при повышенных величинах АД, с неврологическим дефицитом, морфологической основой которого служит гипертоническая ангиопатия кардиальных и интрацеребральных артерий (орган-мишень: головной мозг и сердце) [4]. Формирование церебральной гипертонической ангиопатии обусловлено зависимостью мозгового кровотока от состояния центральной гемодинамики [6].

По мнению ряда авторов, при *нормальном АД* развитие хронической ишемии мозга и гипоксии развивается по пути раннего, генетически обусловленного развития атеросклеротического процесса, особенно на фоне действия и других факторов риска (гиподинамия, курение) [22].

Патогенез развития хронической ишемии мозга при *низком АД* обусловлен повышением проницаемости и отеком сосудистой стенки с развитием ее гипоксии вследствие снижения тонуса артерий. Кроме того, нарушение питания стенки сосудов способствует развитию в ней дегенеративно-деструктивных изменений с поражением эндотелия [4].

Среди многих факторов развития и прогрессирования ДЭ мозга значительное место принадлежит *атеросклерозу* экстра- и интракраниальных сосудов. Установлена высокая корреляция интенсивности аутоиммунных реакций с антигенами измененных сосудов и некоторыми показателями липидного обмена: общего холестерина, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПВП и ЛПОНП), триглицеридов. Аутоантигенность атеросклеротически измененных мозговых сосудов является фактором риска развития и прогрессирования *атеросклеротической ДЭ* [13, 27].

Сравнительный анализ частоты различных факторов риска и их влияния на характер течения сочетанного атеросклеротического поражения церебрального, коронарного и периферического сосудистых бассейнов выявил, что неблагоприятному типу течения заболевания способствуют также гипербеталипопротеинемия, наличие гомогенной и гетерогенной пониженной эхоплотности атеросклеротических бляшек магистральных артерий головы, психоэмоциональное напряжение, а в старческом возрасте — наличие множественных стенозов этих артерий, мерцательная аритмия, диабет и курение [10, 11, 20, 23].

Другие авторы отмечают, что атерогенная активность при атеросклерозе определяется не столько степенью гиперлипидемии или гиперхолестеринемии, сколько условиями образования продуктов перекисного окисления липидов и концентрацией модифицированных ЛПНП и ЛПОНП [9]. Атерогенность липопротеидов обу-

словлена двумя основными факторами патогенеза. С одной стороны, возможностью их проникновения через межэндотелиальные пространства под внутреннюю эластическую мембрану интимы, с другой — способностью ЛПНП и ЛПОНП подвергаться модификации в результате перекисного окисления липидов и присоединения глюкозы к липопротеидам, что вызывает аутоиммунную воспалительную реакцию в местах своей инфильтрации [13].

Атерогенность липопротеидов значительно усиливается при высоком содержании глюкозы в биологических жидкостях в сочетании с такими факторами риска как курение, АГ, интоксикации, сопутствующие заболевания [11, 20].

Наличие аутоиммунных реакций с антигенами сосудистой стенки у больных с хронической ишемической болезнью мозга атеросклеротического генеза и зависимость их выраженности от степени деструкции сосудистой стенки дают основание считать антигенность атеросклеротически измененной стенки важным фактором риска развития и прогрессирования этого заболевания [13]. Специфичность исследуемых иммунологических показателей с учетом механизмов развития аутоиммунных реакций, которые замыкают довольно сложную цепь патофизиологических изменений в гуморально-клеточных субстратах церебральных сосудов, их положительная зависимость от степени выраженности атеросклеротического церебрального процесса свидетельствуют о диагностической ценности и прогностическом значении выявленных аутоиммунных нарушений [27].

Аутоиммунизация больных с ДЭ сосудистыми антигенами уже на ранних стадиях заболевания, когда клинические проявления незначительны, является прогностически неблагоприятным фактором. Выраженность аутоиммунных реакций в поздних стадиях хронической ишемии мозга позволяет установить состояние иммунной «напряженности», предшествующее острому нарушению мозгового кровообращения, и, по возможности, скорректировать и предупредить его развитие [13].

В настоящее время выделяют еще одну форму цереброваскулярного заболевания — артериосклеротическую субкортикальную ангиоэнцефалопатию, которая характеризуется комплексом диффузных и очаговых изменений головного мозга ишемического характера и обусловлена стенозом и окклюзией магистральных артерий головы. Она наиболее часто встречается в клинике хронической сосудистой мозговой недостаточности при вертебробазилярной локализации процесса, развитию которой способствует шейный остеохондроз, гипоплазия и другие аномалии позвоночных артерий [12].

ДЭ включает также синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного (корково-подкоркового) поражения головного мозга вследствие хронической сосудистой мозговой недостаточности и (или) повторных эпизодов острых нарушений мозгового кровообращения [16]. Она характеризуется нарастающим снижением функций головного мозга вследствие медленно прогрессирующей недостаточности его кровоснабжения, которая возникает при АГ, атеросклерозе, их сочетании и др. [4, 25], проявляющегося выраженными нервно-психическими [3, 5] и легкими локомоторными нарушениями [22]. Прогрессирование заболевания часто приводит к формированию стойкого неврологического дефицита и развитию сосудистой деменции на фоне лейкоареоза [12, 15, 19].

В патогенетическом аспекте венозной ДЭ установлено изменение мозговой гемодинамики, приводящее к микроциркуляторным расстройствам, снижению венозного тонуса, нарушению кислородтранспортной функции крови и агрегационных свойств крови [6, 21, 26].

Инволютивные процессы в результате возрастных изменений эндотелия сосудов при ДЭ приводят к нарушению реологии крови, стазу, образованию эритроцитарных и тромбоцитарных агрегатов, что оказывает влияние на характер течения ишемического синдрома атеросклеротического генеза в различных артериальных бассейнах головного мозга [18, 20]. Нарушение регуляции агрегатного состояния крови в сосудах головного мозга, развитие гиперагрегации, коагуляции, увеличение вязкости крови и ухудшение микроциркуляции усугубляют течение заболевания.

Установлено значение высокомолекулярной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в плазме крови как ее собственного реологического фактора, играющего роль в формировании общего периферического сопротивления и снижающего турбулентность потока. Вместе с тем остаются неизвестными ее происхождение и причины появления гидродинамически малоэффективной короткофрагментарной ДНК в плазме крови при развитии АГ, атеросклероза, а также при нарушении мозгового кровообращения, что требует дальнейших исследований [7].

Различные патогенетические механизмы хронической ишемии мозга приводят к развитию клинических проявлений заболевания. При этом выделяют три стадии ДЭ [12]. В первой стадии отмечается повышенная утомляемость, головные боли, раздражительность, умеренные нарушения мнестической деятельности (в основном оперативной памяти). Вторая стадия характеризуется углублением нарушения памяти и снижением функции внимания, нарастанием интеллектуаль-

ных и эмоциональных расстройств, подкорковых, псевдоподкорковых симптомов и нарушением походки. В третьей стадии у больных прогрессируют когнитивные нарушения вплоть до социальной дезадаптации в связи с усугублением псевдобульбарных и подкорковых синдромов, нарушением походки, тазовыми расстройствами и деградацией личности.

Установлено, что «ядром» клинической картины ДЭ являются когнитивные нарушения и изменение параметров высших психических функций [3]. Согласно многочисленным исследованиям в области современной ангионеврологии, в первую очередь при ДЭ страдает познавательная функция и наиболее быстро — кратковременная память, ориентировка во времени и пространстве, сужение объема восприятия, нарушение понимания логико-грамматических конструкций, изменение структуры интеллектуальной деятельности [15, 18]. Наряду с координаторными и астатическими нарушениями это приводит к существенной дезадаптации больных и значительному снижению качества жизни [17].

Память, интеллект и другие высшие мозговые функции — наиболее частые мишени ДЭ, которая входит в число частых причин деменции у пожилых [16, 17]. Поскольку по мере развития деменции терапевтические возможности сужаются, принципиальное значение имеет раннее выявление прогрессивных форм сосудистого поражения головного мозга и своевременное назначение патогенетической терапии.

Установлено, что когнитивные расстройства у больных с ДЭ обусловлены нарушением регуляторных и нейродинамических функций, выраженным поражением субкортикально-фронтальных связей, что вызывает дисфункцию лобных долей. Выраженность когнитивных расстройств зависит также от распространенности и регионарного распределения лейкоареоза, локализации лакунарных очагов и степени расширения желудочковой системы. Основным патогенетическим механизмом ДЭ, нередко приводящим к деменции, является «феномен разобщения» [19].

По мнению других авторов, при сопоставлении нейропсихологического профиля у больных ДЭ, имеющих когнитивные нарушения различной степени выраженности, установлено, что развитие деменции связано, прежде всего, с углублением регуляторных и операциональных, но не нейродинамических расстройств и, следовательно, с более выраженной дисфункцией корковых отделов («кортикализацией» когнитивного дефекта) [18]. Определенную помощь в раскрытии патогенеза ДЭ оказывает исследование у больных с ДЭ вызванных потенциалов

P300. Метод позволяет объективно оценить состояние когнитивных функций, связанных с восприятием и обработкой информации [17].

Следует отметить, что у лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в Беларуси, патогенез ДЭ необходимо рассматривать как более сложный процесс. Особенно это относится к группе больных старческого возраста — инвалидов и участников Великой Отечественной войны, проживающих в Гомельской области, других регионах Республики Беларусь, в определенной степени пострадавших от хронического стресса не только в годы войны, но и в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции [2, 15].

В условиях отдаленных последствий чернобыльской катастрофы характерна и социально-стрессовая природа цереброваскулярных заболеваний, связанная с психотравмирующим влиянием опасности проживания, а также с изменением жизненного уклада населения, в связи с чем возникает проблема психосоматических расстройств и вегетативных нарушений [6]. Признано, что последствия этой катастрофы для окружающей среды и проживающего на загрязненной территории населения будут проявляться различными заболеваниями в течение многих десятилетий [15]. Можно полагать, что важное место среди них будет занимать и цереброваскулярная патология.

#### Выводы

1. Хроническая ишемия мозга часто является процессом сочетанного атеросклеротического и гипертензивного поражения церебрального сосудистого бассейна, в связи с чем целесообразно назначение комплексных программ лечения этих заболеваний.

2. В патогенезе хронической ишемии мозга важная роль отводится нарушению липидного обмена и стенозу интра- и экстракраниальных сосудов.

3. Наряду с общепринятыми патогенетическими механизмами развития ДЭ, в последние годы выдвигается положение о роли аутоиммунного воспаления вследствие атерогенной активности сосудов при атеросклеротической энцефалопатии.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Анисимова, А. В. Клинико-диагностические критерии и некоторые вопросы патогенеза ранних стадий хронической ишемии головного мозга / А. В. Анисимова, В. М. Кузин, Т. И. Колесникова // Инсульт. — 2003. — № 8. — С. 65–75.

2. Белова, Т. И. Морфофункциональные изменения нейронов мозга в условиях эмоционального стресса / Т. И. Белова, К. В. Судачков / ВИГ АМН СССР. — 1990. — № 2. — С. 11–13.

3. Бугрова, С. Г. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: нейропсихологическое тестирование /

С. Г. Бугрова, Е. Н. Новикова // Клинический геронтолог. — 2006. — Т. 12, № 11. — С. 11–15.

4. Верещагин, Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гулевская. — М.: Медицина. — 1997. — 288 с.

5. Буеверов, А. О. Печеночная энцефалопатия: клинические варианты и терапевтические возможности / А. А. Айрапетян // Гепатология сегодня: материалы VIII Рос. конф. — 2003. — № 5. — С. 46–49.

6. Соотношение показателей нейропсихологического и вегетативного статуса у больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Н. В. Галиновская [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2007. — № 2 (12). — С. 65–70.

7. Ганнушкина, И. В. О некоторых нерешенных вопросах патофизиологии нарушений мозгового кровообращения / И. В. Ганнушкина // Журн. неврол. и психиатр. — 2007. — № 19. — С. 3–7.

8. Кадыков, А. С. Хронические прогрессирующие сосудистые заболевания головного мозга / А. С. Кадыков, Н. В. Шахпаронова // Consilium medium. Неврология. — 2003. — № 12. — С. 1–2.

9. Климов, А. Н. Методы, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. — СПб., 1993. — 127 с.

10. Компенсированная форма хронической ишемии мозга у пациентов старшего возраста / А. В. Анисимова [и др.] // Журн. невропат. и психиатр. Инсульт: прил. — 2003. — № 16. — С. 23–31.

11. Лелюк, С. Э. Современные представления о цереброваскулярном резерве при атеросклеротической патологии магистральных артерий головы (обзор) / С. Э. Лелюк // Ультразвук. диагн. — 1997. — № 1. — С. 43–55.

12. Лихачев, С. А. Дисциркуляторная энцефалопатия / С. А. Лихачев, А. В. Астапенко, Э. К. Сидорович. — Мн.: «Асобны», 2006. — 23 с.

13. Мартынов, Г. И. Клинико-иммунологические сопоставления хронической ишемической болезни мозга атеросклеротического генеза / Г. И. Мартынов // Журн. невропат. и психиатр. Инсульт: прил. — 2001. — № 2. — С. 40–45.

14. Мищенко Т. С. Современные подходы к лечению больных дисциркуляторной энцефалопатией // Здоровье Украины. — 2007. — № 11. — С. 5–21.

15. Рылина, С. В. Терапия психических нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии смешанного генеза у пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС / С. В. Рылина // Журн. невролог. и психиатр. — 2000. — № 7. — С. 50–55.

16. Федин, П. А. Когнитивные вызванные потенциалы у больных с атеросклеротической патологией магистральных артерий головы / П. А. Федин, О. В. Лагода, Д. Н. Джибладзе // Журн. неврол. и психиатр. Инсульт: прил. — 2003. — № 9. — С. 156 с.

17. Чарвей, А. Характеристика когнитивного вызванного потенциала P300 при умеренных когнитивных расстройствах у пожилых пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / А. Чарвей, Н. Н. Коберская // Неврол. журн. — 2006. — № 5 — С. 65–70.

18. Чельшева, И. А. Характеристика церебральной гемодинамики при дисциркуляторной энцефалопатии / И. А. Чельшева // Неврол. журн. — 2004. — № 3. — С. 22–24.

19. Шмырев, В. И. Поражение белого вещества головного мозга (лейкоареоз): частота, факторы риска, патогенез, клиническая значимость / В. И. Шмырев, А. И. Мартынов, Т. С. Гулевская // Неврол. журн. — 2000. — № 3. — С. 47–54.

20. Шпрах, В. В. Сочетанный атеросклероз церебральных, коронарных и периферических артерий у мужчин пожилого и старческого возраста / В. В. Шпрах, Ж. И. Капустенская // Клинический геронтолог. — 2007. — № 6. — С. 17–21.

21. Яхно, Н. Н. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения / Н. Н. Яхно, О. С. Левин, И. В. Дамулин // Неврол. журн. — 2001. — № 3. — С. 10–19.

22. Яхно, Н. Н. Актуальные вопросы нейрогеронтологии // Достижения в нейрогеронтологии / Н. Н. Яхно; под ред. Н. Н. Яхно, И. В. Дамулина. — М: ММА им. И. М. Сеченова. — 1995. — С. 9–29.

23. Сосудистая когнитивная недостаточность / Ж. Т. О Брайн [и др.] // Ланцет неврологический. — 2003. — Т. 2, № 2. — С. 89–98.

24. Берна, Ж. Л. Повреждение мозга, обусловленное недостаточностью кровоснабжения / Ж. Л. Берна. — Цереброваскулярные болезни. — Лондон, 1997. — С. 289–293.

25. Каплан, Л. Р. Хронические сосудистые болезни головного мозга / Л. Р. Каплан. — Цереброваскулярные болезни. — Лондон, 1997. — С. 307–312.

26. Худец, А. С. Микроциркуляция головного мозга / А. С. Худец. — Цереброваскулярные болезни. — Лондон, 1997. — С. 45–51.

27. Раджамани, К. Обзор атеросклероза / К. Раджамани, М. Фишер. — Лондон, 1997. — С. 145–148.

Поступила 12.02.2008

УДК 616. 379

## ПРОБЛЕМА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е. В. Москалёва<sup>1</sup>, М. Г. Русаленко<sup>2</sup>, Т. М. Шаршакова<sup>3</sup>, Т. В. Мохорт<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

<sup>3</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>4</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

В обзоре литературы показаны современные возможности оценки качества жизни подростков с сахарным диабетом 1 типа, как комплексного показателя физического, психологического и социального здоровья. Представлены результаты исследований по изучению влияния психологических и социальных факторов на течение болезни у подростков и закономерность развития осложнений.

**Ключевые слова:** подростки, сахарный диабет 1 типа, осложнения, качество жизни, социально-психологическая адаптация.

## A PROBLEM IN ESTIMATION OF ADOLESCENCE QUALITY LIFE WITH TYPE 1 DIABETS IN PSYCHOLOGICAL PRACTICE

E. V. Moskaliyova<sup>1</sup>, M. G. Rusalenko<sup>2</sup>, T. M. Sharshakova<sup>3</sup>, T. V. Mokhort<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Gomel State University it. F. Skorina

<sup>2</sup>Republican Research Center For Radiation Medicine And Human Ecology, Gomel

<sup>3</sup>Gomel Medical State University

<sup>4</sup>Belarusian State Medical University, Minsk

The modern possibilities of an estimation of teenagers quality life with a type 1 diabetes mellitus as a complex indicator of physical, psychological and social health are reviewed. The results of researches on studying influence of psychological and social factors on current illness of adolescence and appropriateness of complications development are presented.

**Key words:** adolescents, type 1 diabetes mellitus, complications, life quality, psychological adaptation.

### Введение

Сахарный диабет (СД) — одно из самых распространенных заболеваний в мире, причем наиболее тяжелой формой диабета, поражающей детей, подростков и молодых взрослых, является СД 1 типа (СД 1) [1]. Несмотря на то, что доля заболевших СД 1 составляет не более 10–15% от общего числа больных СД, именно это заболевание относят к важнейшим медико-социальным проблемам здравоохранения. Это обусловлено тем, что его манифестация в детском и юношеском возрасте характеризуется тяжестью течения, требует пожизненной заместительной терапии инсулином, но несмотря

на это приводит к развитию инвалидизирующих осложнений и, соответственно, ограничению жизнедеятельности и преждевременной летальности [2, 3, 4].

Несмотря на превалирование в структуре нарушений углеводного обмена сахарного диабета типа 2, в большинстве стран отмечается не большой, но постоянный прирост количества вновь диагностированных случаев диабета в год, особенно в младшей возрастной группе [5, 6]. По данным эпидемиологических исследований, в Республике Беларусь на конец 2006 года зарегистрировано более 15 тыс. больных СД 1, в том числе около 1,5 тыс. из них — дети и подростки.

Исследованиями 2004 года в Беларуси показано значительное ускорение роста заболеваемости СД 1 среди детей и подростков Гомельской области в период 1980–1986 гг. ( $3,22 \pm 0,33$ ) и в период 1987–2001 гг. ( $7,7 \pm 0,58$ ), при этом отмечено «омоложение» манифестации [7].

Несмотря на появление новых, зачастую дорогостоящих лекарственных препаратов, множество современных методик терапии, до сих пор не найден радикальный метод излечения диабета. Основной целью ведения диабета является профилактика развития инвалидизирующих осложнений, основанная на длительном поддержании нормогликемии в отсутствие гипогликемий, что требует от пациента постоянного внимания и контроля адекватности заместительной инсулинотерапии и, соответственно, приводит к нарушению процессов адаптации в социальной среде. Темпы увеличения численности заболевших СД 1, высокие требования к контролю над болезнью, к строгому соблюдению диеты, регулярной инсулинотерапии и обязательный врачебный контроль порождают социально-психологические проблемы, которые затрагивают не только самих больных, но и их семьи и государство в целом [8]. Поэтому при отсутствии возможностей и способов излечения от СД 1 оценка и улучшение качества жизни (КЖ) таких больных является одной из актуальных и решаемых задач современной медицинской и психологической науки [9, 10].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет КЖ как «восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и систем ценностей, в которых они живут, и в соответствии с их собственными целями, ожиданиями, стандартами и заботами». В соответствии с рекомендациями ВОЗ изучаются различные критерии КЖ:

- физические (сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых);
- психологические (положительные эмоции, мышление, запоминание, изречение, концентрация, самооценка, внешний вид, негативные переживания);
- уровень самостоятельности (будничная активность, работоспособность, независимость от лекарств и лечения);
- общественная жизнь (личные взаимоотношения, общественные ценности субъекта);
- окружающая среда (благополучие, безопасность, быт, обеспеченность, доступность и качество медицинской помощи, социального обеспечения, доступность информации, возможность обучения и повышения квалификации, досуг, экология);
- духовность (религия, личные убеждения).

СД, несмотря на то, что является синдромом генетически, патофизиологически и клини-

чески неоднородным, однозначно создает условия для развития психологических расстройств [11–14]. Известно, что больной СД описывается как личность с чувством хронической неудовлетворенности. М. В. Богомоловым с соавт. в 1996 году [15] были установлены этапы психологического отношения больного к своему хроническому неизлечимому заболеванию: первый — потрясение и отрицание заболевания («Это не я, я буду здоров, врачи ошиблись»); второй — реагирование и поиск причины («Почему это случилось со мной?») и третий — осознание своего заболевания и формирование внутренней картины болезни. Доказано, что безучастное отношение пациента к лечению при СД приводит его к депрессии, уходу в болезнь, препятствует ведению полноценного образа жизни, способствуя социальной дезадаптации [16]. Изучение психологической картины пациентов, страдающих СД, очень важно, так как отношение больного к своему состоянию сказывается на дальнейшем течении болезни и успешном лечении [16–18].

Пубертатный период сам по себе — время увеличивающейся независимости, конфликтов между молодыми людьми и их родителями, часто возникающими на фоне многих аспектов жизни подростка, включая необходимость более пристального внимания к болезни. Интенсивное лечение СД 1 зачастую препятствует обычной жизни подростка, требует от больного и его родителей поведения, сосредоточенного на болезни (многократное введение инсулина; регулирование соотношения дозы инсулина и углеводов в рационе; учет физических нагрузок и времени приема пищи и т.д.), что потенциально воздействует на КЖ [20–22]. Следовательно, становится важным оценить КЖ подростка с диабетом, выявить психологические особенности данной возрастной группы, попытаться стабилизировать и социально адаптировать таких пациентов в обществе [1, 16, 23]. Медицинское сопровождение больных СД направлено, прежде всего, на обучении принципам самоконтроля, а значит, важная цель медработника — помочь пациенту осознать собственную болезнь, принять этот факт, научиться жить с диабетом. Изменение деструктивных копинг-стратегий может быть достигнуто реализацией образовательных программ, которые должны привести в действие механизмы, направленные на глубокие изменения в поведении подростков [24, 25].

Чтобы оценить состояние физического, психологического и социального здоровья подростка, необходим комплексный показатель, каковым и является показатель КЖ. В современной науке разработаны ряд опросников, предназначенных для изучения КЖ разных возрастных категорий.

Опросники по оценке КЖ у детей и подростков подразделяются на 2 группы: общие и специальные. Общие опросники могут быть использованы для получения базовой информации о нормативных показателях КЖ здоровых детей, для сравнительного анализа показателей у детей, проживающих в разных регионах страны, для поиска закономерностей изменения КЖ при различных заболеваниях или пограничных состояниях здоровья, для мониторинга КЖ в процессе лечения и динамического наблюдения.

Специальные опросники чувствительны к минимальным клиническим изменениям в состоянии здоровья детей и подростков, предназначены для изучения КЖ с определенными формами заболеваний, патологических состояний или клинических симптомов [26, 27].

Одним из наиболее известных опросников для оценки КЖ в педиатрии является опросник Pediatric Quality of Life Inventory — PedsQL™4.0 (Varni J. et al, 2001), имеющий общие шкалы в отдельной версии — PedsQL™4.0 Generic Core Scales и модули для использования при различных заболеваниях — PedsQL™4.0 Disease Specific Modules. Экспертами Межнационального центра исследования КЖ в 2002 году осуществлен перевод, культурная адаптация и оценка психометрических свойств опросника PedsQL™4.0 Generic Core Scales для детей 8–12 лет и подростков 13–18 лет. Версия PedsQL объединяет влияние наследственных факторов и факторов, определенных болезнью, в сравнении с показателями здоровых детей и демонстрирует высокую чувствительность, реактивность и влияние на принятие определенных решений [30]. Однако отметим, что в психологических исследованиях данных опросников не достаточно, поскольку они не отражают в полной мере психологический аспект КЖ, поэтому в исследованиях помимо PedsQL™ рекомендовано использовать методику «Шкалы психологического благополучия», предложенную К. Рифф. Методика получила широкое признание за рубежом и применяется в научных исследованиях, направленных на изучение различных сфер психологического благополучия.

Исследования КЖ подростков с СД 1 свидетельствуют о наличии различных методологических подходов. Так, Varni и др. в 1998 году исследовали КЖ подростков с СД 1 с акцентом на социально-эмоциональном и физическом развитии. В ходе исследования с использованием опросника PedsQL™4.0 (Generic Score) и PedsQL™3.0 (Diabetes Module) [26, 27] были опрошены подростки с СД 1 и здоровые подростки.

Skinner TC и Hampson SE в 1999 году показали, что вера подростков в успешность управ-

ления диабетом является ключевым фактором влияния на самопомощь и взаимопомощь, положительно сказываясь на эмоциональном благополучии и показателях компенсации [28].

Недавние исследования подростков с СД 1 с помощью психологического опросника WHO-5 показали преобладание отрицательных эмоций с полным осмыслением собственного положения: менее уверенные в себе показали высокую чувствительность к возникновению депрессивных расстройств, более уверенные — худший метаболический контроль диабета [29].

Другие исследования по изучению особенностей эмоциональной сферы и поведения детей и подростков указывают на наличие психологических факторов, влияющих на социальную адаптацию больных СД 1 по сравнению со здоровыми сверстниками [1]. Психологическое неблагополучие выражается в замкнутости, высокой тревожности, нарушении социализации. Особенности поведения связаны с повышенной агрессией, склонностью к делинквентному поведению, что увеличивает риск конфликтов, нарушая тем самым межличностные отношения. Сочетание психологического дискомфорта и нарушения поведения может вести к снижению адаптивных способностей, что вынуждает отнести данную возрастную категорию к группе риска по отклонениям в развитии личности и социальной дезадаптации [13, 26–28].

При изучении показателей КЖ, в зависимости от возраста и продолжительности заболевания, старшая (13–17 лет) и младшая возрастные группы (8–12 лет) имеют схожие показатели КЖ, также как и группы с длительностью заболевания больше и меньше 2 лет [24].

Восьмилетнее исследование в Великобритании выделило подгруппу молодых взрослых, не соблюдающих режим питания и инсулинотерапии, что впоследствии привело к раннему развитию диабетических осложнений и высокой летальности. Это же исследование выделило 35% подростков с СД 1, преимущественно женского пола, которые признавали возможность намеренного сокращения или самостоятельного отказа от инсулина с целью снижения веса [22].

Исследованиями DCCT/EDIC доказано, что интенсивная терапия диабета не снижает уровень КЖ [25–27], поэтому до сих пор существует мнение, что ранняя интенсивная терапия, приводящая к улучшению показателей метаболического контроля, снижает риск возникновения диабетических осложнений и, следовательно, положительно влияет на КЖ [27].

Зарубежные исследователи КЖ изучали факторы физического и психо-социального функцио-

нирования. По результатам наблюдения в динамике не было установлено достоверных различий между общим КЖ и социально-экономическим статусом семьи, уровнем образования родителей, продолжительностью диабета, количеством ежедневных инъекций и суточной потребностью в инсулине и частотой самоконтроля глюкозы крови. Установлена обратная корреляция между фактором физического функционирования подростка и уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) ( $r = -0.22$ ,  $P < 0,05$ ): высокое физическое функционирование с низким уровнем HbA<sub>1c</sub> [24].

До сих пор остается спорным вопрос оценки КЖ подростков с СД 1 во взаимосвязи с поддержанием строгого метаболического контроля и удовлетворительных показателей компенсации (достижения оптимальных средних показателей гликемии, уровня HbA<sub>1c</sub>, отсутствие гипогликемических реакций). До сих пор самым крупным исследованием КЖ у больных СД 1 было и остается исследование DCCT (1993, 1994), где только 195 из 1400 участников были в подростковой возрастной категории. Хотя DCCT не нашло какого-либо различия КЖ детей и подростков между группами интенсивной и рутинной терапии, доказано, что улучшение контроля диабета с улучшением показателей компенсации не уменьшает удовлетворенность жизнью подростков с диабетом несмотря на то, что достижение этих показателей требует приложения значительных усилий, существенных самоограничений, снижения уровня автономности, а следовательно, блокирования других индивидуально значимых потребностей [18–20].

Наряду с метаболической компенсацией СД 1 у подростков остро стоит вопрос о психосоциальной адаптации. Эффективная проработка этого вопроса возможна только при правильном построении программы обучения в школах диабета, что стало неотъемлемой частью диабетологической помощи в большинстве стран мира. Целью обучения является не восполнение недостатка знаний, а прогрессивное изменение представлений подростка о его заболевании и лечении, ведущее и к изменению поведения, и к истинному умению управлять диабетом в активном союзе с родителями и работниками здравоохранения. Это возможно лишь при условии хорошей осведомленности обо всех аспектах собственного заболевания, при формировании активного осознанного восприятия рекомендаций врача, внутреннего согласия с ним [33, 34]. В мировой практике для этого существует множество реабилитационных программ, по которым детей и подростков обучают сознательно и активно участвовать в процессе лечения, что облегчает понимание перспектив и поощряет актив-

ное участие в решении собственных проблем и выборе образа жизни [39–31].

Подводя итоги, можно сделать вывод, что возникновение в подростковом возрасте СД 1 является само по себе негативным фактором, воздействующим на становление личности и способствующим формированию дезадаптивных форм поведения. Это обосновывает необходимость комплексного изучения КЖ и медико-психологических особенностей данной социальной группы [22, 23]. Существующие программы реабилитации обладают рядом недостатков: необходимостью дополнительного обучения, длительностью, трудо- и энергозатратностью, невозможностью работы с большим количеством пациентов одновременно, они не дифференцируют подходы к детям и подросткам, объединяя их в единую группу [26]. В силу этого разработка комплексных подходов к реабилитации и психологической коррекции для подростков с СД 1 и результаты комплексной оценки КЖ могли бы оказаться особенно полезными, поскольку они предлагают пути, используя которые родители и врачи могут помочь молодым людям проявить себя успешными менеджерами их собственного диабета.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Вовенко, К. Б.* Диагностическое значение исследования эмоциональной сферы детей младшего школьного возраста, больных сахарным диабетом / К. Б. Вовенко // Проблемы эндокринологии. — 1999. — № 2. — С. 5–8.
2. International analysis of insulin-dependent diabetes mellitus mortality: a preventable mortality perspective. The Diabetes Epidemiology Research International Group (DERI) Study // *Am. J. Epidemiol.* — 1995. — Vol. 42, № 6. — P. 612–618.
3. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989 / C. C. Patterson [et al.] // *Diabetologia.* — 2007. — Vol. 50. — P. 2439–2442.
4. *Дедов, И. И.* Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // И. И. Дедов. — 1998. — № 1. — С. 7–18.
5. Изменения мотивационно-смысловой сферы у больных сахарным диабетом / Е.Г. Филякова [и др.] // *Педиатрия.* — 2002. — № 4. — С. 97–103.
6. Оценка качества жизни московских школьников / А.Ю. Земченков [и др.] // *Нефрология и диализ.* — 1999. — Т. 1, № 2–3. — С. 118–127.
7. *Мохорт, Т. В.* Сахарный диабет 1 типа: Эпидемиология, основы этиопатогенеза и профилактики. — Мн.: Бел. Наука, 2004. — С. 30–41.
8. International analysis of insulin-dependent diabetes mellitus mortality: a preventable mortality prospective. The Diabetes Epidemiology Research International Group (DERI) Study // *Am. J. Epidemiol.* — 1995. — Vol. 42, № 6. — P. 612–618.
9. *Аметов, А. С.* Новое качество жизни больного сахарным диабетом / А.С. Аметов // *Наука и жизнь.* — 2001. — № 3. — С. 24–30.
10. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian multiplex families / J. A. Noble [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 1996. — Vol. 59, № 5. — P. 1134–1148.
11. Характер психологических изменений у больных ИЗСД после обучения самоконтролю / А.В. Древаль [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* — 1999. — Т. 45, № 1. — С. 8–11.

12. Psychiatric diagnosis and the surgical outcome of pancreas transplantation in patient with type 1 diabetes mellitus / M. K. Popkin [et al.] // Psychosomatics. — 1993. — Vol. 34. — P. 251–258.
13. Tamm, M. E. Models of health and disease / M. E. Tamm // Br. J. Med. Psychol. — 1993. — Vol. 66, № 3. — P. 213–228.
14. Механизмы психологической самозащиты / М.В. Богомолов [и др.] // Программа обучения пациентов с сахарным диабетом. — 1996. — С. 92–101.
15. Вассерман, Л. И. Психологическая диагностика отношения к болезни / Л. И. Вассерман. — Л, 1990. — С. 8–16.
16. Внутренняя картина болезни при сахарном диабете и ее зависимость от психодинамических особенностей нервной системы / П. И. Сидоров [и др.] // Пробл. эндокр. — 2006. — Т. 52, № 3. — С. 5–9.
17. Pediatric health-related quality of life measurement technology: a guide for health care decision makers / J. W. Varni [et al.] // J Clin Outcomes Manag. — 1999. — Vol. 6. — P. 33–40.
18. The measurement of quality of life in children: past and future perspectives / C. Eiser [et al.] // J Dev Behav. Pediatr. — 2001. — Vol. 22. — P. 248–256.
19. A modified quality-of-life measure for youths: psychometric properties / G. M. Ingersoll [et al.] // Diabetes Educ. — 1991. — Vol. 17. — P. 114–118.
20. Проблема оценки качества жизни подростков с сахарным диабетом первого типа / Е. Г. Старостина [и др.] // Пробл. эндокр. — 1994. — № 1. — С. 3639.
21. General Quality of Life in Youth with Type 1 Diabetes: Relationship to patient management and diabetes-specific family conflict / M. B. Lori [et al.] // Diabetes Care 2003. — Vol. 26. — P. 3067–3073.
22. Бирте, С. Практическое руководство по лечению детей и подростков с сахарным диабетом / С. Бирте, Х. Ольсен, Мортенсен. — М.: Класс, 2005.
23. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory / J. W. Varni [et al.] // Med Care. — 1999. — Vol. 37. — P. 126–139.
24. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations / J. W. Varni [et al.] // Med Care. — 2001. — Vol. 39. — P. 800–812.
25. Personal models of diabetes in relation to self-care, wellbeing and glycemic control / T.C. Skinner [et al.] // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 828–833.
26. Lustman, P. J. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control / P. J. Lustman // J Diabetes Complications. — 2005. — Vol. 19. — P. 113–122.
27. The DCCT Research Group Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — P. 271–286.
28. Mortensen, H. B. The Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes: Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries / H. B. Mortensen, P. Hougaard // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 714–720.
29. Scottish Study Group for the Care of the Young Diabetic: Factors influencing glycemic control in young people with type 1 diabetes in Scotland: a population-based study (DIABAUD2) // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 239–244.
30. Routine Psychological Screening in Youth With Type 1 Diabetes and Their Parents / J.C. Fergus [et al.] // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30. — P. 2716–2724.
31. Анциферов, М. Б. Сахарный диабет / М. Б. Анциферов. — 1999. — № 4. — С. 23–27.
32. Мясникова, И.В. Проблемы эндокринологии / И. В. Мясникова. — 1999. — № 1. — С. 1–19.
33. Monitoring health related quality of life in adolescents with diabetes: a review of measures M de Wit1, H A Delemarre-van de Waal2, F Pouwer1, R J B J Gemke2, F J Snoek1.
34. Новик, А. А. Исследование качества жизни в медицине: учеб. пособие / А. А. Новик, Т. И. Ионова; под ред. Ю. Л. Шевченко. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 304 с.

Поступила 17.01.2008

УДК: 616.37-007-076

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ИНФИЦИРОВАННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА (обзор литературы)

А. А. Литвин<sup>1</sup>, Л. А. Мауда Шади<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельская областная клиническая больница

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет

Обзор литературы посвящен актуальной теме экстренной хирургии — диагностике инфицированного панкреонекроза. Инфекционные осложнения острого панкреатита являются основной причиной летальности. Ранняя диагностика инфицированного панкреонекроза позволяет своевременно изменить лечебную тактику. Авторы провели анализ современных методов диагностики панкреатической инфекции. В настоящее время наиболее информативными методами являются клиничко-лабораторный мониторинг, прокальцитонинный тест, тонко-игольная аспирационная биопсия, КТ и др.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, инфицированный панкреонекроз, прокальцитонинный тест, тонко-игольная аспирационная биопсия (ТИАБ).

## MODERN DIAGNOSTICS POSSIBILITIES OF INFECTED PANCREATIC NECROSIS (literature review)

A. A. Litvin<sup>1</sup>, L. A. Mauda Shadi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel Regional Clinical Hospital

<sup>2</sup>Gomel State Medical University

The literature review is devoted a vital topic of emergency surgery. It is diagnostics of infected pancreatic necrosis. Infectious complications of an acute pancreatitis are a principal cause of lethal outcomes. Timely diagnostics

of the infected pancreatic necrosis allows changing medical tactics. Authors have carried out the analysis of modern methods of diagnostics of a pancreatic infection. Now the most informative methods are laboratory monitoring, procalcitonin test, fine-needle aspiration biopsy, CT-scan, etc.

**Key words:** acute pancreatitis, infected pancreatic necrosis, procalcitonin test, fine-needle aspiration biopsy (FNAB).

Проблема острого панкреатита является самой сложной в неотложной хирургии органов брюшной полости. В последние годы значительно увеличилось число больных острым панкреатитом (до 15%). По частоте госпитализации в urgentной хирургии это заболевание выходит на одно из первых мест [1, 6, 10, 62, 60]. Несмотря на достигнутые успехи в совершенствовании диагностики, интенсивной терапии, антибактериальной терапии, хирургических методов лечения с привлечением возможностей миниинвазивной хирургии, общая летальность при тяжелом остром панкреатите на протяжении последних десятилетий сохраняется на высоком уровне 10–30% и достигает при инфицированном панкреонекрозе 85% [5, 12, 36].

Ранняя диагностика инфицированного панкреонекроза представляет значительные трудности, что часто приводит к выбору необоснованной тактики лечения. Процент диагностических ошибок при инфекционных осложнениях панкреонекроза достигает 40% [56]. Учитывая, что панкреонекроз сопровождается развитием системной воспалительной реакции даже при отсутствии инфекции, а традиционно используемые клинико-лабораторные показатели воспаления не являются специфичными и чувствительными для диагностики панкреатогенной инфекции, весьма актуальным является поиск новых эффективных маркеров инфекции, а также проведение комплексной диагностики инфицированного панкреонекроза [61].

Своевременная диагностика панкреатической инфекции является актуальной также и потому, что идентификация инфицированного панкреонекроза приводит к смене дальнейшей тактики лечения. Если стерильный панкреонекроз в большинстве случаев лечится консервативно [21, 54], то при диагностике панкреатической инфекции показана неотложная операция [60]. В ином случае, если по каким-либо причинам не проводится соответствующее оперативное лечение, в группе больных, инфицированных панкреонекрозом, отмечается 100% летальность [63]. Даже при наличии распространенного панкреонекроза летальность не превышает 10% до тех пор, пока очаг некротической деструкции остается стерильным [17, 21]. Запоздалая диагностика инфицированного панкреонекроза ведет к несвоевременному выполнению оперативного вмешательства, прогрес-

сированию сепсиса, росту летальности от острого панкреатита в целом [64].

По современным представлениям, основными клинико-морфологическими формами панкреатической инфекции являются инфицированный панкреонекроз, панкреатогенный абсцесс и инфицированная псевдокиста [60]. На большом исследуемом материале (1396 больных) Beger H. G. et al. (1985) выявили, что среди больных острым деструктивным панкреатитом инфицированный панкреонекроз наблюдается в 22% случаев, панкреатический абсцесс — 9%, инфицированная псевдокиста — 2% [17]. В целом панкреатическая инфекция осложняет течение панкреонекроза в 32% случаев, острого панкреатита — у 9,5% больных [17].

Литературные данные свидетельствуют, что основными возбудителями панкреатической инфекции являются грамотрицательные микроорганизмы, в частности, *Escherichia coli* (25–36%), условно-патогенные энтеробактерии (клебсилла, протей). На этом фоне частота выделения *Enterococcus spp.* составляет 3–40%, а стафилококков — 2–57%. Обращает внимание высокий уровень псевдомонадной, стафилококковой и грибковой инфекции. Анаэробная инфекция выявляется в 15–30% случаев. Полимикробный характер инфицирования чаще отмечается у больных с панкреатогенными абсцессами, чем при инфицированном панкреонекрозе [11, 56].

Ранняя диагностика инфицированного панкреонекроза в большой степени зависит от своевременного прогнозирования развития панкреатической инфекции. Определение степени тяжести острого панкреатита и прогнозирования летального исхода при панкреонекрозе получило достаточно широкое отражение в медицинской литературе [60], тогда как определению вероятности развития панкреатической инфекции, несмотря на большую значимость этой проблемы, посвящены лишь единичные исследования [16, 33]. Beger H. G. et al., (1988) показали, что частота инфекционных осложнений при панкреонекрозе коррелирует с продолжительностью болезни [16]. По их данным, при операциях, выполненных по поводу панкреонекроза, инфицирование выявлено у 24% больных через 1 неделю, 36% — через 2 недели и 72% — через 3 недели от момента заболевания. Схожие данные получены Banks P. A. et al.

(1987) [14]. Эти авторы, используя тонко-игольную аспирационную биопсию ткани поджелудочной железы при панкреонекрозе, выявили инфицирование в 22% случаев через 1 неделю и у 55% больных через 2 недели от начала заболевания. Другая группа исследователей на большом клиническом материале [51] обнаружила инфицирование ткани поджелудочной железы в 2,8% случаев в течение первой недели, 28,8% и 39,7% больных панкреонекрозом — в течение третьей и четвертой недель с момента заболевания.

Частота инфекционных осложнений также коррелирует со степенью панкреатического некроза [11, 29, 37]. Beger H. G. et al. (1988) доложили о высокой частоте панкреатической инфекции, охватывающей 71% больных, у которых, по данным КТ, поражено более 50% ткани поджелудочной железы [16]. В настоящее время считается, что панкреонекроз, распространяющийся на >50% ткани поджелудочной железы, является стандартом диагностики тяжелого острого панкреатита и позволяет идентифицировать группу больных, у которых крайне вероятно развитие инфекционных осложнений [34]. Эти данные согласуются с результатами исследования Ranson H. G. (1997), который выявил, что частота инфицирования при панкреонекрозе коррелирует с тяжестью острого панкреатита по его же критериям (Ranson). У больных острым панкреатитом с наличием 1 положительного критерия панкреатическая инфекция выявлена в 5,3% случаев, тогда как при 5 баллах по Ranson — 58,8% больных [50].

В настоящее время имеются данные, что существуют различия в частоте панкреатической инфекции в зависимости от этиологии заболевания [56]. Fung A. S. et al. (1997) обнаружили, что острый панкреатит после ЭРХПГ чаще всего сопровождался инфекционными осложнениями [28]. По результатам другого исследования было определено, что только лишь этиологические особенности острого панкреатита, без учета других факторов патогенеза заболевания, не могут определять риск развития панкреатической инфекции [58].

Отмечена связь между частотой развития гнойных осложнений и сроками госпитализации больных с острым панкреатитом [13]. Так, у поступивших в течение первых двух суток инфекционные осложнения острого панкреатита встречались в 12% наблюдений, в первую неделю — у 20–24%, на второй неделе — у 45–85%, на третьей неделе — у 58–64%, позднее — в 14–20% случаев [18].

Повышение температуры тела, лихорадка всегда считались признаками инфекции. Но суще-

ствует большой перечень заболеваний, которые сопровождаются повышением температуры, не связанным с наличием какого-либо микробного агента [32]. Инфицирование может проходить без лихорадки, особенно у больных пожилого и старческого возраста [23]. Кроме того, нормальная или низкая температура тела могут отражать низкую сопротивляемость инфекции организма больного [20]. Тем не менее, лихорадка >38°C, как проявление инфекционных осложнений, отмечена у 53% больных, находящихся в ОАРИТ [32, 19]. Тахикардия считается вторым стандартным признаком инфекции, причем, по данным некоторых исследователей, наиболее прогностически значимым [30]. Тахипноэ также считается достоверным признаком сепсиса, частота дыхания >20 в 1 мин установлена как нижняя граница, выше которой вероятность инфекционных осложнений многократно возрастает [45]. Лейкоцитоз является стандартным индикатором инфекции [45], лейкопения также может встречаться при прогрессировании инфекционного процесса, но имеет худший прогноз [15]. Bates D. W. et al. (1990) обнаружили, что количество лейкоцитов <1 × 10<sup>9</sup>/л или >15 × 10<sup>9</sup>/л является прогностическим фактором бактериемии [15]. Количество лейкоцитов вместе с показателями температуры тела и уровнем мочевины используется в шкале прогнозирования инфекционных осложнений у больных после абдоминальных операций [46]. Все эти показатели (повышение температуры, тахикардия, тахипноэ, лейкоцитоз или лейкопения) являются критериями ССВР. Использование показателей ССВР возможно для прогнозирования панкреатической инфекции [8, 9]. ССВР обычно диагностируется, если 2 критерия из 4 присутствуют на одном отрезке времени [45, 48]. Критерии ССВР оценены в проспективном исследовании с целью выявления прогностических возможностей для бактериемии. Бактериemia у хирургических больных встречалась чаще (55% случаев) с более высоким уровнем летальности, чем у больных, у которых ССВР не определялся [39]. ССВР имел положительную прогностическую значимость 71% для прогнозирования инфекционных осложнений у хирургических больных [39].

По данным Савельева В. С. с соавт. (1999), критерии ССВР-3 и ССВР-4 установлены во всех клинических группах больных тяжелым острым панкреатитом, но частота их достоверно ниже при стерильном панкреонекрозе по сравнению с инфицированными формами [8, 9]. Диагностируемые в динамике критерии ССВР, по мнению авторов, позволяют выделить группу больных с большей вероятностью развития инфи-

цированного панкреонекроза. Выявление ССВР у больных во второй фазе течения заболевания должно нацеливать врача на активную диагностику панкреатической инфекции и сепсиса [8, 9].

В доступной литературе мы встретили только две шкалы по прогнозированию инфекционных осложнений, сепсиса — IPS, NOSEP [20, 43]. Система IPS (Infection Probability Score) разработана Vota D.P. et al. (2003), включает общепринятые критерии инфекции: температура тела, частота пульса, частота дыхания, лейкоциты крови, СРБ (С-реактивный белок), SOFA [20]. Шкала IPS, по заключению авторов, имеет положительную прогностическую значимость — 53,6%, может предсказать отсутствие инфекции при числе баллов <14 с 89,5% точностью [20]. Шкала NOSEP разработана и применяется для прогнозирования сепсиса у новорожденных [43]. По мнению некоторых исследователей при стерильном панкреонекрозе степень деструкции поджелудочной железы коррелирует с выраженностью органной дисфункции, в то время как при инфицированном панкреонекрозе наблюдается более выраженные органные нарушения [13]. Поэтому для прогнозирования инфекционных осложнений возможно использование шкал динамического определения функционального состояния пациента (APACHE II, III), степени органных нарушений — MODS, SOFA и др. [11, 25, 42]. Однако использование этих шкал возможно только для оценки наступающей или уже наступившей органной дисфункции, индуцированной развитием панкреатической инфекции. Наиболее важным является поиск маркеров, которые могут определить инфицированный панкреонекроз до развития органных нарушений [55, 57].

В последние годы в качестве раннего, высокочувствительного и специфичного маркера системной воспалительной реакции и тяжести инфекционного процесса было предложено определение концентрации прокальцитонина (прокальцитониновый тест (ПКТ)) [3]. Прокальцитонин — 116-аминокислотный пропептид кальцитонина с длительным периодом полужизни в системном кровотоке (22–35 ч). Вероятными источниками продукции ПКТ при сепсисе являются моноклеарные лейкоциты, нейроэндокринные клетки легких и кишечника [52]. Известно, что в здоровом организме у больных с хроническими воспалительными, в том числе и аутоиммунными процессами, вирусными заболеваниями, локализованными бактериальными инфекциями уровень ПКТ очень низок (<0,5 нг/мл). Умеренная системная воспалительная реакция бактериальной этиологии, политравма, ожоги сопровождаются увеличением концентрации ПКТ в пределах 0,5–2 нг/мл. При тяжелой бак-

териальной инфекции, сепсисе, инфекционно-токсическом шоке концентрация ПКТ плазмы крови превышает 2 нг/мл и может достигать 100 нг/мл и более [4, 41].

По результатам исследований Гельфанда Б. Р. с соавт. (2003), определение концентрации ПКТ в плазме крови больных тяжелым острым панкреатитом является оптимальным лабораторным тестом для дифференциальной диагностики стерильных и инфицированных форм панкреонекроза [3]. По мнению авторов, применение ПКТ наиболее оправданно в сомнительных и трудных ситуациях, когда «исчерпан» или отсутствует арсенал имеющихся доказательных методов диагностики, а состояние больного панкреонекрозом продолжает ухудшаться или не имеет сколько-нибудь отчетливой тенденции к улучшению при проведении адекватной интенсивной терапии. Пороговым уровнем, подтверждающим инфицирование очагов панкреонекроза, является концентрация ПКТ >1,8 нг/мл [3, 4]. По данным Rau V. et al. (2000), обнаружение пороговой концентрации ПКТ по меньшей мере в течение двух дней подряд у больных панкреонекрозом указывает на наличие инфицированного процесса с 95% чувствительностью, 85% специфичностью и 90% точностью, что превышает соответствующие показатели при использовании метода диагностических пункций [52].

Прокальцитониновый тест является «тонким» биохимическим показателем, характеризующим не только развитие инфицированного процесса, но и тяжесть системных проявлений панкреатической инфекции. Наблюдаемое исследователями быстрое снижение концентрации ПКТ вслед за адекватным оперативным вмешательством позволяет предполагать его использование в качестве точного параметра полноценности некрэквестрации и этапных санаций забрюшинного пространства и брюшной полости у больных панкреонекрозом [53]. О специфичности прокальцитонинового теста в качестве маркера системной воспалительной реакции инфекционного генеза свидетельствует отсутствие значимого повышения концентрации ПКТ после обширных операций по поводу панкреонекроза. Этот факт подтверждает важную клинико-диагностическую характеристику прокальцитонинового теста: существенное увеличение концентрации ПКТ происходит только при генерализованной бактериальной инфекции [40, 47, 53].

Другим биохимическим маркером, которому в литературе отводится достаточно большое внимание как возможному маркеру инфицированного панкреонекроза, является С-реактивный белок (СРБ) [57]. Однако определение в плаз-

ме крови больных панкреонекрозом СРБ имеет существенные недостатки: от начала заболевания увеличение концентрации СРБ при сепсисе происходит в среднем на 24 часа позднее, чем других маркеров воспаления (ПКТ, цитокины - IL-6, IL-10, TNF); уровень СРБ в плазме остается повышенным в течение нескольких дней после устранения инфекционного очага; концентрация СРБ не отражает тяжести инфекционного процесса и может диспропорционально увеличиваться при «малых» инфекциях; СРБ не позволяет дифференцировать воспалительную реакцию инфекционного и неинфекционного генеза (аутоиммунные и ревматические расстройства) [59]. По этим причинам исследование концентрации СРБ для дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза менее значимо, чем использование прокальцитонинового теста [57, 59, 62].

Учитывая отсутствие надежных общепринятых клинических или лабораторных критериев панкреатической инфекции, в настоящее время наиболее ранним и точным методом дифференциального диагноза стерильного и инфицированного панкреонекроза считается тонко-игольная аспирационная биопсия (ТИАБ) (в англоязычной литературе — fine-needle aspiration (FNA)) под контролем УЗИ/КТ с последующим бактериоскопическим и бактериологическим исследованием биоматериала поджелудочной железы [22, 34]. Для тонко-игольной аспирации ткани поджелудочной железы и перипанкреатической клетчатки обычно используются иглы размерами G 20-22. Во время пункции стараются избежать попадания в желудок, поперечно-ободочную кишку для предотвращения возможности инфицирования панкреонекроза [22, 51]. Полученный биопсийный материал в срочном порядке окрашивается по Граму с последующей бактериоскопией, а также проводится посев аспирированной ткани на специальные питательные среды с целью определения вида микрофлоры и чувствительности к антибиотикам [51].

В настоящее время тонко-игольная пункция является единственным методом, позволяющим дифференцировать клинически сходные, но патогенетически различные системные ответы на развитие инфекционного процесса и на токсемию, обусловленную стерильным панкреонекрозом [2, 22, 26]. Gerzof S. G. et al. (1987) провели 92 ТИАБ у 60 больных с подозрением на инфицированный панкреонекроз. В 80% случаев достаточно было одной тонко-игольной аспирации перипанкреатической клетчатки для точной верификации инфицированного панкреонекроза, у остальных больных потребовалось две и более ТИАБ [31]. Считается, что выполнение ТИАБ показано, если после

адекватного начального ответа на проводимую терапию панкреонекроза появились клинические и лабораторные признаки метаболических расстройств, органной недостаточности, нарастают лейкоцитоз, лихорадка и другие признаки выраженной системной воспалительной реакции [56].

Интенсивное консервативное лечение панкреонекроза и профилактика инфекционных осложнений позволяют в большинстве случаев исключить наличие панкреатической инфекции в течение первой недели от начала заболевания. Поэтому проведение ТИАБ в течение этого периода обычно не показано [56]. В одном из последних исследований эффективности ТИАБ продемонстрировано, что при проведении тонко-игольной аспирационной биопсии в среднем на 12 сутки от начала заболевания у всех больных получены отрицательные результаты, тогда как на 17 сутки заболевания у 90% пациентов результаты предоперационной ТИАБ и последующего интраоперационного бактериоскопического исследования были положительными и идентичными. Чувствительность, специфичность, точность тонко-игольной аспирационной биопсии поджелудочной железы для верификации диагноза инфицированного панкреонекроза достаточно высоки и достигают 91, 79 и 84% соответственно [51]. Частота осложнений, возникших в результате выполнения ТИАБ, является низкой, отмечено только несколько случаев внутрибрюшного кровотечения, утяжеления течения острого панкреатита после ТИАБ [38, 51]. По мнению большинства исследователей, ТИАБ должна выполняться только больным с весомыми клиническими и лабораторными признаками возможной панкреатической инфекции, так как потенциальный риск вторичного инфицирования все-таки существует. Признаки ССВР в ранней фазе острого панкреатита не должны являться показанием к ТИАБ [11].

«Золотым стандартом» в диагностике панкреонекроза остается компьютерная томография с внутривенным контрастированием (КТВК) [49]. Однако проведение КТ для верификации инфицированного панкреонекроза в большинстве случаев оказывается неэффективной. Достоверным и единственным признаком панкреатической инфекции по данным КТ является симптом «пузырьков газа» в перипанкреатической клетчатке, который наблюдается лишь у 20–55% от всех больных с панкреатическими абсцессами и крайне редко у больных инфицированным панкреонекрозом [27]. Другие специфические симптомы при выполнении КТВК, которые указывали бы на различие зон стерильного и инфицированного панкреонекроза, отсутствуют [13, 22].

Таким образом, своевременная диагностика панкреатической инфекции крайне сложна из-за отсутствия достоверных клинико-лабораторных неинвазивных методов исследования. Поэтому для раннего выявления инфицированного панкреонекроза важное значение приобретает комплексное использование клинических данных, лабораторных показателей и как завершающий этап — идентификация панкреатической инфекции миниинвазивными инструментальными методами: тонко-игольная аспирационная биопсия по контролю УЗИ/КТ [60, 64]. По современным доказательным данным следующие критерии могут использоваться для диагностики панкреатической инфекции [10]:

1. Клинико-лабораторные проявления инфицирования:

1.1. Прогрессирование клинико-лабораторных показателей острого воспаления на третьей неделе острого панкреатита.

1.2. Островоспалительные маркеры (СРБ, прокальцитонин и др.).

2. КТ, УЗИ (нарастание в процессе наблюдения жидкостных образований, выявление девитализированных тканей и/или наличие пузырьков газа).

3. Положительные результаты бактериологического исследования аспирата, полученного при тонко-игольной пункции поджелудочной железы под УЗ (КТ)-контролем.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечения) / С. Ф. Багненко [и др.]. — СПб, 2004. — 12 с.
2. Брюховецкий, Ю. А. Значение комплексного ультразвукового исследования в диагностике и дифференциальной диагностике форм острого панкреатита: Автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.19. / Ю. А. Брюховецкий. — М., 1998. — 26 с.
3. Новое в диагностике инфекционных осложнений и сепсиса в хирургии: роль определения концентрации прокальцитонина / Б. Р. Гельфанд [и др.] // Инфекции в хирургии. — 2003. — № 1. — С. 8–13.
4. Прокальцитонин тест в комплексной оценке тяжести состояния больных с острым панкреатитом / Б. Р. Гельфанд [и др.] // Consilium-Medicum. — 2003. — № 2. — С. 18–21.
5. Мартов, Ю. Б. Острый деструктивный панкреатит / Ю. Б. Мартов, В. В. Кирковский, В. Ю. Мартов. — Изд.: Мед. лит., 2001. — 80 с.
6. Савельев, В. С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / В. С. Савельев. — М.: «Триада-X», 2004. — 640 с.
7. Роль прокальцитонинового теста в диагностике и оценке тяжести инфицированных форм панкреонекроза. / В. С. Савельев [и др.] // Анналы хирургии. — 2001. — № 4. — С. 44–49.
8. Деструктивный панкреатит в свете современных представлений о сепсисе / В. С. Савельев [и др.] // Анналы хирургии. — 1999. — № 5. — С. 26–29.
9. Системная воспалительная реакция и сепсис при панкреонекрозе / В. С. Савельев [и др.] // Анестезиол. и реаниматол. — 1999. — № 6. — С. 28–33.
10. Толстой, А. Д. Паранекротит / А. Д. Толстой. — СПб, 2004. — 200 с.
11. Филлин, В. И. Неотложная панкреатология / В. И. Филлин, А. Л. Костюченко. — СПб., 2004. — 416 с.
12. Хирургия поджелудочной железы. / А. А. Шалимов [и др.]. — Симферополь: Таврида, 1997. — 560 с.
13. Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years / S. Bank [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 35, № 1. — P. 50–60.
14. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome / P. A. Banks [et al.] // Int. J. Pancreatol. — 1995. — Vol. 18, № 3. — P. 265–270.
15. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model / D. W. Bates [et al.] // Ann. Intern. Med. — 1990. — Vol. 113. — P. 495–500.
16. Beger, H. Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis / H. Beger, M. Buchler, R. Bittner // Br. J. Surg. — 1988. — Vol. 75. — P. 207–212.
17. Results of surgical treatment of necrotizing pancreatitis / H. G. Beger [и др.] // World J. Surg. — 1985. — Vol. 9. — P. 972–979.
18. Berk, J. E. The management of acute pancreatitis: a critical assessment as Dr. Bockus would have wished. / J. E. Berk // Am. J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 90. — P. 696–703.
19. Incidence, etiology, and impact of fever in patients with acute pancreatitis. / N. P. Bohidar [et al.] // Pancreatol. — 2003. — Vol. 3, № 1. — P. 9–13.
20. Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients / D. P. Bota [et al.] // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31, № 11. — P. 2579–2584.
21. Bradley, E. L. A clinically based classification system for acute pancreatitis / E. L. Bradley // Arch. Surg. — 1993. — Vol. 128. — P. 586–590.
22. Choe, K. A. Imaging in pancreatic infection / K. A. Choe // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. — 2003. — Vol. 10, № 6. — P. 401–405.
23. Hypothermia in the sepsis syndrome and clinical outcome / T. P. Clemmer [et al.] // Crit. Care Med. — 1992. — Vol. 20. — P. 1395–1401.
24. Predicting development of infected necrosis in acute necrotizing pancreatitis / Z. Dambrauskas [et al.] // Medicina (Kaunas). — 2006. — Vol. 42, № 6. — P. 441–449.
25. Perioperative factors determine outcome after surgery for severe acute pancreatitis / J. J. De Waele [et al.] // Crit. Care. — 2004. — Vol. 8, № 6. — P. 504–511.
26. Fatal necrotizing pancreatitis following fine-needle aspiration biopsy of the pancreas / W. K. Evans [et al.] // Radiology — 1981. — Vol. 141. — P. 61–62.
27. Biliary pancreatitis: Clinical presentation and surgical management / G. J. Frei [et al.] // Am. J. Surg. — 1986. — Vol. 151. — P. 170–175.
28. Fung, A. S. ERCP-induced acute necrotizing pancreatitis: is it a more severe disease? / A. S. Fung, G. C. Tsiotos, M. G. Sarr // Pancreas. — 1997. — Vol. 15. — P. 217–221.
29. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. / P. K. Garg [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 3, № 2. — P. 159–166.
30. Georges, H. Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia / H. Georges // Int. Care Med. — 1999. — Vol. 25. — P. 198–206.
31. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration / S. G. Gerzof [et al.] // Gastroenterology. — 1987. — Vol. 93, № 6. — P. 1315–1320.
32. Gleckman, R. Afebrile bacteremia. A phenomenon in geriatric patients / R. Gleckman, D. Hibert // JAMA. — 1982. — Vol. 248. — P. 1478–1481.
33. Pancreatic infection in severe pancreatitis: The role of fungus and multiresistant organisms / B. Gloor [et al.] // Arch. Surg. — 2001. — Vol. 136. — P. 592–596.
34. Percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis: an alternative to surgery / J. Gouzi [et al.] // Chirurgie. — 1999. — Vol. 124. — P. 31–37.
35. Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery / Y. Haga [et al.] // Crit. Care Med. — 1997. — Vol. 25. — P. 1994–2000.
36. Management of infection in acute pancreatitis / W. Hartwig [et al.] // J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg. — 2002. — № 9. — P. 423–428.
37. Isenmann, R. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup / R. Isenmann, B. Rau, H. G. Beger // Pancreas. — 2001. — Vol. 22, № 3. — P. 274–278.

38. Jimenes, M. F. Source-control in management of sepsis / M. F. Jimenes, J. C. Marshall // *Intensive Care Med.* — 2001. — Vol. 27. — P. 49–62.
39. Jones, G. R. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteremia and outcome from sepsis / G. R. Jones, J. A. Lowes // *QJM.* — 1996. — Vol. 89. — P. 515–522.
40. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis / M-L. Kylänpää-Bäck [et al.] // *Brit. J. Surg.* — 2001. — Vol. 88. — P. 222–227.
41. Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis / M-L. Kylänpää-Bäck [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 29, № 1. — P. 63–69.
42. Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrotizing pancreatitis / J. Le Mee [et al.] // *Arch. Surg.* — 2001. — Vol. 136. — P. 1386–1390.
43. Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of a computer-weighted bedside scoring system (NOSEP Score) / L. M. Mahieu [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28. — P. 2026–2033.
44. Bacterial translocation in the course of acute pancreatitis: beneficial role of non-absorbable antibiotics and lactitol enemas / F. Marotta [et al.] // *Digestion.* — 1996. — Vol. 57. — P. 446–452.
45. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 / G. S. Martin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1546–1554.
46. Mellors, J. W. A simple index to estimate the likelihood of bacterial infection in patients developing fever after abdominal surgery / J. W. Mellors, J. J. Kelly, R. J. Gusberg // *Am. Surg.* — 1988. — Vol. 54. — P. 558–564.
47. Role procalcitonin and granulocyte stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis / C. A. Muller [et al.] // *Gut.* — 2000. — Vol. 46. — P. 233–238.
48. Systemic Inflammatory Response Syndrome Score at admission independently predicts mortality and length of stay in trauma patients / L. M. Napolitano [et al.] // *J. Trauma Injury Infection and Critical Care.* — 2000. — Vol. 49, № 4. — P. 647–653.
49. Contrast-enhanced computed tomography in acute pancreatitis: does contrast medium worsen its course due to impaired microcirculation? / J. A. Plock [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2005. — Vol. 390, № 2. — P. 156–163.
50. Ranson, J. H. Diagnostic standards for acute pancreatitis / J. H. Ranson // *World J. Surg.* — 1997. — Vol. 21, № 2. — P. 136–142.
51. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis / B. Rau [et al.] // *Br. J. Surg.* — 1998. — Vol. 85. — P. 179–184.
52. The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis / B. Rau [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2000. — Vol. 26. — P. 159–164.
53. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study / B. M. Rau [et al.] // *Ann. Surg.* — 2007. — Vol. 245, № 5. — P. 745–754.
54. Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998. Trend analysis / M. H. Reacher [et al.] // *BMJ.* — 2000. — Vol. 320. — P. 213–216.
55. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis / S. Tenner [et al.] // *Gastroenterology.* — 1997. — Vol. 113. — P. 899–903.
56. Toh, S. K. C. A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England / S. K. C. Toh, S. Phillips, C. D. Johnson // *Gut.* — 2000. — Vol. 46. — P. 239–243.
57. Triester, S. L. Prognostic factors in acute pancreatitis / S. L. Triester, K. V. Kowdley // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 34, № 2. — P. 167–176.
58. Influence of etiology on the course and outcome of acute pancreatitis / W. Uhl [et al.] // *Pancreas.* — 1996. — Vol. 13. — P. 335–343.
59. The role of infection in acute pancreatitis / W. Uhl [et al.] // *Digestive Surgery* — 1994. — Vol. 11. — P. 214–219.
60. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. UK Working Party on Acute Pancreatitis // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 1–9.
61. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care / J. Werner [et al.] // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 426–436.
62. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis / J. Werner [et al.] // *Pancreatol.* — 2003. — Vol. 3, № 2. — P. 115–127.
63. C-reactive protein, anti-proteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis / C. Wilson [et al.] // *Br. J. Surg.* — 1989. — Vol. 76. — P. 177–181.
64. Wyncoll, D. L. The management of severe acute necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of the literature / D. L. Wyncoll // *Intensive Care Med.* — 1999. — Vol. 25, № 2. — P. 146–156.

Поступила 05.11.2007

УДК: 616.37-002-08:615

## РАННЯЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ (обзор литературы)

А. А. Литвин<sup>1</sup>, А. О. Аль-Даосари<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельская областная клиническая больница

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет

Обзор литературы посвящен актуальной теме экстренной хирургии и интенсивной терапии — раннему медикаментозному лечению острого панкреатита. Авторы провели анализ литературных данных об эффективности ранней медикаментозной профилактики деструкции поджелудочной железы. В настоящее время эффективность использования блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов, ингибиторов протеаз, соматостатина (октреотида) для снижения летальности и числа осложнений при остром панкреатите не подтверждена доказательными данными. В целом в отношении возможностей медикаментозной профилактики деструкции поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки в литературе единой позиции нет.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, панкреонекроз, раннее медикаментозное лечение.

## EARLY PHARMACOTHERAPY OF ACUTE PANCREATITIS ACCORDING TO EVIDENCE-BASED MEDICINE (literature review)

A. A. Litvin<sup>1</sup>, A. O. Al-Daosari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel Regional Clinical Hospital

<sup>2</sup>Gomel State Medical University

The literature review is devoted a vital topic of emergency surgery and intensive therapy — early pharmacotherapy of an acute pancreatitis. Authors have analyzed literary data about efficiency of early medicinal prophylactic

of pancreatic necrosis. Now efficiency of use H2-blockers, aprotinin, somatostatin (oktreotid) at an acute pancreatitis is not confirmed by data according to evidence-based medicine.

The review of the literature has not revealed a uniform position concerning early medicinal treatment of an acute pancreatitis.

**Key words:** acute pancreatitis, pancreatic necrosis, early medicinal pharmacotherapy.

Проблема острого панкреатита является в настоящее время одной из самых сложных в неотложной хирургии органов брюшной полости. В последние годы наряду с отчетливой тенденцией к увеличению числа больных острым панкреатитом чаще отмечаются и гнойно-септические осложнения болезни, встречающиеся в 12–30% наблюдений панкреонекроза [1, 2, 3]. Первостепенное значение для улучшения результатов лечения панкреонекроза приобретает своевременная адекватная профилактика развития гнойно-септических осложнений [4, 5, 6].

Профилактика панкреатической инфекции включает в себя два аспекта: 1) ранняя интенсивная терапия острого панкреатита при поступлении больного в стационар с целью купирования процесса деструкции поджелудочной железы, 2) профилактика вторичного инфицирования при уже сформировавшемся некрозе поджелудочной железы. Если по второму вопросу мнения исследователей определились и считается, что после выявления стерильного панкреонекроза все усилия врачей должны быть направлены на профилактику инфекционных осложнений [7]. В отношении возможностей ранней интенсивной терапии в купировании процесса деструкции поджелудочной железы на сегодняшний день существуют полярные точки зрения [4, 5, 8, 9, 10].

Представленная в литературе оценка эффективности фармакотерапии препаратами, подавляющими или блокирующими экзокринную секрецию поджелудочной железы (препараты соматостатина, цитостатики и др.), и ингибиторами ферментов в ранние сроки заболевания неоднозначна. Это обусловлено различным уровнем доказательных исследований, разнородной клинической стратификацией больных, различными режимами (сроки начала и длительность терапии, пути введения, дозы) комплексной терапии тяжелого острого панкреатита. Это даже позволило некоторым исследователям сделать вывод, что на сегодняшний день не известны лекарственные препараты или варианты комплексного лечения, которые доказали свою эффективность для профилактики формирования или купирования процессов деструкции поджелудочной железы [11, 12].

Многолетнее изучение проблемы острого панкреатита в панкреатологической клинике

Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. Ю. Ю. Джанелидзе позволило Толстому А. Д. с соавт. (1999) сформулировать концепцию «обрывающей терапии» панкреонекроза [13]. По данным авторов, формирование панкреонекроза той или иной степени выраженности происходит в первые 24–36 часов от начала заболевания, после чего деструктивный процесс в поджелудочной железе самостоятельно останавливается. В дальнейшем течение и симптоматика панкреонекроза определяются реактивными воспалительными изменениями в очагах деструкции, в том числе инфекционными осложнениями. По результатам экспериментальных и клинических исследований процесс деструкции поджелудочной железы до окончательного формирования панкреонекроза носит управляемый характер. Возможность терапевтического воздействия на пораженную железу в эти сроки открывает путь для реального улучшения результатов лечения наиболее тяжелой категории пациентов [5].

Выбор адекватных медикаментозных препаратов для редукции панкреонекроза обусловлен патогенетическими особенностями ранней фазы развития острого панкреатита [5]. По современным представлениям острый панкреатит любой тяжести начинается с повреждения определенной критической массы панкреоцитов, вызванного различными причинами (протоковая гипертензия, гиперсекреция, ишемия железы, прямое и опосредованное повреждение и т. п.). Внутриорганная активация протео- и липолитических ферментов приводит к каскадному высвобождению кининов и цитокинов, приводящих к резкому повышению сосудистой проницаемости. Местный эффект повышенной проницаемости вызывает отек стромы железы, вторичную ишемию и некроз паренхимы, протекающий в условиях окислительного стресса. Системное повышение сосудистой проницаемости приводит к массивной экссудации в ткани и в серозные полости. Потеря воды, белка и электролитов при этом ведет к увеличению вязкости крови и клинически выражается в синдроме эксикоза. Ишемизированная ткань железы и экссудат служат источниками токсикоза («медиаторно-цитокиновая буря»), приводящего к полиорганной недостаточности и шоку. В условиях высокой вязкости

происходит активация процессов агрегации форменных элементов, прежде всего в поджелудочной железе, в микроциркуляторном русле которой отмечаются микротромбозы, и панкреонекроз прогрессирует [5, 13]. Поэтому для устранения этого «порочного круга» помимо традиционной базисной терапии нужно специфическое лечение, содержащее антисекреторные и антиферментные препараты [14, 15].

Базисный лечебный комплекс для тяжелого острого панкреатита обычно включает: голод, зондирование и аспирацию желудочного содержимого, местную гипотермию (холод на живот), анальгетики, спазмолитики, инфузионную терапию в объеме не менее 40 мл на 1 кг массы тела пациента под контролем диуреза, дезинтоксикационную терапию, коррекцию электролитных нарушений, по показаниям — респираторную поддержку, сердечно-сосудистые препараты, инсулинотерапию, введение реологически активных препаратов и т.п. [5, 15]. Причем по мнению большинства исследователей и данным практических рекомендаций, ранняя интенсивная терапия тяжелого острого панкреатита должна проводиться в отделении реанимации и интенсивной терапии [4, 16, 17, 18].

В комплекс специфической терапии острого панкреатита обычно включают антисекреторные препараты «соматостатин» или его более длительно действующий аналог «октреотид» [18, 19, 20]. Помимо ингибирующей роли секреторную функцию поджелудочной железы эти препараты являются активаторами ретикулоэндотелиальной системы, ингибиторами иммунного ответа через аутокринный и нейроэндокринный пути; октреотид также увеличивает фагоцитарную активность моноцитов [21]. Оба препарата являются эффективными при остром экспериментальном панкреатите [21, 22] и при профилактике послеоперационного панкреатита у больных, подвергшихся операции на поджелудочной железе [23]. Эти препараты являются спланхическими вазоконстрикторами и при экспериментальном остром панкреатите отмечена гипоперфузия ткани поджелудочной железы [24]. В мета-анализе соматостатина, включающем свыше 400 больных с острым панкреатитом, отмечено улучшение непосредственных результатов лечения [25]. Однако в другом рандомизированном плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании октреотида не было выявлено достоверных различий в уровне летальности и частоте развития органных, инфекционных осложнений острого панкреатита [26].

Антиферментные препараты (апротинин, контрикал, гордокс и др.) блокируют аутопереваривание поджелудочной железы активи-

рованными протеиназами (трипсин, фосфолипаза А<sub>2</sub>, калликреин, плазмин и др.) [18]. Хотя в двух больших рандомизированных исследованиях не выявлено достоверных различий в группах больных по летальности, частоте осложнений [27, 28], считается, что введение больших доз антиферментных препаратов с помощью постоянной регионарной артериальной инфузии может быть полезным [18]. К сожалению, не оправдались надежды на клиническую эффективность ингибитора фактора активации тромбоцитов под названием «лексипафант». Побудительной причиной разработки этого препарата были данные о ключевой роли фактора активации тромбоцитов в патогенезе системной воспалительной реакции при панкреонекрозе. Однако рандомизированные клинические испытания у 215 больных острым панкреатитом не выявили какого-либо влияния лексипафанта на летальность, что привело к прекращению дальнейших исследований [29].

Основной причиной недостаточной эффективности специфической терапии острого панкреатита считается поздно начатое лечение [30]. По мнению большинства исследователей, комплексное лечение острого панкреатита должно начинаться не позже 6–12 часов от начала заболевания [2, 3, 5]. Толстым А. Д. с соавт. (1999) комплекс «обрывающей терапии» был применен у пациентов тяжелым острым панкреатитом, поступившим в ранние сроки от начала заболевания; средний срок начала терапии составил 7 часов. Были получены следующие результаты лечения: успешный «обрыв» панкреонекроза с редуцированием симптоматики, купированием токсикоза с последующим выздоровлением в течение 2 недель у 85% пациентов, развитие инфекционных осложнений отмечено у 15,4%, летальность составила 16,1%. В контрольной группе больных тяжелым острым панкреатитом, лечение которых по различным причинам (позднее поступление, диагностические ошибки) было начато позже 24 часов от момента заболевания, получены следующие результаты: частота инфекционных осложнений составила 65%, умерло 28% ( $p < 0,05$ ) [13].

Опрос хирургических школ Российской Федерации, проведенный Савельевым В. С. с соавт., в 2000 году [31], показал, что среди опрошенных традиционную внутривенную терапию ингибиторами ферментов проводят 80% респондентов. Остальные лечебные учреждения отказались от их применения вследствие сомнительной эффективности (16%) или дефицита препаратов (5%). Отмечено, что селективный внутриартериальный путь введения антипротеаз используют только в 20% специализированных

стационаров. Соматостатин (октреотид) применяют большее число клиник (91%). Основной проблемой их использования является дефицит препарата, высокая его стоимость и отсутствие убедительных доказательных данных об их эффективности в зависимости от тяжести состояния больных острым панкреатитом [31].

По данным Японского национального обзора по лечению острого панкреатита (2002), консервативная терапия включала введение ингибиторов протеаз 99% больных, причем высокие дозы антипротеиназ использовались в 90%, комбинация двух и более антиферментных препаратов — 78%. H2-блокаторы, инсулин, альбумин, свежемороженая плазма и октреотид применялись в 98%, 56%, 54%; 48%, и 2% больных соответственно [32].

В настоящее время имеются следующие доказательные данные в отношении специфической медикаментозной терапии острого панкреатита: эффективность использования блокаторов H2-рецепторов, ингибиторов протеаз, соматостатина (октреотида) для снижения летальности и числа осложнений при остром панкреатите не подтверждена (рандомизированными исследованиями) (*категория доказательности В*); не подтверждается эффективность октреотида для профилактики острого панкреатита после ЭРХПГ (*категория В*); пролонгированная артериальная инфузия ингибиторов протеиназ и антибиотиков может уменьшить летальность и инфекционные осложнения панкреонекроза (*категория С*) [18, 33, 34].

Таким образом, в отношении возможностей медикаментозной профилактики деструкции поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки в литературе существуют различные точки зрения. Некоторые авторы стоят на позиции невозможности вмешаться в процесс прогрессирования заболевания с помощью современных лекарственных препаратов и считают, что в настоящее время нет специфической антиферментной, противовоспалительной, антиоксидантной терапии, которая бы уменьшила число инфекционных осложнений, летальность при остром панкреатите. Другие исследователи предлагают свои варианты «обрывающей терапии» панкреонекроза. В большинстве стационаров продолжают использовать специфическую терапию острого панкреатита, несмотря на то, что современные доказательные данные не всегда подтверждают эффективность использования антиферментных, антисекреторных препаратов и т. п. Необходимы дальнейшие многоцентровые исследования для определения роли общей и специфической медикаментозной терапии в ферментативной фазе острого панкреатита [40, 41].

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мартов, Ю. Б. Острый деструктивный панкреатит / Ю. Б. Мартов, В. В. Кирковский, В. Ю. Мартов; под ред. Ю. Б. Мартова. — М.: Мед. лит., 2001. — 79 с.
2. Natural course of acute pancreatitis / H. G. Beger [et al.] // World J. Surg. — 1997. — Vol. 21, № 2. — P. 130–135.
3. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / Под ред. В. С. Савельева. — М.: «Трида-Х», 2004. — 640 с.
4. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. UK Working Party on Acute Pancreatitis // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 1–9.
5. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. Д. Толстой [и др.]. — СПб.: «Ясный Свет», 2003. — 256 с.
6. Гнойно-некротические осложнения острого панкреатита (руководство для врачей и преподавателей) / Ю. А. Нестеренко [и др.]. — М., 1998. — 127 с.
7. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference / C. Dervenis [et al.] // Int. J. Pancreatol. — 1999. — Vol. 25, № 3. — P. 195–210.
8. Effect of octreotide administration in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: A multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial / Z. S. Li [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102, № 1. — P. 46–51.
9. The role of octreotide versus placebo in the prevention of post-ERCP pancreatitis E. Kisli [et al.] // Hepatogastroenterology. — 2007. — Vol. 54, № 73. — P. 250–253.
10. Somatostatin and gabexate for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / D. Rudin [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 22, № 7. — P. 977–983.
11. Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years / S. Bank [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 35, № 1. — P. 50–60.
12. Pancreatic sepsis: prevention and therapy / B. Gloor [et al.] // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology — 2002. — Vol. 16, № 3. — P. 379–390.
13. Деструктивный панкреатит и парапанкреатит / А. Д. Толстой [и др.]. — СПб.: «Гиппократ», 1999. — 216 с.
14. Гольцов, В. П. «Обрывающее» лечение острого деструктивного панкреатита на ранней стадии заболевания: автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.00.27 / В. П. Гольцов. — СПб., 2000. — 20 с.
15. Костюченко, А. Л. Неотложная панкреатология / А. Л. Костюченко, В. И. Филин. — СПб.: Деан, 2000. — 480 с.
16. International Association of Pancreatology guidelines for the surgical management of acute pancreatitis / W. Uhl [et al.] // Pancreatology. — 2002. — Vol. 2. — P. 565–573.
17. Evidence-based clinical practice guidelines for acute pancreatitis proposals / T. Mayumi [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. — 2002. — Vol. 9. — P. 413–422.
18. Wyncoll, D. L. The management of severe acute necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of the literature / D. L. Wyncoll // Intensive Care Med. — 1999. — Vol. 25, № 2. — P. 146–156.
19. Potential role of somatostatin and octreotide in the management of acute pancreatitis / M. W. Buchler [et al.] // Digestion. — 1994. — Vol. 55. — P. 16–19.
20. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis / W. Uhl [et al.] // Gut 1999. — Vol. 45. — P. 97–104.
21. Somatostatin and the immune and haematopoietic system: a review / P. M. Van Hagen [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. — 1994. — Vol. 24. — P. 91–99.
22. Effects of delayed administration of octreotide in acute experimental pancreatitis / O. Kaplan [et al.] // J. Surg. Res. — 1996. — Vol. 62. — P. 109–117.
23. Randomised controlled multicentre study of the prevention of complications by octreotide in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis / H. Friess [et al.] // Br. J. Surg. — 1995. — Vol. 82. — P. 1270–1273.
24. Adverse effect of therapeutic vasoconstrictors in experimental acute pancreatitis / E. Klar [et al.] // Ann. Surg. — 1991. — Vol. 214. — P. 168–174.

25. Is Somatostatin useful in the treatment of acute pancreatitis? A meta-analysis / F. Carbello [et al.] // *Digestion*. — 1991. — Vol. 49. — P. 12–13.
26. McKay, C. A randomized, controlled trial of octreotide in the management of patients with acute pancreatitis / C. McKay, J. Baxter, C. Imrie // *Int. J. Pancreatol.* — 1997. — Vol. 21. — P. 13–19.
27. A single-centre, double-blind trial of trasyolol therapy in primary acute pancreatitis / C. W. Imrie [et al.] // *Br. J. Surg.* — 1978. — Vol. 65. — P. 337–341.
28. Gabexate mesilate in human acute pancreatitis / M. Buchler [et al.] // *Gastroenterology*. — 1993. — Vol. 104. — P. 165–170.
29. Double blind, randomized, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist leixipafant in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis / C. Johnson [et al.] // *Gut*. — 2001. — Vol. 48. — P. 62–69.
30. Forsmark, C. E. Pancreatitis and its complications / C. E. Forsmark. — Totowa, New Jersey: Humana Press Inc., 2005. — 349 p.
31. Панкреонекроз: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения (результаты анкетирования хирургических клиник Российской Федерации) / В. С. Савельев [и др.] // *CONSILIUM-MEDICUM*. — 2000. — Т. 2, № 7. — С. 34–39.
32. Development and use of a new staging system for severe acute pancreatitis based on a nationwide survey in Japan / M. Ogawa [et al.] // *Pancreas*. — 2002. — Vol. 25, № 4. — P. 325–330.
33. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: Severity assessment of acute pancreatitis / M. Hirota [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* — 2006. — Vol. 13. — P. 33–41.
34. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: Medical management of acute pancreatitis / K. Takeda [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* — 2006. — Vol. 13. — P. 42–47.
35. Prospective and randomized study of gabexate mesilate for the treatment of severe acute pancreatitis with organ dysfunction / H. M. Chen [et al.] // *Hepatogastroenterology*. — 2000. — Vol. 47. — P. 1147–1150.
36. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis / W. Uhl [et al.] // *Gut*. — 1999. — Vol. 45. — P. 97–104.
37. Octreotide treatment in patients with severe acute pancreatitis / H. Paran [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2000. — Vol. 45. — P. 2247–2251.
38. Severe acute pancreatitis: treatment with somatostatin / M. Planas [et al.] // *Intensive Care Med.* — 1998. — Vol. 24. — P. 37–39.
39. Prospective placebo-controlled randomized trial of leixipafant in predicted severe acute pancreatitis / C. J. McKay [et al.] // *Br. J. Surg.* — 1997. — Vol. 84. — P. 1239–1243.
40. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care / J. Werner [et al.] // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 426–436.
41. Хирургические инфекции: руководство / Под ред. И. А. Ерюхина, Б. П. Гельфанда, С. А. Шляпкиной. — СПб.: Питер, 2003. — 864 с.

Поступила 05.11.2007

УДК 616.366-002-07

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

А. В. Величко, З. А. Дундаров

Гомельский государственный медицинский университет

Объектом исследования являлись пациенты Гомельской областной клинической больницы. Всего в исследование включено 137 больных с различными формами острого холецистита (ОХ), проходивших здесь лечение за период с 2006 по 2007 год. Мужчин было — 21 (15,3%), женщин — 115 (83,9%). Средний возраст больных —  $51,5 \pm 4,5$  лет. Всем больным в разные сроки от поступления была выполнена холецистэктомия различных видов, проведенная после стандартного набора диагностических процедур. Пациенты разделены на 3 группы: первую составили больные с острым холециститом, оперированные в срочном порядке ( $n = 72$ ); вторую — больные, поступившие для планового оперативного лечения по поводу хронического холецистита, у которых на основании интраоперационных данных и патолого-гистологического заключения были выявлены различные формы острого холецистита ( $n = 35$ ); третья (контрольная группа) — больные с хроническим калькулезным холециститом.

Статистическая обработка данных проводилась методами непараметрической статистики с использованием пакета статистического анализа данных «STATISTICA 6,0».

Ключевые слова: острый холецистит, сонографические критерии, малоинвазивные вмешательства.

## THE FEATURES OF DIAGNOSTICS AND CHOICE OF RATIONAL TACTICS OF TREATMENT PATIENTS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS

A. V. Velichko, Z. A. Dundarov

Gomel State Medical University

As the object of an investigation were the patients of Gomel's Regional Clinical Hospital. There were 137 patients with various forms of acute cholecystitis (AC) who had a course of treatment in Gomel's Regional Clinical Hospital for the period from 2006 up to 2007. There were 21 (15,3%) men, 115 (83,9%) women. An average age of patients was  $51,5 \pm 4,5$  years old. All received patients in various terms were given cholecystitis of various types after standard set of diagnostic procedures. The patients were divided into three groups. In the first group there were sick patients diseased acute cholecystitis and some were operated urgently ( $n = 72$ ), in the second group there were the patients received for systematic operative treatment of chronic cholecystitis and some were revealed various forms of acute cholecystitis ( $n = 35$ ) on the base of the intraoperational data and pathology-histological conclusion, in the third group (a control group) there were the patients with chronic calculated cholecystitis. The statistic worked up figures were made by the methods of not parametric statistic with using a data statistic analysis burst «STATISTICA 6,0».

Key words: acute cholecystitis, sonographic criteria, little-invasive interference.

### **Введение**

Билиарная патология на сегодняшний день занимает одно из лидирующих мест в структуре хирургической патологии органов брюшной полости [4, 5]. Наиболее частым показанием для хирургического лечения является желчно-каменная болезнь, и в частности, самое распространенное ее осложнение — острый холецистит [4, 5, 6].

На сегодняшний день объективно показано, что успехи современной антибактериальной и многоцелевой инфузионной терапии значительно изменяют клиническую картину заболевания, нивелируют острые проявления деструктивного холецистита, в том числе клинико-лабораторные признаки эндогенной интоксикации, создают ложное впечатление о благоприятном прогнозе, что зачастую заканчивается развитием скрытых гнойно-деструктивных форм острого холецистита со скудной симптоматикой [1, 6]. Вышеперечисленные факторы приводят к удлинению предоперационного периода, что осложняет последствия оперативного вмешательства [3, 4]. При этом увеличивается вероятность как интраоперационных (повреждения сосудов и протоков при манипуляции в области инфильтрата), так и послеоперационных осложнений (стриктуры внепеченочных желчных протоков, стеноз большого дуоденального соска, послеоперационный панкреатит, развитие гнойных внутрибрюшинных процессов и гнойные осложнения со стороны послеоперационной раны) [3, 4, 6].

**Целью** нашего исследования является разработка рациональной хирургической тактики лечения больных с острым холециститом путем оценки эффективности диагностических критериев, достоверно отражающих патологический процесс в желчном пузыре.

### **Материалы и методы**

В исследование включено 137 больных с различными формами острого холецистита (ОХ), проходивших лечение в Гомельской областной клинической больнице за период с 2006 по 2007 год. Мужчин было — 21 (15,3%), женщин — 115 (83,9%). Средний возраст больных — 51,5 ± 4,5 лет. Всем больным в разные сроки от поступления была выполнена холецистэктомия различных видов, проведенная после стандартного набора диагностических процедур, включающих биохимический анализ крови по основным лабораторным показателям, УЗИ органов брюшной полости, в отдельных случаях — лапароскопическое исследование.

Больные были разделены на 3 группы: первую составили больные с острым холециститом, оперированные в срочном порядке ( $n = 72$ ); вторую — больные, поступившие для планового

оперативного лечения по поводу хронического холецистита, у которых на основании интраоперационных данных и патолого-гистологического заключения были выявлены различные формы острого холецистита ( $n = 35$ ); третья (контрольная группа) — больные с хроническим калькулезным холециститом.

Группы были однородны не только по социально-демографическим, но и по клиническим характеристикам.

Исследование было ретроспективным и рандомизированным.

В ходе исследования оценивались такие диагностические критерии, как:

#### **А) Клинические данные:**

— местные признаки воспаления (болезненность, напряженность в области правого подреберья, симптомы Мерфи, Ортнера, Кера);

— системные признаки воспаления (повышение температуры тела более 38,0°C, лейкоцитоз более  $12,0 \times 10^9$ /л, изменения лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), рассчитанного по формуле Я. Я. Кальф-Калифа, ускорение СОЭ у мужчин — более 10 мм/ч, у женщин — более 15 мм/ч, тахикардия — более 90 в минуту, тахипноэ — более 20 в минуту);

**Б) Данные ультразвукового исследования,** указывающие на острый холецистит (утолщение стенки ЖП более 4 мм; изменения структуры стенки — «двойной контур», слоистость, деформация; увеличение размеров желчного пузыря, наличие вклиненного камня в шейке ЖП; скопление жидкости в перивезикальном пространстве);

#### **В) Данные, полученные в ходе операции:**

— интраоперационные трудности;

— длительность оперативного вмешательства;

— характер оперативного вмешательства.

Также учитывалась длительность пребывания больных в стационаре.

Статистическая обработка данных проводилась методами непараметрической статистики с использованием пакета статистического анализа данных «STATISTICA 6,0».

### **Клинико-лабораторные характеристики больных острым калькулезным холециститом**

Состояние больных первой группы оценивалось как среднетяжелое, реже — тяжелое, что зависело от длительности догоспитального этапа, выраженности сопутствующей патологии, возраста пациентов. В первой группе пациентов местные симптомы острого холецистита (боль в правом подреберье, напряженность мышц передней брюшной стенки, положительные симптомы Ортнера, Мерфи, Кера) выявлены в 50,7% случаев. Признаки синдрома системной воспа-

лительной реакции (повышение температуры тела, лейкоцитоз, изменения лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ)) в первой группе со-

ставили 28,83%. Клинико-лабораторные показатели синдрома системной воспалительной реакции представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Признаки синдрома системного воспалительного ответа у больных в первой и контрольной группах ( $M \pm m$ )

Признаки ССВО	Первая группа	Контрольная группа	P-уровень
T тела (°C)	38,03±0,4	36,8±0,04	<0,05
ЧСС (уд./мин)	82,1±1,07	80,06±1,2	>0,05
ЧД (мин)	17,8±1,18	16,7±0,2	>0,05
Количество лейкоцитов ( $\times 10^9$ )	12,7±1,45	6,07±0,2	<0,05
СОЭ (мм/ч)	28,02±2,06	12,8±1,6	<0,05

Как видно из таблицы, признаками синдрома системного воспалительного ответа, достоверно отражающими патологический процесс у больных в первой группе, являются температура тела и количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов. Частота сердечных сокращений и частота ды-

ханий не являются прогностическими критериями патологического процесса в желчном пузыре.

Проведен анализ биохимических показателей с целью установления их прогностической значимости у больных первой и контрольной групп (таблица 2).

Таблица 2 — Биохимические показатели сыворотки крови больных первой и контрольной групп ( $M \pm m$ )

Показатель	Первая группа	Контрольная группа	P-уровень
АлТ (моль/л)	74,9±21,8	36,4±8,1	<0,05
АсТ (моль/л)	136,7±63,2	31,6±6,2	<0,05
Общий билирубин (мкмоль/л)	14,43±1,56	13,4±1,9	>0,05
Общий белок (г/л)	70,9±1,39	72,02±0,9	>0,05
Щел. фосфатаза (ед./л)	153,2±37,45	108,5±7,78	>0,05
Мочевина (моль/л)	10,7±2,75	5,9±0,37	<0,05

Таким образом, прогностическими критериями острого воспалительного процесса в желчном пузыре следует считать уровень трансаминаз и мочевины в сторону их увеличения. Показатели общего билирубина, белка сыворотки крови и щелочной фосфатазы не отражают степень воспалительных изменений стенки желчного пузыря и имеют в данном случае прикладное значение.

#### Результаты дополнительных методов исследования больных с острым холециститом

УЗ-признаки острого холецистита (утолщение стенки, изменения структуры стенки —

«двойной контур», слоистость, деформация, увеличение размеров, наличие вклиненного камня в шейке желчного пузыря) были как в первой (67,00%), так и в контрольной (10,3%) группах.

#### Характеристики оперативных вмешательств и послеоперационного койко-дня у больных острым холециститом

В первой группе больных отмечена достоверная разница в длительности оперативного вмешательства по отношению к контрольной группе (таблица 3).

Таблица 3 — Длительность оперативного вмешательства и послеоперационный койко-день в первой и контрольной группах

Критерий	Первая группа	Контрольная группа	P-уровень
Длительность операции (мин)	55,8±1,9	46,33±2,7	< 0,05
Послеоперационный койко-день	9,87±0,25	6,48±0,27	< 0,05

Временные критерии длительности оперативного вмешательства косвенно отражают степень

выраженности патологического процесса в стенке желчного пузыря и паравезикально, создавая тех-

нические трудности во время выполнения оперативного пособия и предпосылки для конверсии ввиду интраоперационных осложнений. Так, конверсии в первой группе больных были выполнены в 14,29% случаев. Интраоперационные сложности (кровотечения из сосудов гепато-дуоденальной связки, повреждение внепеченочных желчных протоков) были отмечены у 27,1% пациентов. Средняя длительность послеоперационного стационарного лечения больных первой группы значительно превосходит послеоперационный койко-день пациентов контрольной группы.

#### **Клинико-лабораторные характеристики больных со «скрытой» формой острого калькулезного холецистита**

Состояние больных второй группы оценивалось как удовлетворительное. При этом местные симптомы острого холецистита (боль в правом подреберье, напряженность мышц передней брюшной стенки, положительные симптомы Ортнера, Мерфи, Кера) либо не были

выявлены, либо оказывались сомнительными. Признаки синдрома системной воспалительной реакции (повышение температуры тела, лейкоцитоз, изменения лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ)) во второй группе составили 25,53%. Клинико-лабораторные показатели синдрома системной воспалительной реакции представлены в таблице 4.

Из таблицы следует, что у больных «скрытой» формой острого холецистита прогностически значимыми критериями синдрома системного воспалительного ответа является скорость оседания эритроцитов. Частота сердечных сокращений и дыхания, а также количество лейкоцитов и температурная реакция реально не отражают степень патологических изменений в стенке желчного пузыря.

Нами были изучены биохимические критерии, косвенно отражающие воспалительные изменения в желчном пузыре и паравезикально (таблица 5).

Таблица 4 — Признаки синдрома системного воспалительного ответа у больных во второй и контрольной группах ( $M \pm m$ )

Признаки ССВО	Вторая группа	Контрольная группа	P-уровень
T тела (°C)	37,6±1,8	36,8±0,04	>0,05
ЧСС (уд./мин)	79,8±1,08	80,06±1,2	>0,05
ЧД (мин)	16,6±0,3	16,7±0,2	>0,05
Количество лейкоцитов( $\times 10^9$ )	6,9±0,2	6,07±0,2	>0,05
СОЭ (мм/ч)	21,57±2,05	12,8±1,6	<0,05

Таблица 5 — Биохимические показатели сыворотки крови больных второй и контрольной групп ( $M \pm m$ )

Показатель	Вторая группа	Контрольная группа	P-уровень
АлТ (моль/л)	69,4±11,3	36,4±8,1	<0,05
АсТ (моль/л)	112,7±43,1	31,6±6,2	<0,05
Общий билирубин (мкмоль/л)	17,3±2,54	13,4±1,9	>0,05
Общий белок (г/л)	66,2±2,56	72,02±0,9	>0,05
Щел. фосфатаза (ед./л)	144,1±44,76	108,5±7,78	>0,05
Мочевина (моль/л)	11,7±1,43	5,9±0,37	<0,05

Таким образом, во второй группе, как и в первой прогностическими критериями, достоверно отражающими острый воспалительный процесс в стенке желчного пузыря, являются уровни трансаминаз и мочевины в сторону их увеличения. Показатели общего билирубина, белка сыворотки крови и щелочной фосфатазы достоверно неотличимы от таковых при сравнении с контрольной группой.

#### **Результаты дополнительных методов исследования у больных со «скрытой» формой острого калькулезного холецистита**

УЗ-признаки острого холецистита (утолщение стенки, изменения структуры стенки —

«двойной контур», слоистость, деформация, увеличение размеров, наличие вклиненного камня в шейке желчного пузыря) присутствовали в 63% случаев у больных со «скрытой» формой острого холецистита.

#### **Характеристики оперативных вмешательств и послеоперационного койко-дня у больных со «скрытой» формой острого холецистита**

Во второй группе больных отмечена достоверная разница в длительности оперативного вмешательства по отношению к контрольной группе (таблица 6).

Таблица 6 — Длительность оперативного вмешательства и послеоперационного койко-дня во второй и контрольной группах

Критерий	Вторая группа	Контрольная группа	P-уровень
Длительность операции (мин)	92,8±5,3	46,33±2,7	< 0,05
Послеоперационный койко-день	11,83±0,9	6,48±0,27	< 0,05

Временные критерии длительности оперативного вмешательства во второй группе значительно превосходят таковые в контрольной группе, что отражает выраженные технические трудности во время оперативного пособия и частоту конверсий, связанную также с интраоперационными осложнениями. Так, конверсии во второй группе больных были выполнены в 33,2% случаев. Интраоперационные сложности (кровотечения из сосудов гепато-дуоденальной связки, повреждение внепеченочных желчных протоков) были отмечены у 57,1% пациентов. При этом послеоперационный койко-день увеличился почти вдвое.

#### Заключение

В результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Острый воспалительный процесс в желчном пузыре не сопровождается системным воспалительным ответом, когда острое воспаление развивается на фоне рубцово-инфильтративных изменений в желчном пузыре, что клинически выражается в «скрытой» форме острого холецистита.

2. Основными критериями, позволяющими четко дифференцировать острый процесс в желчном пузыре от хронического, являются данные сонографии. При выявлении вклиненного камня в шейке желчного пузыря, увеличения его размеров, утолщения стенки, изменения ее структуры — «двойной контур», слоистость, деформация сле-

дует устанавливать показания к срочному оперативному лечению пациентов.

3. Удлинение предоперационного периода у больных с острым холециститом приводит к значительному увеличению длительности оперативного вмешательства, что связано с выраженными техническими трудностями во время операции (наличие плотного инфильтрата в шейке желчного пузыря на фоне его деструкции). При этом оперативное пособие, начатое малоинвазивно, заканчивается конверсией в 33,2% случаев.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Быков, А. В. Активная хирургическая тактика у пожилых больных с острым холециститом / А. В. Быков, А. Ю. Орешкин, С. Ф. Захаров // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2002. — Т. 7, № 1. — С. 92–93.
2. Гальперин, Э. И. Заболевания желчных путей после холецистэктомии / Э. И. Гальперин, Н. В. Волкова. — М.: Медицина, 1988. — 265 с.
3. Гальперин, Э. И. Нестандартные ситуации при операциях на печени и желчных путях / Э. И. Гальперин, Ю. М. Дедерер. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
4. Дедерер, Ю. М. Желчнокаменная болезнь / Ю. М. Дедерер, Н. П. Крылова, Г. Г. Устинов. — М.: Медицина, 1983. — 172 с.
5. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы / Ю. Х. Мараховский // *Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов*. — Мн., 2003. — № 1. — С. 81–88.
6. Лечение острого холецистита у лиц пожилого и старческого возраста / М. З. Загидов [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2002. — Т. 7, № 1. — С. 109–110.

Поступила 21.11.2007

УДК 616.36-004:616.33-002.28]-07-08

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ГАСТРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Е. Г. Малаева<sup>1</sup>, Н. Н. Силивончик<sup>2</sup>, И. И. Мистюкевич<sup>1</sup>, А. Л. Калинин<sup>1</sup>,  
Э. Н. Платошкин<sup>1</sup>, Е. И. Михайлова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Проведен анализ жалоб у больных циррозом печени с портальной гипертензивной гастропатией. Все больные с портальной гипертензивной гастропатией предъявляли жалобы диспептического характера. Больные с портальной гипертензивной гастропатией по сравнению с больными без портальной гипертензивной гастропатии чаще предъявляли жалобы на раннее насыщение и чувство переполнения ближе к средней линии в верхней части живота, из жалоб общего характера — на слабость, повышение температуры тела, инверсию сна, наличие отеков, что может объясняться более тяжелым течением цирроза печени у больных с портальной гипертензивной гастропатией.

**Ключевые слова:** цирроз печени, портальная гипертензивная гастропатия.

## CLINICAL MANIFESTATIONS OF PORTAL HYPERTENSION GASTROPATHY AMONG THE PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

E. G. Malaeva<sup>1</sup>, N. N. Silivonschik<sup>2</sup>, I. I. Mistjukevich<sup>1</sup>, A. L. Kalinin<sup>1</sup>,  
E. N. Platoshkin<sup>1</sup>, E. I. Michailova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Belarussian Medical Academy of Postgraduate Study, Minsk

The complaints analysis of sick by cirrhosis with portal hypertensive gastropathy was made. All the sick with portal hypertensive gastropathy made the complaints of dyspepsia character. The sick with portal hypertensive gastropathy more often made the complaints about early satiation and feeling repletion nearer a middle line in upper part of stomach but the complaints of total character were weakness, body high temperature, inversion of sleep, edema evidence that could be explained for more serious development of cirrhosis of sick with portal hypertensive gastropathy.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertensive gastropathy.

### Введение

Цирроз печени (ЦП) является тяжелым заболеванием, сопровождающимся большим количеством осложнений, требующих проведения специализированной помощи [1, 3, 5]. В последние два десятилетия внимание ученых привлекает одно из осложнений ЦП — портальная гипертензивная гастропатия (ПГГ) [2, 4, 6–11]. В публикациях, касающихся ПГГ, не обсуждаются ее клинические проявления и в качестве единственного рассматривается наличие явных или скрытых кровотечений у больных ЦП [2, 4, 8, 10]. Поэтому интерес представляет изучение жалоб и других клинических данных у больных ЦП с ПГГ с целью возможного выявления специфических признаков.

**Цель:** изучить клинические проявления заболевания у больных циррозом печени с портальной гипертензивной гастропатией.

### Методы

Обследовано 115 больных ЦП, из них 59 — с ПГГ, которым выполнялся комплекс лабораторно-инструментальных исследований согласно «Временным протоколам (стандартам) обследования и лечения больных с патологией органов

пищеварения в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях». Клинические субъективные данные (данные анамнеза, жалобы больных) в целях стандартизации и статистической обработки результатов оценивались по-луколичественно на основании стандартных или общепринятых критериев. Жалобы больных оценивались по 10-бальной визуально-аналоговой шкале, длина которой составляет 10 см, где 1 см равен 1 баллу. Начало шкалы указывает на отсутствие данной жалобы, конечная точка — на интенсивный характер жалобы. Промежуточное значение баллов от 1 до 4 принималось за незначительную выраженность жалобы, 5–7 баллов — за умеренную выраженность жалобы, 8–9 — за выраженный характер жалобы.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета «STATISTICA 6.1». Для сравнительного и корреляционного анализа использованы непараметрические методы.

### Результаты и обсуждение

Возраст больных ЦП с ПГГ на момент включения в исследование находился в пределах от 32 до 69 лет, средний возраст ( $X \pm \sigma$ ) составил  $53,05 \pm 9,29$  лет (таблица 1).

Таблица 1 — Демографическая характеристика больных ЦП с ПГГ

Показатели	n (%)	X	$\sigma$	$s_x$	ДИ 95%	min	max
Возраст, лет	59 (100)	53,05	9,29	1,21	50,63–55,47	32	69
Пол							
мужчины	30 (50,8)	52,13	8,48	1,55	48,97–55,30	32	67
женщины	29 (49,2)	54,00	10,12	1,88	50,15–57,85	33	69

Из 59 больных ЦП с ПГГ мужчин было 30 (50,8%), женщин — 29 (49,2%). Средний возраст мужчин составил  $52,13 \pm 8,48$  лет, женщин —  $54,00 \pm 10,12$ . Статистически значимых различий по возрасту у мужчин и женщин ЦП с ПГГ не выявлено ( $t = 0,769$ ,  $P = 0,445$ ). Проанализированы основные характеристики ЦП у больных без/с ПГГ (таблица 2).

У больных ЦП с ПГГ по сравнению с больными без ПГГ не выявлено достоверных различий по возрасту ( $t = -0,787$ ,  $P = 0,433$ ) и полу ( $\chi^2 = 0,230$ ,  $P = 0,628$ ). Медиана продолжительности ЦП у больных с ПГГ составила 6 месяцев и не отличалась от таковой у больных без ПГГ ( $z = 0,442$ ,  $P = 0,658$ ).

Таблица 2 — Основные характеристики у больных ЦП без/с ПГГ

Параметры	Больные без ПГГ (n = 56)	Больные с ПГГ (n = 59)	t/z/ $\chi^2$	P
Возраст (лет), M $\pm$ $\sigma$	51,6 $\pm$ 10,6	53,1 $\pm$ 9,3	-0,787	0,433
Пол (м/ж)	31/25	30/29	0,230	0,628
Длительность ЦП (мес.), Me	6,00	6,00	0,442	0,658
Класс тяжести цирроза (A/B/C)	14/27/15	10/21/28	-1,978	0,048

Следует отметить наличие достоверных различий в распределении больных ЦП без/с ПГГ по классу тяжести цирроза ( $z = -1,978$ ,  $P = 0,048$ ). Среди больных ЦП с ПГГ цирроз класса А диагностирован у 10 (16,9%), класса В — у 21 (35,6%), класса С — у 28 (47,5%) пациентов. Среди больных ЦП без ПГГ цирроз класса А диагностирован у 14 (25,0%), класса В — у 27 (48,2%), класса С — у 15 (26,8%) пациентов. Таким образом, у больных ЦП с ПГГ по сравнению с больными без ПГГ реже встречается класс тяжести цирроза А и В и чаще — класс С. Выявленные различия являются призна-

ком более тяжелого течения цирроза у больных с ПГГ по сравнению с больными без ПГГ. Вероятно, прогрессирующее увеличение давления в портальной системе приводит не только к нарастанию тяжести цирроза, но имеет прямую взаимосвязь с развитием ПГГ у больных ЦП.

В литературе отсутствуют данные о наличии гастроинтестинальных жалоб у больных ЦП с ПГГ. В таблице 3 приводится сравнительная характеристика частоты жалоб на дискомфорт со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) согласно Римским критериям II у больных без/с ПГГ.

Таблица 3 — Сравнительная характеристика жалоб на дискомфорт со стороны верхних отделов ЖКТ у больных ЦП без/с ПГГ

Жалобы	Частота				$\chi^2$	P
	у больных без ПГГ (n = 56)		у больных с ПГГ (n=59)			
	абс.	%	абс.	%		
Дискомфорт ближе к средней линии в верхней части живота,	56	100,0	59	100,0	—	—
в т.ч. раннее насыщение	36	64,3	48	81,4	4,250	0,039
чувство переполнения	29	51,8	42	71,2	4,580	0,032
вздутие в верхней части живота	24	42,9	29	49,1	0,460	0,498
тошнота	42	75,0	44	74,6	0	0,958
Боль ближе к средней линии в верхней части живота	38	67,9	37	62,7	0,340	0,563
Рвота	13	23,2	14	23,7	0	0,948
Изжога	17	30,4	18	30,5	0	0,986
Аэрофагия	34	60,7	35	59,3	0,020	0,879

Все больные с ПГГ жаловались на чувство дискомфорта в верхней части живота ближе к средней линии и 62,7% — на боль той же локализации. Среди проявлений дискомфорта больные с ПГГ по сравнению с больными без ПГГ чаще предъявляли жалобы на раннее насыщение (81,4% и 64,3% соответственно,  $\chi^2 = 4,250$ ,  $P = 0,039$ ) и чувство переполнения ближе к средней линии в верхней части живота (71,2% и 51,8% соответственно,  $\chi^2 = 4,580$ ,  $P = 0,032$ ).

Было высказано предположение, что различия в жалобах больных без/с ПГГ на дискомфорт со стороны верхних отделов ЖКТ могут быть связаны с наличием гастродуоденальных эрозий и

язв, в связи с чем проведен сравнительный анализ жалоб больных ЦП с ПГГ без/с ЭЯП желудка и двенадцатиперстной кишки (таблица 4).

Как показал анализ полученных данных, больные с ПГГ без ЭЯП по сравнению с больными с ПГГ с ЭЯП чаще предъявляли жалобы на чувство переполнения (94,4% и 34,8% соответственно,  $\chi^2 = 24,350$ ,  $P < 0,001$ ) и вздутие в верхней части живота (61,1% и 30,4% соответственно,  $\chi^2 = 5,280$ ,  $P = 0,021$ ). Различий других симптомов не выявлено.

Больные ЦП предъявляли другие жалобы, характер и частота которых также проанализированы (таблица 5).

Таблица 4 — Сравнительная характеристика жалоб на дискомфорт со стороны верхних отделов ЖКТ у больных с ПГГ без/с ЭЯП

Жалобы	Частота у больных с ПГГ				$\chi^2$	P
	без ЭЯП (n = 36)		с ЭЯП (n = 23)			
	абс.	%	абс.	%		
Дискомфорт ближе к средней линии в верхней части живота, в т.ч. раннее насыщение	36	100,0	23	100,0	—	—
чувство переполнения	30	83,3	18	78,3	0,240	0,626
вздутие в верхней части живота	34	94,4	8	34,8	24,350	<0,001
тошнота	22	61,1	7	30,4	5,280	0,021
	28	77,8	16	69,6	0,500	0,480
Боль ближе к средней линии в верхней части живота	23	63,9	14	60,9	0,050	0,815

Таблица 5 — Сравнительная характеристика других жалоб у больных ЦП без/с ПГГ

Жалобы	Частота				$\chi^2$	P
	у больных без ПГГ (n = 56)		у больных с ПГГ (n = 59)			
	абс.	%	абс.	%		
Жалобы больных со стороны ЖКТ						
Снижение аппетита	47	83,9	54	91,5	2,370	0,123
Боль в правом подреберье	49	87,5	53	89,8	0,160	0,693
Боль в левом подреберье	22	39,3	26	44,1	0,270	0,603
Диарея	17	30,4	19	32,2	0,050	0,831
Общие жалобы больных						
Слабость	45	80,4	59	100,0	12,820	<0,001
Повышение температуры	18	32,1	32	54,2	5,710	0,017
Нарушение сна	30	53,6	46	78,0	7,630	0,006
Желтуха	29	51,8	33	55,9	0,200	0,656
Кожный зуд	18	32,1	21	35,6	0,150	0,696
Отеки	37	66,1	49	83,1	4,390	0,036

Из жалоб общего характера у больных ЦП с ПГГ по сравнению с больными без ПГГ чаще наблюдалась слабость (у 100% и 80,4% соответственно,  $\chi^2 = 12,820$ ,  $P < 0,001$ ), что может быть обусловлено более тяжелым течением ЦП у больных с ПГГ.

Повышение температуры чаще регистрировалось у больных ЦП с ПГГ, чем без ПГГ (у 54,2% и 32,1% соответственно,  $\chi^2 = 5,710$ ,  $P = 0,017$ ), что может иметь ряд объяснений, в том числе может быть связано с более выраженной эндотоксемией у больных ЦП с ПГГ.

Инверсия сна, являющаяся одним из проявлений ПСЭ, чаще имела место у больных ЦП с ПГГ, чем без ПГГ (у 78,0% и 53,6% соответственно,  $\chi^2 = 7,630$ ,  $P = 0,006$ ).

Также больные ЦП с ПГГ по сравнению с больными без ПГГ чаще предъявляли жалобы на наличие отеков (83,1% и 66,1% соответственно,  $\chi^2 = 4,390$ ,  $P = 0,036$ ), что, вероятно, связано с общими механизмами формирования ПГГ и отечного синдрома, в основе которых лежит повышение давления в портальной системе.

Таким образом, выявлены различия по частоте жалоб больных ЦП без/с ПГГ при проведении сравнительного анализа. Для установления взаимосвязи степени ПГГ с выраженностью жалоб больных ЦП приводятся результаты корреляционного анализа (таблица 6).

Результаты нашего исследования показали, что тяжесть ПГГ имела прямую взаимосвязь с выраженностью таких гастроэнтерологических жалоб больных, как раннее насыщение ( $\tau = 0,208$ ,  $z = 3,295$ ,  $P = 0,001$ ), чувство переполнения ( $\tau = 0,194$ ,  $z = 3,070$ ,  $P = 0,002$ ), снижение аппетита ( $\tau = 0,215$ ,  $z = 3,400$ ,  $P = 0,001$ ), что подтверждается данными сравнительного анализа жалоб среди больных ЦП без/с ПГГ. Выявлена прямая взаимосвязь степени ПГГ с жалобами больных на слабость ( $\tau = 0,200$ ,  $z = 3,165$ ,  $P = 0,002$ ), инверсию сна ( $\tau = 0,307$ ,  $z = 4,867$ ,  $P < 0,001$ ), а также повышение температуры тела ( $\tau = 0,209$ ,  $z = 3,315$ ,  $P < 0,001$ ), наличие отеков ( $\tau = 0,193$ ,  $z = 3,064$ ,  $P = 0,002$ ).

Таблица 6 — Корреляция степени ПГГ с выраженностью жалоб больных ЦП

Параметры	Степень ПГГ		
	Кендалл тау	z	P
Жалобы на дискомфорт со стороны верхних отделов ЖКТ			
Боль ближе к средней линии верхней части живота	0,057	0,906	0,365
Раннее насыщение	0,208	3,295	0,001
Чувство переполнения	0,194	3,070	0,002
Вздутие в верхней части живота	0,117	1,856	0,063
Тошнота	0,023	0,357	0,721
Рвота	0,018	0,283	0,777
Изжога	0,066	1,043	0,297
Аэрофагия	0,064	1,015	0,310
Другие гастроэнтерологические жалобы			
Снижение аппетита	0,215	3,400	0,001
Боль в правом подреберье	0,114	1,813	0,070
Боль в левом подреберье	0,052	0,826	0,409
Диарея	-0,047	-0,747	0,455
Общие жалобы больных			
Слабость	0,200	3,165	0,002
Повышение температуры	0,209	3,315	<0,001
Нарушение сна	0,307	4,867	<0,001
Желтуха	-0,043	-0,679	0,497
Кожный зуд	0,065	1,036	0,300
Отеки	0,193	3,064	0,002

### Заключение

Все больные ЦП с ПГГ имели жалобы диспептического характера, среди которых выраженность таких, как раннее насыщение ( $\tau = 0,208$ ,  $z = 3,295$ ,  $P = 0,001$ ), чувство переполнения ближе к средней линии в верхней части живота ( $\tau = 0,194$ ,  $z = 3,070$ ,  $P = 0,002$ ), снижение аппетита ( $\tau = 0,215$ ,  $z = 3,400$ ,  $P = 0,001$ ) имели взаимосвязь со степенью тяжести ПГГ. Больные с ПГГ отличались от больных без ПГГ по ряду жалоб, которые могут иметь специальные объяснения или свидетельствовать о более тяжелом течении цирроза у больных с ПГГ. Вместе с тем в связи с недостаточной яркостью симптомов диагностическая их значимость (чувствительность и специфичность) не оценивались.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гарбузенко, Д. В. Гастропатия, ассоциированная с портальной гипертензией / Д. В. Гарбузенко // Российский медицинский журнал. — 2004. — № 4. — С. 44–45.

2. Burak, K. W. Diagnosis of portal hypertensive gastropathy / K. W. Burak, P. L. Beck // Curr Opin Gastroenterol. — 2003. — Vol. 19, № 5. — P. 477–482.

3. Portal hypertensive gastropathy (PHG) / R. Mesihovic [et al.] // Med Arh. — 2004. — Vol. 58, № 6. — P. 377–379.

4. Portal hypertensive gastropathy / L. Negreanu [et al.] // Rom J Intern Med. — 2005. — Vol. 43, № 1–2. — P. 3–8.

5. Portal hypertensive gastropathy and its interrelated factors / L. Dong [et al.] // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. — 2003. — Vol. 2, № 2. — P. 226–229.

6. Portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis / T. Iwao [et al.] // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102, № 6. — P. 2060–2065.

7. Portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis of the liver / M. Primignani [et al.] // Recent Prog Med. — 2001. — Vol. 92, № 12. — P. 735–740.

8. Smart, H. L. Clinical features, pathophysiology and relevance of portal hypertensive gastropathy / H. L. Smart, D. R. Triger // Endoscopy. — 1992. — Vol. 23, № 4. — P. 224–228.

9. Talley, N. J. Functional gastroduodenal disorders / N. J. Talley, V. Stanghellini // Gut. — 1999. — Vol. 45, № 2. — P. 37–42.

10. Thuluvath, P. J. Portal Hypertensive gastropathy / P. J. Thuluvath, H. Y. Yoo // Am J Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97, № 12. — P. 2973–2978.

11. Toyonaga, A. Portal-hypertensive gastropathy / A. Toyonaga, T. Iwao // J Gastroenterol Hepatol. — 1998. — Vol. 13, № 9. — P. 865–877.

Поступила 24.01.2008

УДК 616.33-606.6-089:615.28

## РЕЦИДИВЫ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ: РОЛЬ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

А. К. Аль-Яхири<sup>1</sup>, И. В. Михайлов<sup>1</sup>, В. М. Бондаренко<sup>2</sup>, В. Н. Беляковский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гомельский областной клинический онкологический диспансер

Изучены непосредственные и отдаленные результаты лечения и структура рецидива у 149 больных ре-зектабельным раком желудка (РЖ) IV стадии (T4N1-3M0-1), находившихся на лечении в Гомельском обла-стном клиническом онкологическом диспансере в период с 1996 по 2005 гг. Основную группу (I) составили

64 пациента, которым после оперативного вмешательства проводился послеоперационный курс лучевой терапии (ЛТ) в суммарной очаговой дозе 50–60 Гр и 4–6 курсов послеоперационной полихимиотерапии. Контрольную группу (II) составили больные, которым было проведено хирургическое лечение. Всем больным выполнены комбинированные операции с лимфодиссекцией в объеме не менее D2. Анализ непосредственных результатов лечения пациентов основной группы показал, что использование послеоперационной химиолучевой терапии не приводит к развитию тяжелых осложнений и обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты лечения больных РЖ IV стадии: пятилетняя выживаемость в основной группе составила 20,7+5,7% по сравнению с контрольной — 9,5+3,4%. Удельный вес больных с местным рецидивом в основной группе составил 3,0%, а в контрольной группе — 29,0%. Случаев появления изолированных местных рецидивов у больных I группы не наблюдалось, тогда как у пациентов II группы они были выявлены в 22,3% случаев, что свидетельствует о высокой степени локального контроля опухолевого процесса у больных, получивших послеоперационное ХЛЛ.

**Ключевые слова:** рак желудка, местнораспространенный, рецидив, адъювантная химиолучевая терапия.

## RECURRENCE OF LOCALLY SPREAD GASTRIC CANCER AFTER RADICAL TREATMENT: THE ADJUVANT CHEMIORADIATION THERAPY ROLE

A. K. Al-Yahairi<sup>1</sup>, I. V. Mikhailov<sup>1</sup>, V. M. Bondarenko<sup>2</sup>, V. N. Beliakovski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Oncological Centre

The immediately and long-term results of treatment and structure of relapse are studied at 149 patients with gastric cancer (GC) of the IV stage (T4N1-3M0-1), being on treatment in the Gomel regional clinical oncologic centre in a period from 1996 to 2005. A basic group (I) 64 patients which after operation was conduct the postoperative course of radial therapy (RT) in a total dose 50–60 Gr and 4–6 courses of postoperative polichemiotherapy. A control group (II) patients which only surgical treatment was conducted to. All patient is execute the combined operations with lymphadenectomy in a volume no less D2. The analysis of immediately results of treatment of patients of I group showed, the use of postoperative chemioradiation therapy does not lead to development of heavy complications and provides the satisfactory long-term results of treatment of patients of GC IV stage: five-year survivability in a I group 20,7+5,7% comparing to II group — 9,5+3,4%. Specific gravity of patients with a local relapse, 3,0% in a basic group, and in a control group 29,0%. Cases of appearance the isolated local relapses at the patients of the I group were not observed, while the patients of the II group were exposed in 22,3% cases, that testifies to the high degree of local control of tumour process at patients, gettings postoperative chemioradiation therapy.

**Key words:** gastric cancer, locally-advanced, relaps, adjuvant chemioradiation therapy.

Рак желудка (РЖ) — одно из наиболее распространенных в мире злокачественных новообразований. Уже при первичном установлении диагноза становится понятным, что примерно 25–30% больным раком желудка произвести радикальное оперативное вмешательство из-за распространенности опухолевого процесса невозможно. Примерно у такого же количества пациентов этот факт устанавливают после вскрытия брюшной полости. Таким образом, у 50–70% больных раком желудка диагностируют опухоль в запущенной стадии при первичном ее обнаружении [6].

По данным S. A. Hundahl et al., основанным на анализе результатов лечения 50169 пациентов в США в период с 1985 по 1996 гг., 10-летняя выживаемость больных составила при IA стадии заболевания 65%, в то время как при других стадиях — от 3 до 42% [1].

Высокий процент рецидивов после выполнения радикальных операций обуславливает необходимость поиска методов адъю-

вантной терапии РЖ. Применение адъювантной химиотерапии хотя и приводит к повышению безрецидивной выживаемости, однако не дает существенного повышения общей выживаемости больных по сравнению с хирургическим лечением [2].

Регионарные и местные рецидивы в ложе удаленной опухоли, области анастомоза или в области регионарных лимфатических узлов выявляются у 45–65% радикально оперированных больных [3]. Наиболее часто местный рецидив сочетается с прогрессированием опухоли в виде гематогенных и перитонеальных метастазов, однако у 11–28% больных он является единственным проявлением рецидивного процесса и причиной смерти [3]. Таким образом, предотвращение развития локорегионарного рецидива является важнейшей задачей при лечении РЖ. Частота выявления таких рецидивов показывает необходимость использования лучевой терапии как одного из методов локального контроля опухоли.

### **Материал и методы**

Нами изучены результаты лечения 149 больных резектабельным РЖ IV стадии T4N1-3M0-1 (согласно 6 изданию TNM-классификации 2002 г.), находившихся на лечении в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 1996 по 2005 гг.

Исследование проводилось в двух группах: основную (I) составили 64 пациента, которым после оперативного вмешательства проводился послеоперационный курс лучевой терапии (ЛТ) в суммарной очаговой дозе 50–60 Гр и 4–6 курсов послеоперационной химиотерапии. Контрольную группу (II) составили 84 больных, которым было проведено оперативное лечение, дополненное в ряде случаев послеоперационной химиотерапией. Средний возраст больных в основной и контрольной группах составил 55,5 и 61 лет, в обеих группах преобладали мужчины — 59% и 67% соответственно ( $p > 0,05$ ). Хроническая сопутствующая патология встречалась у 33 (51,7%) пациентов основной и у 45 (53,6%) больных контрольной группы ( $p = 0,89$ ). Таким образом, исследуемые группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии. Всем больным выполнены комбинированные операции с лимфодиссекцией в объеме не менее D2. Гистологическое подтверждение распространения опухолевого процесса на регионарную лимфатическую зону мы получали во время операции при срочном патогистологическом исследовании лимфатических узлов.

Во всех случаях единым блоком с желудком удалялись оба сальника, а также клетчатка по ходу чревного ствола, левой желудочной, общей печеночной и селезеночной артерии. У всех больных с дистальной локализацией опухоли производили лимфодиссекцию печеночно-двенадцатиперстной связки. При выполнении D3-диссекции производилось также иссечение ретропанкреатических лимфоузлов, а также лимфоузлов по ходу верхней брыжеечной, средней ободочной артерий, парааортальных и паракавальных лимфоузлов верхнего этажа брюшной полости.

Резекцию окружающих желудок органов производили при макроскопической картине вовлечения их в опухолевый процесс. Спленэктомию выполняли также при наличии данных о метастатическом поражении лимфатических узлов ворот селезенки.

Перед проведением химиолучевого лечения (ХЛЛ) оценивали функциональное состояние организма пациента. Противопоказаниями к ХЛЛ считали концентрацию креати-

нина на 25% выше верхней границы нормы, уровень гемоглобина ниже 90 г/л, концентрацию билирубина более 30 мкмоль/л, АсАТ более чем в 5 раз выше нормы.

ЛТ в суммарной очаговой дозе 50–60 Гр проводилась в режиме классического фракционирования, разовой очаговой дозой 2 Гр 5 раз в неделю. Облучение проводилось на линейном ускорителе «Mevatron». После интраоперационного морфологического подтверждения степени распространения РЖ область предстоящего облучения, включающую ложе опухоли и зону вероятного, с учетом данных интраоперационной ревизии, лимфогенного ее распространения, помечали металлическими скрепками. Поле ЛТ у всех больных включало ложе опухоли, зону анастомоза, область, ретропанкреатических и парааортальных (от ножек диафрагмы до нижнего края поджелудочной железы) лимфоузлов. При проксимальной локализации опухоли в поле ЛТ были включены нижние параэзофагеальные лимфоузлы, при дистальной — область гепатодуоденальной связки и лимфоузлы корня брыжейки.

Через 1 месяц после окончания курса лучевой терапии все пациенты получили первый курс химиотерапии. Большинству больных проводились 5-дневные курсы полихимиотерапии (ПХТ) 5-фторурацилом разовой дозой 425 мг/м<sup>2</sup> и лейковорином разовой дозой 20 мг/м<sup>2</sup>. В течение курса ХЛЛ пациенты получали рацион питания с суточным калоражем не менее 1500 Ккал.

При оценке отдаленных результатов лечения к местным рецидивам относили возникновение опухоли в области анастомоза, культы желудка и ложе опухоли; регионарными рецидивами считали все интраабдоминальные, за исключением гематогенного метастатического поражения печени; к отдаленным относили все внебрюшинные метастазы.

### **Результаты и обсуждение**

У всех больных основной и контрольной группы наблюдалось распространение опухолевого процесса на смежные органы и структуры (T4) в сочетании с поражением регионарных лимфатических узлов (N1-3). Однако степень лимфогенного распространения РЖ у больных основной группы была больше, чем в контрольной (таблица 1). У 15 (23,4%) больных I и 15 (17,9%) пациентов II группы наблюдались отдаленные метастазы ( $p > 0,05$ ).

У пациентов основной группы чаще, чем в контрольной (таблица 2) встречались неблагоприятные локализации опухоли: верхняя треть, тотальное и субтотальное и поражение желудка.

Таблица 1 — Степень лимфогенного распространения РЖ у больных основной и контрольной группы

N	Основная группа	Контрольная группа	P
N1	7 (10,9%)	31 (36,9%)	0,0003
N2	42 (65,6%)	45 (53,6%)	0,1400
N3	15 (23,3%)	8 (9,5%)	0,0206
Всего	64 (100%)	84 (100%)	

Таблица 2 — Локализация первичной опухоли у больных исследуемых групп

Локализация	Основная (n = 64)	Контрольная (n = 84)	P
Верхняя треть	17 (26,6%)	13 (15,5%)	0,1782
Средняя треть	2 (3%)	9 (10,7%)	0,1036
Нижняя треть	14 (21,9%)	32 (38%)	0,1218
(Суб)тотальное поражение	28 (43,8%)	25 (29,8%)	0,2293
Культя желудка	3 (4,7%)	5 (6%)	0,7492

В основной группе чаще, чем в контрольной встречались прогностически неблагоприятные эндофитные формы опухолей (таблица 3), преобладал диффузный тип РЖ по Лорену.

В структуре проведенных операций преобладали гастрэктомии и дистальные субтотальные резекции желудка (таблица 4). Трем пациентам основной группы и 5 пациентам контрольной группы выполнена экстирпация культи желудка по поводу рака культи после ранее перенесенных дистальных резекций желудка. Лимфаденэктомия в объеме D2 выполнена 54 (84,4%) пациентам основной и 80 (95,2%) пациентам

контрольной групп. Лимфаденэктомия в объеме D3 выполнена у 10 (15,6%) больных основной группы, в то время как в контрольной группе только в 4 (4,8%) случаях, что объясняется разной степенью лимфогенного распространения РЖ.

Всем больным I и II группы выполнены комбинированные операции. Наиболее часто производились: резекция ободочной кишки и ее брыжейки, спленэктомия, дистальная резекция поджелудочной железы и резекция пищевода. Резекция от 2 до 5 смежных органов и структур больным основной и контрольной групп произведена в 10 и 11 случаях соответственно.

Таблица 3 — Морфологические характеристики опухоли у больных исследуемых групп

Морфологические характеристики опухоли	Основная группа		Контрольная группа		P
	n	%	n	%	
<i>Макроскопическая форма РЖ (по Borrmann)</i>					
I-II (экзофитные)	20	31,3	42	50	0,0220
III (язвенно-инфильтративные)	16	25,0	27	32,1	0,3430
IV (диффузные)	28	43,8	15	17,9	0,0006
<i>Морфологический тип РЖ (по Lauren)</i>					
Интестинальный	12	18,8	45	53,6	0,0000
Диффузный	38	59,4	27	32,1	0,0009
Смешанный	14	21,9	12	16,7	0,2294
<i>Гистологическая форма РЖ</i>					
Умереннодифференцированная	6	9,4	8	9,5	0,9756
Низкодифференцированная	41	64,1	55	65,5	0,8584
Перстневидноклеточная	10	15,6	13	15,5	0,9803
Слизистая аденокарцинома	2	3,1	2	2,4	0,7821
Недифференцированный рак	5	7,8	7	8,3	0,9084

Таблица 4 — Структура оперативных вмешательств

Операция	Основная группа		Контрольная группа		P
	n	%	n	%	
Гастрэктомия	41	64,1	45	52,9	0,2000
ДСРЖ	16	25	33	38,8	0,0673
ПСРЖ	4	6,3	1	1,2	0,0915
Экстирпация культи желудка	3	4,7	5	5,9	0,7360
Всего	64	100	84	100	

Примечания: ДСРЖ — дистальная субтотальная резекция желудка, ПСРЖ — проксимальная субтотальная резекция желудка

Таким образом, основная и контрольная группы больных были сопоставимы по объему оперативных вмешательств.

Полный курс химиолучевой терапии (ЛТ 50–60 Гр и 4–6 курсов ПХТ по приведенной выше схеме) получили 62 (96,9%) пациента основной группы, одному больному лечение прекращено в связи с развитием острого панкреатита и один пациент самостоятельно прервал лечение.

При поступлении в стационар для проведения ЛТ с профилактической целью всем больным назначались пивные дрожжи, витамины группы В и антиоксидантный комплекс. При снижении уровня лейкоцитов ниже  $2 \times 10^9/\text{л}$  курс лучевой терапии прерывали. ЛТ возобновляли после нормализации количества лейкоцитов (расщепленный курс).

Оценка токсичности проведенного химиолучевого лечения осуществлялась по критериям ВОЗ [5]. Частота проявлений гематологической токсичности представлена в таблице 5.

Лейкопения разной степени выраженности развилась у 13 человек, что составило 20,3% от общего числа больных основной группы. В подавляющем большинстве случаев — у 11 пациентов (84,6% от всех лейкопений) она была I–II степени. Для их купирования применялись такие препараты, как лейкоген, метилурацил, нуклеинат натрия, ретаболил, преднизолон и нейпоген.

Развитие анемии II степени наблюдалось у 14,1% пациентов, у которых перед проведением ХЛЛ была анемия легкой степени. Данное осложнение не является, по нашему мнению, противопоказанием к проведению ХЛЛ. Трем больным (4,7%) в ходе проведения ЛТ для коррекции анемии проводилось переливание препаратов крови.

Таким образом, проявления гематологической токсичности носили невыраженный характер, легко купировались обычными методами медикаментозной коррекции.

Таблица 5 — Проявления гематологической токсичности у больных основной группы

Вид токсичности	Степень			
	I	II	III	IV
Лейкопения	7,8%	9,4%	3,1%	не было
Тромбоцитопения	1,6%	не было	не было	не было
Анемия	9,4%	14,1%	не было	не было

Негематологическая токсичность наиболее часто проявлялась в виде желудочно-кишечных расстройств. Тошнота, явления энтерита I–II степени отмечались у 5 (7,8%) больных. Для предупреждения и коррекции этих проявлений за 30 мин до процедуры облучения или введения химиопрепаратов назначалось одно из антиэметических средств (метоклопрамида гидрохлорид, ондал) и лоперамид. У 1 (1,6%) пациента на 3 сутки лечения развился панкреатит, в связи с чем курс ХЛЛ был прерван. У 2 (3,1%) пациентов возник лихорадочный синдром неустановленного генеза, который был купирован назначением противовоспалительных препаратов и антибиотиков. Тяжелых осложнений и летальных исходов у больных на фоне проводимого ХЛЛ не было.

Отдаленные результаты лечения прослежены у всех больных со сроком наблюдения от 2 до 10 лет. Актуриальная наблюдаемая выживаемость больных рассчитывалась методом множительных оценок Каплана-Мейера с использованием программы «Statistica» 6.0. Достоверность различий показателей выживаемости больных оценивалась с использованием F-теста Кокса и теста Гехана-Вилкоксона [4]. Показатели выживаемости больных исследуемых групп представлены в таблице 6. Выживаемость больных в основной группе была достоверно выше, чем в контрольной ( $p = 0,03$ ).

Еще более выраженными были различия показателей безрецидивной выживаемости у больных I и II групп, представленные в таблице 7 ( $p = 0,0009$ ).

Таблица 6 — Выживаемость больных исследуемых групп

Группы больных	Выживаемость, %				
	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Основная (I)	62,96±6,5	41,78±6,8	27,29±6,3	23,09±5,9	20,53±5,8
Контрольная (II)	53,0±5,5	24,6±4,7	14,11±3,9	12,7±3,7	9,5±3,4

Таблица 7 — Безрецидивная выживаемость больных исследуемых групп

Группы больных	Безрецидивная выживаемость, %				
	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Основная (I)	47,09±6,8	34,87±6,6	26,15±6,2	21,79±5,9	19,5±5,6
Контрольная (II)	41,5±5,6	16,8±4,2	10,8±3,6	9,0±3,4	5,4±2,8

Всего при сроках наблюдения от 2 до 10 лет прогрессирование опухолевого процесса было выявлено у 50 (78,1%) пациентов основной и 76 (90,5%)

больных контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Характер возврата болезни у больных основной и контрольной группы существенно различался (рисунки 1, 2).

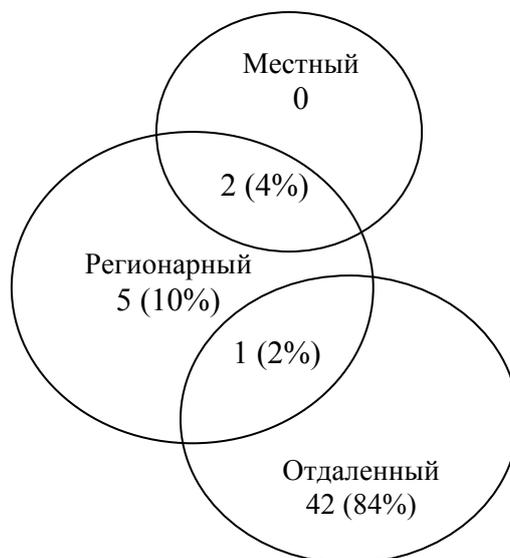


Рисунок 1 — Характер рецидива у больных основной группы

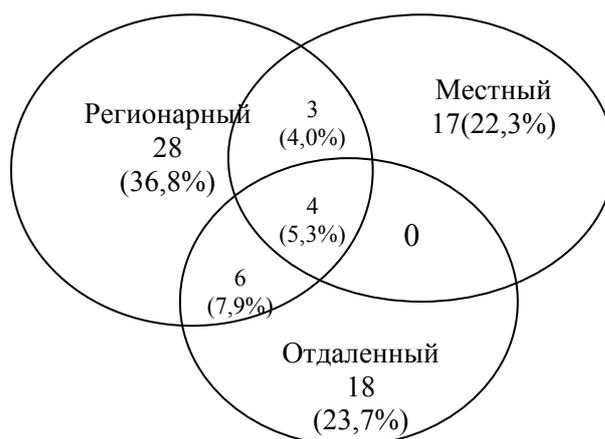


Рисунок 2 — Характер рецидива у больных контрольной группы

У больных основной группы достоверно реже наблюдались местные рецидивы РЖ по сравнению с контрольной — 3,0% и 29,0% случаев соответственно. Наиболее частым видом прогрессирования опухолевого процесса было отдаленное метастазирование. Изолированного появления местных рецидивов у пациентов I группы мы не наблюдали, а во II группе они наблюдались у 22,3% больных, что свидетельствует о более высокой степени локального контроля опухолевого процесса при проведении послеоперационного ХЛЛ. У больных основной группы наблюдалось также снижение частоты регионарного рецидива до 10,0% по сравнению с 36,8% — у пациентов контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

### Выводы

1. При применении послеоперационной химиолучевой терапии проявления гематологической токсичности у больных основной группы носили невыраженный характер. Лейкопения различной степени развилась у 20,3% больных, анемия — у 26,6%, тромбоцитопения — у 1,7% пациентов. Проявлений гематологической токсичности IV степени не наблюдалось. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта I–II степени отмечались у 7,8% больных. Все проявления легко купировались обычными методами медикаментозной коррекции.

2. Показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости больных основной группы были досто-

верно выше, чем контрольной ( $p = 0,03$ ) и составили 63,0% и 53,0%; 27,3% и 14,1%; 20,5% и 9,5% соответственно. Безрецидивная 1-, 3- и 5-летняя выживаемость больных основной группы также превышала соответствующие показатели в контрольной группе ( $p = 0,0009$ ) и составила 47,1% и 41,5%; 26,2% и 10,8%; 19,5% и 5,4% соответственно.

3. Проведение послеоперационного ХЛЛ у больных местнораспространенными формами РЖ обеспечивает высокую степень локального контроля опухолевого процесса: изолированное появление местного рецидива у больных I группы не наблюдалось, тогда как во II группе было выявлено у 22,3% пациентов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Hundahl, S. A.* The National Cancer Data Base report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: fifth edition American Joint Committee on cancer staging, proximal disease, and the «different disease» hypothesis / S. A. Hundahl, J. L. Phillips, H. R. Menck // *Cancer*. — 2000. — Vol. 88. — P. 921–932.
2. *Earle, C. C.* Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials / C. C. Earle, J. A. Maroun // *Eur. J. Cancer*. — 1999. — Vol. 35. — P. 1059–1064.
3. Patterns of failure following curative resection of gastric cancer / J. Landry [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. — 1990. — Vol. 191. — P. 1357–1362.
4. *Боровиков, В. П.* Статистика. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. П. Боровиков. — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.
5. *Переводчикова, Н. И.* Химиотерапия опухолевых заболеваний / Н. И. Переводчикова. — М., 2000. — 391 с.
6. *Щепотин, И. Б.* Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению / И. Б. Щепотин, С. Р. Т. Эванс. — Киев: Книга плюс, 2000. — 227 с.

Поступила 04.01.2008

УДК 616–02–092:[577.125:613.25]

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕННОГО ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

В. А. Дробышевская, В. Я. Латышева

Гомельский государственный медицинский университет

Для объяснения природы алиментарного ожирения в разное время было предложено множество гипотез, одни из которых не утратили своей актуальности, обсуждение же других может представлять интерес лишь в историческом аспекте. В данной работе представлены основные современные взгляды на этиопатогенез алиментарного ожирения и связанного с ним метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** ожирение, избыточная масса тела, артериальная гипертензия, этиология, патогенез, метаболический синдром, лептин, инсулин, симпатическая нервная система.

### ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF DISTURBED LIPIDIC METABOLISM OF PATIENTS WITH NUTRITIVE OBESITY

V. A. Drobyshevskaya, V. A. Latysheva

Gomel State Medical University

In any time a lot of hypothesis were suggested for the explanation of nature nutritive obesity. Some of them don't lose their urgency, the discussions of others can be of interest just in historical aspect. In this work there were represented only modern judgements at etiopathogenesis of nutritive obesity connected with it metabolic syndrome.

**Key word:** obesity, excessive body weight, etiology, pathogenesis, arterial hyperthensy, metabolic syndrome, leptin, insulin, sympathetic nervous system.

#### Введение

Проблема этиологии и патогенеза алиментарного ожирения по-прежнему является одним из актуальных вопросов медицины [1, 29]. Несмотря на большое число работ, патогенез нарушенного липидного обмена до конца не изучен, что затрудняет разработку оптимальных методов профилактики и лечения [2, 4, 11]. Изучение данной патологии не только наметило реальный путь к эффективному предупреждению развития заболевания, но и позволило глубже понять патогенетические проявления осложнений [4, 22].

**Цель работы:** изучение русскоязычных и зарубежных источников, отражающих этиоло-

гические факторы и патогенетические механизмы нарушения липидного обмена.

Проведение анализа публикаций по нарушению липидного обмена при алиментарном ожирении позволило выделить следующие блоки этиологии и патогенеза:

- состояние энергетического дисбаланса;
- роль нутриентов в развитии ожирения;
- эффективность окисления потребляемого жира и характер мышечных волокон;
- влияние симпатической нервной системы на регуляцию обменных процессов;
- нарушение пищевого поведения;

- формирование патологической триады: центральная нервная система (ЦНС) — гипоталамус — жировая ткань;
- нарушение трансмиссии серотонина;
- влияние фермента лептина и биологически активных веществ;
- генетические аспекты нарушенного липидного обмена;
- воздействие соматотропного гормона и инсулина на развитие ожирения;
- ожирение как ферментопатия — недостаточность липопротеинлипазы.

В настоящее время ожирение рассматривают как хроническое, прогрессирующее заболевание обмена веществ, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, имеющее определенный круг осложнений и обладающее высокой вероятностью рецидива после основного курса лечения [20, 23].

Наблюдение за значительным числом пациентов показало, что решающими факторами прибавки массы тела является переизбыток (81% опрошенных), гиподинамия (53%), наследственность (36%), эндокринная патология (20%), избыток жиров в пище (18%) или сочетание нескольких факторов [1].

Вместе с тем при клинической оценке ожирения необходимо учитывать факторы, определяющие развитие ожирения: генетические, демографические (возраст, пол, этническая принадлежность), социально-экономические (образование, профессия, семейное положение), психологические и поведенческие (питание, физическая активность, алкоголь, курение, стрессы) [12, 13].

Рост избыточной массы тела обусловлен современными изменениями образа жизни вследствие стремительного научно-технического прогресса, сопряженного с уменьшением физической активности, преобразованием стереотипов питания — преобладанием высококалорийных и доступных продуктов питания, т. е. с точки зрения современных представлений об ожирении ключевое значение имеют склонность к излишнему потреблению жиров и гиподинамия [2]. Совокупность данных явлений приводит к формированию так называемого энергетического дисбаланса, когда существует преобладание энергии потребления над энергией расхода. Следствием этого является неадекватное взаимодействие генетических (найжены гены, ответственные за накопление и распределение жира в организме) и внешнесредовых (социальных, пищевых, психологических, физической нагрузки) факторов [5]. Существует и такая точка зрения, согласно которой имеется обратная корреляция между избыточной массой тела и суточной калорийностью пищи: чем

больше масса тела, тем меньше потребление энергии [6]. Следовательно, в теории энергетического дисбаланса можно допустить следующие предположения: накопление или расход жировой массы зависит не только от количества потребляемой или расходуемой энергии, но и соотношения углеводов и жиров [30].

Нутриенты пищи являются мощными регуляторами аппетита и пищевого поведения [21]. Установлено, что чувство голода возникает при уменьшении содержания глюкозы в крови и спинномозговой жидкости, а также гликогена в печени [19]. Рецепция этого состояния осуществляется с участием афферентных волокон блуждающего нерва и ядер гипоталамуса [11]. При восстановлении обычного содержания глюкозы в крови возникает чувство насыщения и потребление пищи прекращается: организм довольно жестко контролирует потребление углеводов и их баланс, что обусловлено малой емкостью депо гликогена (120–170 г), в отличие от жира, когда возможности его накопления могут достигать несколько десятков килограммов. Этим обусловлено отсутствие тесной связи между потреблением жира и массой его запасов [14, 22, 29]. Система контроля пищевого поведения по-разному реагирует на нутриенты: одно и то же чувство сытости может быть достигнуто меньшим количеством углеводной пищи и большим количеством жирной [3]. Исходя из этого, можно сделать вывод, что роль углеводов и жиров в развитии ожирения совершенно различна: пища, богатая жирами, жирогенна, тогда как белково-углеводная скорее защищает человека от набора избыточного веса [12]. Избирательное удаление жира не ведет к адекватному увеличению потребления других нутриентов [13]. С позиций теории ведущей роли дисбаланса нутриентов в накоплении избыточного жира можно ввести ряд уточнений в тактику профилактики и терапии ожирения: для снижения массы тела необходимо соблюдать принцип гипокалорийности диеты, с преимущественным ограничением животного жира, которое довольно легко переносится пациентами, не сопровождается чувством голода, изменением настроения и поведения. Маложирная диета рекомендуется пациентам, принадлежащим к определенной группе риска: гиподинамия в сочетании с психо-эмоциональным напряжением, наследственная предрасположенность, бывшие спортсмены, лица, принимающие определенные группы лекарственных препаратов [9].

Помимо этого на развитие и прогрессирование ожирения влияют две группы факторов: количество потребляемого жира и возможности его окисления [14]. Энергетический баланс соблюда-

ется в случае свободного взаимного перехода жиров и углеводов, их окисление должно быть одинаково доступным и на энергетическом уровне выгодным для организма [15]. Синтез жиров из углеводов возможен только при их одновременном и массивном поступлении в организм [16].

Предпосылкой к развитию ожирения является снижение способности тканей к окислению жиров, что связано с нарастанием инсулинорезистентности жировой ткани и с уменьшением сдерживающего ее влияния на процесс липолиза [17, 18]. Как известно, основная масса жира в организме окисляется в мышечных волокнах, которые бывают медленными и быстрыми, окислительными и гликолитическими. Окисление жира происходит в медленных и быстрых окислительных волокнах, тогда как быстрые гликолитические волокна не способны реализовывать этот процесс и при их преобладании способность к окислению липидов снижается [24, 30]. Соображения, изложенные выше, позволяют утверждать следующее: масса тела остается стабильной, если доля энергии, потребляемой в виде жира, эквивалентна доле энергии, получаемой организмом при окислении жиров. Если же количество жира в пище превосходит возможности его окисления, то его избыток аккумулируется в жировой ткани независимо от того, сколько в этот день потреблено энергии [20, 21]. Согласно результатам некоторых эпидемиологических исследований, степень выраженности ожирения более тесно коррелирует с количеством потребляемого жира, чем с суточной калорийностью пищи [22, 23]. Снижение способности окисления жира наблюдается в случаях ограничения двигательного режима, отказе от курения, при некоторой эндокринной патологии и с учетом возрастных критериев — каждая декада жизни после 30 лет сопровождается уменьшением окисления жира на 10 г. Полагают, что с этим связано учащение случаев ожирения в популяции лиц в возрасте 40–60 лет, а также на фоне длительного приема некоторых лекарственных препаратов (бета-блокаторов) [2, 4].

Физические нагрузки, как фактор, увеличивающий окисление жира мышцами, желательны в качестве компонента в комплексной терапии ожирения с определенной интенсивностью, продолжительностью и частотой [7]. Ожирение отстает в соответствии с наращиванием мышечной массы и увеличением активности мышечных ферментов, которые сжигают потребляемые жиры и углеводы, так как для движения требуется больше энергии, чем для любой другой функции организма. К тому же мышцы составляют большую часть тела (более 40%), в связи с чем лица, профессия ко-

торых связана с гиподинамией, в большей степени предрасположены к полноте и тучности. Особенно отчетливо это проявляется в случаях, когда человек, активно занимающийся физическим трудом или спортом, оставляет свою деятельность [8].

Нарушение пищевого поведения занимает не последнее место в развитии ожирения и составляет примерно 30–40% случаев. При этом установлены следующие варианты:

- гиперфагическая стрессовая реакция при психоэмоциональном напряжении, волнении, длительном воздействии стрессового возбудителя — выражается в повышенном аппетите с избирательным предпочтением жирных и сладких продуктов [27, 29];

- компульсивная гиперфагия — эпизодическое, бесконтрольное употребление пищи в большом количестве без видимых стрессовых причин [17];

- ночная гиперфагия — императивное повышение аппетита в ночное время [16];

- углеводная жажда — в случае отсутствия высококалорийных углеводов у пациентов развивается состояние абстиненции, которое купируется после их употребления [25];

- предменструальная гиперфагия [17].

Большое значение в регуляции энергетического обмена имеет соотношение ЦНС — гипоталамус — жировая ткань. Установлено, что гипоталамус — центр энергетического баланса, куда поступают нейрогуморальные сигналы с периферии и где происходит управление расходом энергии через вегетативную нервную систему с широким вовлечением в этот процесс всей эндокринной системы [26, 28]. Доказано, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси сочетается с ожирением у человека и животных [29, 30]. Алиментарное пищевое поведение управляется вентромедиальными и вентролатеральными ядрами гипоталамуса. Полагают, что клетки вентромедиальных ядер непосредственно реагируют на уровень глюкозы крови и при ее достаточном содержании проявляется тормозящее влияние на латеральную область. Это означает, что на уровне вентромедиальных ядер оценивается не только концентрация глюкозы крови, но и ее метаболическая доступность [13, 14]. В состоянии сытости эти ядра активны и осуществляют сдерживающую импульсацию по нервным путям на латеральную область гипоталамуса, вызывая угнетение пищевого поведения. При голоде, а также при введении инъекции инсулина сдерживающая импульсация из вентромедиальных ядер прекращается, латеральные ядра становятся активными, следствием чего является развитие гиперфагии [14].

Что касается гуморальной регуляции пищевого поведения, то важной составляющей патогенеза является сама жировая ткань, которая обладает эндокринной, ауто-и паракринной функциями и влияет на активность метаболических процессов в тканях непосредственно либо опосредованно через нейроэндокринную систему, взаимодействуя с гормонами гипофиза, катехоламинами, инсулином [3, 15, 16, 19]. В условиях продолжающегося положительного энергетического баланса и увеличения массы жировой ткани усиливается ее секреторная функция, что способствует дальнейшему развитию нарушений метаболизма, сопровождающих ожирение [5].

Нарушение трансмиссии серотонина в структурах головного мозга отвечает за регуляцию пищевого поведения. Установлено наиболее отчетливое повышение его уровня после употребления пищи, богатой углеводами или белками. В основе многих депрессий лежит снижение уровня данного вещества, что может сопровождаться усилением пищевого поведения и гиперфагией, ведущей к ожирению [20]. Прием пищи приводит к повышению уровня мозгового серотонина, улучшению настроения и, как следствие, устранению депрессии. Авторы полагают, что существует связь между уровнем мозгового серотонина и предменструальной гиперфагией, стрессовой гиперфагической реакцией, а также передачей у курильщиков при отказе от курения. Это положение подтверждается применением агонистов серотонина, довольно эффективно снимающих данное нарушение [25, 23].

Известен ряд биологических веществ, влияющих на пищевое поведение, в частности, нейропептид-У, холецистокинин, лептин, эндорфины, кортикотропин, рилизинг-фактор, некоторые аминокислотные фрагменты молекулы адренокортикотропного гормона. Их влияние на потребление пищи различно. Так, снижение потребления пищи связано с лептином и холецистокинином, а повышение — с нейропептидом-У и эндогенными опиатами. Два процесса фактически способствуют и противодействуют развитию ожирения: липогенеза, к регуляторам которого относятся инсулин, простагландины, вазопрессин, и липолиза — катехоламины, глюкагон, адренокортикотропный гормон, гонадотропные, тиреотропные, половые гормоны, липотропины [28, 29].

Значительным достижением последних лет является идентификация в 1994 г. гена ожирения — *ob*, который локализован на разных хромосомах, что позволило установить закономерности регуляции количества жировой ткани в организме. Есть данные о существовании доминантного гена ожирения со слабой

экспрессивностью. Полагают, что этот ген тесно сцеплен с онкогеном на 7-й хромосоме [8]. С возможной мутацией гена мембранного белка адипоцитов адипсина связывают недостаточность бета-3-адренорецепторов и снижение влияния симпатoadреналовой системы на процессы липолиза [6, 7]. При обсуждении генетических аспектов ожирения необходимо остановиться на существовании двух его основных типов: гипертрофического и гиперпластического. В основе данного деления лежит генетически детерминированное и приобретенное количество адипоцитов. Закладка и увеличение числа этих клеток происходит в «критическом периоде» жизни ребенка — с 30-й недели беременности и до конца первого года постнатальной жизни [7, 8]. Участие генетических факторов в развитии ожирения считается доказанным и подтверждается близнецовым методом анализа, а также наличием ожирения у представителей определенных рас. У черных женщин, по сравнению с женщинами белой расы, снижена способность к окислению жиров, более выражено участие углеводов в окислительных процессах и определяется более высокий уровень инсулина [9, 30]. Согласно современным представлениям, человека можно признать наследственно склонным к полноте, если один из родителей имеет избыточный вес: вероятность ожирения в этом случае приближается к 70–80% [10].

Одним из вероятных медиаторов, реализующих повышение симпатической активности, считается лептин — гормон белковой природы, синтез которого происходит в жировой ткани и контролируется геном *ab* [11]. Основным его биологическим эффектом считают регуляцию содержания жира в организме. Проникая через гематоэнцефалический барьер, лептин реализуется на уровне специфических пищевых рецепторов гипоталамуса, что ведет к подавлению аппетита и активации термогенеза. У больных с ожирением ядра гипоталамуса не реагируют на поступление лептина — сигнала насыщения из жировой ткани, при этом в них продолжается синтез нейропептида-У, стимулирующего процессы накопления энергии и липогенеза [5, 13]. Нарушение функции данной системы чаще проявляется у лиц с измененными бета-адренорецепторами жировой ткани, качество которых тоже наследуется [19]. Установлено влияние лептина на пищевое поведение животных: при введении его в организм мышам потребление пищи уменьшалось и в силу этого животные теряли вес [15]. Ожирение может развиваться при наличии мутаций, нарушающих синтез лептина или изменяющих синтез рецепторов к нему.

Ведущим фактором, определяющим число жировых клеток в организме, является качество питания и генетически обусловленная секреция соматотропного гормона. Доказан его липолитический эффект, что подтвердилось при введении гормона роста экспериментальным животным [16–19].

Определенные формы ожирения (скорее всего, наследственно обусловленные) рассматривают как ферментопатию. В частности, изменение фермента липопротеинлипазы, синтезирующейся адипоцитами, является ключевым механизмом образования триглицеридов (ТГ) в жировой клетке и способствует накоплению жира. У больных ожирением наблюдается сниженный уровень этого фермента [9, 21, 22].

В многочисленных исследованиях указывается на повышение активности симпатической нервной системы у лиц с ожирением, что связано с избыточным употреблением пищи и компенсаторной гиперинсулинемией с развитием последующей инсулинорезистентности [19, 22, 29, 30]. Вместе с тем хроническая гиперинсулинемия и длительная симпатическая стимуляция, действуя на уровне почек, увеличивают реабсорбцию натрия, дают сосудосуживающий эффект, повышают сердечный выброс и способствуют повышению артериального давления (АД) [22]. Инсулин является атерогенным гормоном, и его повышенное содержание вызывает пролиферацию атероматозной бляшки. Действие инсулина на сосудистую стенку проявляется повышением образования и снижением регрессии липидной бляшки, пролиферацией гладкомышечных клеток, стимуляцией синтеза соединительной ткани, увеличением синтеза холестерина (ХС) и повышением активности рецепторов к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП). В условиях гиперинсулинемии усиливается пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, повышается активность рецепторов к ХС и ЛПНП, увеличивается синтез эндогенного ХС и ТГ, что является одним из основных факторов развития атеросклеротического процесса в стенке сосудов [27]. Это известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. В нарушении метаболизма липидов при абдоминальном ожирении большую роль играют свободные жирные кислоты (СЖК) и ТГ. Располагающиеся в брюшной полости адипоциты секретируют СЖК непосредственно в воротную вену, и печень подвергается их массивному воздействию, что приводит к подавлению поглощения инсулина. Снижается тормозящее действие на высвобождение липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), в результате чего нарушается баланс между липо-

протеидами, поступающими из кишечника и высвобождающимися из печени. Нарушение липидного обмена усиливает состояние инсулинорезистентности, способствуя снижению числа инсулиновых рецепторов [23, 24]. Действие патофизиологических механизмов, которые опосредуют связь между накоплением абдоминального жира и повышением концентрации свободных жирных кислот в портальном кровотоке, приводит к нарушению липидного спектра плазмы, гиперинсулинемии и к повышению АД [25, 26].

Избыток жировой ткани депонируется под кожей, вокруг внутренних органов, в большом и малом сальнике и во внутримышечных пространствах. При ожирении 1–2-й степени наблюдается гиперплазия адипоцитов. Снижение массы тела уменьшает только размеры, но не число адипоцитов. При ожирении 3–4-й степени увеличиваются как размеры, так и количество этих клеток [7, 30]. При этом происходит жировая инфильтрация внутренних органов. В сердце увеличивается количество жировой ткани вне перикарда (в области правого желудочка и верхушки сердца), между волокнами перикарда, в самих миокардиальных клетках (миокардиодистрофия). Увеличивается масса печени за счет жировой инфильтрации (стеатоз), отмечается отложение жира в воротах и капсуле печени, междолевых пространствах, в самом гепатоците, в клетках ретикулоэндотелиальной системы и наблюдается прогрессирующее снижение в ней количества гликогена [12].

### **Выводы**

1. Энергетический дисбаланс является одной из ведущих причин возникновения избыточной массы тела. Дисбаланс нутриентов ведет к накоплению избыточного жира и требует соблюдения принципа малокалорийной диеты.

2. Ожирение прогрессирует в случае, если масса употребленного жира превосходит возможности по его окислению. Физические нагрузки, как фактор, увеличивающий окисление жира мышцами, желательны в качестве компонента в комплексной терапии.

3. Алиментарное пищевое поведение управляется вентромедиальными и вентролатеральными ядрами гипоталамуса через вегетативную нервную систему. Нарушение трансмиссии серотонина в структурах головного мозга вызывает изменение пищевого поведения.

4. Ген ожирения — *ab* регулирует врожденное количество адипоцитов. Лептин является гормоном белковой природы с основным биологическим эффектом регуляции содержания жира в организме. Наследственно обусловленное ожирение можно рассматривать как ферментопатию.

5. СТГ является важным гормоном, принимающим участие в липолизе. Активация СНС усиливается как следствие повышения содержания инсулина при избыточном потреблении пищи в ответ на стрессовую реакцию.

6. Установлена несомненная связь между абдоминальным типом ожирения, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, развитием дислипидемии и АГ. Воздействие на такой независимый фактор риска, как избыточная масса тела позволяет существенно снизить выраженность АГ, гиперлипидемии.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алмазов, В. А. Ожирение / В. А. Алмазов, Я. В. Блажосклонная, Е. В. Шляхто // Тер. архив. — 1999. — № 10. — С. 18–22.
2. Аметов, А. С. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания / А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, А. Л. Целиковская // Тер. архив. — 2001. — № 8. — С. 66–69.
3. Балкаров, И. И. Ожирение и артериальная гипертензия / И. И. Балкаров // Врач. — 2003. — № 9. — С. 22–26.
4. Беюл, Е. А. Ожирение / Е. А. Беюл, В. А. Оленева, В. А. Шатерников. — М.: Медицина, 1986. — 190 с.
5. Бритов, А. Н. Артериальная гипертензия у больных с ожирением: роль лептина / А. Н. Бритов // Кардиология. — 2002. — № 9. — С. 69–71.
6. Бутрова, С. А. Ожирение. Современная тактика ведения больных / С. А. Бутрова // Леч. врач. — 2000. — № 5. — С. 30–33.
7. Бутрова, С. А. Ожирение (этиология, патогенез, классификация). В кн.: Ожирение. Метаболический синдром. СД 2 типа / С. А. Бутрова. — М.: Медицина, 2000. — С. 5–15.
8. Вербовая, Н. И. Ожирение и соматотропный гормон: причинно-следственные отношения / Н. И. Вербовая, С. В. Булгакова // Пробл. эндокринологии. — 2001. — Т. 47, № 3. — С. 44–47.
9. Гинзбург, М. М. Ожирение. Дисбаланс энергии или дисбаланс нутриентов? / М. М. Гинзбург, Г. С. Козупица // Пробл. эндокринологии. — 1997. — № 5. — С. 47–50.
10. Гинзбург, М. М. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома, профилактика и лечение / М. М. Гинзбург, Н. Н. Крюков // Медпрактика. — 2002. — 127 с.
11. Кобалова, Ж. Д. Артериальная гипертензия и ожирение: случайная ассоциация или причинно-следственная связь? / Ж. Д. Кобалова // Клин. фармакол. — 2000. — № 3. — С. 35–39.
12. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией / Р. Г. Оганов [и др.] // Тер. архив. — 1998. — № 12. — С. 19–24.
13. Панков, Ю. А. Лептин — пептидный гормон адипоцитов / Ю. А. Панков // Биоорганич. химия. — 1996. — Т. 22, № 3. — С. 23–28.
14. Перова, Н. В. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции / Н. В. Перова, В. А. Метельская, Р. Г. Оганов // Кардиология. — 2001. — № 3. — С. 44–49.
15. Ройтберг, П. Г. Метаболический синдром / П. Г. Ройтберг. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 222 с.
16. Шутова, В. И. Ожирение, или синдром избыточной массы тела / В. И. Шутова, Л. И. Данилова // Мед. новости. — 2004. — № 7. — С. 41–47.
17. Acheson, K. Glycogen storage capacity and de novo lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man / K. Acheson, Y. Schutz, T. Bessard // Am. J. Clin. Nutr. — 1987. — Vol. 48, № 8 — P. 240–247.
18. Behavioral and neuroendocrine characteristics the night — eating syndrome / G. Birketvedt [et al.] // JAMA. — 1999. — Vol. 18, № 7. — P. 657–663.
19. Bruner, L. The regulatory role of leptin in food intake / L. Bruner, N. Levens // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. — 1998. — Vol. 1, № 6. — P. 565–571.
20. Casanuava, F. Neuroendocrine regulation and actions of leptin / F. Casanuava, C. Dieguez // Front Neuroendocrinol. — 1999. — Vol. 20, № 4. — P. 317–363.
21. Grassi, G. Body weight reduction sympatic nerve traffic and arterial baroreflex in obese normatensive humans / G. Grassi, G. Seravalle, M. Columbo // Circulation. — 1998. — Vol. 97, № 8. — P. 2037–2042.
22. Hall, J. E. Obesity hypertension: role o leptin and sympathetic nervous system / J. E. Hall, D. A. Hilderbrand, D. J. Kuo // Am J Hypertens. — 2001. — Vol 21, № 9. — P. 103–115.
23. Krotkiewski, M. Impact of obesity on metabolism in men and women / P. Bjorntorp // Clin. Invest. — 1983. — Vol. 72, № 8. — P. 1150–1162.
24. Landsberg, L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension / L. Landsberg // Hypertension. — 1992. — Vol. 19, № 9. — P. 161–166.
25. MacDonald, I. A. Energy expenditure in humans: the influence of activity, diet and sympathetic nervous system / I. A. MacDonald // In: Kopelman P. G., Stock M.J., eds. — Clinical obesity. Oxford: Blackwell Science. — 1998. — Vol. 1, № 11. — P. 112–128.
26. Reaven, G. M. Insulin resistance and risk factors for coronary heart disease / G. M. Reaven // Clin. Endocrinol. Metabol. — 1993. — Vol. 7, № 5. — P. 1063–1078.
27. Cerebrospinal fluid leptin levels and to adiposity in humans / M. Schwartz, [et al.] // Nat. Med. — 1996. — Vol. 2, № 5. — P. 589–593.
28. Vander, T. Low-protein diet blocks developmnt of hyperphagia and obesity in rats with hypothalamic knivt cuts / T. Vander, W. Beneke // J. Nutr. — 1996. — Vol. 126, № 6. — P. 1713–1721.
29. Wolf, A. M. Obesity and metabolic syndrome / A. M. Wolf // Am. Clin. Nutr. — 1996. — Vol. 66. — P. 466–469.
30. Wurtman, J. D-fenfluramine suppresses snack intake among carbohydrate but not among non - carbohydrate cravers / J. Wurtman, R. Wurtman, S. Reynolds // In. ter. Eat. Disord. — 2006. — Vol. 6, № 7. — P. 687–699.

Поступила 12.02.2008

УДК 018.15-008. 89 – 071.4

### ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ СПОСОБОВ ДИАГНОСТИКИ ГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА

Ю. А. Лызикова<sup>1</sup>, Е. И. Барановская<sup>1</sup>, Б. Б. Осипов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гомельская центральная городская клиническая больница

Представлены результаты обследования 121 женщины. Для диагностики хламидийной инфекции применялись: реакция иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция. Лабораторные показатели хронической генитальной хламидийной инфекции выявлены в различных сочетаниях у 56 бесплодных женщин. Путем определения антител класса IgG к CHSP 60, хламидийная инфекция была диагностирована у 38 бесплодных пациенток.

**Ключевые слова:** бесплодие, хламидийная инфекция, белок теплового шока.

ASSESSMENT OF VARIOUS LABORATORY METHODS  
OF GENITAL CHLAMYDIOSIS DIAGNOSTICSY. A. Lyzikova<sup>1</sup>, E. I. Baranovskaya<sup>1</sup>, B. B. Osipov<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University<sup>2</sup>Gomel Central Clinical Hospital

Results of examination of 121 women are submitted. To find out of Chlamydia infection were applied next approaches: immunofluorescence reaction, immune enzyme analysis, polymerase chain reaction. Laboratory parameters of chronic Chlamydia infection were revealed in various combinations at 56 infertile women. Chlamydia infection was determined for 38 infertile women by definition of antibodies IgG to CHSP60.

**Key words:** sterility, Chlamydia infection, heat shock protein.

**Введение**

Бесплодие достигает 15% среди всех супружеских пар. Представители Chlamydia оказались наиболее часто выявляемыми возбудителями урогенитальных инфекций, в том числе и восходящих генитальных инфекций у женщин, нередко приводящих к бесплодию [1].

Известны проявления персистенции *C. trachomatis*, что ассоциируется с хроническим или бессимптомным течением инфекции [2]. Персистенция хламидий связывается с подавлением синтеза основного белка наружной мембраны (MOMP) и повышением экспрессии белка теплового шока (CHSP 60).

Аномальные формы хламидий и сами хламидии, подвергшиеся L-подобной трансформации, значительно труднее выявить при лабораторной диагностике, они менее чувствительны к действию антибиотиков, в связи с этим общепринятые методы антибактериальной терапии часто оказываются безуспешными. Белок теплового шока хламидий способствует антигенной перегрузке организма, активизирует реакцию гиперчувствительности замедленного типа, обуславливает инфильтрацию слизистой оболочки маточной трубы лимфоцитами и моноцитами. Иммунный ответ на CHSP60 *C. trachomatis* может вызвать аутоиммунную реакцию на собственный белок HSP60 [3, 4].

В настоящее время для диагностики хламидиоза наиболее часто используется метод полимеразной цепной реакции. По литературным данным, отсутствие хламидий в нижнем отделе гениталий не исключает поражение хламидиозом, так как возбудитель может находиться в верхних отделах [5]. В случае персистирующей хламидийной инфекции возбудитель находится субэпителиально и не попадает в пробу даже при взятии материала из маточных труб. Местом персистенции является не постоянно обновляющийся эпителиальный слой слизистой, а субэпителиальные ткани, куда *Chlamydia trachomatis* проникает в профессиональных фагоцитах, где и продолжает персистировать.

Для диагностики хламидийной инфекции используется сочетание двух методов, предпочтение отдается методам ПЦР и ИФА. Однако в условиях персистенции возбудитель слабо индуцирует выработку нового поколения антител и они не обнаруживаются тест-системами [6, 7].

Способ диагностики с использованием иммунофлюоресценции основан на обнаружении антигена возбудителя, находящегося на поверхности элементарных телец хламидий [8, 9]. При персистенции продукция этих структур блокирована, поэтому метод неэффективен для диагностики персистирующей формы инфекции [10, 11].

Таким образом, в настоящее время отсутствует универсальный диагностический тест, позволяющий достоверно диагностировать хламидийную инфекцию, отсутствуют тесты для диагностики персистирующей формы хламидиоза.

**Цель исследования:** определить диагностическую значимость различных лабораторных методов диагностики генитального хламидиоза.

**Материалы и методы**

Обследована 121 женщина, основную группу составили 90 женщин, поступивших в гинекологическое отделение Гомельской областной клинической больницы для оперативного лечения трубноперитонеального бесплодия. В контрольную группу включена 31 фертильная пациентка, которой проводилась диагностическая лапароскопия или эндоскопическая стерилизация. Показанием к лапароскопии в основной группе явилось первичное бесплодие — в 32 и вторичное — в 58 случаях.

Для диагностики хламидиоза нами использованы следующие методы: иммуноферментный, иммунофлюоресцентный, полимеразная цепная реакция. Методом ИФА мы определяли титр специфических антител классов Ig G и Ig A сыворотки крови к антигену *Chlamydia trachomatis*, Ig G к белку теплового шока CHSP 60 хламидий. При определении антител в крови методом иммуноферментного анализа использовались тест-системы «ХламиБест *Chlamydia trachomatis* – Ig A – стрип» «ХламиБест – Ig M – стрип», «Хлами-

Бест – Ig G – стрип» фирмы «Вектор Бест» (Россия), тест-система иммуноферментная для выявления иммуноглобулинов класса G к белку теплового шока (HSP60) *Chlamydia trachomatis* «ХламиБест» сHSP60-IgG, (Россия).

Наличие ДНК *Chlamydia trachomatis* в половых путях определяли методом ПЦР, наличие антигена возбудителя — РИФ.

Для подтверждения диагноза урогенитального хламидиоза, а также для контроля эффективности проведенного лечения использовался метод полимеразной цепной реакции. Для этого специальными зондами-щеточками производили соскоб из цервикального канала. Во время лапароскопии осуществляли соскоб эпителия из фимбриального отдела маточной трубы, материал помещали в отдельную пробирку. Мазок из труб выполнялся марлевым тампоном. При наличии перитубарных спаек осуществлялась их биопсия, материал также был исследован методом ПЦР. Для выявления ДНК *Chlamydia trachomatis* применяли тест-систему «АмплиСенс *Chlamydia trachomatis*-330p».

Диагностика хламидийной инфекции проводилась в три этапа.

Первый этап: осуществлялся в амбулаторных условиях при постановке на специализированный учет по причине бесплодия (РИФ, ИФА).

Второй этап: диагностика хламидиоза методом ПЦР.

Третий этап: диагностика персистирующей инфекции путем определения антител Ig G к белку теплового шока хламидий.

Полученные результаты обработаны с использованием пакета статистического анализа программы Microsoft Excel из пакета Microsoft Office 2003. Использован метод хи-квадрат. Достоверность различий полученных результатов оценивали коэффициентом Стьюдента. Критическое значение уровня значимости принималось равным 0,05.

#### Результаты и обсуждение

В группе фертильных пациенток отмечена высокая частота ИППП — 22,2%, в контрольной группе — 3,2% ( $\chi^2 = 4,55$ ,  $p = 0,033$ ) (таблица 1).

Таблица 1 — Частота ИППП

ИППП	Основная группа (N = 90)		Контрольная группа (N = 31)	
	абс. число	%	абс. число	%
Сифилис	4	4,4	0	0
Микоплазменная инфекция	11	12,2	0	0
Трихомониаз	3	3,3	1	3,2
Герпетическая инфекция	2	2,2	0	0

Микоплазменная инфекция диагностирована среди бесплодных пациенток в 12,2% случаев. *M. hominis* в культуральном исследовании была выявлена у 1 женщины, 1 — методом ПЦР, *U. urealyticum* — у 7, сочетание двух возбудителей — у 1.

Нами произведена лабораторная диагностика хламидийной инфекции.

Всем женщинам на первом этапе производилась лабораторная диагностика хламидийной инфекции, состоявшая из серологического обследования, РИФ. Иммуноглобулины только класса IgG выявлены у 6 из 90 женщин основной группы и у 2 из 31 женщины контрольной группы (различия в группах статистически не значимы:  $\chi^2 = 0,142$ ,  $p = 0,706$ ).

Диагностические титры IgA и IgG и положительный результат РИФ был у 6 пациенток. Титры IgA и положительный РИФ — у 2. Таким образом, методами ИФА и РИФ хламидиоз был диагностирован у 8 женщин.

На втором этапе женщины были обследованы методом ПЦР. Материалом для исследования являлись: соскоб из цервикального канала у 90

пациенток, мазок из маточной трубы — у 50, перитубарные спайки — у 15. В контрольной группе методом ПЦР исследовали материал эпителия, полученного при соскобе из цервикального канала и маточной трубы (31 и 31 соответственно).

Одновременно диагностические титры глобулинов IgG, IgA и ДНК *Chlamydia trachomatis* были определены у 1 женщины (РИФ отрицательная). У 2 женщин были выявлены IgG и ДНК хламидий при отсутствии IgA. У 1 пациентки была обнаружена только ДНК *C. trachomatis* в цервикальном канале.

Таким образом, хламидиоз был диагностирован у 4 женщин. В материале эпителия, полученного из маточных труб и перитубарных спаек, *C. trachomatis* обнаружена не была, что расходится с литературными данными [12]. В контрольной группе ДНК возбудитель хламидийной инфекции не был выявлен ни в цервикальном канале, ни в маточных трубах.

На третьем этапе женщинам производилось серологическое исследование с целью выявления IgG к CHSP 60.

У 38 (50,6%) пациенток основной группы были определены IgG к CHSP 60, при этом у 28 женщин были отрицательные результаты всех методов диагностики хламидиоза, у 10 пациенток было сочетание титров IgG и IgA к CHSP 60. В контрольной группе антитела к белку теплового шока выявлены не были. Результаты различ-

ных методов диагностики хламидийной инфекции представлены в таблице 2.

Лабораторные показатели хронической генитальной хламидийной инфекции выявлены в различных сочетаниях у 62,2% бесплодных пациенток, в контрольной группе — у 6,5% ( $\chi^2 = 26,55$ ,  $P < 0,001$ ) (таблица 3).

Таблица 2 — Частота выявления хламидийной инфекции методами РИФ, ПЦР, ИФА

Метод		Основная группа (N=90)		Контрольная группа (N = 31)		Статистическая значимость
		количество исследований	количество положительных результатов	количество исследований	количество положительных результатов	
ПЦР		155	4 (2,58%)	62	0	$\chi^2 = 1,687$ $P = 0,194$
РИФ		90	8 (8,9%)	31	0	$\chi^2 = 0,516$ $P = 0,473$
ИФА	IgG	90	25 (27,8%)*	31	2 (6,45%)	$\chi^2 = 4,882$ $P = 0,027$
	IgA	90	11 (12,2%)	31	0	$\chi^2 = 2,82$ $P = 0,093$
	IgG к CHSP 60	75	38 (50,6%)*	18	0	$\chi^2 = 22,33$ $P < 0,001$

Примечание: \* — различия достоверны по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,05$ ).

Таблица 3 — Определение различных сочетаний лабораторных показателей хронического урогенитального хламидиоза

Сочетание лабораторных показателей	Основная группа (N=90)	Контрольная группа (N=31)	Статистическая значимость различий
IgG	6 (6,7%)	2(6,5%)	$\chi^2 = 0,142$ $P = 0,706$
IgG+IgA +РИФ	6 (6,7%)	0	$\chi^2 = 0,99$ $P = 0,32$
IgA +РИФ	2(2,2%)	0	$\chi^2 = 0,001$ $P = 0,984$
IgG+ IgA+ПЦР	1(1,1%)	0	$\chi^2 = 0,315$ $P = 0,575$
IgG+ПЦР	2(2,2%)	0	$\chi^2 = 0,001$ $P = 0,984$
ПЦР	1(1,1%)	0	$\chi^2 = 0,315$ $P = 0,575$
IgG+IgG к CHSP 60	10(11,1%)	0	$\chi^2 = 2,432$ $P = 0,119$
IgG к CHSP 60	28(31,1%)*	0	$\chi^2 = 10,87$ $P < 0,001$

Примечание: \* — различия достоверны по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,05$ ).

Отмечено, что в группе инфертильных пациенток результаты серологических тестов (IgG и IgA) относительно редко подтверждались результатом исследования методом ПЦР. Из литературных источников следует, что такие результаты зависят от локализации возбудителя в верхних отделах и недоступности взятия материала на исследование. Однако ДНК хламидий нами не была определена ни в брюшной полости, ни в маточных трубах, ни в перитубарных спайках. В случае персистирующей хламидийной инфекции возбудитель находится субэпителиально и не попадает в пробу даже при взятии материала из маточных труб. Местом персистенции является не постоянно обновляющийся эпителиальный слой слизистой, а субэпителиальные ткани, куда *Chlamydia trachomatis* проникает в профессиональных фагоцитах, где и продолжает персистировать.

Женщины, у которых хламидийная инфекция не была диагностирована традиционными методами (РИФ, ПЦР, ИФА), считали себя здоровыми, хотя их продолжало беспокоить отсутствие беременности. Методами ИФА и РИФ хламидиоз был диагностирован у 8,9% бесплодных пациенток. Способ диагностики с использованием иммунофлюоресценции нельзя использовать для обнаружения персистирующей формы инфекции. К недостаткам иммуноферментного анализа относится вероятность получения ложноположительных результатов за счет того, что антитела к липополисахаридному антигену *Chlamydia trachomatis* перекрестно реагируют с липополисахаридами других грамотрицательных бактерий. В условиях персистенции возбудитель слабо индуцирует выработку нового поколения антител и их тяжело обнаружить из-за низкой концентрации. Таким обра-

зом, традиционными методами диагностики (РИФ, ПЦР, определение иммуноглобулинов классов IgG, IgA методом ИФА), невозможно определить персистирующую форму хламидийной инфекции.

Путем определения антител к белку теплового шока у 42,2% бесплодных женщин была диагностирована персистирующая хламидийная инфекция, у 73,6% из них отсутствовали какие-либо маркеры хламидиоза ( $\chi^2 = 10,87$   $P < 0,001$ ).

#### Заключение

Таким образом, диагностику хламидийной инфекции целесообразно проводить в несколько этапов, включая общепринятые методы (ПЦР, РИФ, ИФА), позволяющие определить наличие инфекции, и метод, основанный на обнаружении антител класса IgG к CHSP 60, направленный на выявление персистирующей формы заболевания.

#### Выводы

1. Лабораторные показатели хронической генитальной хламидийной инфекции выявлены в различных сочетаниях у 62,2% бесплодных женщин, что свидетельствует о широком ее распространении среди данного контингента пациенток ( $\chi^2 = 26,55$ ,  $P < 0,001$ ).

2. Методами ПЦР, РИФ, ИФА, применяемыми в практическом здравоохранении, хламидиоз был диагностирован в 13% случаях.

3. Антитела класса IgG достоверно чаще определены в группе бесплодных женщин ( $\chi^2 = 4,88$ ,  $P = 0,027$ ), что свидетельствует о перенесенной ранее хламидийной инфекции.

4. Метод, основанный на обнаружении антител класса IgG к CHSP 60, позволил достоверно чаще определить хламидийную инфекцию в основной группе ( $\chi^2 = 22,33$ ,  $P < 0,001$ ), при этом у 28 пациенток методами ПЦР, ИФА, РИФ не было определено никаких маркеров хламидиоза ( $\chi^2 = 10,87$   $P < 0,001$ ).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Диагностика урогенитального хламидиоза при маловыраженной клинической симптоматике / Н. Н. Полещук [и др.] // *Здравоохранение*. — 2003. — № 2. — С. 43–46.
2. Кубанова, А. А. Офлоксацин в лечении неосложненной хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта /

А. А. Кубанова, М. М. Васильев, А. А. Кубанов // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2002. — № 6. — С. 34–36.

3. Распространенность хламидийной и гонококковой инфекции в зависимости от сексуального поведения женщин / А. А. Хрянин [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2004. — № 4. — С. 44–47.

4. Узлова, Т. В. Нарушения иммунологической реактивности у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием / Т. В. Узлова, С. Н. Теплова, Б. И. Медведев // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2004. — № 4. — С. 82–83.

5. Хрянин, А. А. Эффективность комплексного применения доксицилина моногидрата и флогэнзима в лечении больных с хронической урогенитальной хламидийной инфекцией / А. А. Хрянин // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2004. — № 5. — С. 37–41.

6. Chlamydial heat shock protein 60-specific T-cells in inflamed salpingeal tissue / A. Kinnunen [et al.] // *Fertility and Sterility* [Electronic resource]. — 2002. — Vol. 77, № 1. — Mode of access: <http://www.elsevier.com>. — Date of access: 10.08.07.

7. Serological markers of persistent *C. trachomatis* infections in women with tubal factor subfertility / J. E. den Hartog [et al.] // *Human Reproduction* [Electronic resource]. — 2005. — № 20(11). — Mode of access: <http://www.pubmed.gov>. — Date of access: 14.06.07.

8. Use of commercial assay for detecting the 60 kDa Chlamydial shock protein in a range of patients groups / C. M. Gazzard [et al.] // *Sexual Transmitted Disease* [Electronic resource]. — 2006. — № 33(2). — Mode of access: <http://www.pubmed.gov>. — Date of access: 13.06.07.

9. Почему некоторые ПЦР тест-системы дают ложноотрицательный результат? / Л. В. Рубаник [и др.] // *Вирусные инфекции: эпидемиология, клиника, лабораторная диагностика и профилактика: матер. Междунар. науч.-практ. конф.; Минск, 29–30 ноября 2007г.* / ГУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» / гл. ред. Л. П. Титов. — Мн., 2007. — С. 217–220.

10. Молочков, В. А. Лечение половых партнерш мужчин с болезнью Рейтера / В. А. Молочков, М. С. Петрова // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2007. — № 2. — С. 48–49.

11. Костюк, С. А. Изучение взаимосвязи белков теплового шока и персистенции *Chlamydia trachomatis* при воспалительных заболеваниях урогенитального тракта / С. А. Костюк, О. С. Полуян, Д. Ф. Хворик // *Вирусные инфекции: эпидемиология, клиника, лабораторная диагностика и профилактика: матер. Междунар. науч.-практ. конф.; Минск, 29–30 ноября 2007 г.* / ГУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» / гл. ред. Л. П. Титов. — Мн., 2007. — С. 183–186.

12. Клинышкова, Т. В. Трубно-перитонеальное бесплодие на фоне восходящей хламидийной инфекции / Т. В. Клинышкова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2007. — № 2. — Т. 7. — С. 35–49.

Поступила 10.01.2008

УДК 616.94–022–002.3:575

### ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И ИХ ИЗМЕНЕНИЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАСТВОРИМЫХ ПРОДУКТОВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* У БОЛЬНЫХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

И. А. Новикова<sup>1</sup>, Е. С. Головкин<sup>2</sup>, В. П. Булавкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Витебский государственный медицинский университет

Изучены рецепторно-функциональные свойства лейкоцитов периферической крови больных хроническими рецидивирующими гнойно-воспалительными заболеваниями в зависимости от этиологических и клинических факторов и влияние растворимых продуктов *S. aureus* in vitro на функциональную активность лейкоцитов.

Выявлена зависимость показателей клеточного иммунитета от этиологии процесса. Показана способность бесклеточных супернатантов *S. aureus* стимулировать *in vitro* поглотительную активность нейтрофилов, а при заболеваниях стафилококковой этиологии одновременно индуцировать оксидативный взрыв.

**Ключевые слова:** гнойно-воспалительные заболевания, показатели клеточного иммунитета.

## CELLULAR IMMUNITY INDEXES AND THEIR CHANGES BY INFLUENCE OF SOLUBLE STAPHYLOCOCCUS AUREUS PRODUCTS IN PATIENTS WITH PURULENT INFLAMMATORY DISEASES

I. A. Novikova<sup>1</sup>, E. S. Golovko<sup>2</sup>, V. P. Bulavkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Vitebsk State Medical University

Receptor and functional features of peripheral blood leukocytes in recurrent purulent inflammatory patients depending on etiology and clinical factors and influence *in vitro* of soluble *Staphylococcus aureus* products on leukocytes function were examined.

A dependence of cellular immunity indexes on etiology of process was determined. It was showed that staphylococcal culture cell-free supernates stimulate *in vitro* phagocytosis and oxidative burst activity of leukocytes in patients who has disorders caused by *Staphylococcus aureus*.

**Key words:** purulent inflammatory diseases, cellular immunity indexes.

### **Введение**

Несмотря на значительные успехи антибактериальной терапии, проблема гнойной инфекции до сих пор не теряет своей актуальности. В последние годы отмечается даже рост частоты и тяжести гнойно-воспалительных заболеваний, наблюдается тенденция к увеличению хронических форм и рецидивов. Это связано, с одной стороны, с формированием множественной антибиотикорезистентности микроорганизмов, но, возможно в более значительной степени, определяется несостоятельностью иммунологической реактивности макроорганизма.

Наиболее распространенным возбудителем гнойно-воспалительных хирургических заболеваний в современных условиях остается золотистый стафилококк (*S. aureus*) в монокультуре или в ассоциации с другими микроорганизмами [1]. *S. aureus* обладает целым рядом факторов патогенности, обеспечивающих развитие заболевания и воздействующих на резистентность макроорганизма. Компоненты клеточной стенки стафилококка, такие как протеин А и пептидогликан, способны непосредственно нарушать гуморальную и клеточную защиту хозяина. Протеин А посредством связывания с Fc-фрагментом IgG блокирует взаимодействие IgG с его Fc рецептором на фагоцитирующих клетках. Описано подавление фагоцитоза и хемотаксиса преинкубацией нейтрофилов с 2.5 мг/мл пептидогликана из *S. aureus*. С другой стороны, компоненты клеточной стенки стафилококков способны стимулировать фагоцитирующие клетки. Показано, что пептидогликан, тейхое-

вая и липотейхоевая кислоты индуцируют высвобождение провоспалительных цитокинов моноцитами [2].

Экзопродукты *S. aureus*, включая цитолитические токсины, также активно влияют на функциональную активность иммунокомпетентных клеток организма хозяина [2, 3]. Так, энтеротоксины являются суперантигенами и способны активировать различные субпопуляции Т-лимфоцитов, связываясь с HLA II класса на антиген-презентирующих клетках и перекрестно сшивая Т-клеточный рецептор. Лейкоцидин индуцирует высвобождение гистамина, лейкотриена В<sub>4</sub>, интерлейкина 8 и кислородных радикалов человеческими гранулоцитами. Имеются данные, что супернатанты стафилококковых культур в опытах *in vitro* повышают экспрессию рецепторов к С3-компоненту комплемента на нейтрофилах человека, генерируют продукцию ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  [3]. При этом аналогичный эффект не выявлен ни у каких известных внеклеточных продуктов стафилококков по отдельности [4].

Это позволяет предполагать, что в условиях *in vivo* совокупное действие различных продуктов стафилококков, посредством изменения функциональной активности иммунокомпетентных клеток, может вызывать дисфункцию иммунной системы и обеспечивать прогрессирование заболевания.

**Цель** настоящей работы: изучить особенности рецепторно-функциональных свойств лейкоцитов периферической крови больных хроническими рецидивирующими гнойно-воспалительными заболеваниями в зависимости от этиоло-

гических и клинических факторов, а также оценить влияние растворимых продуктов *S. aureus* in vitro на функциональную активность лейкоцитов.

#### **Материал и методы исследования**

Под наблюдением находились 72 больных хроническими рецидивирующими гнойно-воспалительными заболеваниями (20 женщин, 52 мужчин, средний возраст  $46,2 \pm 17,9$ ) в стадии обострения с исключенным сахарным диабетом. Больные проходили стационарное лечение в Республиканском центре «Инфекция в хирургии» в г. Витебске. Хронический остеомиелит диагностирован у 24 больных, 13 больных страдали рецидивирующим фурункулезом, 35 больных — рецидивирующими гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей (абсцессы, свищи, трофические язвы). Иммунологические и микробиологические исследования проводились до назначения терапии. В качестве контроля использованы данные иммунограмм 30 кадровых доноров Витебской областной станции переливания крови.

Материалом для исследования служила гепаринизированная (20 ЕД/мл) венозная кровь. Лейкоциты выделяли путем отстаивания. После отмывания готовили рабочую суспензию на растворе Хенкса (концентрация  $2-2,5 \times 10^6$  клеток/мл). Оценивали экспрессию CD-2 рецепторов на поверхности лимфоцитов в реакции розеткообразования с эритроцитами барана в «активном» и обычном вариантах (Т-активные и Т-общие лимфоциты соответственно) [5]. Косвенную оценку состояния иммунорегуляции производили путем расчета иммунорегуляторного индекса (ИРИ) на основании определения устойчивых (Т-лимфоциты с хелперной активностью) и чувствительных к температуре (Т-лимфоциты с супрессорной активностью) розеткообразующих клеток [5]. Для характеристики функциональной активности нейтрофилов использовали тест восстановления нитратетразолия синего («Chemarol») в спонтанном (НСТсп) и стимулированном (НСТст) вариантах по Baechner, Nathan в нашей модификации [5]. Оценивали также способность нейтрофилов к поглощению микробных тел (реакция фагоцитоза). В качестве объекта фагоцитоза использовали убитый нагреванием преопсонизированный сывороткой здоровых лиц *S. aureus* (стандартный музейный штамм ATCC 25923) в концентрации  $2,5-5 \times 10^6$  микробных клеток в 1 мл забуференного физиологического раствора. Рассчитывали фагоцитарный индекс (ФИ) по количеству нейтрофилов, поглотивших микробную тест-культуру и фагоцитарное число (ФЧ) по среднему числу фагоцитированных нейтрофилом микробных тел.

Эффект растворимых продуктов *S. aureus* на функциональное состояние лейкоцитов оценивали путем инкубации свежeweделенных лейкоцитов крови с супернатантом *S. aureus* (разведение  $10^{-2}$  в растворе Хенкса) в течение 1 часа при  $37^\circ\text{C}$ , после чего лейкоциты трижды отмывали раствором Хенкса и исследовали в реакциях. Контролем служили лейкоциты, инкубированные в среде Хенкса в отсутствие супернатанта. Получение супернатантов *S. aureus* производили следующим образом: суточную культуру *S. aureus* (стандартный штамм ATCC 25923) на простом агаре заливали 2 мл забуференного физиологического раствора. После 24 часовой инкубации при  $37^\circ\text{C}$  надосадочную жидкость собирали, центрифугировали при 6000 об./мин в течение 30 минут, пропускали через стерилизующий фильтр и хранили до использования при  $-20^\circ\text{C}$ .

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ «Statistica 6,0». Полученные результаты проверялись на нормальность распределения. Использовали параметрические (парный t-test) и непараметрические статистические методы (парный критерий Вилкоксона, критерий Манна-Уитни). Различия рассматривались как статистически достоверные при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

У 59 больных, находившихся под наблюдением, нами проведен комплексный анализ показателей клеточного звена иммунитета с целью выявления недостаточности реагирования организма на обострение воспалительного процесса [1, 6]. При этом Т-клеточная недостаточность, проявляющаяся снижением относительного количества Т-общих лимфоцитов, угнетением хелперной активности (уменьшение значения ИРИ), отсутствием реагирования на обострение со стороны Т-активных лимфоцитов, была выявлена у 22 человек (40%). У 32 больных реакция на обострение процесса была достаточно адекватной — наблюдалась стимуляция Т-активных лимфоцитов и некоторое увеличение ИРИ. По фагоцитарному звену у 28 пациентов (47%) отмечалась адекватная реакция в виде стимуляции НСТсп с незначительным снижением или нормальными значениями НСТст. В 26 случаях (44%) выявлялись различные дефекты реагирования. Необходимо отметить, что у 26 человек (49%) изменения носили комплексный характер с вовлечением как Т-клеточного, так и фагоцитарного звеньев иммунитета. В целом, те или иные дисфункции в системе иммунитета имели 54 человека (92%).

Особенности реагирования лейкоцитов больных на гнойно-воспалительный процесс могут быть обусловлены различной длительностью за-

болевания. Поэтому на следующем этапе работы мы проанализировали показатели клеточного звена иммунитета у больных с различной давностью процесса. Из всех обследованных больных (72 человека) были сформированы 3 группы: 1 группа — с длительностью заболевания — до 0,5 года (32 человека), 2 группа — с продолжительностью забо-

левания от 0,5 года до 5 лет (25 человек) и 3 группа — с продолжительностью заболевания более 5 лет (15 человек). Выделенные группы были сопоставимы по нозологическим формам, возрасту и полу. Результаты сравнительного анализа показателей клеточного звена иммунитета в выделенных нами группах приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели клеточного иммунитета у больных с хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями и здоровых лиц ( $M \pm \sigma$ )

Наименование показателя	Контроль (n = 30)	Больные с длительностью заболевания		
		< 0,5 года (n = 32)	0,5–5 лет (n=25)	> 5 лет (n=15)
Т-активные	26,3±5,5%	26,3±8,8%	27,5±11,4%	28,2±12,6%
Т-общие	59,6±8,7%	53,7±9,1%*	50,5±12,7%*	56,7±11,7%
Т-лимф. с хелперной активностью	37,4±6,6%	28,0±7,9%*	27,4±12,0%*	30,3±13,6%
Т-лимф. с супрессорной активностью	22,2±10,3%	25,6±8,5%	23,1±9,7%	26,4±12,2%
ИРИ	1,9±1,2	1,4±1,3	1,6±1,4	1,5±1,1
НСТ-сп	10,5±2,4%	22,0±10,8%*	20,8±7,9%*	20,2±12,3%*
НСТ-ст	62,1±6,8%	54,9±11,1%	52,9±12,4%*	60,1±10,3%
ФИ	72,8±4,4%	65,2±12,8%	69,0±14,6%	67,4±15,3%
ФЧ	10,3±1,3	9,0±2,4	9,9±2,6	10,0±2,3

Примечание: \* — отмечены результаты, достоверно отличающиеся от контроля ( $p < 0,05$ ). Использован критерий Манна-Уитни.

Данные, приведенные в таблице 1, свидетельствуют, что наиболее выраженные изменения в иммунограмме имеются у больных с длительностью заболевания от 0,5 года до 5 лет. Они проявляются снижением относительного количества Т-общих лимфоцитов с одновременным угнетением хелперной активности и явлениями раздражения фагоцитарного звена (повышение НСТсп) на фоне некоторого угнетения показателей НСТ-ст. При длительности заболевания более 5 лет отмечалось только достоверное увеличение показателей НСТсп, что расценивается нами как адекватная реакция на обострение процесса. Полученные результаты указывают, что по мере увеличения длительности заболевания усугубления лабораторных признаков иммунодефицитного состояния не наблюдается.

На следующем этапе работы мы оценили особенности показателей клеточного звена иммунитета у больных в зависимости от этиологии инфекции. Проанализированы результаты обследования 44 пациентов. На основании микробиологических исследований в динамике у 29 больных (1 группа) подтверждена этиологическая роль *S. aureus*, который высевался из отделяемого ран в монокультуре или в ассоциации с *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Proteus mirabilis*. У 15 человек (2 группа) обнаруживалась смешанная флора (*Ps. aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *S. epidermidis*, *Streptococcus spp.*, *E. coli*), но *S. aureus* не определялся. Группы больных были сопостави-

мы по длительности заболевания. Клинический анализ показал, что у больных 2 группы преобладали поражения мягких тканей (трофическая язва, абсцессы, свищи) — 67% (10 чел), хронический остеомиелит наблюдался у 4 человек (27%), в 1 случае выявлялся фурункулез. Распределение больных 1 группы по патологии было приблизительно равномерным: 13 человек — с остеомиелитом, 9 человек — с поражением мягких тканей, 7 человек — с фурункулезом. Результаты иммунологического обследования этих больных представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, именно в группе больных с поражениями стафилококковой этиологии наблюдалось угнетение Т-клеточного звена иммунитета со снижением относительного количества Т-общих лимфоцитов ( $p = 0,001$ ), иммунорегуляторного индекса за счет угнетения хелперной активности Т-клеток ( $p < 0,01$ ). В то же время изменения функциональной активности нейтрофилов оказались более выраженными у больных второй группы. В этой группе наблюдалось снижение функционального резерва фагоцитирующих клеток, что проявлялось стимуляцией НСТсп с одновременным угнетением стимулированного НСТ-теста ( $p = 0,01$ ). У больных 1 группы определялось лишь повышение степени раздражения нейтрофилов по результатам спонтанного НСТ-теста ( $p < 0,01$ ), что можно расценивать как адекватную реакцию на обострение процесса [1, 5].

Таблица 2 — Показатели клеточного звена иммунитета у больных гнойно-воспалительными заболеваниями различной этиологии (M±σ)

Наименование показателя	Контроль (n = 30)	Заболевания по флоре	
		S. aureus (n = 29)	без S. aureus (n = 15)
Т-активные	26,3±5,5%	28,0±9,9%	26,4±11,2%
Т-общие	59,6±8,7%	49,8±11,4% <sup>*(**)</sup>	59,3±9,2%
Т-лимф. с хелперной активностью	37,4±6,6%	25,6±9,8% <sup>*(**)</sup>	33,3±13,1%
Т-лимф. с супрессорной активностью	22,2±10,3%	24,2±9,7%	26,0±10,7%
ИРИ	1,9±1,2	1,3±0,9 <sup>*</sup>	1,8±1,8
НСТ-сп	10,5±2,4%	22,4±12,1% <sup>**</sup>	21,6±8,2% <sup>**</sup>
НСТ-ст	62,1±6,8%	56,3±11,9%	53,1±9,4% <sup>**</sup>
ФИ	72,8±4,4%	68,3±14,2%	64,9±13,9%
ФЧ	10,3±1,3	9,4±2,1	9,5±2,6

Примечание: \* — достоверные отличия между обследованными группами ( $p < 0,05$ ), \*\* — достоверные отличия от контрольных значений. Использован критерий Манна-Уитни.

Учитывая полученные результаты, на следующем этапе работы мы исследовали чувствительность лейкоцитов больных к растворимым продуктам *S. aureus* *in vitro* и ее изменение в зависимости от клинических и этиологических особенностей заболевания. Исследования проведены с лейкоцитами крови 72 больных. Эффективная концентрация супернатанта *S. aureus*, условия и время инкубации с лейкоцитами периферической крови отрабатаны нами заранее на клетках здоровых лиц [7]. Установлено, что преинкубация нейтрофилов крови больных гнойно-воспалительными заболеваниями с супернатантом *S. aureus* (разведение  $10^{-2}$ ) приводит в целом к стимуляции

оксидативного взрыва в спонтанном варианте НСТ-теста в среднем на  $45,0 \pm 2,3\%$  ( $p = 0,01$ ). Одновременно отмечалась стимуляция поглощательной активности нейтрофилов в тесте фагоцитоза, причем увеличивался как ФИ, так и ФЧ ( $p < 0,01$ ). В то же время проведенный нами индивидуальный анализ показал, что эффект супернатантов *S. aureus* на лейкоциты ряда больных отсутствовал, а в некоторых случаях наблюдалось угнетение вышеперечисленных реакций. В связи с этим, мы провели сравнительный анализ эффекта супернатантов *S. aureus* *in vitro* на лейкоциты больных в зависимости от клинических особенностей заболевания (таблица 3).

Таблица 3 — Эффект супернатанта *S. aureus* *in vitro* на лейкоциты больных, различающихся по длительности и нозологическим формам заболевания

Клинические признаки	НСТ-сп., % (M±σ)		ФИ, % (M±σ)		ФЧ, (M±σ)	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Длительность						
< 0,5 года	22,0±10,8	34,1±12,4 <sup>*</sup>	65,2±12,8	76,4±9,9 <sup>*</sup>	9,0±2,4	10,8±2,3 <sup>*</sup>
0,5–5 лет	20,8±7,9	27,1±11,5 <sup>*</sup>	69,0±14,6	77,1±13,4 <sup>*</sup>	9,9±2,6	11,2±2,8 <sup>*</sup>
> 5 лет	20,2±12,3	29,4±13,9 <sup>*</sup>	67,4±15,3	75,1±9,7 <sup>*</sup>	10,0±2,3	10,5±1,7
Диагноз						
Остеомиелит	21,04±10,6	31,05±12,6 <sup>*</sup>	66,5±14,7	74,2±9,6 <sup>*</sup>	9,6±2,4	11,1±1,9 <sup>*</sup>
Фурункулез	25,2±8,8	32,8±12,5	67,0±10,2	82,2±5,3 <sup>*</sup>	9,6±2,1	10,2±1,8 <sup>*</sup>
Пораж. мягких тканей	19,1±12,7	29,4±14,0 <sup>*</sup>	69,1±15,9	76,7±12,7 <sup>*</sup>	9,7±2,5	11,6±2,6 <sup>*</sup>

Примечание: \* — отмечены достоверные ( $p < 0,05$ ) различия между опытом (преинкубация лейкоцитов с супернатантом *S. aureus*) и контролем (инкубация в среде). Использован парный критерий Вилкоксона.

Из результатов, представленных в таблице 3, отчетливо видно, что стимулирующий эффект супернатанта *S. aureus* на нейтрофилы больных *in vitro* проявлялся вне зависимости от клинических особенностей заболевания.

На следующем этапе работы мы изучили влияние растворимых продуктов *S. aureus* на клетки больных с различной этиологией процесса. Исследования проведены на лейкоцитах 53 пациентов. У 37 человек (1 группа) из отде-

ляемого ран высевался стафилококк в монокультуре или в ассоциации с другими микроорганизмами. У 16 больных (2 группа) в посевах обнаруживали ассоциации различных микроорганизмов, кроме *S. aureus*. Обнаружен стимулирующий эффект супернатанта *S. aureus* на лейкоциты больных обеих обследованных групп,

однако достоверная активация оксидативного взрыва ( $p < 0,001$ ) наблюдалась только на клетках больных с процессами стафилококковой этиологии (таблица 4). Изменения других показателей клеточного звена иммунитета под действием супернатанта не обнаружены (данные не приведены).

Таблица 4 — Эффект супернатанта *S. aureus* in vitro на лейкоциты больных с различной этиологией процесса

Группы больных	НСТ-сп., % (M±σ)		ФИ, % (M±σ)		ФЧ (M±σ)	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
1 группа (n = 37)	22,4±12,1	34,1±11,8*	68,3±14,2	74,6±14,5*	9,4±2,1	10,5±1,7*
2 группа (n = 16)	21,6±8,2	29,5±15,9	64,9±13,9	77,7±12,4*	9,5±2,6	11,3±3,3*

Примечание: \* — отмечены достоверные ( $p < 0,05$ ) различия между опытом (преинкубация лейкоцитов с супернатантом *St. aureus*) и контролем (инкубация в среде). Использован парный критерий Вилкоксона.

Проведенные исследования продемонстрировали, что показатели клеточного звена иммунитета при хронических рецидивирующих гнойно-воспалительных заболеваниях различаются в зависимости от этиологии процесса. Исследования in vitro подтвердили способность бесклеточного супернатанта *S. aureus* модулировать in vitro функциональную активность фагоцитирующих клеток, что согласуется с данными, полученными другими авторами [3, 4]. Нами не выявлено полного совпадения результатов при исследованиях in vivo и in vitro, на что, по-видимому, сложно рассчитывать, учитывая многообразие факторов, действующих на иммунную систему человека. В то же время дальнейшее изучение механизмов реагирования организма на инвазию инфекционного агента перспективно для понимания особенностей патогенеза рецидивирующих гнойных инфекций и усовершенствования методов лечения данной категории больных.

### Выводы

1. У больных хроническими рецидивирующими гнойно-воспалительными заболеваниями наблюдается дисфункция Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета различной степени. При процессах подтвержденной стафилококковой этиологии (*S. aureus*) выявлены дефекты Т-клеточного реагирования, тогда как при нестафилококковых поражениях преобладают дефекты фагоцитарного звена.

2. В опытах in vitro бесклеточные супернатанты *S. aureus* повышают функциональную активность нейтрофилов крови больных, причем эффект на лейкоциты больных наблюдает-

ся независимо от длительности и нозологической формы заболевания.

3. Влияние супернатанта *S. aureus* in vitro на лейкоциты больных различается в зависимости от этиологии заболевания. При процессах стафилококковой этиологии супернатант *S. aureus* стимулирует оксидативный взрыв и погложительную активность нейтрофилов. При гнойно-воспалительных заболеваниях нестафилококковой этиологии эффект супернатанта *S. aureus* на лейкоциты проявляется лишь активацией реакции фагоцитоза.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Новикова, И. А. Современные аспекты иммунодиагностики и иммунокоррекции в гнойной хирургии / И. А. Новикова, В. П. Булавкин. — Витебск, 2001. — 140 с.
2. Peschel, A. Staphylococcal resistance to antimicrobial peptides of mammalian and bacterial origin / A. Peschel, L. V. Collins // Peptides. — 2001. — Vol. 22. — P. 1651–1659.
3. Staphylococcal culture supernates stimulate human phagocytes / K. E. Veldkamp [et al.] // Inflammation. — 1997. — № 5 — P. 541–551.
4. Modulation of neutrophil chemokine receptors by Staphylococcus aureus supernate / K. E. Veldkamp [et al.] // Inflammation. — 1997. — № 5. — P. 541–551.
5. Комплексная лабораторная оценка иммунного статуса: учеб.-метод. пособие для практ. занятий с врачами клин. лаб. диагностики / И. А. Новикова [и др.]. — Витебск, 2003. — 39 с.
6. Лебедев, К. А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. — М.: Мед. книга, 2003. — 443 с.
7. Афанасьева, Е. С. Оценка чувствительности CD2 рецепторов лимфоцитов к растворимым продуктам *Staphylococcus aureus* / Е. С. Афанасьева // Сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы теоретической и практической медицины», посвященной 15-летию образования Гомельского государственного медицинского университета / Гомельский государственный медицинский университет. — Гомель, 2005. — Т. 1. — С. 12–15.

УДК 616.34-008.3-07

**КАЛПРОТЕКТИН И СКРЫТАЯ КРОВЬ В КАЛЕ  
В НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДКА****Е. И. Михайлова<sup>1</sup>, С. И. Пиманов<sup>2</sup>, Е. В. Воропаев<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет<sup>2</sup>Витебский государственный медицинский университет

Цель исследования: изучение диагностических возможностей определения фекального калпротектина и различных способов выявления скрытой крови в кале в неинвазивной диагностике органической патологии желудка.

Материал и методы: исследуемая группа состояла из 43 больных раком желудка (средний возраст  $66,0 \pm 9,9$  лет), 36 пациентов с гастродуоденальными язвами (средний возраст  $39,1 \pm 14,9$  лет) и 27 пациентов с желудочной диспепсией ( $28,9 \pm 52,2$  лет).

Диагностика рака желудка проводилась с помощью фиброгастроскопии со взятием биопсии.

В результате исследований было установлено, что фекальный калпротектин в качестве неинвазивного маркера органической патологии желудка обладает достаточно большой специфичностью — 89,5%, а по чувствительности превосходит как гемокульт-тест, так и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале, хотя статистически значимых эти различия достигают только в отношении иммунохимического теста ( $p < 0,05$ ).

Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале в силу своей невысокой чувствительности непригоден для диагностики патологии гастродуоденальной зоны.

Сочетанное определение фекального калпротектина и скрытой крови в кале повышает чувствительность, но снижает специфичность теста в выявлении органической патологии желудка по сравнению с фекальным калпротектином, хотя эта тенденция и не достигает статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Чувствительность сочетанного определения двух маркеров в выявлении рака желудка превосходит чувствительность теста в выявлении гастродуоденальных язв ( $p < 0,05$ ) и достигает 88,5%.

**Ключевые слова:** калпротектин, скрытая кровь в кале, неинвазивная диагностика, органическая патология желудка.

**FAECES-PROTECTING AND HIDDEN BLOOD IN FAECES IN UNINVASIVE  
DIAGNOSTIC OF STOMACH ORGANIC PATHOLOGY****E. I. Michailova<sup>1</sup>, S. I. Pimanov<sup>2</sup>, E. V. Voropaev<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Gomel State Medical University<sup>2</sup>Vitebsk State Medical University

The aim of the investigation is to study determination of diagnostic possibilities of faecal faeces-protecting and various methods for revelation of hidden blood in faeces in an uninvase diagnostic of stomach organic pathology.

The material and methods of the investigation: we have examined 43 patients diseased with a stomach cancer (an average age of patients was  $66,0 \pm 9,9$  years old), 36 patients diseased with the gastro duodenal ulcers (an average age of patients was  $39,1 \pm 14,9$  years old) and 27 patients diseased with a stomach dyspepsia (an average age of patients was  $28,9 \pm 52,2$  years old).

The stomach cancer diagnostic was made with a help of fibrogastroscopy by taking biopsy.

As a result of the investigation it was determined that the faecal faeces-protecting as an uninvase marker of the stomach organic pathology possessed of big specificity which was 89,5% but by a sensitiveness exceeded both the hemocult-test and immune chemical test for hidden blood in faeces though statistically significant these distinctions reach only in respect of an immune chemical test ( $p < 0,05$ ).

The immune chemical test for hidden blood in faeces is not aptitude for the diagnostic pathology of gastro duodenal zone because its low sensitiveness.

A joint determination of the faecal faeces-protecting and hidden blood in faeces raises the sensitiveness but reduces the specificity test in revelation of stomach organic pathology in comparison with the faecal faeces-protecting though this tendency is not reaching the statistically significant ( $p < 0,05$ ). The sensitiveness of the joint determination of two markers in revelation of stomach cancer exceeds the test sensitiveness in revelation of the gastro duodenal ulcers ( $p < 0,05$ ) and mounts to 88,5%.

**Key words:** faeces-protecting, hidden blood in faeces, uninvase diagnostic, stomach organic pathology.

**Введение**

Заболевания желудка, проявляющиеся симптомами диспепсии, являются актуальной проблемой современной медицины. Интерес исследователей к этой проблеме обусловлен большой

распространенностью диспепсии среди населения и наличием во многом противоречивой тактики диагностики и лечения данной патологии. По статистическим данным, каждый четвертый житель развитых стран предьявляет

жалобы на боли или дискомфорт в эпигастральной области, при этом, как показали исследования, меньшая часть случаев диспепсии (33–40%) приходится на долю заболеваний, входящих в группу органической диспепсии, а большая часть (60–67%) — на долю функциональной диспепсии [1, 2]. Существует правило: диспепсия считается органической до тех пор, пока не доказано обратное, т.е. диагноз функциональной диспепсии ставится методом исключения, что определяет огромные расходы, которые несет здравоохранение по обследованию таких пациентов [3]. Применяемые для диагностики методы исследования (эндоскопические и/или рентгенологические) технически сложны и в известной степени инвазивны. Это обуславливает актуальность поиска простых и неинвазивных способов диагностики, которые помогут заподозрить наличие органической патологии желудка и определить показания к дальнейшему углубленному обследованию больных с проведением эндоскопического и рентгенологического исследования.

**Цель** исследования: изучение диагностических возможностей определения фекального калпротектина и различных способов выявления скрытой крови в кале в неинвазивной диагностике органической патологии желудка.

#### **Материал и методы**

Исследуемая группа состояла из 43 больных раком желудка (средний возраст  $66,0 \pm 9,9$  лет), 36 пациентов с гастродуоденальными язвами (средний возраст  $39,1 \pm 14,9$  лет) и 27 пациентов с желудочной диспепсией ( $28,9 \pm 52,2$  лет).

Диагностика рака желудка проводилась с помощью фиброгастроскопии со взятием биопсии. Морфологическая верификация включала гистологическое исследование препаратов, полученных из биоптатов желудка и операционного материала.

Классификация рака желудка производилась согласно рекомендациям ВОЗ (1965 г.) по стадиям согласно трем тестам — TNM: T (tumor) — первичная опухоль, N (nodulus) — региональные лимфатические пути, M (metastasis) — метастазы; по микроскопическому строению опухоли — на аденокарциному (пилилярную, тубулярную, муцинозную и перстневидно-клеточную), железисто-плоскоклеточную, плоскоклеточную и мелкоклеточную карциномы, недифференцируемый, неклассифицируемый рак; по степени дифференцировки — на высокодифференцированные (G-1), умереннодифференцированные (G-2), низкодифференцированные (G-3) аденокарциномы и недифференцированные новообразования (G-X).

Среди больных раком желудка было 23 женщины и 20 мужчин. При гистологическом исследовании у 42 больных была выявлена аденокарцинома желудка различной степени дифференцировки (высокодифференцированная — 5, умереннодифференцированная — 11, низкодифференцированная — 27) и у 1 пациента — неклассифицируемое новообразование. Распространенность опухоли была следующей: категорию T<sub>1</sub> имели 7 больных, T<sub>2</sub> — 10, T<sub>3</sub> — 17 и T<sub>4</sub> — 9 пациентов.

Верификация диагноза при гастродуоденальных язвах проводилась на основе клинической картины с учетом данных, полученных при эндоскопическом исследовании желудка и двенадцатиперстной кишки. При необходимости осуществлялась гастробиопсия с последующим морфологическим изучением биоптатов.

Среди пациентов с гастродуоденальными язвами было 21 мужчина и 15 женщин. Язвы с локализацией в желудке диагностированы у 15 больных, с локализацией в двенадцатиперстной кишке — у 21 пациента.

Всем больным желудочной диспепсией диагноз был выставлен на основании Римских III критериев, а также клинически и эндоскопически определено отсутствие иной органической патологии желудка.

Калпротектин определяли в образцах кала больных, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом с использованием стандартных наборов фирмы «Nova Tec Immundiagnostica GmbH», Германия. Нормальными считались значения фекального калпротектина от 5 до 50 мкг/г.

Наличие гемоглобина в кале определялось с помощью гемокульт-теста, произведенного фирмой «gabOkkult», Германия, и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале наборами фирмы «Biotech Atlantic, Inc.», США. Гемокульт-тест проводили с пробами, взятыми из 3 последовательных дефекаций спустя 3 дня после исключения из употребления пищевых продуктов и лекарственных средств, искажающих результаты исследования. Кал для постановки иммунохимических тестов, не требующих соблюдения специальной диеты и ограничения приема медикаментов, забирали из одной дефекации.

При совместном использовании двух методов диагностики (фекальный калпротектин и проба на скрытую кровь в кале) положительным результатом считали наличие позитивного теста, определяемого обоими или одним из применяемых методов. Отрицательный результат соответствовал наличию негативных тестов, показанными одновременно как фекальным калпротектином, так и тестами на скрытую кровь в кале.

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ «STATISTICA 6,0» фирмы «StatSoft Inc.» (США). Использовались стандартные статистические методы, включающие вычисление медианы (Me) и доверительных интервалов (95% ДИ). Сопоставление двух независимых групп по количественному признаку производили с помощью теста Манна-Уитни. Для анализа различия частот значения бинарного признака в двух независимых выборках использовался двусторонний тест точного критерия Фишера. Для анализа точности диагностического метода использовались общепринятые диагностические характеристики [4]. Сравнение относительных частот в разных группах больных проводили с помощью вероятностного калькулятора. Статистически значимыми считали различия при уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение**

Полученные нами результаты свидетельствуют, что тесты на скрытую кровь в кале оказались положительными у 36 пациентов с органической патологией желудка, 25 больных раком желудка, 11 пациентов с гастродуоденальными язвами и у 5 больных желудочной диспепсией. Это составило 48,0, 58,1, 30,6, 18,5% от общего числа обследуемых пациентов в каждой из групп соответственно.

Вычисление двустороннего варианта точного критерия Фишера показало, что положительная проба на скрытую кровь в кале достоверно чаще встречается у пациентов с органической патологией желудка (рак желудка и гастродуоденальные язвы) по сравнению с группой больных желудочной диспепсией ( $p < 0,05$ ). При сравнении группы пациентов с раком желудка с группой больных гастродуоденальными язвами и желудочной диспепсией также обнаружены достоверные различия ( $p < 0,05$ ).

Гемоккульт-тест был положительным у 18 из 33 пациентов с органической патологией желудка, 13 из 21 больных раком желудка, 5 из 12 пациентов с гастродуоденальными язвами и у 1 из 9 больных желудочной диспепсией.

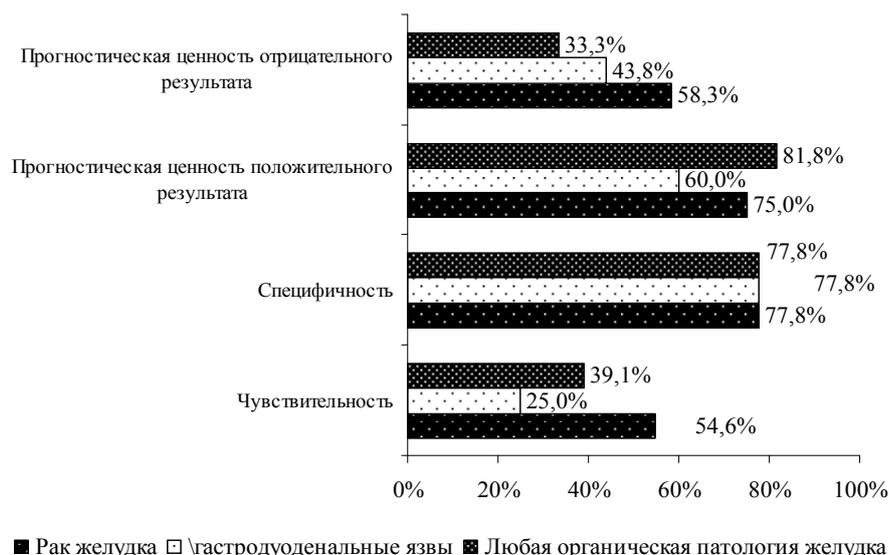
Иммунохимический тест показал скрытую кровь в кале у 18 из 46 пациентов с органической патологией желудка, 12 из 22 больных раком желудка, у 6 из 24 пациентов с гастродуоденальными язвами и у 4 из 18 больных желудочной диспепсией.

При сравнении группы пациентов с органической патологией желудка с группой больных желудочной диспепсией гемоккульт-тест в отличие от иммунохимического теста показал достоверные различия в частоте обнаружения положительных проб на скрытую кровь в кале ( $p < 0,05$ ). Однако достоверные различия в частоте обнаружения положительных проб на скрытую кровь в кале с помощью гемоккульт-теста выявлены и при сравнении группы больных раком желудка с группой пациентов с желудочной диспепсией ( $p < 0,05$ ). В то же время гемоккульт-тест не показал достоверных различий в частоте обнаружения положительных проб на скрытую кровь в кале между группами «гастродуоденальные язвы» и «рак желудка» ( $p > 0,05$ ). Положительный иммунохимический тест на скрытую кровь в кале достоверно чаще встречался у пациентов с раком желудка по сравнению с больными как гастродуоденальными язвами ( $p < 0,05$ ), так и с желудочной диспепсией ( $p < 0,05$ ).

Диагностическая характеристика различных способов выявления скрытой крови в кале в неинвазивной диагностике различной патологии желудка представлены на рисунках 1 и 2.



Рисунок 1 — Диагностическая характеристика гемоккульт-теста при различной патологии желудка



**Рисунок 2** — Диагностическая характеристика иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в выявлении различной патологии желудка

Биохимической основой гемоккульт-теста является индикация активности пероксидазы, что приводит к появлению возможности обнаружения гемоглобина, миоглобина, гема, а также и негемовых пероксидаз в слайдах-отпечатках кала больного. Пациентам рекомендуется в течение трех дней перед проведением теста соблюдать специальную диету с ограничением продуктов, содержащих пероксидазу (мясо, сырые овощи, например, редис, турнепс, брокколи), а также избегать приема некоторых лекарственных средств (препараты железа, аскорбиновая кислота и др.). Биохимической основой иммунохимического теста является иммунореакция с человеческим гемоглобином: гемагглютинация и поздние агглютининовые тесты, поэтому тест не реагирует с нечеловеческим гемоглобином и пероксидазой, содержащейся в овощах и фруктах, что исключает зависимость пациента от соблюдения предварительной диеты и повышает специфичность метода в выявлении скрытого желудочно-кишечного кровотечения [5]. Это согласуется с результатами нашего исследования, согласно которым гемоккульт-тест по специфичности превосходит иммунохимический тест в выявлении как любой органической патологии желудка, так и гастродуоденальных язв и рака желудка в отдельности, хотя эти различия в нашем исследовании не достигают статистически значимых ( $p > 0,05$ ).

Поскольку глобин подвергается воздействию энзимов в желудке и тонкой кишке, иммунохимические тесты реже обнаруживают кровь из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Так, в исследовании Roskey с соавт. 10 добровольцев на протяжении нескольких дней выпивали по 20 мл собственной крови. При их

обследовании выяснилось, что гемоккульт-тест в отличие от иммунохимического теста оказался положительным у всех 100% исследуемых пациентов. Roskey с соавт. также доказал, что у пациентов с положительным гемоккульт-тестом чаще встречается патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта [6]. Эти данные согласуются с результатами и нашего исследования. Гемоккульт-тест, по нашим данным, превосходит иммунохимический тест на скрытую кровь в кале по чувствительности в выявлении как любой органической патологии желудка, так и гастродуоденальных язв и рака желудка в отдельности, хотя имеющаяся тенденция и не достигает различий, соответствующих статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Мы считаем, что различия в частоте выявления скрытой крови в кале у здоровых и пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями можно объяснить скоростью транзита и энзимными возможностями желудочно-кишечного тракта.

Чувствительность гемоккульт-теста несколько выше в выявлении рака желудка (61,9%), чем гастродуоденальных язв (41,7%), однако статистически значимых различий в нашем исследовании не достигли ( $p > 0,05$ ).

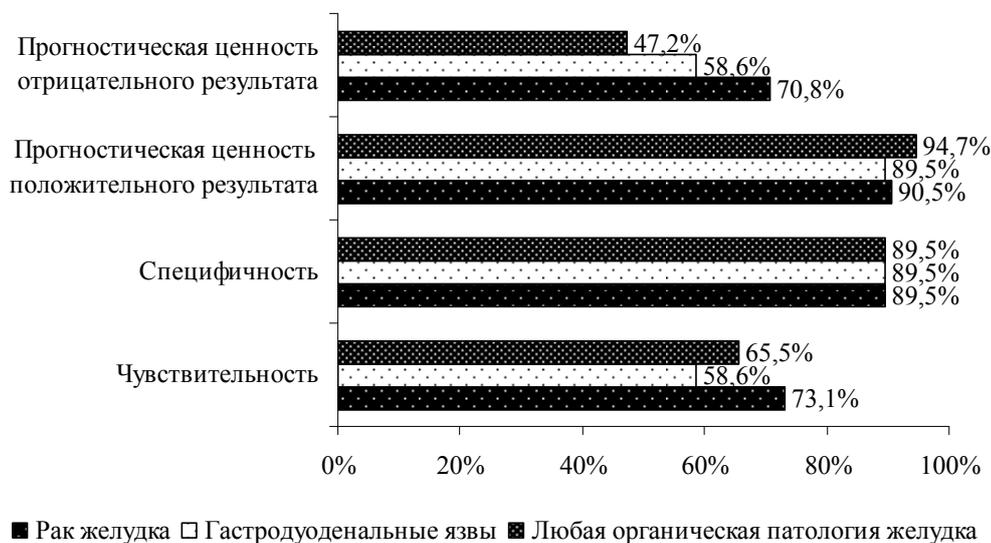
Определение фекального калпротектина было проведено нами у 55 пациентов с органической патологией желудка, 26 больных раком желудка, 29 пациентов с гастродуоденальными язвами и у 19 больных функциональной диспепсией. Медиана значений фекального калпротектина для любой органической патологии желудка в нашем исследовании составила 104,1 мкг/г (95% ДИ: 86,5–197,2), для рака желудка — 102,5 мкг/г (95% ДИ: 72,6–166,1), для гастро-

дуоденальных язв — 112,0 мкг/г (95% ДИ: 62,8–261,3), для желудочной диспепсии — 16,76 мкг/г (95% ДИ: 13,2–30,4). Различия по уровню содержания калпротектина в кале у больных любой органической патологией желудка, раком желудка и гастродуоденальными язвами по сравнению с группой пациентов с желудочной диспепсией достигли статистической значимости ( $p < 0,05$ ), и наоборот, не достигли таковых при сравнении этих групп между собой ( $p > 0,05$ ).

Тест оказался положительным у 36 пациентов с органической патологией желудка, 19 больных раком желудка, 17 пациентов с гастродуоденальными язвами, отрицательным — у 17 больных желудочной диспепсией, лож-

ноотрицательным — у 19 пациентов с органической патологией желудка, 7 больных раком желудка, 12 пациентов с гастродуоденальными язвами, ложноположительным — у 2 больных функциональной диспепсией. Следовательно, при наличии такой важнейшей органической патологии желудка и двенадцатиперстной кишки, как рак желудка и гастродуоденальные язвы оценка уровня фекального калпротектина позволяет выявить их в большинстве случаев.

Диагностические характеристики фекального калпротектина в качестве неинвазивного маркера органической патологии желудка представлены на рисунке 3.



**Рисунок 3 — Диагностическая характеристика фекального калпротектина в неинвазивной диагностике органической патологии желудка**

Фекальный калпротектин в выявлении как любой органической патологии желудка, так и гастродуоденальных язв и рака желудка в отдельности по чувствительности и специфичности превосходит и гемокульт-тест, и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале, хотя статистически значимых эти различия достигают только в отношении чувствительности иммунохимического теста в диагностике любой органической патологии желудка ( $p < 0,05$ ). Чувствительность теста выше в выявлении рака желудка, чем гастродуоденальных язв, однако тенденция не достигает статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

При сочетанном определении фекального калпротектина и скрытой крови в кале мы получили 41 положительную пробу у пациентов с любой органической патологией желудка, 23 — у больных раком желудка и 18 — у пациентов с гастродуоденальными язвами, 3 ложноположительные пробы у больных желудочной диспепсией, 14 ложноотрицательных проб у пациентов

с любой органической патологией желудка, 3 — у больных раком желудка, 11 — у пациентов с гастродуоденальными язвами и 16 отрицательных проб у больных желудочной диспепсией.

Диагностическая характеристика теста в качестве неинвазивного маркера органической патологии желудка представлена на рисунке 4.

Сочетанное определение фекального калпротектина и скрытой крови в кале повышает чувствительность, но снижает специфичность теста в выявлении любой органической патологии, гастродуоденальных язв и рака желудка по сравнению с фекальным калпротектином, хотя эта тенденция и не достигает статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Чувствительность сочетанного определения двух маркеров в выявлении патологии желудка выше нежели чувствительность гваяковой пробы и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале, однако статистически значимых различия достигают для иммунохимического теста только по отношению к гастродуоденальным язвам и

любой органической патологии желудка, для обоих тестов — лишь по отношению к раку желудка ( $p < 0,05$ ). Чувствительность сочетанного опреде-

ления калпротектина и скрытой крови в кале выше в выявлении рака желудка, чем гастродуоденальных язв ( $p < 0,05$ ).

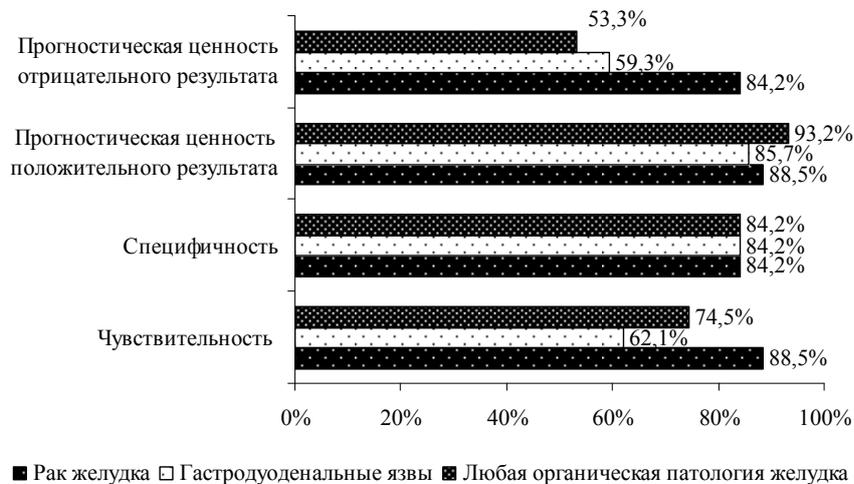


Рисунок 4 — Диагностическая характеристика сочетанного определения скрытой крови и калпротектина в неинвазивной диагностике органической патологии желудка

### Заключение и выводы

Таким образом, фекальный калпротектин в качестве неинвазивного маркера органической патологии желудка обладает достаточно большой специфичностью — 89,5%, а по чувствительности превосходит как гемокульт-тест, так и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале, хотя статистически значимых эти различия достигают только в отношении иммунохимического теста ( $p < 0,05$ ).

Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале в силу своей невысокой чувствительности непригоден для диагностики патологии гастродуоденальной зоны.

Сочетанное определение фекального калпротектина и скрытой крови в кале повышает чувствительность, но снижает специфичность теста в выявлении органической патологии желудка по сравнению с фекальным калпротектином, хотя эта тенденция и не достигает статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Чувствитель-

ность сочетанного определения двух маркеров в выявлении рака желудка превосходит чувствительность теста в выявлении гастродуоденальных язв ( $p < 0,05$ ) и достигает 88,5%.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ивашкин, В. Т. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта / В. Т. Ивашкин, В. М. Нечаев // Русск. мед журнал. — Римские критерии II. — 2000. — Т. 2 (2).
2. Rome II: The functional gastrointestinal disorders. 2nd edn. / R. E. Clouse [et al.]; McLean VA: Degnon Associates. — 2000.
3. Бабак, О. Я. Современный взгляд на терапию функциональной диспепсии / О. Я. Бабак // <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=635-3a-13g>
4. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2006.
5. Михайлова, Е. И. Скрининг колоректального рака (литературный обзор) / Е. И. Михайлова // Проблемы здоровья и экологии. — 2005. — № 2. — С. 79–82.
6. St. John, D.S.B. Stool occult blood testing for colorectal cancer: a critical analysis / D. S. B. St. John, G. P. Young // Practical Gastroenterology. — 1992. — № 8. — P. 19–23.

Поступила 29.11.2007

УДК 616.61-008.64:616.15-006

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НИЗКОПОТОЧНЫХ МЕТОДОВ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

И. А. Искров, В. Ю. Погорелов, Ю. М. Рышкевич

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

Использование низкопоточных методов заместительной терапии у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности позволяет купировать не только явления почечной недостаточности, но и проявления системного воспалительного ответа.

Ключевые слова: полиорганная недостаточность, онкогематология, почечная недостаточность.

## THE EXPERIENCE OF USING THE LOW-FLOW METHODS OF HEMODIAFILTRATION IN TREATMENT PATIENTS WITH POLYORGAN INSUFFICIENCY SYNDROME OF ONCOHEMOTOLOGY PROFILE

I. A. Iskrov, V. U. Pogorelov, U. M. Ryshkevich

Republic's Scientifically-practical Centre of Radiation medicine and Ecology of human being, Gomel

Using of low-flow methods of substitute therapy in patients with polyorgan insufficiency syndrome allows to mix not only phenomenons of kidney insufficiency but and appearance of inflammatory response system.

Key words: polyorgan insufficiency, oncohematology, kidney insufficiency.

### **Введение**

Прогресс, достигнутый в медицине критических состояний к 70-м годам XX века, положил начало принципиально новому подходу в трактовке тяжести патологического процесса — концепции единого патогенеза и взаимообусловленного прогрессирования органной несостоятельности. Сегодня мы понимаем под синдромом полиорганной недостаточности тяжелую неспецифическую стресс-реакцию организма, недостаточность двух и более функциональных систем, универсальное поражение всех органов и тканей организма агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности: легочной, сердечной, почечной и т. д. Основной особенностью синдрома полиорганной недостаточности является неудержимость развития повреждения органа жизнеобеспечения или системы до такой глубины, после достижения которой приходится констатировать неспособность органа функционировать в интересах поддержания жизненно важных функций вообще и сохранения своей структуры, в частности. Непосредственными факторами, определяющими выраженность полиорганной дисфункции, являются различная способность органов противостоять гипоксии и снижению кровотока, характер шокового фактора и исходное функциональное состояние самого органа.

По данным североамериканских исследователей, синдром полиорганной недостаточности уже в течение 20 лет остается основной причиной смерти среди пациентов палат интенсивной терапии и реанимации стационаров и занимает около 75–80% общей летальности. При этом средняя длительность пребывания больного с синдромом полиорганной недостаточности в палатах интенсивной терапии составляет 21 день, а затраты на лечение — порядка 85 000 американских долларов. Общие финансовые вложения у выживших и прошед-

ших реабилитацию пациентов приближаются к сумме в 300 000 американских долларов. Можно говорить о вариантах посттравматической, постгеморрагической, септической, панкреатогенной, постреанимационной полиорганной недостаточности. Однако почти 90% случаев полиорганной недостаточности имеют инфекционную природу, при этом уровень летальности колеблется от 35 до 75% и более. В развитии синдрома полиорганной недостаточности выделяют три основных фазы:

1. Индукционную фазу, результатом которой является синтез целого ряда гуморальных факторов, запускающих реакцию системного воспалительного ответа.

2. Каскадную фазу, сопровождающуюся развитием острого легочного повреждения, активацией каскадов калликреин-кининовой системы, системы арахидоновой кислоты, свертывающей системы крови и других.

3. Фазу вторичной аутоагрессии, предельно выраженной органной дисфункцией и стабильным гиперметаболизмом, в которую организм больного теряет способность к самостоятельной регуляции гомеостаза.

Иницирующий фактор, запускающий выброс медиаторов системного воспаления, может быть самым разным по происхождению: это — инфекция, травма, ишемия, кровопотеря, ожоги. Перечисленные воздействия переводят полиморфноядерные нуклеары (нейтрофилы, базофилы, гранулоциты) и эндотелиоциты в состояние «кислородного взрыва», результатом данной трансформации является мощный хаотичный выброс этими клетками в кровотоки огромного количества субстанций, обладающих разнонаправленными эффектами и являющимися медиаторами полиорганной недостаточности. Одновременность и глубина поражения определяет необходимость многокомпонентности программы интенсивной терапии синдрома полиорганной недостаточности.

Принято выделять три патогенетически обусловленных направления лечения. Первое по значимости и времени направление — устранение действия пускового фактора или заболевания, запустившего и поддерживающего агрессивное воздействие на организм больного (гнойная деструкция, тяжелая гиповолемия, легочная гипоксия, высокоинвазивная инфекция и т. д.). При неустраненном этиологическом факторе любое, самое интенсивное лечение полиорганной недостаточности безрезультатно. Второе направление — коррекция нарушений кислородного потока, включающая восстановление кислородтранспортной функции крови, терапию гиповолемии и гемоконцентрации, купирование расстройств гемореологии. Третье направление — замещение, хотя бы временное, функции поврежденного органа или системы с помощью экстракорпоральных методов. Малоразработанными являются методы лечения синдрома гиперметаболизма («аутоканнибализма»). Большая часть из них носит экспериментальный характер и находится в стадии клинической апробации. Другие являются настолько дорогостоящими, что их применение в клинической практике представляется проблематичным. Необходимо выработать концепцию своевременной и адекватной коррекции синдрома гиперметаболизма с помощью доступных и эффективных методов лечения, основанную на понимании основных звеньев патогенеза синдрома полиорганной недостаточности и гиперметаболизма [1]. В последние годы в связи с увеличением случаев острой органной недостаточности, требующих адекватной заместительной почечной терапии в условиях ОРИТ и высокой летальности при данной патологии, уделяется пристальное внимание методикам CRRT — Continuous Renal Replacement Therapy. Эти методики называются также непрерывными, или постоянными, или продолжительными. В их основе лежит сочетание таких

процессов, как диффузия, конвекция и ультрафильтрация. Клиническими задачами CRRT является удаление избыточной жидкости, растворенных в плазме токсинов как мелко-, так и среднемолекулярных — моделирование гломерулярной фильтрации, и коррекция электролитных нарушений [2, 3].

#### **Материалы и методы**

Эффективность применения малопоточных методов фильтрации оценивалась у пациентов онкогематологического профиля, у которых в период проведения химиотерапии или присоединения инфекционных осложнений развился синдром полиорганной недостаточности.

Методы экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГ) применялись в интермиттирующем режиме с использованием вено-венозного сосудистого доступа на аппарате «multiFiltrate» фирмы «Fresenius» (Германия).

При интермиттирующей схеме проведения ЭГ продолжительность гемодиафильтрации составила 6–36 часов. Использовали гемодиафильтры «AV-600S» фирмы «Fresenius» (Германия) с мембраной из модифицированного полисульфона. Для замещения удаляемого ультрафильтрата и в качестве диализирующей жидкости использовали стерильные пакетированные растворы «HF 23» и «HF 24» фирмы «Fresenius». Проведено 18 сеансов гемодиафильтрации у 9 пациентов. Скорость кровотока в среднем составила 110–300 мл/мин. Объем субституата в среднем составил  $24,5 \pm 2,1$  л/сут, объем диализата —  $35 \pm 2,7$  л/сут.

Из 9 пациентов у 4 основным диагнозом была множественная миелома, у 2 — хронический миелолейкоз, у 2 — хронический лимфолейкоз, у 1 — острый миелолейкоз. Все пациенты имели признаки почечной недостаточности, которая сочеталась в 8 случаях с дыхательной недостаточностью, в 4 — с сердечно-сосудистой недостаточностью, в 2 — с печеночной недостаточностью.

Таблица 1 - Показатели гомеостаза пациентов до проведения процедуры и после

Показатель	Начало процедуры	Окончание процедуры
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	20,7(1,5–90,4)	27,6(0,9–153,0)
Гемоглобин, г/л	95,3(77–133)	92,7(73–127)
Тромбоциты $\times 10^9$ /л	159,5(24–646)	162,7(28–673)
СРБ, мг/л	36,6(0,5–116,7)	23,1(2,0–50,8)
Креатинин, $\mu\text{mol/l}$	324,8(63–767)	231,9(48–623)
Мочевина, $\text{mmol/l}$	17,3(3,3–39,72)	11,4(2,1–19,1)
Общий белок, г/л	84,8(66–108)	69,9(56–89,3)
K <sup>+</sup> , $\text{mmol/l}$	5,1(3,66–6,82)	4,01(3,06–3,0)
АЧТВ, секунд	40,3(27,1–82,9)	35,2(19,9–71,2)
Фибриноген, г/л	3,2(2,0–4,94)	2,76(1,49–3,71)

### Результаты

При проведении процедуры не отмечалось осложнений в виде геморрагического синдрома, которого опасаются врачи отделений интенсивной терапии, при применении гепарина на фоне тромбоцитопении. Можно отметить достоверное снижение креатинина и мочевины после гемодиализации. Снижение СРБ нельзя напрямую связать с нашими методами терапии, но это уменьшение достоверно и позволяет считать необходимым использование гемодиализации при большинстве системных инфекций, осложненных полиорганной недостаточностью. Отмечается снижение общего белка плазмы после проведения наших процедур, что необходимо учитывать при проведении лечения и вовремя восполнять белковые потери. Характер этих потерь требует дальнейшего исследования, возможно, это происходит за счет удаления продуктов денатурации протеинов.

Нами была предпринята попытка выделения продуктов эндогенной интоксикации в ультрафильтрате, но из-за высокого разведения

интерпретация данных затруднена. Следует отметить наличие в ультрафильтрате маркеров воспаления: ферритина, ЛДГ, интерлейкина-2. Полученные данные требуют дальнейшего исследования с целью определения продуктов деградации белков как возможного источника эндогенной интоксикации организма при синдроме полиорганной недостаточности.

### Выводы

Рассматривая применение низкопоточных методов гемодиализации при СПОН, следует отметить не только эффект этого метода как варианта заместительной почечной терапии, но и то, что он является уникальным способом лечения проявлений системного воспаления.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Большаков, И. Н., Титовец, Р. Е., Камзалакова, Н. И.* // *Клин. мед.* — 1991. — № 6. — С. 60–61.
2. *Kidney Int Suppl.* 1998 May;66: S169-73. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients.
3. *Clin Nephrol.* 1993 Oct;40(4):187-98. Continuous renal replacement therapies for the treatment of acute renal failure in intensive care patients.

Поступила 23.11.2007

УДК 611.12-013.395+616.12-013.395

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ СТРОМЫ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА

Л. В. Булавина

Гомельский государственный медицинский университет

Представлены результаты количественного анализа соединительнотканной стромы отделов сердца у 10 лиц, умерших в результате острого инфаркта миокарда.

Ключевые слова: соединительнотканная строма, кардиомиоциты, инфаркт миокарда

## COMPARATIVE QUANTITATIVE ANALYSIS OF HUMAN CARDIO MYOFIBRIL TISSUE

L. V. Bulavina

Gomel State Medical University

The quantitative analysis results of connective fibrous tissue of 10 patients died due to acute myocardial infarction are represented.

Key words: connective tissue, cardiomyocytes, myocardial infarction.

### Введение

Ишемическая болезнь сердца — одно из основных заболеваний человека, значительно ухудшающее качество жизни и приводящее к летальному исходу (Беринская А. Н. и соавт., 1958; Кактурский Л. В., 1982; Лукомский П. Е., 1964; Fagin D., 1966; Mc Quay N., 1955; Терно-

вой С. К. и соавт., 2003). Статистические исследования свидетельствуют, что более 50% населения в возрасте от 65 лет страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями. В России, по данным разных авторов, ежегодно ишемическая болезнь сердца диагностируется у 2,8–5,8 млн. человек, смертность же составляет до

30% общей смертности (Ганелина И. Е. и соавт., 1968; Goldberg R. J. и соавт., 1988).

Внедрение новых технологий диагностики, лечения и реабилитации при остром инфаркте миокарда существенно повлияло на течение и исходы заболевания, способствовало увеличению продолжительности жизни и улучшению ее качества у лиц, перенесших инфаркт миокарда [1, 2, 3]. Однако инфаркт миокарда, в основе которого лежит ишемический некроз участка сердечной мышцы, продолжает оставаться одной из причин летальности и смертности больных ишемической болезнью сердца.

Нарушения функции левого желудочка, механизмы его ремоделирования при заболеваниях сердца, методы диагностики и медикаментозной коррекции хорошо изучены. Гораздо меньше информации о возможностях выявления дисфункции правого желудочка, которая при некоторых патологических состояниях доминирует среди причин сердечно-сосудистой недостаточности. Инфаркт миокарда правого желудочка может быть причиной нарушений гемодинамики даже при сохранной функции левого желудочка, сочетается с высокой частотой острой сердечной недостаточности, кардиогенного шока, сложных аритмий, связан с высокой внутригоспитальной летальностью в остром периоде (Cohn, 1974, 1979, Coma-Canella et al., 1979, 1980, Dell'Italia L.J. et al., 1983, 1984, 1987). Вместе с тем изолированный инфаркт миокарда правого желудочка — достаточно редкая находка, его обнаруживают у 3–5% больных, умерших от инфаркта миокарда, по данным патологоанатомического исследования [4]. Гораздо чаще инфаркт правого желудочка выявляют в сочетании с трансмуральным инфарктом миокарда левого желудочка нижней локализации и заднего сегмента межжелудочковой перегородки [5, 6].

На месте погибших кардиомиоцитов происходит разрастание соединительнотканной стромы, что может послужить причиной возникновения сердечной недостаточности, когда функция мало измененных кардиомиоцитов нарушается вследствие их сдавления избыточно разросшейся соединительной тканью. В настоящее время уделяется недостаточно внимания исследованию межклеточных структур миокарда. Разноречивость сведений о морфологической организации стромального матрикса сердца делают весьма актуальными научные изыскания в этой области. При изучении функции и метаболизма сердечной мышцы традиционно внимание уделяется кардиомиоцитам, что вполне оправдано их значением для функции миокарда. Внеклеточное пространство миокарда обычно рассматривается как промежуточная среда между

цитоплазмой кардиомиоцитов и сосудистым пространством, осуществляющим функцию транспорта ионов, метаболитов и газов, заполненную плотной коллагеновой сетью, разрастание которой при некоторых заболеваниях сердца приводит к фиброзу миокарда. Кроме того, выяснилось также, что соединительнотканная строма имеет собственную систему регуляции и воспроизведения. Она способна быстро реагировать на изменение нагрузки на сердце. Важно отметить, что именно коллагеновая сеть миокарда существенно нарушается при обратимом ишемическом повреждении и что реперфузия, а не предшествующая короткая ишемия может сильнее влиять на соединительнотканную матриксу, чем на кардиомиоциты. Исследования рабочего миокарда человека ограничиваются в основном изучением участков свободной стенки левого желудочка. Предсердия, правый желудочек, межжелудочковая перегородка остаются малоизученными, что не дает целостного представления о соединительнотканной строме миокарда сердца.

В связи с этим, мы считаем необходимым изучить различные типы коллагенов и остальных компонентов внеклеточного матрикса в разных отделах сердца человека у лиц, умерших от острого инфаркта миокарда. Проводимые нами исследования направлены на получение новых сведений о соединительнотканной строме миокарда. Возможно, полученные результаты позволят в некоторой степени предположить патологические механизмы формирования дисфункции миокарда при его ишемии.

**Целью исследования** является сравнение соединительнотканной стромы рабочего миокарда разных отделов сердца человека с использованием количественного анализа.

#### **Материалы и методы**

Для исследования производили забор материала путем аутопсии 10 человек в возрасте 37–72 лет, умерших в результате острого инфаркта миокарда. В анализ вошли только те наблюдения, в которых на аутопсии была выявлена четкая граница некроза, то есть сроки острого инфаркта миокарда во всех случаях превышали 18 часов. Изучали миокард левого предсердия, левого желудочка, правого предсердия, правого желудочка, верхушки сердца и межжелудочковой перегородки. Вскрывали грудную клетку, перфузировали сердечно-сосудистую систему промывающим раствором, извлекали сердце. Вскрывали его по току крови (Автандилов Г. Г., 1962, 1994) с сохранением основных анатомических связей органа и возможного топографического изучения коронарных сосудов (Автандилов Г. Г., 1962). Забирали гистологический материал из разных отделов сердца в соответст-

вии с «Инструкцией по унификации гистологических и гистохимических методов исследования биопсийного и секционного материала» [7]. Полученный материал фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготовляли срезы толщиной 5–6 мкм и помещали их на предметные стекла. Гистологические срезы после депарафинирования окрашивали по общепринятым и специальным методикам, изложенным в ряде известных руководств (Ромейс Б., 1956; Меркулов Г. А., 1961; Пирс Э., 1962; Лилли Р., 1969; Автандилов Г. Г., 1994; Сапожников А. Г., Доросевич А. Е., 2000):

а) для проведения обзорной микроскопии тканевые срезы окрашивали гематоксилином и эозином;

б) коллагеновые волокна идентифицировали в гистологических срезах, обработанных пикрофуксиновой смесью по методике ван Гизона.

Количественный анализ соединительнотканного компонента левого предсердия, левого желудочка, правого предсердия, правого желудочка, верхушки сердца, межжелудочковой перегородки проводили при увеличении электронного микроскопа с использованием современной программы анализа Scion Image 3.1 (на каждую точку оценивали не менее 20 полей зрения). Документирование материала производилось с помощью микрофотосъемки. Вычисляли относительный объем соединительной ткани (стромы) и кардиомиоцитов в рабочем миокарде сердца человека. Электронные базы данных были составлены и обработаны с использованием пакета компьютерных программ «Microsoft Excel 2003» и «STATISTICA 6.0». Общая характеристика об-

следованных групп основана на расчете описательных статистик. Для выявления различий между группами использовали параметрические и непараметрические критерии [8]. При нормальном распределении данных в выборках для проверки статистических гипотез пользовались параметрическим критерием Стьюдента (t-критерием) [9]. Значение  $p < 0,05$  считалось надежной границей статистической значимости, как это принято в биометрических исследованиях. В случае непараметрических выборок использовался критерий Манна-Уитни (U-критерий). Для выявления статистически значимых взаимосвязей объема соединительнотканной стромы и кардиомиоцитов с возрастом использовался корреляционный анализ по методу Spearman.

#### Результаты и обсуждения

Данные, полученные при количественном анализе соединительнотканной стромы и кардиомиоцитов рабочего миокарда сердца в различных отделах, представлены в таблицах 1, 2. В опытной группе (таблица 1) наибольшая величина объемной площади соединительнотканной стромы характерна для правого желудочка ( $20,36 \pm 0,67\%$ ), существенно не отличаются по данному показателю левые отделы сердца. Так, в левом предсердии она составляет  $18,12 \pm 0,86\%$ , в левом желудочке —  $18,40 \pm 0,65\%$ . Минимальную объемную площадь соединительнотканной стромы в опытной группе имеет верхушка сердца ( $12,90 \pm 0,46\%$ ). Стоит отметить, что объемная площадь соединительнотканной стромы во всех отделах сердца достоверно выше ( $p < 0,05$ ) в опытной группе; при этом наибольшие различия демонстрируют левые отделы сердца.

Таблица 1 — Характеристика объемной площади соединительнотканной стромы различных отделов сердца в опытной группе, %

Отделы сердца	M	m	Доверительный интервал		S
			-95%	+95%	
Верхушка	12,90	0,46	11,86	13,94	1,45
Левое предсердие	18,12	0,86	16,18	20,06	2,71
Левый желудочек	18,40	0,65	16,94	19,86	2,04
Правое предсердие	16,77	0,65	15,29	18,25	2,07
Правый желудочек	20,36	0,67	18,83	21,88	2,13
Межелуд.перегородка	14,70	0,25	14,13	15,27	0,80

Величина объемной площади кардиомиоцитов различных отделов сердца в опытной группе наглядно представлена в таблицах 3 и 4. Так, минимальный показатель в опытной группе характерен для правого желудочка ( $71,67 \pm 0,61\%$ ). Максимальную объемную площадь кардиомио-

цитов имеет в опытной группе верхушка ( $78,14 \pm 0,40\%$ ). При этом, как и для объемной площади соединительнотканной стромы, различия по объемной площади кардиомиоцитов для опытной группы статистически значимы ( $p < 0,05$ ) во всех отделах сердца.

Таблица 2 — Характеристика объемной площади кардиомиоцитов различных отделов сердца в опытной группе, %

Отделы сердца	M	m	Доверительный интервал		S
			-95%	+95%	
Верхушка	78,14	0,40	77,25	79,04	1,25
Левое предсердие	73,69	0,77	71,94	75,44	2,44
Левый желудочек	73,46	0,59	72,13	74,79	1,86
Правое предсердие	74,91	0,59	73,58	76,24	1,86
Правый желудочек	71,67	0,61	70,30	73,05	1,93
Межжелуд. перегородка	76,18	0,61	74,80	77,56	1,93

Нами также произведен корреляционный анализ по методу Spearman между возрастом и показателями площади соединительнотканной стромы и кардиомиоцитов различных отделов сердца в опытной группе. Так, в опытной группе

отмечена статистически значимая, тесная корреляционная связь между возрастом исследуемого и площадью соединительнотканной стромы во всех, без исключения, отделах сердца (таблица 3).

Таблица 3 — Корреляционные взаимосвязи объема соединительнотканной стромы различных отделов сердца с возрастом

Отделы сердца	Опытная группа	
	r, Spearman	p-level
Верхушка	0,945	<0,001
Левое предсердие	0,951	<0,001
Левый желудочек	0,963	<0,001
Правое предсердие	0,970	<0,001
Правый желудочек	0,927	<0,001
Межжелуд. перегородка	0,970	<0,001

Практически противоположную картину демонстрируют корреляционные связи между возрастом обследуемого и площадью кардиомиоцитов различных отделов сердца (таблица 4). В опытной группе тесную обратную корреляционную связь с возрастом имеет

площадь кардиомиоцитов всех без исключения отделов сердца. Менее тесную связь при этом демонстрирует данная величина, характерная для верхушки сердца ( $r = -0,732$ ,  $p = 0,016$ ) и межжелудочковой перегородки ( $r = -0,799$ ,  $p = 0,006$ ).

Таблица 4 — Корреляционная взаимосвязь объемной площади кардиомиоцитов с возрастом

Отделы сердца	Опытная группа	
	r, Spearman	p-level
Верхушка	-0,732	0,016
Левое предсердие	-0,951	<0,001
Левый желудочек	-0,963	<0,001
Правое предсердие	-0,970	<0,001
Правый желудочек	-0,927	<0,001
Межжелуд. перегородка	-0,799	0,006

### Выводы

1. Наибольшая величина объемной площади соединительнотканной стромы характерна для правого желудочка ( $20,36 \pm 0,67\%$ ), существенно не отличаются по данному показателю левые отделы сердца (в левом предсердии  $18,12 \pm 0,86\%$ , в левом желудочке —  $18,40 \pm 0,65\%$ ). Минимальную объемную площадь соединитель-

нотканной стромы в опытной группе имеет верхушка сердца ( $12,90 \pm 0,46\%$ ).

2. Максимальную объемную площадь кардиомиоцитов в опытной группе имеет верхушка сердца ( $78,14 \pm 0,40\%$ ). Минимальная объемная площадь кардиомиоцитов в опытной группе характерна для правого желудочка ( $71,67 \pm 0,61\%$ ).

3. В опытной группе отмечена статистически значимая, тесная корреляционная связь между возрастом исследуемого и площадью соединительнотканной стромы во всех без исключения отделах сердца.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Оганов, Р. Г.* Профилактическая кардиология / Р. Г. Оганов, А. М. Калинина, Ю. М. Поздняков. — М.: БИ, 2003. — 192 с.
2. *Люсов, В. А.* Инфаркт миокарда (вчера, сегодня, завтра) / В. А. Люсов. — М.: БИ, 1999. — 96 с.
3. Научно обоснованные подходы в предупреждении повторного инфаркта миокарда и инсульта. Популяционное здоровье / Э. Г. Волкова [и др.] // *Союз науки и практики.* — 2005. — № 2. — С. 15–18.
4. Right ventricular myocardial infarction in patients with chronic lung disease: possible role of right ventricular hypertrophy / Н. А. Koppelman [et al] // *Amer. Cardiology.* — 1985. — Vol. 5. — P. 1302.
5. *Haupt, H. M.* Right ventricular infarction: Role of the moderator band artery in determining infarct size / H. M. Haupt // *Circulation.* — 1983. — Vol. 67. — P. 1268.
6. *Shah, P. K.* Scintigraphically detected predominant right ventricular dysfunction in acute myocardial infarction: Clinical and hemodynamic correlates and implications for therapy and prognosis / P. K. Shah // *J. Amer. Coll. Cardiology.* — 1985. — Vol. 6. — P. 1264.
7. *Автандилов, Г. Г.* Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов; под ред. О. П. Зубаревой. — М.: «Медицина», 1990. — 384 с.
8. *Боровиков, В.* STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.
9. *Сергиенко, В. И.* Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. — М.: Гэотар Медицина, 2000. — 256 с.

Поступила 27.12.2007

УДК 616.12 + 616.72-002.77]:577.125

### ПРИМЕНЕНИЕ МЕДОСТАТИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ИБС В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**В. В. Силуянов**

**Гомельский государственный медицинский университет**

Нарушения липидного обмена встречаются как при ИБС, так и при ревматоидном артрите. Основной целью данной работы было изучение липидемической активности, переносимости и безопасности медостатина у больных ИБС в сочетании с ревматоидным артритом. Проведено лечение медостатином в суточной дозе 20 мг. Отмечено положительное влияние трехмесячной терапии на липидный спектр крови у данной категории больных.

Ключевые слова: ИБС, медостатин, ревматоидный артрит, дислипидемия.

### THE USE OF MEDOSTATIN FOR CORRECTION OF LIPID DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CHD COMBINED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**V. V. Siluyanov**

**Gomel State Medical University**

Disturbances of lipid metabolism take place both in CHD and in rheumatoid arthritis. The main aim of given study was investigation of hypolipidemic activity, safety of medostatin in dose of 20 mg/day. It was noted that 3 months therapy with medostatin in patients with CHD combined with rheumatoid arthritis exerted positive effect on blood lipid spectrum in given group of patients.

Key words: CHD, medostatin, rheumatoid arthritis, dyslipidemia.

#### **Введение**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения. Главной причиной ИБС является атеросклероз, который может протекать бессимптомно многие годы, а его последствия клинически проявляются достаточно поздно.

Одним из основных факторов развития ИБС является нарушение липидного обмена, ведущим проявлением которого является повышение содержания холестерина в плазме крови и

особенно содержащегося в липопротеидах низкой плотности (ЛПНП). Результаты многочисленных эпидемиологических исследований отчетливо показывают, что между уровнем холестерина в крови и вероятностью развития ИБС существует прямая зависимость.

В крови холестерин находится в составе липопротеидов. ЛПНП содержат 60–70% общего холестерина (ОХ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) — 20–30% и липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) — 10–15%.

Характерным для ИБС является повышение уровня ОХ, ЛПНП и снижение содержания ЛПВП, которые являются антиатерогенной фракцией липидов и фактором, предшествующим атеросклерозу. Меньшую роль в развитии ИБС играют триглицериды (ТГ), но повышение их уровня является рискованным в плане развития ИБС и требует коррекции.

Ревматоидный артрит (РА) является заболеванием с высокой медико-социальной значимостью, которая обусловлена его значительной распространенностью (1% в популяции), прогрессирующим характером течения, что приводит к ранней инвалидизации больных в трудоспособном возрасте [1]. Данная патология рассматривается как воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов [2]. РА приводит не только к ранней инвалидизации, но и к сокращению продолжительности жизни больных [3]. Сердечно-сосудистые заболевания при РА встречаются в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции и являются основной причиной смерти у больных с РА, снижая продолжительность жизни в среднем на 7–10 лет [4–5].

Основная причина высокой сердечно-сосудистой летальности при РА — ускоренное развитие атеросклероза [6]. Возникновение раннего атеросклероза при РА обусловлено не только классическими факторами риска, но и иммуновоспалительными патогенетическими механизмами этих заболеваний [7] и сопровождается нарушением вазорегулирующих функций сосудистого эндотелия [8], а сердечная недостаточность проявляется чаще ухудшением диастолической функции левого желудочка [9]. Таким образом, иммуновоспалительные механизмы лежат в основе патогенеза как атеросклероза, так и РА [10]. Субклинические признаки атеросклероза — увеличение толщины комплекса интима-медиа, кальцификация коронарных артерий — выявляются чаще при РА, чем в общей популяции [10]. Основной причиной преждевременной смертности больных РА являются сердечно-сосудистые осложнения, связанные с атеросклеротическими поражениями сосудов: инфаркт миокарда, инсульт, застойная сердечная недостаточность, внезапная коронарная смерть [11, 12].

Нарушение липидного обмена при РА характеризуется снижением уровня общего холестерина (ОХ) и ЛПВП, повышением содержания ТГ [6]. Кроме этого при РА отмечено повышение уровня ЛПНП [13].

Таким образом, липидные нарушения, имеющиеся при ИБС и РА, усугубляются при сочетании этих заболеваний.

Коррекция дислипидемии является необходимым компонентом в комплексе мероприятий по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время для лечения атерогенных дислипидемий в первую очередь используют статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы). Они являются наиболее эффективными гиполипидемическими средствами, оказывающими выраженный гипохолестеринемический эффект. В многочисленных исследованиях доказана способность данных препаратов уменьшать вероятность осложнений ИБС, инсульта, сердечно-сосудистую и общую смертность. Основным фармакологический эффект статинов — снижение ЛПНП, ТГ и повышение ЛПВП.

Помимо прямого липидснижающего действия статины обладают также дополнительными свойствами, которые принято называть плеотропными. Наибольшего внимания заслуживают противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты [14]. При атеросклерозе и РА общим является наличие как воспаления, так и нарушений иммунных процессов. В настоящее время атеросклероз рассматривается как воспалительное заболевание [15]. Таким образом, имеются предпосылки применения статинов как при ИБС, так и при РА.

**Целью** настоящего исследования являлась оценка эффективности, переносимости и безопасности дженерика ловастатина-медостатина (производство компании Медокеми, Кипр-Голландия) у больных с ИБС в сочетании с РА.

#### **Материалы и методы**

Обследовано 30 пациентов (27 женщин и 3 мужчины) с достоверными диагнозами ИБС и РА. Диагноз ИБС был верифицирован на основании данных клинического исследования, ЭКГ, нагрузочных проб. Диагноз РА выставлялся на основании критериев Американской коллегии ревматологов [16].

Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Терапия РА включала нестероидные противовоспалительные препараты — у 24 больных (80%), глюкокортикостероидные препараты — у 3 (10%), средняя доза 5 мг/сутки, базисные (медленно действующие) противовоспалительные препараты: метотрексат — у 9 (30%), аминохинолиновые — у 3 (10%). По поводу ИБС больные получали пролонгированные нитраты, ингибиторы АПФ, β-блокаторы, антиагреганты (аспирин), антагонисты кальция. До начала исследования никто из больных не получал никаких гиполипидемических препаратов.

Таблица 1 — Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Количество
Всего больных	30
— мужчины	3 (10%)
— женщины	27 (90%)
Средний возраст (лет)	62,4 ± 8,2
Средняя длительность ИБС (лет)	12,4 ± 2,0
Средняя длительность РА (лет)	9,2 ± 2,4
Наличие ревматоидного фактора	18 (60%)
Артериальная гипертензия	15 (50%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (6,6%)

В исследование не включались больные с декомпенсированным сахарным диабетом, заболеваниями печени и почек, с перенесенными в течение последних 6 месяцев инфарктом миокарда или мозговым инсультом, с нестабильной стенокардией, с повышенным уровнем креатинина и содержанием аланинаминотрансаминазы (АЛТ) и аспартатаминотрансаминазы (АСТ) более чем в 2 раза от верхнего предела нормы.

В период исследования в дополнение к терапии, проводимой по поводу РА, ИБС и сопутствующих заболеваний, назначался медостатин в суточной дозе 20 мг. Терапия проводилась на протяжении 3 месяцев. Контроль липидного спектра и некоторых других биохимических показателей (АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназы — КФК, креатинина, мочевой кислоты) проводился через 1 и 3 месяца.

Для исследования показателей липидного спектра кровь брали натощак утром из локте-

вой вены. Уровень ОХ, ТГ, ЛПВП определяли на аппарате Solar наборами реактивов отечественного производства. ЛПНП определяли по формуле W. Friedwald (1972): ЛПНП = ОХ - (ЛПВП + ТГ/2,2) ммоль/л. Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле: ЛПОНП = ТГ:2,2 ммоль/л. Индекс атерогенности (ИА) вычисляли по формуле А. М. Климова: ИА = (ОХ-ЛПВП)/ЛПВП. Целевыми уровнями липидов в сыворотке крови в ммоль/л считались следующие: ОХ — менее 4,5; ЛПНП — менее 2,6; ЛПОНП — менее 0,8; ТГ — менее 1,7; ЛПВП — более 1,2.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартных методов статистики. Различия считались достоверно значимыми при P менее 0,05.

#### Результаты и обсуждение

Динамика содержания липидов у больных ИБС с сопутствующим РА приведена в таблице 2.

Таблица 2 — Влияние медостатина в суточной дозе 20 мг на показатели липидного спектра у больных ИБС с сопутствующим РА\*

Показатели, ммоль/л	Исходно	Через 1 месяц	Через 3 месяца
ОХ	6,48±0,93	4,88±0,68*	4,78±0,7*
ЛПНП	4,26±0,47	2,86±0,42*	2,70±0,58*
ЛПОНП	1,21±0,38	0,81±0,17*	0,80±0,18*
ЛПВП	1,01±0,66	1,21±0,72*	1,28±0,64*
ТГ	2,68±0,85	1,80±0,38*	1,78±0,9*
ИА	5,41±0,40	3,03±0,44*	2,67±0,68*

Примечание. \* — P менее 0,05 по сравнению с исходными показателями.

Как видно из таблицы 2, медостатин в суточной дозе 20 мг у больных ИБС в сочетании с РА после приема в течение 1 месяца оказал гиполипидемический эффект. Уровень ОХ понизился на 26,4%, ЛПНП на — 32,8%, ЛПОНП — на 33%, ТГ — на 32,8%. Уровень ЛПВП возрос на 19,8%.

В последующие месяцы сохранилась тенденция к снижению содержания липидов. К концу 3 месяца уровень ОХ снизился на 26,6%, ЛПНП

на — 36,6%, ЛПОНП — на 33,8%, ТГ — на 33,5%. Концентрация ЛПВП возросла на 26,7%. ИА уменьшился на 50,6%.

Полученные данные о гиполипидемическом действии медостатина при ИБС в сочетании с РА сходны с таковыми у пациентов с ИБС [17] и РА [7]. Количество больных, у которых были достигнуты целевые уровни липидов, приведено в таблице 3.

Таблица 3 — Достижение целевых уровней липидов через 3 месяца у больных ИБС в сочетании с РА при лечении медостатином в суточной дозе 20 мг

Показатель, ммоль/л	Число	%
ОХ	21	70
ЛПНП	19	63,3
ЛПОНП	21	70
ЛПВП	20	66,6
ТГ	18	60

Количество больных, у которых были достигнуты целевые уровни по всем показателям липидного спектра, составило 18 человек (60%).

Безопасность применения медостатина оценивалась по динамике содержания КФК, АСТ, АЛТ и некоторых других биохимических пока-

зателей. Данные мониторинга их уровня приведено в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, статистически достоверных различий по содержанию в динамике печеночных трансаминаз, КФК, креатинина и мочевой кислоты не отмечено.

Таблица 4 — Динамика содержания некоторых биохимических показателей применения медостатина у больных с ИБС в сочетании с РА

Показатели	Исходно	Через 1 месяц	Через 3 месяца
АСТ, ед./л	18,4±4,2	20,4±3,4	19,4±3,2
АЛТ, ед./л	22,4±6,8	20,4±4,8	21,81±4,6
КФК, ед./л	98,4±20,8	102,4±18,4	100,8±16,8
Мочевая кислота, ммоль/л	0,24±0,10	0,28±0,12	0,26±0,14
Креатинин, ммоль/л	0,088±0,01	0,089±0,02	0,091±0,02

Данное исследование показало высокую эффективность медостатина в отношении коррекции дислипидемии у больных ИБС с сопутствующим РА. Препарат оказался неэффективным (снижение ОХ и ЛПНП менее чем на 10% от исходного уровня) у 3 больных (10%).

Переносимость препарата была хорошей. Не было отмечено никаких тяжелых побочных эффектов, а возникшие нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (незначительные боли в эпигастрии, тошнота) не требовали отмены препарата и прекращения лечения. Отсутствие побочных эффектов у больных ИБС с сопутствующим РА особенно важно, поскольку по некоторым литературным данным на фоне лечения статинами возможно развитие волчаночноподобных синдромов и аутоиммунного гепатита [18]. Отсутствие серьезных побочных действий, возможно, связано с применением небольшой суточной дозы медостатина — 20 мг. Тем не менее полученные результаты дают основание считать, что доза медостатина 20 мг в сутки обладает высокой эффективностью для коррекции атерогенных дислипидемий, имеющих место у больных с сочетанной патологией — ИБС и РА.

#### Выводы

1. Медостатин в суточной дозе 20 мг показал высокую гиполипидемическую активность у больных с ИБС с сопутствующими РА.

2. Медостатин обладает хорошей переносимостью и безопасностью при длительном применении у данной категории больных.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Насонова, В. А. Ревматические болезни / В. А. Насонова, Н. В. Бунчук // Руководство для врачей. — М., 1997. — 520 с.
2. Насонова, В. А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / В. А. Насонова, Е. Л. Насонов // Руководство для практических врачей. — М.: Изд-во «Литера», 2003.
3. Goodson, N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis / N. Goodson // Arthr and Rheum. — 2001. — Vol. 44. — P. 1234–1236.
4. Насонов, Е. Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии / Е. Л. Насонов // Вестник РАМН. — 2003. — № 7. — С. 6–10.
5. del Rincon I. Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis / I del Rincon, A. Escalante // Curr. Rheumatol Rep. — 2003. — Vol 5, № 4. — P. 278–286.
6. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis/ N. Sattor [et al.] // Circulation. — 2003. — Vol. 108, № 24. — P. 2957–2963.
7. Опыт применения ловастатина (медостатина) у пациентов с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом / Т. В. Попкова [и др.] // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 7 (231). — С. 400–402.
8. Запрягаева, М. Е. Функциональное состояние эндотелия и его роль в патогенезе некоторых ревматических заболеваний / М. Е. Запрягаева, Э. С. Мач // Научно-практическая ревматология. — 2003. — № 3. — С. 60–62.
9. Cardiac involmence of silent heart disease/ S. Corrao [et al] // Eur. Heart S. — 1995. — Vol. 16(2). — P. 253–256.
10. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите / Т. В. Попкова [и др.] // Терапевтический архив. — 2007. — № 5. — С. 9–14.

11. *Van Dorum, S.* Accelerated atherosclerosis an extrarticular feature of rheumatoid arthritis / S. Van Dorum, G. Maccoll, J. P. Wicks // *Arthr. And Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 862–875.
12. *Kitas, G. D.* Tackling ischemic heart disease in rheumatoid arthritis / G. D. Kitas, N. Erb // *Rheumatology.* — 2003. — № 42. — P. 607–613.
13. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoproteins cholesterol in patients with rheumatoid arthritis / M. Boris [et al.] // *Ann Rheum Dis.* — 2003. — Vol. 62(9). — P. 842–845.
14. *Грацианский, Н. А.* Статины как противовоспалительные средства / Н. А. Грацианский // *Кардиология.* — 2001. — № 12. — С. 14–26.
15. *Ross, R.* Atherosclerosis- an inflammatory disease / R. Ross // *N Engl S med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 115–126.
16. *Arnett, F. C.* The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F. C. Arnett, S. M. Edworth, D. A. Bloch // *Arthritis Rheum.* — 1987. — Vol. 31. — P. 315–324.
17. *Силуянов, В. В.* Гиполипидемическая активность медостатина у больных ИБС при разных типах дислипидемий / В. В. Силуянов // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2006. — № 4. — С. 76–80.
18. *Kiani, A. N.* Statin toxicity in the lupus atherosclerosis prevention study / A. N. Kiani, M. Petry // *Arthritis Rheum.* — 2003. — № 48. — P. 370.

Поступила 27.12.2007

УДК 615.273:616-001.36

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ И ЭНЕРГОДАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСЕ ИНТЕНСИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ШОКА

В. И. Батюк

Гомельский государственный медицинский университет

Травматический шок сопровождает тяжелую сочетанную травму в 90–95% случаев, являясь частой причиной летальных исходов. Бесспорным является социальная значимость этой проблемы, так как смертность в результате травм, занимает первое место у лиц трудоспособного возраста. Высокая летальность (20–30%) при травматическом шоке диктует необходимость проведения дальнейших исследований и поиска новых принципов лечения данной патологии. В статье приводятся клинико-лабораторные характеристики пострадавших с тяжелой сочетанной травмой и результаты терапии травматического шока на этапах интенсивного лечения.

Ключевые слова: травматический шок, метаболические нарушения, полиорганная недостаточность, интенсивная терапия.

## CLINICAL EFFECTIVENESS OF USING ANTIOXIDANTS AND ENERGY GIVING MEDICATIONS IN COMPLEX OF INTENSIVE TREATMENT OF TRAUMATIC SHOCK

V. I. Batuk

Gomel State Medical University

A traumatic shock accompanies a serious combined trauma in 90–95% cases, being a reason of frequent lethal outcome. Indisputable there is a social meaning of this problem as a death-rate because of traumas which takes the first place among able to work age. High lethal (20–30%) under the traumatic shock dictates necessity to carry out further investigations and search new principles to treat this pathology. The clinical-laboratory testimonials of the patients suffered with serious combined trauma and the results of the traumatic shock therapy on the intense treatment stages are considered in the article.

Key words: traumatic shock, metabolic disorders, multiple organ failure, intense therapy.

### Введение

Травматический шок, как одна из клинических форм первого периода травматической болезни, привлекает к себе пристальное внимание теоретиков и клиницистов в связи с ростом бытового, транспортного, промышленного и других видов травматизма.

Анализ результатов исследований отечественных и зарубежных ученых свидетельствует о том, что около 75% пострадавших с тяжелой сочетанной травмой погибают в первые 12 часов.

Это говорит о том, что угроза жизни при травматическом шоке назревает очень рано [4, 9].

Современный подход к оказанию помощи больным при данной патологии предписывает комплексное и многоплановое лечение, включающее иммобилизацию, аналгезию, инфузионную терапию, обеспечение адекватной вентиляции легких, экстренное оперативное пособие для остановки внутреннего кровотечения, устранение острой функциональной недостаточности поврежденных органов [4, 7].

Несмотря на своевременность выполнения данных мероприятий в лечении пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, летальность при травматическом шоке сохраняется на протяжении нескольких десятилетий неизменной и составляет 20–30%, не имея тенденцию к снижению [4, 7].

Возникающие при травматическом шоке гипоксия, ацидоз и метаболические расстройства продолжают прогрессировать даже при своевременной первичной помощи и адекватном оперативном пособии, что приводит к появлению различных послеоперационных осложнений и гибели пострадавшего [6, 8, 9].

Для эффективной борьбы с тканевой гипоксией, нарастающим ацидозом, метаболическим истощением в комплексе интенсивной терапии травматического шока была доказана целесообразность применения препаратов, обладающих антигипоксическими и стресс-протективными свойствами, способных повышать резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов и обладающих макроэргическими качествами [1, 3, 6].

Изложенное послужило основанием для целенаправленного изучения этой проблемы.

**Цель работы:** повысить эффективность лечения травматического шока путем использования антиоксидантов и энергодающих препаратов, в частности, мексидола и фосфокреатина, в комплексе интенсивной терапии.

#### **Материалы и методы**

Экспериментальное исследование выполнено на базе ЦНИЛ Гомельского государственного медицинского университета, на модели травматического шока Нобла-Коллипа. Результаты исследования опубликованы в печати [1, 2, 3]. В эксперименте была выявлена и доказана эффективность применения препаратов «мексидол» и «фосфокреатин» в комплексном интенсивном лечении травматического шока.

В клинической части работы проведен ретроспективный анализ обследования и лечения 36 пострадавших (первая группа) с травматическим шоком 1–3 степени тяжести, проходивших лечение в хирургических, реанимационных и травматологических отделениях УЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» и «Гомельская областная клиническая больница». Среди пострадавших мужчин было 22 человека (61,1%), женщин — 14 человек. Средний возраст пострадавших составил  $38,4 \pm 12,3$  года.

Также проведено лечение 12 пострадавших с тяжелой множественной и сочетанной травмой, поступивших в стационар с клиникой травматического шока различной степени тяжести,

которым в состав интенсивного лечения с первых часов были включены препараты «мексидол» и «фосфокреатин» (вторая группа). В данной группе мужчины составили 66,7%. Средний возраст пострадавших был  $34,7 \pm 8,4$  года.

В качестве контрольной группы использованы больные с различными травмами костей скелета, в стадии реконвалесценции и готовящиеся к выписке из стационара — 20 человек. Группы пострадавших были сопоставимы по возрасту и полу. Тяжесть полученной сочетанной травмы при поступлении в стационар оценена по шкале тяжести повреждений ISS (Injury Severity Score). 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.

Степень тяжести травматического шока определяли с помощью индекса Альговера — Брубера (шоковый индекс). Определение показателей центральной гемодинамики проводили методом интегральной реографии тела и по расчетным формулам. Для изучения центральной гемодинамики исследовали следующие показатели: ударный объем (УО), минутный объем сердца (МОС), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). Данное исследование производилось при поступлении пострадавших в стационар, а также через 12, 24 и 48 часов.

Интенсивная терапия пострадавших в травматическом шоке проводилась в соответствии с «Протоколами обследования и лечения больных при оказании медицинской помощи в критических состояниях» — Положение о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденное постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 23.08.2000 г. № 1331.

Результаты исследований были обработаны с помощью программ «Excel» и «Statistika» 6.0. Оценку статистической значимости различий показателей рассматриваемых выборок исследуемых групп производили при помощи Т-критерия Манна-Уитни и непараметрического варианта Q-критерия Данна.

#### **Результаты и обсуждение**

Состояние пострадавших исследуемых групп при поступлении в стационар оценивалось как средней степени тяжести и тяжелое. Тяжесть полученной травмы по шкале ISS составила от 32 до 68 баллов ( $\mu = 51,0 \pm 12,3$ ). У многих пострадавших были умеренно выражены клинические проявления травматического шока, сознание было ясное или спутанное. Отмечалась бледность кожных покровов, тахикардия  $106,0 \pm 12,4$  ударов в минуту, тахипноэ  $22,0 \pm 1,5$  ды-

ханий в минуту. На ЭКГ у большинства пострадавших имелась синусовая тахикардия, в единичных случаях — суправентрикулярная экстрасистолия и атриовентрикулярная блокада.

При исследовании гемодинамики пострадавших наиболее характерным было умеренное сни-

жение артериального давления при поступлении, в некоторых случаях выраженная гипотония. Шоковый индекс (ШИ) колебался от 1,15 до 1,34 условных единиц ( $\mu = 1,24 \pm 0,07$ ). Показатели центральной гемодинамики также имели достоверные отличия в исследуемых группах ( $p < 0,01$ ).

Таблица 1 — Показатели гемодинамики исследуемых групп

Показатели	Контрольная группа	Первая группа			Вторая группа		
		12 ч	24 ч	48 ч	12 ч	24 ч	48 ч
ШИ	$0,58 \pm 0,03$	$1,24 \pm 0,08$	$1,09 \pm 0,04$	$1,01 \pm 0,07$	$1,22 \pm 0,04$	$0,97 \pm 0,05$	$0,69 \pm 0,12$
УО (мл)	$78,3 \pm 3,2$	$48,7 \pm 4,1$	$58,3 \pm 2,5$	$67,8 \pm 2,7$	$51,8 \pm 2,7$	$69,2 \pm 3,4$	$76,5 \pm 3,9$
МОС (л/мин)	$5,78 \pm 0,24$	$3,84 \pm 0,36$	$3,98 \pm 0,21$	$4,72 \pm 0,24$	$3,89 \pm 0,52$	$4,86 \pm 0,17$	$5,24 \pm 0,19$
СИ (л/мин $\times$ м <sup>2</sup> )	$3,48 \pm 0,17$	$2,92 \pm 0,23$	$3,15 \pm 0,18$	$3,18 \pm 0,07$	$2,98 \pm 0,06$	$3,14 \pm 0,23$	$3,32 \pm 0,14$
ОПСС (дин/с $\times$ см <sup>-5</sup> )	$1248,0 \pm 146,0$	$2485,0 \pm 224,0$	$2485,0 \pm 224,0$	$2128,0 \pm 172,0$	$2371,0 \pm 148,0$	$2425,0 \pm 243,0$	$1732,0 \pm 161,0$

Характерным было достоверное отличие изменения шокового индекса в первой и вто-

рой группах пострадавших в динамике интенсивного лечения.

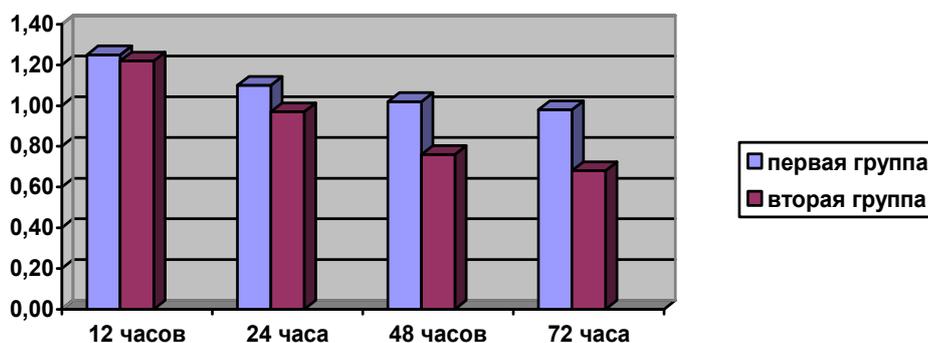


Рисунок 1 — Динамика изменений шокового индекса у больных в первой и второй группах (усл. единицы)

В первой и второй группах показатели минутной производительности сердца при поступлении в стационар достоверно отличались от показателей контрольной группы и не имели достоверных отличий между собой. У пострадавших с тяжелой сочетанной торакоабдоминальной травмой минутная производительность сердца была значительно снижена и в ряде случаев не компенсировалась увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). Через 12–24 часа у некоторых пострадавших развивалась выраженная недостаточность кровообращения, как результат массивной кровопотери, ушиба сердца и повреждения легких. В этих случаях увеличение ЧСС и ОПСС не приводило к нормализации гемодинамических показателей.

При сопоставлении тяжести и длительности гемодинамических нарушений с изменениями биохимических показателей в динамике интенсивного лечения установлена прямая за-

висимость метаболических нарушений от расстройств гемодинамики, т. е. гемодинамические нарушения являются пусковым механизмом метаболических расстройств.

При исследовании выявлено достоверное отличие ( $p < 0,01$ ) биохимических показателей крови пострадавших в исследуемых группах от показателей контрольной группы. У большинства пострадавших в первые сутки поступления определялась умеренная гипергликемия, увеличение содержания мочевины, снижение количества белка и уровня рН крови, свидетельствующие о гиперкатаболизме, сопровождающем травматический шок. Указанные метаболические нарушения оставались без существенного изменения в течение нескольких суток у пострадавших первой группы, в ряде случаев имея тенденцию к нарастанию катаболизма, ацидоза и появлению полиорганной недостаточности, несмотря на интенсивное лечение (таблица 2).

Таблица 2 — Изменения биохимических показателей крови при травматическом шоке

Показатели	Контрольная группа	Первая группа			Вторая группа		
		24 ч	48 ч	72 ч	24 ч	48 ч	72 ч
Глюкоза моль/л	4,52 ± 0,17	6,12 ± 1,28	6,82 ± 0,56	7,21 ± 1,18	5,74 ± 0,29	4,86 ± 0,23	4,78 ± 0,16
Мочевина (ммоль/л)	4,47 ± 0,13	5,87 ± 0,43	7,27 ± 0,81	8,09 ± 1,04	5,24 ± 0,37	4,87 ± 0,51	4,63 ± 0,29
АЛТ (моль/л)	34,0 ± 3,4	148,4 ± 5,7	187,3 ± 12,5	224,2 ± 25,7	139,5 ± 6,8	146,7 ± 12,3	152,3 ± 9,2
АСТ (моль/л)	47,8 ± 3,7	215,3 ± 12,4	422,7 ± 31,5	418,3 ± 28,2	186,4 ± 21,7	216,8 ± 27,4	215,8 ± 32,6
Общий белок (г/л)	68,9 ± 1,4	65,8 ± 1,7	59,2 ± 1,3	54,7 ± 0,9	65,3 ± 1,2	61,5 ± 1,3	62,4 ± 2,1
pH	7,38 ± 0,02	7,29 ± 0,03	7,12 ± 0,07	7,09 ± 0,06	7,32 ± 0,04	7,34 ± 0,03	7,34 ± 0,01

Во второй группе пострадавших патологические изменения биохимических показателей крови были менее выражены и корригировались интенсивным лечением в течение 48–72 часов. При сравнительном анализе полученных данных выявлена статистическая значимость различий показателей крови больных первой и второй групп ( $p < 0,01$ ).

В первой группе в экстренном порядке были оперированы 29 человек (80,5%). Послеоперационный период в большинстве случаев протекал тяжело, с выраженной дыхательной недостаточностью, что еще больше усугубляло метаболические нарушения, приводя в ряде случаев к полиорганной недостаточности и смерти пострадавшего. В этой группе умерли 8 пострадавших. Общая летальность составила 22,2%. Причиной смерти 5 пострадавших явилась полиорганная недостаточность. Один больной умер от тромбоэмболии легочной артерии, еще двое умерли от разлитого гнойного перитонита.

Во второй группе в экстренном порядке оперированы 10 человек (83,3%). В этой группе умерли двое пострадавших. Общая летальность составила 16,6%. Причиной смерти явились: в одном случае — гнойная бронхопневмония, смерть наступила на 14 сутки, во втором случае — тромбоэмболия легочной артерии, наступившая на пятые сутки.

#### Выводы

1. Появление и усугубление метаболических нарушений, ацидоза у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой находится в прямой зависимости от длительности и тяжести гемодинамических нарушений.

2. У пострадавших в травматическом шоке с выраженной недостаточностью кровообращения рано появляются признаки метаболических нарушений, которые не всегда поддаются коррекции при интенсивном лечении, что приводит к развитию полиорганной недостаточности и гибели.

3. Дополнительное введение в схему интенсивного лечения препаратов «мексидол» и «фосфокреатин» на ранних этапах, позволяет избежать тяжелых метаболических расстройств и, тем самым, повысить эффективность лечения травматического шока.

#### 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 // Новости хирургии. — 2007. — № 1. — С. 14–19.
3. Батюк, В. И. Экспериментальное обоснование эффективности применения мексидола и креатинфосфата при травматическом шоке / В. И. Батюк, С. М. Бордак // Актуальн. пробл. мед. — Гомель, 2007. — Т. 1, № 7. — С. 38–41.
4. 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.
5. Кулагин, В. К. Патологическая физиология травмы и шока / В. К. Кулагин. — М.: Медицина, 1978. — С. 21–53.
6. Лукьянова, Л. Д. Об особенностях нарушений энергетического обмена при травматическом шоке и возможности их фармакологической коррекции / Л. Д. Лукьянова, Н. Н. Михайлова, Д. В. Фоменко // Бюлл. экп. биол. и мед. — 2001. — № 9. — С. 263–267.
7. Немченко, Н. С. Биохимические механизмы патогенеза тяжелой сочетанной травмы / Н. С. Немченко // Клиническая медицина и патофизиология. — 1997. — № 2. — С. 85–92.
8. Шок. Терминология и классификации. Шоковая клетка. Патофизиология и лечение / Ю. Шутзу [и др.]. — Бухарест, 1981. — С. 110–127.
9. Ronzoni, G. Hormonal and metabolic response to trauma: physiopathology and therapeutic management / G. Ronzoni, F. Carli // Minerva anesthiol. — 1992. — Vol. 58, № 6. — P. 323–346.
10. Vernerman, J. Metabolic modulation of the response to injury in surgery / J. Vernerman, S. Huddinge // 7th Europ. Congress on intensive care medicine. — Innsbruck, Austria, 1994. — P. 971–975.

УДК 616. 831 – 005. 1 – 073. 7

**ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА  
ВНУТРИМОЗГОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ****Е. Л. Цитко, О. С. Говрушко, А. А. Литвин, А. В. Юргель****Гомельская областная клиническая больница**

В статье представлены результаты интраоперационного ультразвукового сканирования вещества головного мозга. Выявленные ультразвуковые признаки внутримозговых гематом в острой, подострой и хронической стадиях сопоставлены с данными компьютерной томографии головного мозга. Показана диагностическая ценность интраоперационной ультразвуковой диагностики у пациентов с внутримозговыми гематомами.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, внутримозговая гематома, интраоперационная диагностика.

**INTRAOPERATIVE ULTRASOUND DIAGNOSTICS  
OF INTRACEREBRAL BLEEDINGS****E. L. Tsitko, O. S. Govrushko, A. A. Litvin, A. V. Yurgel****Gomel Regional Clinical Hospital**

The paper presents the results of brain intraoperative ultrasound examination. Revealed ultrasound characteristics of intracerebral haematomas at acute, subacute and chronic stages contention with the data of cerebrum computer tomography. There was shown the diagnostic value of intraoperative ultrasound diagnostics at patients with intracerebral bleedings.

Key words: ultrasound diagnostic, intracerebral haematoma, intraoperative diagnostic.

**Введение**

В настоящее время в нейрохирургической практике кроме общеклинического и неврологического осмотра больных применяются многие инструментальные методы исследования, среди которых компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография головного мозга занимают ведущее место. Являясь нетравматичными, высокоточными методами, они позволяют установить правильный этиологический и топический диагноз, дают детальную характеристику патологического очага при заболеваниях или травмах головного мозга, что способствует определению тактики лечения больного. Однако и эти методы имеют ряд недостатков, ограничивающих их широкое применение. Это, например, лучевая нагрузка при КТ-исследовании, достаточная дороговизна и громоздкость оборудования, в силу чего не все медицинские учреждения располагают подобными методами нейровизуализации [1]. С целью исключения внутричерепных гематом, приводящих к компрессии головного мозга, в условиях отсутствия вышеуказанных методов нейровизуализации, выполняется наложение диагностических фрезевых отверстий в типичных местах с ревизией субдурального пространства. Для выявления внутримозговых кровоизлияний проводится диагностическая пункция вещества мозга в трех направлениях [2]. Недостатком такого подхода является высокая и не

всегда оправданная травматичность, низкая диагностическая ценность, отсутствие возможности качественно оценить состояние вещества мозга и структуру патологического очага.

Для исследования паренхимы головного мозга с целью диагностики внутримозговых гематом мы использовали интраоперационное ультразвуковое сканирование (УЗС) вещества головного мозга через трепанационный дефект.

В основе ультразвукового исследования лежит принцип отражения ультразвука границей раздела между средами с различным акустическим сопротивлением. Это позволяет получить на экране монитора двухмерное изображение вещества головного мозга в режиме реального времени, оценить структуру паренхимы мозга, определить наличие патологического очага и глубину его расположения от поверхности коры мозга, измерять его линейные размеры, изучить топографо-анатомическое взаимоотношение с окружающими структурами, оценить степень поперечной дислокации мозга. Все это способствует выбору наиболее оптимального объема хирургического вмешательства.

**Цель настоящей работы** — определение практической значимости интраоперационной нейросонографии в диагностике внутримозговых гематом и экзосемиотики внутримозговых кровоизлияний, а также сравнение данных ультразвукового исследования с данными КТ головного мозга до операции.

### Материалы и методы

За период с 2004 года по 2006 год интраоперационное УЗС было выполнено у 30 пациентов: 21 — с внутримозговыми кровоизлияниями травматического генеза, 9 — с инсультными гематомами. Возраст больных колебался от 28 до 82 лет, мужчин было 19 (63,3%), женщин — 11 (36,7%).

При распределении внутримозговых кровоизлияний в зависимости от времени формирования использовали общепринятую классификацию [3]. Острые гематомы (1–3 сутки) — 15 (50,0%) пациентов, подострые кровоизлияния (4–14 сутки) — 11 (36,7%) больных, хронические (более 14 суток) — 4 (13,3%) человека.

Всем больным при поступлении кроме неврологического осмотра, нейроофтальмологического исследования, рентгенографии черепа в двух проекциях проводилось КТ-исследование головного мозга. Исключение составили пять пациентов: один в связи с тяжестью состояния, четверо — по техническим причинам (большой вес, отсутствие КТ). Во всех случаях сроки проведения интраоперационного УЗС и КТ совпадали.

Оперативное вмешательство заключалось в резекционной краниотомии. Трепанационный дефект использовался в качестве акустического окна при эхографическом исследовании мозга. УЗС выполнялось с поверхности твердой мозговой оболочки, так как при этом происходит более гладкое скольжение датчика, что является более щадящим приемом для мозговой ткани [1]. Сканирование проводилось в В-режиме. Гематомы удаляли традиционным способом, через эцефалотомию или пункционной аспирацией под ультразвуковым контролем [4].

Для сканирования мозга использовался ультразвуковой аппарат SHIMADZU SDU-500A (Япония) с секторным интраполостным датчиком 5 мГц (угол обзора 90°). КТ-исследование проводилось на аппарате Sytec 3000 фирмы General Electric (США) с пошаговым методом сканирования.

Интраоперационное УЗС осуществлялось как в стандартных плоскостях (аксиальная, коронарная) с измерением основных размеров патологического очага, так и под разными углами к вышеуказанным плоскостям.

При интерпретации результатов интраоперационного УЗС использовались такие ориентиры, как кости черепа, серповидный отросток, желудочки мозга, намет мозжечка. При анализе эхограмм выделялись прямые и косвенные диагностические признаки. К прямым признакам патологического очага относятся его форма, размеры, локализация и плотность, которая определяет эхоструктуру очага. Изменения эхогенности визуально выделены в три типа [5]:

- гиперэхогенный — патологический очаг выглядит как участок однородной гиперэхогенности с четкими контурами, близкий по плотности к кости;

- гипоехогенный — патологическое образование представлено участком однородной гипоехогенности с четкими границами, близкое по плотности к ликвору;

- смешанной эхогенности — патологический очаг выглядит как ограниченный участок, состоящий из зон гипер- и гипоехогенности, с преобладанием того или иного компонента.

Вычисление объема очага кровоизлияния проводилось по формуле предложенной R. Ericson, S. Hakanson [6]:

$$V = \pi \times (A \times B \times C) / 6,$$

где V — объем очага; A, B и C — его основные диаметры.

К косвенным диагностическим признакам относятся так называемые вторичные изменения, вызванные патологическим очагом: деформация желудочковой системы головного мозга по объему и форме, поперечное смещение срединных структур головного мозга [7].

Оценка диагностической эффективности интраоперационной нейросонографии в диагностике внутримозговых гематом различных сроков давности проведена из расчета чувствительности метода, по формуле  $a/(a+b)$ , где a — истинно положительный, b — ложноотрицательный результат исследования; специфичности, по формуле  $g/(b+g)$ , где g — количество истинно отрицательных, б — ложноположительных результатов. А также положительной и отрицательной предсказательной ценности по формулам:  $a/(a+b)$  и  $g/(b+g)$  соответственно [8].

### Результаты и обсуждение

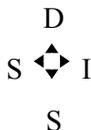
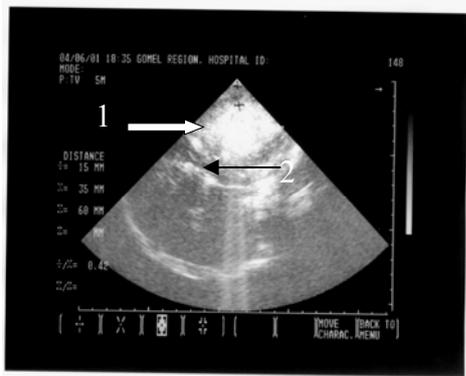
Сопоставление данных интраоперационного УЗС с результатами КТ головного мозга в предоперационном периоде показало, что очаг кровоизлияния определялся, как образование округлой или овальной формы с четкой границей, оказывающее компрессирующее воздействие на желудочковую систему и дислоцирующее срединные структуры мозга в противоположную сторону.

Линейные размеры гематом, выявленных при интраоперационном УЗС, и степень смещения срединных структур соответствовали данным предоперационной КТ. Плотностные характеристики внутримозговых гематом зависели от времени образования и сроков исследования.

Так, при интраоперационном УЗС острая внутримозговая гематома выглядит гиперэхогенным объемным образованием в паренхиме мозга. Исследование очага геморрагии во время операции показывает, что он в основном

состоит из кровяных сгустков и только ¼ часть его представлена жидкой кровью [9]. На рисунке 1а представлена острая внутримозговая гематома в виде гиперэхогенного образования округлой формы, с четкими границами, на глубине 15 мм, размерами 60×35 мм, выявленная

при интраоперационном сканировании с поверхности твердой мозговой оболочки в коронарной плоскости. Данное кровоизлияние в дооперационный период было диагностировано на КТ головного мозга как очаг гиперденсивной плотности (рисунок 1б).



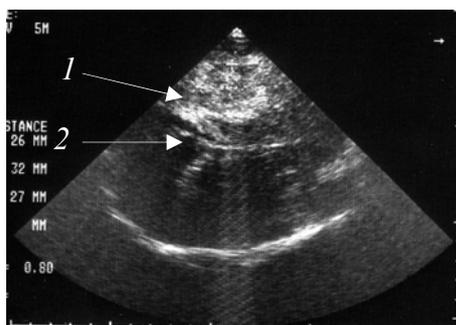
**Рисунок 1а** — Острая инсультная внутримозговая гематома  
1. Гиперэхогенное образование 60×35 мм  
2. Срединные структуры смещены справа налево



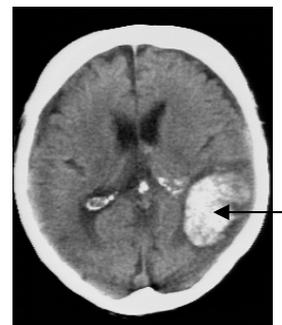
**Рисунок 1б** — КТ головного мозга  
Стрелкой указана полость гематомы

Подострые гематомы на УЗ-сканограммах визуализируются как образования смешанной эхогенности (рисунок 2а). Такое изменение эхо-сигнала обусловлено неоднородностью гематомы в этом периоде, что связано с распадом гемоглобина и увеличением жидкой части. При КТ-исследовании гематомы в этом периоде выявляются в виде очага смешанной либо изоденсивной плотности (рисунок 2б).

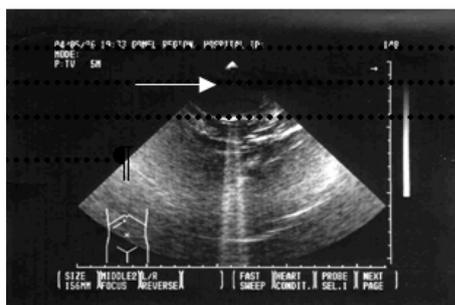
Хронические внутримозговые кровоизлияния интраоперационно представлены лизированной кровью в виде темно-бурой или бурокоричневой жидкости. При ультразвуковом исследовании визуализируются в виде очага гипоэхогенной плотности, часто с гиперэхогенным контуром (рисунок 3а). КТ картина хронической гематомы представлена гиподенсивным очагом (рисунок 3б).



**Рисунок 2а** — УЗ-сканирование в аксиальной плоскости  
1. Образование смешанной эхогенности — полость гематомы  
2. Falx cerebri



**Рисунок 2б** — КТ головного мозга  
Стрелкой указана полость гематомы



**Рисунок 3а** — Интраоперационное УЗ  
в аксиальной плоскости с поверхности ТМО слева  
Стрелкой указана полость гематомы



**Рисунок 3б** — КТ головного мозга  
Стрелкой указана полость гематомы

Эволюционные изменения плотности гематомы зависят от концентрации в ней белков и гемоглобина: чем она выше, тем выше плотность, а соответственно, и экзогенность [9, 10]. Вследствие естественных биологических процессов распада количество гемоглобина и белков в очаге кровоизлияния со временем уменьшается, что ведет к снижению его плотности [10, 11]. Таким образом, внутримозговая гематома из ги-

переходной (гиперденсивной по КТ) становится очагом смешанной плотности (или изоденсивной по КТ), а затем и гиподенсивной (гиподенсивной по КТ).

Показатели чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной предсказательной ценности интраоперационной нейросонографии для острых, подострых и хронических внутримозговых гематом представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели диагностической ценности интраоперационной нейросонографии

Тип внутримозговой гематомы	Показатели, %			
	чувствительность	специфичность	положительная предсказательная ценность	отрицательная предсказательная ценность
Острая	80	87	86	81
Подострая	81	79	69	88
Хроническая	75	100	100	96

### Выводы

1. Интраоперационное УЗС вещества головного мозга является неионизирующим, высокоточным и неинвазивным методом диагностики внутримозговых кровоизлияний.

2. Метод позволяет быстро и достоверно, в режиме реального времени локализовать внутримозговую гематому, измерять ее линейные размеры и указать анатомически важные структуры, прилегающие к образованию.

3. Высокая чувствительность и специфичность метода дает возможность определить вид кровоизлияния в зависимости от времени его формирования.

4. Предлагаемый метод диагностики внутримозговых гематом рекомендуется использовать в хирургических стационарах различных уровней организаций здравоохранения.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Значения интраоперационного ультразвукового наведения в нейрохирургической практике при объемных образованиях головного мозга / А. Р. Зубарев [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2004. — № 4. — С. 92–97.

2. Травмы головы и шеи: справочник для врачей / Ф. В. Олешкевич [и др.]; сост. Г. А. Шершель. — Мн., 1999. — 294 с.

3. Нейротравматология: справочник / А. Н. Коновалов [и др.]; сост. Л. Б. Лихтерман. — Ростов н/Д., 1999. — 576 с.

4. Результаты хирургического лечения внутримозговых гематом методом стереотаксической пункционной аспирации, контролируемой ультразвуковым сканированием мозга / В. В. Лебедев [и др.] // Вопр. нейрохирург. — 1994. — № 3. — С. 3–5.

5. Послеоперационное ультразвуковое сканирование головного мозга у пациентов с острой нейрохирургической патологией / А. Г. Николаев [и др.] // Вопр. нейрохирург. — 1998. — № 2. — С. 19–23.

6. Копать, А. А. Современный подход к хирургическому лечению внутримозговых кровоизлияний, обусловленных артериальной гипертензией / А. А. Копать // Медицинский журнал. — 2003. — № 4. — С. 69–71.

7. Ультразвуковое сканирование головного мозга в остром и резидуальном периодах тяжелой черепно-мозговой травмы / М. Д. Богдатский [и др.] // Сибир. мед. журн. — 1995. — № 3. — С. 18–23.

8. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1999. — 459 с.

9. Computed tomography of intracranial hemorrhage / W.A. Cohen [et al.] // Neuroimaging Clinics N. Amer. — 1992. — Vol. 2. — P. 75–87.

10. Attenuation measurements of whole blood and blood fractions in computed tomography / P. New [et al.] // Radiology. — 1976. — Vol. 121. — P. 635–640.

11. Quantitative aspects of computed tomography of blood and cerebrospinal fluid / D. Norman [et al.] // Radiology. — 1977. — Vol. 123. — P. 335–338.

Поступила 12.11.2007

УДК 616.12 – 008.331.1. – 08

## НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНЫХ (СОСУДИСТЫХ) АТЕРОГЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ФОНЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

А. М. Рещецкая

Гомельский государственный медицинский университет

Изучены особенности атеросклеротического поражения сосудов на фоне антигипертензивной терапии у 185 пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Встречаемость атеросклероза составила 100%. Преимущественной локализацией атеросклероза являются центральный, церебральный и периферический сосудистые бассейны. Результаты исследования указывают на протективное влияние регулярной антигипертензивной

терапии на атеросклероз в периферических и церебральных сосудах, прием ингибиторов АПФ — на периферический, центральный и церебральный бассейны, БКК — на церебральный и периферический бассейны. Использование бета-адреноблокаторов оказывает проатерогенный эффект на периферические сосуды, диуретиков — на брюшную аорту и периферические сосуды.

Ключевые слова: атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ), антигипертензивное лечение.

## SOME PECULIARITIES OF LOCAL (VASCULAR) ARTERIOGENIC CHANGES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN CONNECTION WITH ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

A. M. Reshetskaya

Gomel State Medical University

Pecularity of atherosclerotic affection of vessels in connection with antihypertensive therapy was studied in 185 patients with arterial hypertension (AH). Frequency of atherosclerosis was 100%. The prevailing localization of atherosclerosis are the central, cerebral and peripheral vascular areas. The results of investigation indicate to the protective effect of regular therapy on atherosclerosis in peripheral and central vessels, taking inhibitors APF — on the peripheral, central and cerebral areas, БКК — on cerebral and peripheral areas. Using beta-adrenoblocators produces proatherogenic effect on peripheral vessels, diuretic drugs — on the abdominal aorta and peripheral vessels.

Key words: atherosclerosis, arterial hypertension, antihypertensive therapy.

### *Введение*

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из факторов, ведущих к развитию дисфункции эндотелия, что запускает сосудистое ремоделирование, атеросклероз и тромбоз [3]. Известно, что развитие атеросклероза не носит локальный характер, а, как правило, это генерализованный процесс. В настоящее время изучается влияние различных факторов атеросклероза на определение первоочередности поражения сосудов того или иного региона. Установлено, что развитие атеросклеротического процесса при АГ происходит в аорте раньше, чем в любых других сосудистых регионах [9]. Наличие атеросклеротической бляшки в сонных артериях при АГ встречается в 82% случаев (Zanchetti et al., 1998) [14]. По различным данным, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей ассоциирует с уровнем артериального давления (АД), сочетается с поражением брахиоцефальных артерий в 12–61,6%, а с поражением коронарных и брахиоцефальных артерий — в 78,7–84% (Ханаан Гур, Ехезкель Сиди, 2000). Стенозирующее атеросклеротическое поражение почечных артерий (ишемическая нефропатия) в 95% случаев сочетается с АГ, но развивается уже на фоне распространенного атеросклероза в возрасте старше 50 лет (Хирманов В. Н., 2001). Однако в литературе недостаточно освещены вопросы атеросклеротического поражения сосудов различных регионов у пациентов с различной степенью АГ.

Согласно рекомендациям по лечению АГ, антигипертензивная терапия должна предупреждать как сердечно-сосудистые осложнения, так и

органные повреждения [2]. Из современных лекарственных средств, используемых в лечении АГ, наибольший вазопротективный эффект оказывают статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы кальциевых каналов (БКК) [8, 6]. Назначение ряда антигипертензивных препаратов (бета-адреноблокаторов, диуретиков) может способствовать усугублению атеросклероза, что резко увеличивает риск развития сердечно-сосудистых катастроф. В литературе недостаточно данных по влиянию антигипертензивной терапии, в том числе комбинированной на выраженность атеросклеротического процесса различной локализации.

*Цель* исследования: уточнить особенности локальных (сосудистых) атеросклеротических изменений и их связь с принимаемой антигипертензивной терапией у пациентов с АГ.

### *Материалы и методы*

На базе кардиологического отделения учреждения «Витебская областная клиническая больница», клиники учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет» обследован 231 пациент с АГ. Пациенты с изолированной систолической гипертензией, эндокринной патологией, заболеваниями печени, системными заболеваниями соединительной ткани, хроническими обструктивными заболеваниями легких были исключены из исследования. Для дальнейшего обследования было отобрано 185 пациентов. Средний возраст обследуемых составил  $50,3 \pm 13,8$  лет. Все пациенты были разделены на 3 группы согласно степени АГ, из них 30 человек — с АГ 1 степени, 102 — АГ 2 степени и 53 — АГ 3 степени. Средняя дли-

тельность заболевания составила  $8,6 \pm 7,3$  лет. Дополнительно взята контрольная группа практически здоровых лиц в составе 30 человек.

Всем произведено ультразвуковое (УЗ) исследование мозговых артерий (общих сонных (ОСА), экстракраниальных отрезков наружных и внутренних сонных артерий (ВСА) с двух сторон), брюшной аорты, непарных висцеральных артерий (чревного ствола, общей печеночной, селезеночной, верхней брыжеечной артерий), почечной артерии (устья правой почечной артерии (УППА)), периферических артерий (подвздошных, бедренных, подколенных, плечевых артерий с двух сторон). Использовалась УЗ-аппаратура фирмы Toshiba с линейным датчиком, имеющим резонанс на частотах 3,5–7 МГц. Степень атеросклеротического поражения сосудов устанавливалась по критериям Sorensen K. E. et al. (1993) [13], модифицированным Щупаковой А. Н., Литвяковым А. М. (2001г.): 1 степень атеросклероза — при наличии липидных пятен (полосок), 2 степень — нестенозирующих (плоских) и стенозирующих атеросклеротических бляшек, 3 степень — осложненных стенозирующих атеросклеротических бляшек, аневризматических расширений артерий. Эхографически контролируемые признаки стенозирующего атероматоза в 2 и более сосудистых бассейнах оценивались как распространенный стенозирующий атеросклероз.

Антигипертензивная терапия изучалась путем анкетирования (принимали антигипертензивные препараты (да, нет); регулярное лечение (да, нет); используемые препараты (названия)).

Через  $1,71 \pm 0,77$  лет 54 (29%) пациентам с АГ произведено повторное комплексное обследование.

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи пакета программ «Statistica 6.0». Использовался дисперсионный анализ с применением критерия Ньюмена-Кейлса, кластерный анализ методом К-усреднений, непараметрический корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена, тесты расхождения.

#### **Результаты исследования и обсуждение**

УЗ-признаки атеросклеротического поражения сосудов у обследуемых пациентов с АГ имели место у 185 (100%) пациентов. Это сопоставимо с результатами исследования ELSE (Zanchetti et al., 1998) [14].

Известно, что атеросклероз носит мультифокальный характер. В литературе описано 5 основных групп атеросклеротического поражения сосудов: 1 — с преимущественным поражением коронарных артерий, 2 — ветвей дуги аорты, 3 — висцеральных артерий, 4 — терминальной аорты и ее основных ветвей, 5 — ком-

бинация 2 или более вышеприведенных категорий, выявленных одновременно (de Bakey, 1996). Из них основными являются 4 (38,5%) и 5 (17,7%). Результаты проведенного исследования не противоречат литературным данным, однако свидетельствуют о значительно более высокой частоте атеросклероза при АГ, чем в общей популяции. Наиболее частой локализацией атеросклеротического процесса у обследуемых лиц с АГ были центральный сосудистый бассейн (брюшная аорта) у 172 (92,9%) пациентов, из них 29 (15,7%) — с АГ 1 степени, 95 (51,4%) — АГ 2 и 48 (25,9%) — АГ 3 степени), церебральный (у 159 (85,9%) пациентов — поражение ОСА, из них 19 (10,3%) человек с АГ 1 степени, 93 (50,3%) — АГ 2 степени и 47 (25,4%) — АГ 3 степени, у 110 (59,5%) — ВСА, из них 10 (5,4%) — с АГ 1 степени, 75 (40,5%) — АГ 2 степени и 25 (13,5%) — АГ 3 степени) и периферический сосудистые бассейны (подвздошные артерии — у 142 (76,8%) человек, из них 20 (10,8%) — с АГ 1 степени, 84 (45,4%) — АГ 2 степени и 38 (20,5%) — АГ 3 степени, бедренные — 90 (48,6%), из них 9 (4,9%) пациентов с АГ 1 степени, 58 (31,4%) — АГ 2 степени и 23 (12,4%) — АГ 3 степени и подколенные артерии — 109 (58,9%), из них 14 (7,6%) — с АГ 1 степени, 71 (38,4%) — АГ 2 степени и 24 (12,9%) — АГ 3 степени.

Атеросклероз в висцеральных сосудах зарегистрирован у 113 (61,1%) обследуемых пациентов, из них 16 (8,6%) — с АГ 1 степени, 61 (32,9%) — АГ 2 степени и 36 (19,5%) — АГ 3 степени, что значительно превышает литературные данные (2,1%, de Bakey, 1996). Возможно, ранее низкая выявляемость висцерального атеросклероза связана с технической сложностью его визуализации.

Поражение УППА имело место у 22 (11,9%) пациентов, из них в 1 (0,5%) случае был атеросклероз 2 степени (стенозирующий), что не противоречит литературным данным (Хирманов В. Н., 2001).

Изучение выраженности атеросклероза при АГ показало, что 1 степень атеросклероза имела место у 59 (31,9%) пациентов, из них 21 (11,4%) — с АГ 1 степени, 27 (14,6%) — АГ 2 степени, 11 (5,9%) — АГ 3 степени. Вторая (нестенозирующая) степень атеросклероза зарегистрирована у 39 (21,1%) человек, из них 4 (2,2%) — с АГ 1 степени, 20 (10,8%) — АГ 2 степени, 15 (8,1%) — АГ 3 степени, вторая (стенозирующая) — у 37 (20,0%) человек, из них 4 (2,2%) — с АГ 1 степени, 20 (10,8%) — АГ 2 степени, 13 (7,0%) — АГ 3 степени. 3 степень, распространенный стенозирующий атеросклероз выявлены у 46 (24,9%) пациентов, из них 1 (0,5%) — с АГ 1 степени, 33 (17,8%) — АГ 2 степени, 12 (6,5%) — АГ 3 степени. При этом частота ате-

росклероза любой степени у пациентов с АГ 1, 2 и 3 степени по сравнению с контрольной группой была достоверно выше ( $p < 0,05$ ).

Изучение влияния повышенного АД на сосудистые изменения методом непараметрического корреляционного анализа Спирмена показало, что с увеличением степени АГ достоверно выше выраженность (степень) атеросклероза. Так, зарегистрирована достоверная ( $p < 0,05$ ) отрицательная связь степени АГ с атеросклерозом 1 степени ( $r = -0,452$ ), 2 (нестенозирующей) степени ( $r = -0,275$ ) и положительная — с атеросклерозом 2 (стенозирующей) степени ( $r = 0,215$ ), 3 степени, распространенным стенозирующим атеросклерозом ( $r = 0,186$ ).

Результаты анкетирования показали, что 114 (61,6%) пациентов с АГ принимали антигипертензивное лечение, из них 6 (3,2%) человек — с АГ 1 степени, 75 (40,5%) — АГ 2 и 33 (17,8%) — АГ 3 степени. Пациенты с АГ 1 степени принимали антигипертензивное лечение достоверно реже по сравнению с лицами с АГ 2 и 3 степени ( $p < 0,05$ ), а лица с АГ 2 и 3 степени были сопоставимы по частоте лечения ( $p > 0,05$ ). Регулярное лечение принимали только 43 (23,1%) человека. Среднее количество антигипертензивных препаратов составило 0,935 на 1 больного.

В структуре приема антигипертензивных препаратов ингибиторы АПФ использовали 48 человек (25,9%) (40 (21,6%) — эналаприл, 6 (3,2%) — каптоприл, 2 (1,1%) — эналаприл, каптоприл, 2 (1,1%) — с АГ 1 степени, 30 (16,2%) — АГ 2 степени и 16 (8,6%) — АГ 3 степени), диуретики — 23 (12,4%) (15 (8,1%) — фуросемид, 8 (4,3%) — гидрохлортиазид, 16 (8,6%) — АГ 2 степени и 7 (3,8%) — АГ 3 степени), бета-адреноблокаторы — 21 (11,4%) (10 (5,4%) — атенолол, 10 (5,4%) — пропранолол, 1 (0,5%) — метопролол, 2 (1,1%) — АГ 1 степени, 15 (8,1%) — АГ 2 степени и 4 (2,2%) — АГ 3 степени), БКК — 11 (5,9%) (7 (3,8%) — нифедипин, 3 (1,6%) — дилтиазем, 1 (0,5%) — форидон, 9 (4,8%) — АГ 2 степени и 2 (1,1%) — АГ 3 степени), препараты, содержащие раувольфию — 34 (18,4%), катапресан (клофелин) — 27 (14,5%). Гиполипидемические препараты (статины) не принимались. Комбинированное лечение было у 46 (24,9%) человек, из них 1 (0,5%) — АГ 1 степени, 32 (17,3%) — АГ 2 степени и 13 (7,0%) — АГ 3 степени.

Известно, что длительное применение ингибиторов АПФ оказывает нормализующее влияние на структурно-морфологическое состояние сосудов, обеспечивает антиатеросклеротический эффект (TREND (квинаприл), SECURE, PHYLLIS, PROGRESS) [1, 6, 7]. По данным А. V. Chobanian (Бостон, США), атеросклеротические бляшки на фоне приема ингибиторов АПФ стано-

вятся более тонкими, уменьшается содержание пенистых клеток [2]. В исследовании ELSA показано, что лацидипин (БКК) по сравнению с атенололом (бета-адреноблокатором) на 40% эффективнее тормозит утолщение стенок сонных артерий, значительно замедляет прогрессирование атеросклероза [11]. В исследованиях PREVENT (2000), ELVERA (2004) доказано достоверное уменьшение толщины интимы сонных артерий на фоне приема амлодипина [6]. Согласно литературным данным, влияние бета-адреноблокаторов и диуретиков на процессы атерогенеза не однозначное. Так, применение ряда бета-адреноблокаторов и диуретиков тиазидного ряда (гидрохлортиазид) оказывает негативное влияние на липидный и углеводный обмены [4]. Однако использование метопролола CR/XL благоприятно влияет на сонные артерии (BCAPS) [12]. Тиазидоподобный диуретик индапамид обладает прямым вазодилатирующим действием, достоверно снижает скорость пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте [8].

Фармакологическая эффективность антигипертензивных препаратов оценивалась по их влиянию на сосудистые изменения при помощи кластерного анализа методом К-усреднений, непараметрического корреляционного анализа Спирмена и U-теста Манна-Уитни.

Изучение связи антигипертензивной терапии с сосудистыми изменениями при помощи кластерного анализа методом К — усреднений и корреляционного анализа Спирмена показало, что приверженность к лечению у пациентов с АГ 1 степени положительно коррелировала с атеросклерозом 2 (нестенозирующей) степени в брюшной аорте и ВСА ( $r = 0,415$  и  $r = 0,415$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Возможно, это является следствием тяжести состояния больных, из-за которой пациенты и принимали антигипертензивную терапию. У лиц с АГ 2 и 3 степени не было достоверной связи регулярной терапии с атеросклеротическим процессом.

Анализ полученных данных указывает на антиатерогенный эффект ингибиторов АПФ в отношении атеросклероза 1 степени. Так, у пациентов с АГ 1 степени имела место отрицательная связь приема ингибиторов АПФ с атеросклерозом 1 степени ( $r = -0,408$ ,  $p < 0,05$ ). Однако необходимо отметить, что липидные пятна (1 степень атеросклероза) могут самостоятельно подвергаться обратному развитию и исчезать бесследно [9].

Прием ингибиторов АПФ у пациентов с АГ 1 степени положительно коррелировал с атеросклерозом 2 (нестенозирующей) степени в брюшной аорте и ВСА ( $r = 0,695$  и  $r = 0,695$  соответ-

ственно,  $p < 0,05$ ). Их использование у лиц с АГ 2 степени имело положительную связь с атеросклерозом 2 (нестенозирующей) степени в подколенных артериях ( $r = 0,331$ ). Прием БКК у пациентов с АГ 2 степени положительно связано с наличием атеросклеротической бляшки в брюшной аорте ( $r = 0,246$ ), атеросклерозом 2 (нестенозирующей) степени — в верхней брыжечной артерии ( $r = 0,205$ ), бедренных артериях ( $r = 0,216$ ), ( $p < 0,05$ ). Однако наличие положительных корреляций приема ингибиторов АПФ и БКК с атеросклеротическим процессом противоречит литературным данным [5, 6, 10, 11]. Возможно, это является следствием тяжести состояния больных, из-за которого пациенты вынуждены принимать наиболее метаболически нейтральные препараты.

Анализ полученных данных указывает на проатерогенное влияние бета-адреноблокаторов на развитие атеросклероза 2 (нестенозирующей) степени в периферических сосудах (подколенных, подвздошных) и, возможно, вазопротективное — на центральные сосуды (аорту), проатерогенное действие диуретиков на атеросклероз 2 (нестенозирующей) степени в подколенных артериях, церебральных сосудах (ОСА) и, возможно, протективное на атеросклероз 1 степени. Так, прием бета-адреноблокаторов у пациентов с АГ 1 степени положительно коррелировал с атеросклерозом 2 (стенозирующей) степени в подколенных артериях ( $r = 0,464$ ,  $p < 0,05$ ). Использование бета-адреноблокаторов у пациентов с АГ 2 степени отрицательно коррелировало с атеросклеротической бляшкой в брюшной аорте ( $r = -0,277$ ), атеросклерозом 1 степени в экстракраниальных отрезках НСА ( $r = -0,213$ ) и положительно — с атеросклерозом 2 (нестенозирующей) степени в подвздошных артериях ( $r = 0,256$ ), ( $p < 0,05$ ). У пациентов с АГ 2 степени выявлена достоверная ( $p < 0,05$ ) отрицательная связь использования в лечении диуретиков с атеросклерозом 1 степени ( $r = -0,198$ ), положительная — с атеросклерозом 2 (нестенозирующей) степени в подколенных артериях ( $r = 0,198$ ), атеросклерозом 2 (стенозирующей) степени в ОСА ( $r = 0,209$ ).

Повторное комплексное обследование проведено через  $1,71 \pm 0,77$  лет 54 (29,2%) пациентам, средняя длительность заболевания составила  $11,42 \pm 9,25$  лет. Из них 2 (3,7%) человека с АГ 1 степени, 32 (59,3%) — АГ 2 степени, 20 (37,0%) — АГ 3 степени. За указанный промежуток времени у 4 пациентов увеличилась степень АГ, у 6 — уменьшилась, у 5 — выявлен сахарный диабет, у 6 — зарегистрирована гиперурикемия.

Изучение динамики атеросклеротического поражения сосудов с использованием тестов

расхождения показало, что у лиц с АГ 2 степени статистически значимо увеличилась частота атеросклероза 2 (нестенозирующей) степени в брюшной аорте, подколенных артериях, атеросклероза 1 степени в УППА, а у лиц с АГ 3 степени — атеросклероза в экстракраниальных отрезках ВСА, подколенных артериях ( $p < 0,05$ ).

Результаты анкетирования повторно обследуемых лиц показали, что у больных с АГ 2 степени достоверно увеличилась частота приема ингибиторов АПФ на амбулаторном этапе после прохождения стационарного лечения, а у лиц с АГ 3 степени — увеличилась общая частота использования антигипертензивных средств, регулярного лечения, комбинированного 3-компонентного лечения, приема диуретиков, ингибиторов АПФ и БКК ( $p < 0,05$ ). Среднее количество антигипертензивных препаратов увеличилось и составило 1,76 на 1 больного.

Изучение связи антигипертензивной терапии с сосудистыми изменениями у повторно обследуемых больных указывает на вазопротективное влияние регулярного приема антигипертензивных средств. Так, у лиц с АГ 2 степени регулярное лечение отрицательно коррелировало с атеросклерозом 2 (стенозирующей) степени в подколенных артериях ( $r = -0,406$ ), ВСА ( $r = -0,371$ ).

Полученные результаты подтверждают вазопротективный эффект ингибиторов АПФ в отношении атеросклероза 1 степени, а также указывают на протективное действие на атеросклероз 2 (нестенозирующей) степени в периферическом бассейне (бедренных артериях). Так, прием ингибиторов АПФ у пациентов с АГ 3 степени отрицательно коррелировал с атеросклерозом 1 степени ( $r = -0,667$ ), 2 (нестенозирующей) степени в бедренных артериях ( $r = -0,459$ ). Согласно результатам U-теста Манна-Уитни (таблица 1), прием ингибиторов АПФ также оказывает протективное действие на центральный бассейн (брюшную аорту), висцеральные сосуды (верхнюю брыжечную артерию), церебральные артерии (ВСА).

Установлено, что прием БКК оказывал протективный эффект на атеросклероз 1 степени в периферическом бассейне (подколенных артериях) и атеросклероз 1 и 2 (нестенозирующей) степени в церебральных сосудах (ОСА). Так, их прием у пациентов с АГ 3 степени отрицательно коррелировал с атеросклерозом 1 степени в подколенных артериях ( $r = -0,573$ ), 1 степени в ОСА ( $r = -0,573$ ), 2 (нестенозирующей) степени в ОСА ( $r = -0,572$ ). Таким образом, прием ингибиторов АПФ и БКК можно рекомендовать в лечении больных с АГ с атеросклерозом любой локализации и степени.

Следует отметить, что у пациентов с АГ 3 степени ингибиторы АПФ положительно коррелировали с атеросклерозом 3 степени, распространенным стенозирующим атеросклерозом ( $r = 0,452$ ), атеросклерозом 1 степени в ВСА ( $r = 0,490$ ) ( $p < 0,05$ ), а прием БКК положительно — с атеросклерозом 2 (стенозирующей) степени во ВСА ( $r = 0,545$ ), что противоречит литературным данным [5, 6, 10, 11]. Возможно, это является следствием тяжести состояния пациентов, из-за которой они были вынуждены принимать указанные препараты.

Результаты повторного исследования подтверждают проатерогенный эффект бета-адреноблокаторов на атеросклероз в периферических сосудах. Так, их прием у пациентов с АГ 2 степени положительно коррелировал с атеросклерозом 2 (нестенозирующей) степени в подколенных артериях ( $r = 0,567$ ). Также зарегистрировано, что

прием бета-адреноблокаторов у пациентов с АГ 2 степени положительно коррелировал с атеросклерозом 2 (нестенозирующей) степени в брюшной аорте ( $r = 0,451$ ), ВСА ( $r = 0,608$ ). Однако у повторно обследуемых пациентов с АГ 3 степени имела место отрицательная связь приема бета-адреноблокаторов с атеросклерозом 1 степени в брюшной аорте ( $r = -0,490$ ), атеросклеротической бляшкой в брюшной аорте ( $r = -0,515$ ). Результаты U-теста Манна-Уитни подтверждают вазопротективный эффект бета-адреноблокаторов на аорту (таблица 1), но не их проатерогенный эффект на ВСА. Таким образом, учитывая проатерогенный эффект бета-адреноблокаторов, лицам с АГ с атеросклерозом 2 (нестенозирующей) степени и выше необходимо рекомендовать для длительного приема селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы с уменьшением их доз до минимально эффективных.

Таблица 1 — Фармакологическая эффективность антигипертензивных препаратов (U тест Манна-Уитни)

Антигипертензивная терапия — сосудистые изменения	Показатель эффективности ( $z$ )	Достоверность ( $p$ )
Прием бета-адреноблокаторов — атеросклеротическая бляшка в брюшной аорте у пациентов с АГ 2 степени	-3,502	0,001
Прием бета-адреноблокаторов — атеросклероз 2 (стенозирующей) степени в брюшной аорте у пациентов с АГ 2 степени	-3,176	0,002
Прием бета-адреноблокаторов — атеросклероз 1 степени в УППА у пациентов с АГ 2 степени	-2,340	0,019
Прием ингибиторов АПФ — атеросклероз 2 (нестенозирующей) степени в брюшной аорте у пациентов с АГ 2 степени	-2,275	0,023
Прием диуретиков — атеросклеротическая бляшка в верхней брыжеечной артерии у пациентов с АГ 2 степени	-2,607	0,009
Прием ингибиторов АПФ — атеросклеротическая бляшка в верхней брыжеечной артерии у пациентов с АГ 3 степени	-2,479	0,013
Прием ингибиторов АПФ — атеросклероз 1 степени в экстракраниальном отрезке ВСА у пациентов с АГ 3 степени	-2,104	0,353
Прием диуретиков — атеросклеротическая бляшка в экстракраниальном отрезке ВСА у пациентов с АГ 3 степени	2,617	0,009
Прием диуретиков — атеросклероз 2 (стенозирующей) степени в экстракраниальном отрезке ВСА у пациентов с АГ 3 степени	2,052	0,040

Анализ результатов повторного исследования пациентов указывает на проатерогенный эффект диуретиков на центральный бассейн (брюшную аорту). Так, их прием у пациентов с АГ 2 степени положительно коррелировал с атеросклерозом 2 (нестенозирующей) степени в брюшной аорте ( $r = 0,397$ ). Необходимо отметить, что у повторно обследуемых пациентов с АГ 3 степени имела место статистически значимая отрицательная связь приема диуретиков с атеросклерозом 2 (нестенозирующей) степени в церебральном бассейне (ВСА,  $r = -0,454$ ). Однако протективное влияние диуретиков на атеросклероз в церебральном бассейне не бы-

ло выявлено у первично обследуемых лиц и не подтвердилось в U-тесте Манна-Уитни (таблица 1). Также в U-тесте Манна-Уитни не был подтвержден протективный эффект диуретиков на атеросклероз 1 степени, который имел место у первично обследуемых пациентов. Таким образом, учитывая проатерогенное влияние ряда диуретиков, лицам с АГ и атеросклерозом 2 (нестенозирующей) степени и выше необходимо рекомендовать прием тиазидоподобного диуретика (индапамида), а использование гидрохлортиазида, фуросемида требует уменьшения их доз до метаболически нейтральных.

Необходимо отметить, что достоверность результатов УЗ-исследования и морфологических данных в диагностике липидных пятен приближается к 95,8%, атеросклеротических бляшек — к 77,5–80% [4].

#### Заключение

У пациентов с АГ частота атеросклеротического поражения сосудов составляет 100%. Пациенты с АГ 1, 2 и 3 степени имеют различную выраженность (степень) и распространенность (локализацию) атеросклеротического поражения сосудов различных регионов (мозговых артерий, брюшной аорты, непарных висцеральных артерий, УППА, периферических артерий). Преимущественной локализацией атеросклероза являются центральный (брюшная аорта — 92,9%), церебральный (ОСА — 85,9%, ВСА — 59,5%) и периферический (подвздошные — 76,8%, бедренные — 48,6% и подколенные артерии — 58,9%) сосудистые бассейны. Отрицательная динамика атеросклероза при АГ регистрируется через  $1,71 \pm 0,77$  лет в брюшной аорте, подколенных артериях, УППА и ВСА.

Локальные (сосудистые) изменения у пациентов с АГ коррелируют с проводимой антигипертензивной терапией. Регулярная антигипертензивная терапия у пациентов с АГ 2 степени оказывает протективный эффект на атеросклеротические изменения в периферических и церебральных сосудах. Использование в лечении АГ ингибиторов АПФ протективно действует на периферический, центральный и церебральный бассейны, прием БКК — на периферический и церебральный бассейны. Бета-адреноблокаторы проатерогенно влияют на периферические сосуды и, возможно, вазопротективно — на центральный бассейн. Прием диуретиков положительно коррелирует с атеросклерозом в периферических и центральных сосудах. Полученные результаты указывают на целесообразность подбора антигипертензивной терапии с учетом сосудистых изменений.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гогин, Е. Е. Гипертоническая болезнь и мозаика симптоматических гипертензий / Е. Е. Гогин // *Терапевтический архив*. — 2001. — № 9. — С. 5–8.
2. Елисеев, О. М. Новые перспективы в изучении связей между гипертензией и атеросклерозом / О. М. Елисеев // *Терапевтический архив*. — 1994. — № 4. — С. 71–76.
3. Иванова, О. В. Эндотелиальная дисфункция — важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы) / О. В. Иванова, Г. Н. Соболева, Ю. А. Карпов // *Терапевтический архив*. — 1997. — № 6. — С. 75–78.
4. Карпов, Р. С. Атеросклероз: некоторые современные вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики / Р. С. Карпов, В. А. Дудко // *Клиническая медицина*. — 1999. — № 12. — С. 9–13.
5. Кобалава, Ж. Д. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы / Ж. Д. Кобалава, К. М. Гудков. — М., 2004. — С. 244.
6. Мамедов, М. Н. Артериальная гипертензия в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принципы медикаментозной коррекции / М. Н. Мамедов // *Кардиология*. — 2004. — № 4. — Т. 44. — С. 95–101.
7. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертензии (по материалам XVI–XXII конгрессов Европейского общества кардиологов) / А. И. Мартынов [и др.] // *Клиническая медицина*. — 2001. — № 6. — С. 71–73.
8. Эффективность арифона ретард у больных гипертензивной болезнью пожилого и очень пожилого возраста / И. В. Марченко [и др.] // *Артериальная гипертензия*. — 2005. — № 2. — Т. 11. — С. 102–105.
9. Окорочков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. Окорочков. — М.: Мед. лит., 2003. — Т. 6. — С. 43–67.
10. Чазова, И. Е. Роль антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии / И. Е. Чазова // *Терапевтический архив*. — 2001. — № 8. — С. 80–83.
11. Bond, M. G. Potential modification of plaque behavior through the European lacidipine study on atherosclerosis / M. G. Bond, M. Mercuri // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 25, № 1. — P. 11–16.
12. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima thickness: Main results from the B-blocker cholesterol — lowering asymptomatic plaque study (BCAPS) / B. Hedbla [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — P. 1721–1726.
13. Sorensen, K. E. Atherosclerosis in the human brachial artery / K. E. Sorensen, I. B. Kristensen, D. S. Celermajer // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol 29, № 2. — P. 318–322.
14. Calcium — antagonist lacidipine slows down progression of carotid atherosclerosis / A. Zanchetti [et al.] // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 2422–2427.

Поступила 06.12.2007

УДК 615.834+613.12

## СПЕЛЕОТЕРАПИЯ: СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

С. В. Федорович, Н. Л. Арсентьева

Республиканский научно-практический центр гигиены, г. Минск

Литературный обзор посвящен вопросам спелеотерапии, занимающей одно из ведущих мест в концепции современных немедикаментозных методов коррекции целого ряда заболеваний в терапевтической и педиатрической практике.

Проанализирован отечественный и международный опыт устройства и функционирования спелеотерапевтических камер, приведены показания и противопоказания к использованию данной методики, освещена эффективность применения спелеотерапии по данным отечественных авторов и их зарубежных коллег.

Ключевые слова: спелеотерапия, спелеоклиматотерпия, сильвинит, аэроионы, аллергопатология.

**SPELEOTHERAPY: TODAY, TOMORROW!****S. V. Fedorovich, N. L. Arsentjeva****Republican scientific-practical centre of hygiene, Minsk**

The literary review is devoted to the problems of speleotherapy occupying one of leading places in the concept of the modern not medicamental methods of different diseases' correction in therapeutic and pediatric practice.

Domestic and international experience of eay-out and functioning speleotherapeutic cabinets is analysed, contraindications as well as indications in usage of the yielded procedure are given, effectiveness of speleotherapy using according to domestic authors and their foreign colleagues is illuminated.

Key words: speleotherapy, speleoclimatotherapy, sylviduct, aeroions, allergopathology.

В настоящее время окружающая среда стремительно трансформируется, вследствие чего адаптационные ресурсы человека претерпевают значительные функциональные изменения, внося свой негативный вклад во влияние на состояние здоровья человека. [7, 16, 33]. Важнейшей задачей современной профилактической медицины является поиск и применение немедикаментозных способов коррекции функциональных изменений физиологических систем. К таким методам можно отнести спелеотерапию, которая помогает достигнуть наивысшего качества жизни, максимально добиться ремиссии, уменьшить дозу или даже отказаться от применения гормональных ингаляторов при бронхиальной астме [4, 10, 12, 20, 30]. Именно она на сегодняшний день считается наиболее перспективным направлением в разделе немедикаментозных методов лечения определенных патологий с использованием природных факторов. Ввиду применения управляемого микроклимата, использования различных режимов лечебных концентраций солевого аэрозоля и быстроте воздействия спелеотерапия эффективно используется в профилактике и лечении всех форм бронхолегочных заболеваний, тяжелых форм отоларингологической, кожной и аллергической патологии, вегето-сосудистой дистонии, некоторых видов нарушений сердечно-сосудистой и эндокринной систем, психосоматических расстройств [15, 32].

Особое значение как эффективный и безопасный немедикаментозный метод спелеотерапия стала приобретать около 50 лет тому назад, когда загрязнение окружающей среды обусловило резкий и неуклонный рост хронических неспецифических заболеваний легких, аллергопатологии, профилактика и лечение которых традиционными медикаментозными средствами натолкнулись на ряд трудностей [27, 28, 31]. Сегодня привлекательность спелеотерапии усиливается возвращением к принципам «натуральной» медицины, создающей условия для улучшения пациентом своего общего состояния и проявления им физического, эмоцио-

нального и социального потенциала, что обуславливает успешность лечения [8, 9]. Результаты исследований А. Е. Красноштейна свидетельствовали о благотворном воздействии соляных горных пород — галита, сильвинита, карналлита, основным компонентом которых являются хлориды натрия, калия, магния, на состояние атмосферы [17, 18, 44]. Было выявлено, что содержание легких аэроионов в рудничной атмосфере примерно на порядок выше, чем на поверхности и практически не зависит от времени года, причем содержание легких отрицательных аэроионов (одного из ведущих лечебных факторов) превалирует над содержанием положительных, тогда как в условиях дневной поверхности наблюдается обратное соотношение [8, 23, 29]. На базе этого были впервые в мире предложены, разработаны и внедрены не имеющие аналогов конструкции наземных климатических камер и комплексов, выполненных из природных калийных солей [2, 3, 22, 25, 34], элементы производства природных сильвинитовых блоков и плит, тонкой облицовочной соляной прессованной плитки, специальных солей для фильтров-насытителей и галоингаляторов, методы крепления соляных поверхностей с несолевыми и экологически чистых непьющих вяжущих составов [11, 37, 38]. Осуществлена разработка специальных устройств термовлажностной, аэроионной, аэрозольной подготовки и подачи к органам дыхания лечебного воздуха [33, 35, 43]. Установлены показания и противопоказания для применения всех разработанных средств и методов [4]. Разработан и создан универсальный мобильный климатический аппарат (УМКА) для установки в квартире, коттедже, на даче, в офисе и в любом другом месте по желанию заказчика [8, 22, 36]. Преимуществом используемых солей является их абсолютная экологическая чистота. Высокое содержание ионов калия, магния, натрия, хлора совместно с широким спектром необходимых организму микроэлементов позволяют поддерживать высокий тонус организма и помогать в вы-

здоровлени от целого ряда заболеваний [16]. Опыт терапии в сильвинитовой спелеолечебнице г. Березники Пермской области способствовали развитию спелеотерапии в г. Солигорске [21]. В 80-е годы проведены исследования микроклимата Солигорских калийных рудников в Беларуси. Они показали, что лечебные факторы в подземных помещениях мало отличаются от таковых в соляных спелеолечебницах других регионов [1, 6, 13, 15, 41]. С 1990 г. в соляных выработках галитового и сильвинитового пластов функционирует спелеокомплекс, что позволяет проводить сравнительные исследования эффективности спелеотерапии в разных микроклиматических условиях. Отмечен высокий терапевтический эффект при лечении больных бронхиальной астмой (БА) в этом спелеоклиматическом комплексе [1, 5, 24]. Отмечено, что у лиц, работающих в Солигорском бассейне, не наблюдалось случаев возникновения БА, заболеваемость гипертонической болезнью (ГБ) составляла 0,4 на 100 работающих (хотя условия их работы связаны с вибрацией, шумом, повышенной температурой и запыленностью), а течение ГБ было более мягким, с длительными ремиссиями и не приводило к нарушению трудоспособности [13]. Успешно эксплуатируется уникальный подземный лечебно-оздоровительный спелеокомплекс с подземным стационаром на базе рудника ПО «Беларуськалий» в г. Солигорске. В процессе его эксплуатации с 1990 по 2006 гг. прошли полный курс лечения 5000 больных. Анализ результатов лечения показал, что спелеотерапия позволяет получить устойчивую ремиссию заболевания (от 6 месяцев до 2 лет), сократить объемы медикаментозной терапии в 1,5–2 раза, повысить толерантность к физической нагрузке в результате снижения обструкции бронхиального дерева [14].

Т. В. Барановская исследовала медицинскую реабилитацию 50 пациентов с бронхиальной астмой в условиях ЛПУ Республиканской больницы спелеолечения г. Солигорска. Наилучший результат по продолжительности ремиссии достигался у больных с легким течением аллергической и смешанной формы бронхиальной астмы (1–2 степени). Включение спелеотерапии в комплекс медицинской реабилитации больных бронхиальной астмой позволяет сократить число приступов удушья, кратность приема бронхолитиков, удлинить ремиссию на фоне улучшения показателей бронхиальной проходимости. При этом не имеет существенного значения длительность заболевания и количество повторных курсов лечения [5].

Спелеотерапия — сравнительно новое и перспективное направление в белорусской медицине, которое требует серьезного научного

сопровождения [13, 14, 24]. С. В. Федоровичем, С. М. Соколовым, Н. А. Скепьяном с соавт., 2000, разработан и внедрен метод лечения бронхиальной астмы, отличающийся тем, что пациента помещают в атмосферу, содержащую высокодисперсные аэрозоли хлористого натрия при температуре 22–23°C, с относительной влажностью 55–60%, барометрическим давлением 768–765 мм рт. ст., курс лечения составляет 25–30 сеансов, причем в первый день длительность сеанса — 10 минут, во второй — 30 минут, начиная с третьего дня — 60 минут [1].

Основной целью выполненных на базе Республиканской больницы спелеолечения комплексных исследований стало проведение измерений и динамическая оценка санитарно-гигиенических и микробиологических показателей спелеосреды для обоснования гигиенических критериев ее качества при проведении спелеотерапии органов дыхания в калийных рудниках Беларуси, разработка соответствующих методических рекомендаций и санитарных правил по строительству и эксплуатации подземных спелеостационаров [11, 17, 18, 20, 33]. Это позволяет упорядочить систему контроля за гигиенически значимыми факторами, проводить мероприятия по поддержанию качественных показателей спелеосреды, которые обеспечивают необходимый терапевтический эффект при лечении заболеваний органов дыхания и другой патологии аллергического генеза (С. В. Федорович, С. М. Соколов, Н. А. Скепьян, 2004 г., Г. Е. Косяченко, 2006, Н. А. Скепьян, 2006). Разработанные документы используются Минздравом РБ для организации и развития спелеотерапии в стране, органами госнадзора — в практике контроля за ЛПУ, Республиканской больницей спелеолечения и ПО «Беларуськалий» [13, 14, 24].

Действие мелкодисперсного аэрозоля калийно-натриевых солей на слизистую оболочку верхних дыхательных путей и бронхов приводит к разжижению и удалению мокроты. Улучшается функция эпителия, отмечены благоприятные сдвиги со стороны реактивности сосудов слизистых оболочек дыхательных путей [15]. Особенно эффективны такие частицы солей, которые уже в атмосфере лечебницы прошли стадию предварительного или полного растворения до равновесного насыщения своей водной оболочки ионами калия или натрия [26]. Положительное влияние на реактивность бронхов оказывают и электроотрицательные аэроионы, способствующие улучшению бронхиальной проходимости и функции внешнего дыхания. В результате снижается повышенное давление в системе легочной артерии, улучшается сократительная способность миокарда.

Практически полное отсутствие в воздухе инфекционных и неинфекционных аллергенов приводит к снижению сенсibilизации организма, уменьшению или ликвидации воспаления в бронхах, улучшению показателей естественного иммунитета [13]. В связи с этим в стране и за рубежом все шире применяются искусственные аналоги спелеотерапии в виде кабинетов галотерапии, камер искусственного микроклимата. Этот метод наиболее приемлем для лечения детских контингентов, хорошо сочетается с базисной терапией и переносится детьми, позволяет уменьшить объем и длительность применения лекарственных средств [1, 2, 13, 22, 25]. Общий принцип действия галокамер или камер искусственного микроклимата заключается в том, что создается некоторый объем специального помещения (камера), который в большей или меньшей степени покрыт соляными материалами, куда подается воздух для проветривания. Основным технологическим оборудованием в этом случае является облицовка стен и пола соляными материалами [3, 4, 11, 34, 43]. В ряде конструкций используются специальные фильтры для воздуха с дробленой рудой, генераторы сухих и влажных аэрозолей, устанавливаются бактерицидные лампы, вытяжная вентиляция и т. д. [11, 33, 37]. Формирующаяся в них естественным либо искусственным путем среда характеризуется как различными уровнями, так и качественным и количественным составом показателей [3, 8, 22, 29].

**Показания для спелеоклиматотерапии** [10, 12, 13, 21, 27, 39, 41, 42]: предастма; бронхиальная астма (любой клинико-патогенетический вариант или их комбинации) 1 стадии в фазе ремиссии, неполной ремиссии или затухающего обострения (легочная недостаточность (ЛН) не выше 2 стадии и легочно-сердечная недостаточность (ЛСН) не выше 1 стадии); поллинозы; аллергический риносинусит вне обострения; хронический обструктивный бронхит в фазе ремиссии при легочной недостаточности не выше 2 ст., легочно-сердечной недостаточности не выше 1 ст. вне обострения; период проведения специфической гипосенсибилизации при респираторных аллергиях; рецидивирующая экзема в фазе ремиссии; профилактика рецидивирующих трахеобронхитов у длительно и часто болеющих лиц; состояния после операций на дыхательных путях, легких и диафрагме, при ЛН не выше 2 ст., ЛСН не выше 1 ст.; хронический пылевой бронхит легкой и средней степени тяжести вне обострения при ЛН не выше 2 ст., легочно-сердечной недостаточности не выше 1 ст.; аллергический дерматит, нейродермит подострый или вне обострения; вегетососудистые дисфунк-

ции с умеренно выраженной сосудистой нестабильностью и склонностью к гипервентиляции; синдром хронической усталости.

**Противопоказания для спелеоклиматотерапии** [13, 15, 21, 30, 31, 39, 40].

1. *Общие, исключаяющие направление больных на климатическое лечение:* все заболевания в острой стадии, острые инфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения или осложненные острыми гнойными процессами; психические заболевания, все формы наркомании и токсикомании; все болезни крови в острой стадии и стадии обострения; кахексия любого происхождения; злокачественные новообразования; все формы туберкулеза легких в активной стадии; часто повторяющиеся или обильные кровотечения различного происхождения.

2. *Временные противопоказания:* беременность во все сроки; фаза обострения основного или сопутствующего заболевания; энурез (для ночных сеансов); анатомические изменения в носовых ходах (полипы, аденоиды II–III степеней).

Каждый пациент предварительно осматривается врачом, при необходимости проводится санация полости рта и зева. Перед курсом лечения больные обеспечиваются комплектом одежды, специальной обуви и постельного белья (для ночного лечения). Не допускается вносить в спелеокамеру посторонние предметы. Перед процедурой не рекомендуется пользоваться косметическими средствами с резким запахом. Имеющиеся ограничения необходимы для поддержания нормальных микроклиматических гипобактериальных и гипоаллергенных условий лечебной воздушной среды спелеоклиматической камеры [8, 21, 27, 28, 30, 31]. Подготовка спелеокамеры к работе и проведение сеанса осуществляются медицинской сестрой. Медицинский персонал обеспечивается комплектом индивидуальной хлопчатобумажной спецодежды и обуви. Перед допуском в спелеокамеру необходимо проверить у каждого пациента наличие сменного индивидуального комплекта белья, обуви и салфетки. Все больные должны быть проинструктированы о правилах безопасного поведения при приеме процедуры [8, 9, 21, 22, 27, 28]. Лечение в спелеокамере может использоваться как в качестве монотерапии, так и комплексно, в сочетании с медикаментозными или любыми видами физио- или климатолечения. Дозирование процедуры осуществляется по продолжительности воздействия. Длительность курса может варьировать от 10–15 процедур для больных с поражением кожи, вегетативными расстройствами до 20–25 — с заболеваниями

органов дыхания [8, 15, 21, 22]. Эффективность лечения в сильвинитовой спелеокамере составляет от 84 до 100% при правильном отборе больных [9, 12, 13, 29]. Отмечается улучшение общего самочувствия, уменьшение частоты простудных заболеваний. Эпизоды одышки при астме встречаются реже, протекают более легко, а у части больных купируются полностью. Отмечается достоверная положительная динамика функции внешнего дыхания [5, 19]. Влияние спелеотерапии на иммунную систему наиболее изучено у больных с atopическими заболеваниями [34]. В эксперименте на животных и клинических исследованиях получены данные, доказывающие иммунокорректирующий эффект спелеоклиматотерапии, который проявляется в направленном угнетении избыточного антителообразования, присущего аллергическим реакциям. Наряду с этим у больных atopической формой бронхиальной астмы наблюдается восстановление функций Т-лимфоцитов. Полученные данные свидетельствуют о наличии иммуномодулирующего, гипосенсибилизирующего, муколитического, дренирующего и противовоспалительного действия формируемого в спелеоклиматической камере воздушной среды живого воздуха и микроклимата на организм [8, 21, 22, 26, 29]. К настоящему времени сложилось достаточно стройное представление о лечебно-профилактическом воздействии атмосферы калийных рудников [17, 36]: постоянный микроклимат, отсутствие патогенной микрофлоры и вредных газообразных примесей, бактерицидный и насыщенный полезными микроэлементами соляной аэрозоль респираторных размеров с высокой концентрацией легких аэроионов, положительно влияющих на многие физиологические функции организма [17, 18, 20].

Наиболее важными лечебными факторами являются количество и состав аэрозолей и аэроионная обстановка [4, 8, 15, 16, 22, 25, 29, 31]. Имеется много публикаций специалистов из России, Беларуси, Украины о воздействии спелеотерапии на лечение отдельных заболеваний [7, 9, 13, 28, 30, 31].

Разработана методика для лечения поллиноза, бронхиальной астмы, хронического бронхита в условиях Израиля (Рамат-ха Шарон). Есть опыт лечения фиброцистита и бронхо-пульмональной дисплазии [43].

В комплексных эколого-физиологических исследованиях Е. Г. Дороховым выявлено, что спелеотерапия приводила к улучшению бронхиальной проходимости, снижению рестриктивных процессов в легких, а также к стимуляции механизмов, компенсирующих отклонения состояния кислотно-основного равновесия [12].

### Применение спелеотерапии в педиатрии

По данным отечественной и зарубежной литературы, наблюдается повсеместный рост распространенности аллергических заболеваний у детей [42]. В терапии аллергических заболеваний, помимо медикаментозных методов, перспективными становятся естественные способы лечения, одним из которых является сильвинитовая спелеоклиматотерапия [1]. Описаны первые попытки использования данного вида лечения в реабилитации детей с аллергическим поражением кожи [28, 44]. Применение сильвинитовая спелеоклиматотерапии рекомендовано к применению у детей с алергодерматозами вне обострения в качестве немедикаментозного средства реабилитации при монотерапии или в сочетании с аппликациями натурального бромйодного рассола [8].

Л. А. Верихова, Т. А. Леонтьева, 1990, обследовали 16 детей с бронхиальной астмой и 4 — с хроническим бронхитом в фазе неполной ремиссии в условиях СКК МСЧ «Калиец» г. Соликамска. Курс лечения составил 17–20 сеансов по 1–3 часа (монотерапия). Клиническая эффективность (по бальной оценке симптомов заболевания) — 100%. Отмечена достоверная нормализация уровня эритроцитов, лимфоцитов, ЛИИ; достоверное увеличение скоростных показателей функции внешнего дыхания [8].

Г. Е. Косяченко, Г. И. Тишкевич и др., 2002, разработали методику спелеолечения детей от 2 лет (в 2–5 лет совместно с родителями) по продолжительности воздействия: от 30 мин до 9 часов, длительность курса — от 10 до 25 сеансов в зависимости от патологии [13].

В настоящее время открыта страница в сети Интернет по спелеотерапии — <http://www.speleomed.ru>. Планируется координация исследований и усиление контактов спелеотерапевтов разных стран.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. А 61 М. Способ лечения профессиональной бронхиальной астмы. БелНИСГИ / С. В. Федорович [и др.]. Заявлено 07.06.2000; Опубл. 30.12.2001 // Официальный бюллетень. — 2001. — № 4. — С. 19.
2. А.с. 1068126 СССР. Климатическая камера / В. Г. Баранников [и др.]. — Опубл. 23.01.84, Бюл. № 3.
3. А.с. 1648487 СССР. Климатическая камера / В. А. Старцев, П. С. Соляков, В. В. Марьин. — Опубл. 15.05.91, Бюл. № 18. Выдан Пат. 2004228 РФ. Климатическая камера / Старцев В.А., Соляков П.С., Марьин В.В., Вишневская Н.Л. — Опубл. 15.12.93, бюл. № 45–46.
4. Спелеотерапия в калийном руднике / В. Г. Баранников [и др.]. — Екатеринбург: Изд. УрО РАН, 1996. — 174 с.
5. Барановская, Т. В. Медицинская реабилитация больных бронхиальной астмой с использованием спелеотерапии / Т. В. Барановская, Н. Н. Книга // Настоящее и будущее последипломного образования: матер. респ. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию БелМАПО (Минск, 19–20 окт. 2006 г.); В 2 т. Т. 2 / редколл.: В.И. Жарко [и др.]. — Минск, 2006. — С. 29–33.

6. Богданович, А. С. Анализ использования метода спелеотерапии на базе республиканской больницы за последние 10 лет и перспективы развития спелеотерапии в Республике Беларусь // Спелеотерапия в лечении хронических бронхолегочных заболеваний: сб. матер. Респ. науч.-практ. семинара; 27–28 сентября 2001 г., Солигорск / Под ред. Н. А. Скепьяна, С. М. Соколова. — Мн: УП «Технопринт», 2001 — С. 3–4.
7. Верихова, Л. А. Кардиодинамика правого желудочка у больных предастмой и ее изменение под влиянием спелеотерапии / Л. А. Верихова // Актуальные вопросы клинической кардиологии. — Пермь, 1983. — Т. 159. — С. 53–57.
8. Верихова, Л. А. Спелеотерапия в условиях Березниковской спелеолечебницы: метод. реком. для студентов-субординаторов, интернов и врачей терапевтов / Л. А. Верихова, Т. А. Жадова. — Пермь, 1989. — 25 с.
9. Верихова, Л. А. Немедикаментозные методы лечения бронхиальной астмы / Л. А. Верихова // Актуальные вопросы организации и совершенствования амбулаторно-поликлинической помощи населению, профилактики, диагностики и лечения заболеваний внутренних органов. — Пермь, 1984. — С. 69.
10. Верихова, Л. А. Спелеотерапия больных бронхиальной астмой / Л. А. Верихова, Л. М. Нохрина, В. Н. Новоселов // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики заболеваний внутренних органов. — Пермь, 1989. — С. 56–57.
11. Вишневецкая, Н. Л. Организация гигиенического контроля соляных климатических камер для лечения заболеваний органов дыхания: Руководство Р 2.1.3 004-94 / Н. Л. Вишневецкая, В. А. Старцев. — Пермь: Пермский областной центр Госсанэпиднадзора. — 1994. — 11 с.
12. Дорохов Е. Г. Корректирующее влияние спелеотерапии на функциональное состояние кардиореспираторной системы работников горно-обогатительного машиностроения: автореф. ... канд. мед. наук. — М., 1997. — 19 с.
13. Косяченко Г. Е. Использование галотерапии в системе медицинской реабилитации бронхолегочной патологии // Актуальные вопросы медицины труда аллергологии и иммунологии: сб. науч. тр. / Г. Е. Косяченко, Г. И. Тишкевич; под ред С.В. Федоровича. — Мн., 2002. — С. 103–107.
14. Косяченко, Г. Е. Гигиенические факторы спелеосреды калийных рудников и их динамика в процессе эксплуатации республиканской больницы спелеолечения в г. Солигорске // Современная методология решения научных проблем гигиены: сб. науч. тр. — Мн., 1997. — С. 72–79.
15. Спелеотерапия — новое направление нетрадиционного использования калийных рудников / Г. Е. Косяченко [и др.] // Горный журнал. — 1998. — № 11–12. — С. 109–112.
16. Красноштейн, А. Е. Возникновение и развитие спелеотерапии с использованием лечебных свойств калийных солей / А. Е. Красноштейн, Л. М. Папулов, И. И. Минькевич // Пещеры. — Пермь, 1993. — С. 165–169.
17. Красноштейн, А. Е. Диффузионно-сетевые методы расчета проветривания шахт и рудников / А. Е. Красноштейн, Г. З. Файнбург. — Свердловск: Изд. УрО РАН, 1992. — 250 с.
18. Красноштейн, А. Е. Оценка и методы расчета газовой обстановки в рудничных вентиляционных сетях: Обзор / А. Е. Красноштейн, Г. З. Файнбург. — М.: ЦНИЭМуголь, 1982. — 30 с.
19. Красноштейн, А. Е. Пермское «ноу-хау» — использование природных калийно-магневых солей в лечебных и оздоровительных целях / А. Е. Красноштейн, Г. З. Файнбург // Спелеоклиматотерапия: методики и эффективность применения: матер. Рос. науч.-практ. школы-семинара, посв. 20-летию спелеоклиматотерапии и 25-летию Рос. спелеотерапии. — Пермь, 2002. — С. 14–17.
20. Красноштейн, А. Е. Принципы управления формированием лечебной атмосферы для спелеотерапии / А. Е. Красноштейн, Г. З. Файнбург // Нетрадиционные направления использования компонентов галогенных формаций / Препринт № 91–3. — Киев: ИГН АН УССР, 1991. — С. 36–37.
21. Лечение в спелеоклиматической камере из натуральных калиево-магневых солей верхнекамского происхождения: метод. рек. / МЗ РФ. — М., 2003. — 15 с.
22. Лечение в спелеоклиматической камере из натуральных калийно-магневых солей Верхнекамского месторождения: метод. рек. / Рычкова М.А. [и др.]; Утв. Минздравмедпромом РФ 28.04.94 г. — М., 1994. — 20 с.
23. Патент РФ № 2007189, МПК А 61 L 9/22, А 61 G 10/02. Способ комплексной подготовки воздуха для подземного спелеотерапевтического стационара / А. Е. Красноштейн [и др.] (РФ). — АО «Уралкалий» (РФ). — Заявка № 4950281/13. Приоритет 26.06.91. Рег.15.02.94 // Бюллетень Изобретений. — 1994. — № 3. — С. 10.
24. Скепьян, Н. А. О перспективе профпатологического обслуживания работников в 2006 г. в Республике Беларусь, нормативной базе и профессиональной заболеваемости / Н. А. Скепьян // Настоящее и будущее последипломного образования: матер. респ. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию БелМАПО (Минск, 19–20 окт. 2006г.); В 2 т. Т. 1 / редколл.: В. И. Жарко [и др.]. — Мн., 2006. — С. 157–162.
25. Первый опыт эксплуатации соляной климатической камеры / В. А. Старцев [и др.] // Совершенствование разработки соляных месторождений: межвуз. сб. науч. тр. — Пермь, 1990. — С. 127–129.
26. Тархан-Моурави, И. Д. Влияние смоделированного спелеоаэрозоля карстовой пещеры на больных хроническим бронхитом / И. Д. Тархан-Моурави // Вопр. курортол., физиотерапии и лечеб. физ. культуры. — 1999. — № 5. — С. 34–35.
27. Спелеотерапия больных предастмой и бронхиальной астмой / А. В. Туев [и др.] // Немедикаментозные методы лечения бронхиальной астмы.: сб. науч. тр. — Пермь, 1989. — С. 5–16.
28. Спелеотерапия больных респираторными аллергиями и хроническими бронхитами в условиях лечебной среды калийных рудников и сильвинитовых спелеоклиматических камер / А. В. Туев [и др.] // Первый Национальный конгресс по профилактической медицине: тез. докл. — СПб: 1994. — Т. 3. — С. 63–64.
29. Эффективность спелеотерапии в условиях микроклимата калийных рудников и наземных спелеокамер / А. В. Туев [и др.] // Proceedings of the XI International congress of speleology / Beijing China, 1993. — Beijing, 1993. — P. 197–199.
30. Туев, А. В. Девятилетний опыт спелеотерапии больных предастмой и бронхиальной астмой в Березниковской спелеолечебнице / А. В. Туев, Л. А. Верихова, Т. А. Жадова // Немедикаментозные методы лечения больных бронхиальной астмой. — М., 1986. — С. 116–117.
31. Опыт лечения больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких в условиях микроклимата калийных шахт / А. В. Туев [и др.] // Труды X Международного конгресса по спелеологии. — Будапешт, 1989. — Т. 2. — С. 430–432.
32. Тяготин, Ю. В. Изучение механизма лечебного действия аэрозоля NaCl / Ю. В. Тяготин // 9 Междун. конф. «СПИД, рак и родственные проблемы»: тез. докл. / Санкт-Петербург, 27 мая – 1 июня, 2001 // ВИЧ/СПИД и родств. пробл. — 2001. — Т. 5, № 1. — С. 103.
33. Файнбург, Г. З. «Живой воздух»: основные показатели и процессы формирования / Г. З. Файнбург // Научно-практические аспекты управления качеством воздуха «Воздух-95»: тез. докл. Междунар. конф. — СПб., 1995. — С. 176–177.
34. Опыт использования биопозитивной воздушной среды сильвинитовых спелеоклиматических камер для лечения и профилактики аллергозов / Г. З. Файнбург [и др.] // Научно-практические аспекты управления качеством воздуха «Воздух-95»: тез. докл. Междунар. конф. — СПб., 1995. — С. 184–185.
35. «Живой воздух» спелеоклиматических стационаров и проблемы его воссоздания в наземных комплексах / Г. З. Файнбург [и др.] // Вопросы физической спелеологии: Межвед. сб. — М., 1994. — С. 117–123.
36. Инженерное обеспечение спелеотерапевтического лечения в калийных рудниках / Г. З. Файнбург [и др.] // Горные работы на калийных рудниках. — Л.: ВНИИГ, 1990. — С. 99–103.
37. Некоторые параметры лечебной среды спелеотерапевтического стационара в выработках калийного рудника / Г. З. Файнбург [и др.] // Вопросы физической спелеологии: Межвед. сб. — М., 1994. — С. 111–116.

38. Файнбург, Г. З. Основные физико-химические факторы спелеотерапии в условиях калийного рудника / Г. З. Файнбург, Л. М. Папулов, А. С. Николаев // Пещеры: Итоги исследований: Межвуз. сб. науч. тр. — Пермь: Перм. гос. ун-т, 1994. — С. 170–174.

39. Показания и противопоказания в спелеотерапии больных дерматозами / С. В. Федорович [и др.] // Актуальные вопросы медицины труда аллергологии и иммунологии: сб. науч. тр.; под ред. С. В. Федоровича. — Мн., 2002. — С. 79–80.

40. Спелеотерапия в лечении дерматозов. Показания и противопоказания / С. В. Федорович [и др.] // Спелеотерапия в лечении хронических бронхолегочных заболеваний: сб. матер. Респ. науч.-практ. семинара; 27–28 сентября 2001 г., Солигорск / Под ред. Н. А. Скепьяна, С. М. Соколова. — Мн: УП «Технопринт», 2001. — С. 36–37.

41. Федорович, С. В. Спелеотерапия для больных аллергическими, профессиональными и кожными заболеваниями: метод.

рек-ции / ГУ «НИИ санитарии и гигиены», Белорусское научное об-во иммунологов и аллергологов, Респ. больница спелеолечения, Респ. дочерне-унитарное предприятие «Медсервис» МТЗ / С. В. Федорович [и др.]. — Мн., 2002. — 12 с.

42. Федосеев, Г. Б. Бронхиальная астма / Г. Б. Федосеев, Г. П. Хлопотова. — Л.: Медицина, 1988. — 272 с.

43. The Permian know-how for indoor air quality and climate - vital air room from sylvinite material / G. Z. Fainburg [et al.] // INDOOR AIR'96: Proc. 7th Internat. Conf. on Indoor Air Quality and Climate / Japan, Nagoya. — Nagoya, 1996. — Vol. 1 (Sunday-Monday). — P. 971–974.

44. Experience and development of speleotherapy in Russia / A. E. Krasnostein [et al.] // 10 Internationales Symposium für Speläotherapie (Bad Bleiberg 1992): Wissenschaftliche Beihefte zur Zeitschrift «Die Hohle»: Heft 48. Beiträge zu Speläotherapie und Höhlenklima, II. — Wien, 1994. — P. 64–67.

Поступила 28.12.2007

УДК 616.72-008.8:616.15

## СМАЗОЧНАЯ СПОСОБНОСТЬ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ НА ОСНОВЕ СЫВОРОТКИ КРОВИ

В. И. Николаев, Ж. В. Кадолич

Гомельский государственный медицинский университет

Ряд заменителей синовиальной жидкости на основе сыворотки крови протестирован по критерию смазочной способности с помощью трибометра маятникового типа. Обнаружено, что коэффициент трения пары, моделирующей металлополимерный эндопротез сустава, изменяется при смазке под воздействием магнитного поля. Закономерности такого изменения зависят от соотношения и характера действия модификаторов аутосыворотки. Отмечена практическая значимость трибологического анализа составов искусственной синовиальной жидкости для локальной терапии суставов.

**Ключевые слова:** коэффициент трения, сыворотка крови, магнитное поле, сустав, синовиальная жидкость, лекарственные средства.

## LUBRICATING ABILITY OF SYNOVIAL FLUID SUBSTITUTES ON THE BASE OF BLOOD SERUM

V. I. Nikolaev, G. V. Kalodich

Gomel State Medical University

A row of synovial fluid substitutes on a base of blood serum was tested by lubricating ability criterion with a help of a friction gage of pendulum type. Detected that a coefficient of pair friction, modeling a metal-polymeric implant joint, was changing during lubrication under the influence of magnetic field. The regularities of such changes depend on the correlation and characters of autoserum modifiers action. It was marked a practical meaning of the tribological analysis compositions of artificial synovial fluid for local joint therapy.

**Key words:** coefficient friction, blood serum, magnetic field, joint, synovial fluid, remedies.

### Введение

При лечении заболеваний суставов широко применяют метод локальной терапии. В полость сустава вводят лекарственные средства различного характера действия: кортикостероидные гормоны, цитостатические препараты, ингибиторы протеолитических ферментов, а также заменители синовиальной жидкости [1]. Использование последних с целью предотвращения патологических изменений в тканях сустава стало тенденцией современной артрологии. Разработаны и применяются различные заменители смазочной жидкости суставов, совмес-

тимые с синовиальной средой природной трибосистемы [2, 3]. Использование интраартикулярных инъекций сыворотки собственной крови пациента в качестве лекарственных средств, компенсирующих недостаток синовиальной жидкости в системе естественного сустава, является одним из современных подходов к решению задачи поддержания работоспособности хряща [4]. Основанием для такого решения является факт абсолютной биосовместимости аутосыворотки крови с суставом и близость ее биохимического состава к составу естественной синовиальной жидкости [5, 6].

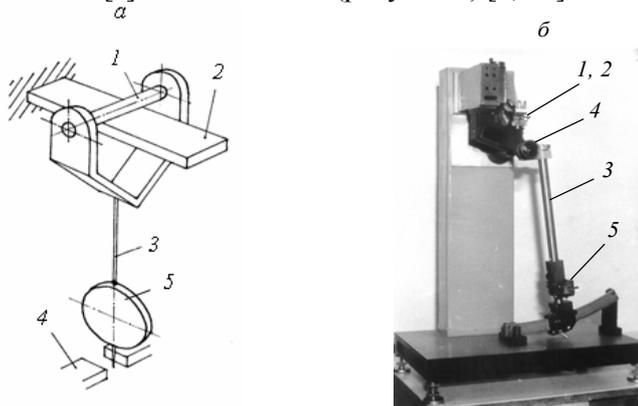
**Цель работы** — изучение смазочной способности сыворотки крови, содержащей стекловидное тело и «Кеналог-40».

Выбор в качестве лекарственного средства стекловидного тела обоснован особенностями состава препарата [7], позволяющими реализовать в модельных составах трибологическую функцию синовиальной жидкости, обусловленную наличием специфического углевод-белкового соединения — гиалуроновой кислоты [8].

Использование «Кеналога» обусловлено эффективностью применения данного препарата для ликвидации признаков асептического воспаления в суставе у больных с остеоартрозом [1].

**Материалы и методы исследования**

Оценку смазочной способности исследуемых составов проводили с использованием хорошо зарекомендовавшего себя в экспериментальной работе трибометра маятникового типа (рисунок 1) [9, 10].



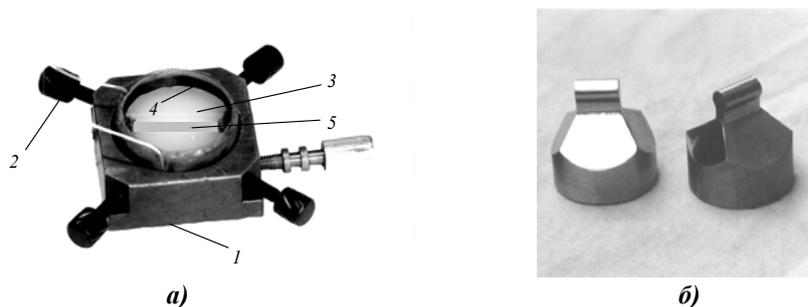
**Рисунок 1** — Схема (а) и внешний вид (б) прибора маятникового типа ТСМ 120 для исследования трения в суставах: 1 — индентор; 2 — опора (образец); 3 — маятник; 4 — счетчик числа колебаний; 5 — сменные грузы

Пара трения трибометра состояла из опоры, выполненной из сертифицированного для ортопедии сверхвысокомолекулярного полиэтилена, и индентора из стали марки 12Х18Н9. Испытания проводили при массе маятника  $m = 2,0$  кг и скорости скольжения  $v = 1,0$  м/с.

Для моделирования биофизического поля естественного сустава в зоне трения исследуемой пары создавали магнитное поле, генери-

руемое соленоидом (количество витков  $N = 600 \pm 2$ , диаметр проволоки  $d = 0,07$  мм, диаметр катушки  $D = 21$  мм), установленным в опоре маятникового трибометра.

На рисунке 2 показана конструкция опорного узла маятникового трибометра. Зона трения образца представляет собой цилиндрическую канавку (рисунок 2а, поз. 4), в которую заливали исследуемую жидкость.



**Рисунок 2** — Опорный узел (а) и индентор (б) маятникового трибометра: 1 — корпус; 2 — винт; 3 — полимерный образец; 4 — соленоид; 5 — канавка

Заготовку и консервирование сыворотки крови проводили по стандартной методике в соответствии с инструкцией МЗ РБ № 124-1102 от 13.06.2003 г. Фирмой-производителем «Кеналога-40» является «Bristol-Myers Squibb SpA» (Италия).

Исследуемые жидкости с помощью шприца помещали в канавку полимерного образца и

воздействовали на зону трения магнитным полем соленоида от 5 до 60 мин. С помощью источника питания постоянного тока, соединенного с соленоидом через мультиметр DT-830B, задавали силу тока  $I = 0,06$  А и напряжение  $U = 6$  В. Напряженности магнитного поля в опоре трибометра  $H = 1,2$  кА/м соответствует диапазону

оптимальных напряженностей постоянных магнитных полей, применяемых для магнитотерапии суставов [11]. Для контроля задаваемых величин  $I$  и  $U$  использовали мультиметр DT-830 В. Датчики трибометра были соединены с цифровым измерительным комплексом, что позволило осуществить автоматическую запись параметров трения.

Смазочную способность экспериментальных жидкостей оценивали по коэффициенту трения.

**Результаты и обсуждение**

В таблице 1 приведены результаты трибологических исследований смазочных составов заменителя синовиальной жидкости, компонентами которого являются сыворотка крови и стекловидное тело.

Таблица 1 — Результаты трибологических исследований

Состав смазочной среды, мас. %		Коэффициент трения, $f_0$
сыворотка крови	стекловидное тело	
100	—	0,067
—	100	0,065
75	25	0,063
50	50	0,054
25	75	0,060

Примечание. В таблице приведены средние значения коэффициента трения измерений.

Сравнительный анализ данных таблицы 1 показывает, что наименьший коэффициент трения демонстрирует композиция с соотношением структурных составляющих 1:1. Уменьшение значения коэффициента трения можно объяснить эффектом суммарного воздействия нескольких факторов: присутствием в составе смазочной композиции ауто-сыворотки, которая является источником жидкокристаллических компонентов [6], и достижением оптимальной с позиции трибологии вязкости экспериментального состава [8]. Стекловидное тело выступает в качестве необходимой для повышения вязкости добавки к электролитной основе сыворотки и способствует формированию системы [12], обеспечивающей амортизационный эффект за счет образования пространственной молекулярной структуры комплексов гиалуроновой кислоты и про-

теинов, образующих трехмерные сетки с консистенцией геля.

Результаты исследования по влиянию магнитного поля на смазочную способность исследуемых жидкостей представлены графически на рисунке 3. Установлено, что сыворотка крови с содержанием стекловидного тела 25 мас. % практически не реагирует на поле соленоида, тогда как при 50 мас. % наблюдается не только резкое снижение коэффициента трения, но и повышение чувствительности состава к воздействию поля. Увеличение содержания стекловидного тела в экспериментальной композиции до 75 мас. % неоправдано с точки зрения практического применения состава по причине нарушения оптимального содержания гиалуроновой кислоты, характерного для натуральной синовиальной жидкости [6].

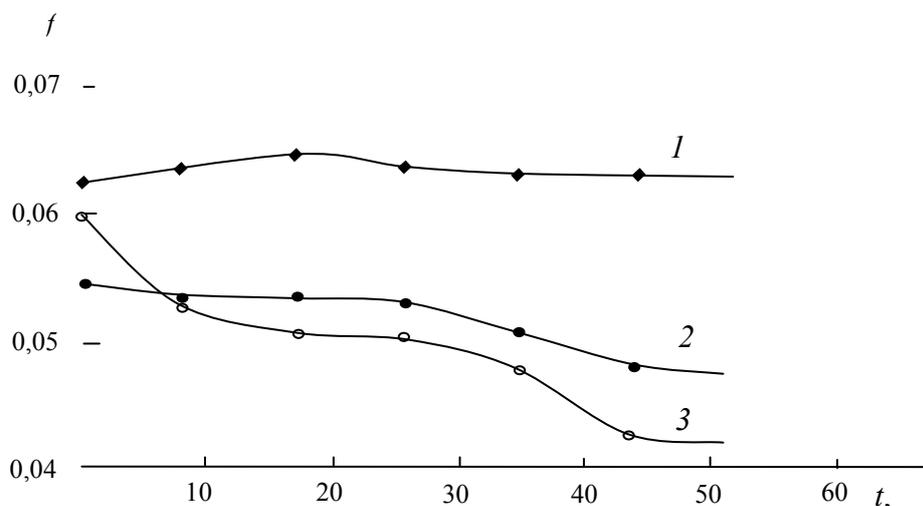


Рисунок 3 — Кинетическая зависимость коэффициента трения в модельной трибосистеме, подвергнутой воздействию магнитного поля при смазке смесью следующих составов, мас. %: 1 — 75 сыворотки и 25 стекловидного тела; 2 — по 50 сыворотки и стекловидного тела; 3 — 25 сыворотки и 75 стекловидного тела

Чувствительность исследуемых составов к воздействию магнитного поля можно объяснить следующим образом. Обработка смазочной прослойки в поле соленида способствует оптимальной с позиции трибологии ориентации слоев жидких кристаллов относительно направления трения. *In vivo* оптимальная трибологическая ориентация жидкокристаллических компонентов синовиальной среды суставов создается под действием биополя биологического узла трения. Следует отметить, что такие же закономерности зарегистрированы при смазывании опоры маятникового трибометра условно здоровой синовиальной жидкостью [13].

Аналогичные эксперименты были проведены при использовании в качестве добавки к аутосыворотке «Кеналога-40». Введение в канавку трибометра только стероидного препарата ухудшает трение [14]. Расслаивание суспензии уже в момент извлечения лекарственного средства из ампулы не позволяет обеспечить постоянного соотношения фаз в малых объемах препарата, помещенного в зону трения. Соотношение компонентов 1:3 композиции «сыворотка-Кеналог» является оптимальным. Исследуемый состав позволяет исключить факт мгновенного фазового расслаивания смазочной среды в зоне контакта и улучшает трение. Значение коэффициента трения снижается до 0,084, в то время как при смазке опоры «Кеналогом» коэффициент трения равен 0,106.

Соединение «Кеналога» с сывороткой крови также позволяет обогатить модельную смесь полярными компонентами и придает исследуемому заменителю синовиальной жидкости квазиполяризованные свойства. Наличие квази-электретных свойств позволяет повысить чувствительность лекарственных средств к магнитному полю [15]. Воздействие в течение 60 мин магнитного поля на сыворотку крови с содержанием 25 мас. % «Кеналога» сопровождается уменьшением значения коэффициента трения до 0,071, что свидетельствует о возможности одновременного сочетания двух лечебных факторов — противовоспалительного и трибологического — для усиления терапевтического эффекта от инъекции данного заменителя синовиальной жидкости в больной сустав.

#### **Заключение**

Заменитель синовиальной жидкости на основе аутосыворотки в сочетании со стекловид-

ным телом обладает абсолютной биосовместимостью с организмом пациента, высокой смазочной способностью и чувствительностью к воздействию магнитного поля, моделирующего биофизическое поле естественного сустава. Инъекции такого заменителя при оптимальном соотношении структурных составляющих могут быть применены в клинической практике как средство, заменяющее и улучшающее свойства и функции естественной смазочной среды суставов. Использование в качестве модификатора сыворотки крови лекарственного средства противовоспалительного действия позволяет расширить показания для интраартикулярного введения кортикостероидных препаратов при остеоартрозе.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Мешков, А. П. Диагностика и лечение болезней суставов / А. П. Мешков. — Н. Новгород: НГМА, 2000. — 72 с.
2. Вырва, О. Е. Искусственная синовиальная жидкость в лечении патологии коленного сустава / О. Е. Вырва // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2000. — № 2. — С. 146–150.
3. Локальная терапия гонартроза аутосывороткой кроки пациента / В. И. Николаев [и др.] // Вестні НАН Беларусі. Сер. мед. навук. — 2006. — № 4. — С. 50–58.
4. Патент 9146 РБ. Искусственная синовиальная жидкость / Ю. М. Чернякова [и др.]. — МПК А61К 35/16. Опубл. 2007.
5. Цветкова, Е. А. Физические свойства синовиальной жидкости как смазочной среды суставов / Е. А. Цветкова // Биофизика. — 2005. — Т. 50, № 2. — С. 341–347.
6. Павлова, В. Н. Синовиальная среда сустава / В. Н. Павлова. — М.: Медицина, 1980. — 296 с.
7. Машковский, М. Д. Лекарственные средства: В 2 т. / М. Д. Машковский. — М.: Медицина, 1985. — Т. 2. — С. 138–139.
8. Купчинов, Б. И. Биотрибология синовиальных суставов / Б. И. Купчинов, С. Ф. Ермаков, Е. Д. Белоенко. — Мн.: Веды, 1997. — 272 с.
9. Пинчук, Л. С. Материал трения со структурой, имитирующей хрящ / Л. С. Пинчук, Е. А. Цветкова, В. И. Николаев // Трение и износ. — 1995. — Т. 16, № 3. — С. 505–510.
10. Пинчук, Л. С. Эндпротезирование суставов: технические и медико-биологические аспекты / Л. С. Пинчук, В. И. Николаев, Е. А. Цветкова. — Гомель: ИММС НАНБ, 2003. — 308 с.
11. Демецкий, А. М. Медицинская магнитология и нанотехнологии / А. М. Демецкий [и др.]. — СПб.: АССПИН, 2004. — 239 с.
12. Chikama, H. The role of the protein and the hyaluronic acid in the synovial fluid joint lubrication / H. Chikama // J. Jpn. Orthop. Ass. — 1985. — Vol. 59, № 5. — P. 707
13. Исследование структурных изменений синовиальной жидкости с помощью метода электретно-термического анализа / Л. С. Пинчук [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. — 2005, № 3. — С. 57–61.
14. Трибологический мониторинг препаратов, используемых для лечения заболеваний суставов / Л. С. Пинчук [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — Т. 141, № 3. — С. 278–282.
15. Трибологический и электретно-термический анализ лекарственных препаратов для локальной терапии суставов / Ю. М. Чернякова [и др.] // Журнал технической физики. — 2005. — Т. 75. — Вып. 5. — С. 119–123.

Поступила 12.02.2008

УДК 616.348-006-089

**РАК ОБОДОЧНОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ ОКАЗАНИЯ  
ЭКСТРЕННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ****М. И. Пархач<sup>1</sup>, Ю. В. Крылов<sup>1</sup>, В. В. Становенко<sup>2</sup>**<sup>1</sup>**Витебский государственный медицинский университет**<sup>2</sup>**Витебское областное патологоанатомическое бюро**

Изучена группа больных, у которых при оказании неотложной помощи был выявлен рак ободочной кишки. Больных характеризовали по полу, возрасту, стадии, локализации рака ободочной кишки. Определяли типы и количество оперативных вмешательств. По данным исследования, женщин в 1,7 раза больше, чем мужчин. Около 45% больных поступили в I и II стадиях заболевания. Показания к экстренному вмешательству имели место у больных всех четырех стадий. Рак ободочной кишки и развивающиеся осложнения одинаково часто встречаются в старших возрастных группах. По локализации заметно лидирует рак сигмовидной кишки (44%), далее следуют опухоли восходящей (14%) и слепой кишки (13%). Оперативное лечение в экстренном порядке получили 50,7% от всех обследованных.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, локализация, экстренная хирургия, возраст пациентов, виды операций.

**COLON CANCER IN URGENT SURGERY****M. I. Parkhach<sup>1</sup>, Yu. V. Krylov<sup>1</sup>, V. V. Stanovenko<sup>2</sup>**<sup>1</sup>**Vitebsk State Medical University**<sup>2</sup>**Vitebsk Regional Pathoanatomical Bureau**

A group of patients, who were urgently diagnosed as having colon cancer, was studied. Patients were characterized according sex, age, stage and location of tumor. Types and quantity of operations were investigated. Our study shows, that male patients quantity is 1.7 times more, than female ones. Near 45% of patients had stage of disease II or I. Both colon cancer and its complications had the same rate in old patients. Sigmoid colon cancer is most frequently spread (44% of studied patients), the second and the third places are taken by ascending colon (14%) and caecum (13%). Urgent operative treatment had place by 50.7% of investigated patients. The indications to emergent surgery were found among patients of all the 4 stages.

Key words: colon cancer, location, urgent surgery, age of patients, types of operations.

**Введение**

Рак ободочной кишки — одно из наиболее распространенных злокачественных заболеваний в нашей республике. По данным статистики, заболеваемость им постоянно увеличивается [1, 2]. Согласно Белорусскому канцерреестру (Злокачественные новообразования в Беларуси, Минск, 2005), заболеваемость злокачественными новообразованиями ободочной кишки в РБ составила 12,5 на 100000 жителей в 1993 году и 20,0 — в 2004 году [1, 2].

Как и при злокачественных новообразованиях других локализаций, частота заболеваемости раком ободочной кишки возрастает после 40 лет. Максимальные показатели заболеваемости отмечаются в возрастной группе 70–79 лет.

Тактика диагностики и лечения онкозаболеваний ободочной кишки достаточно четко определена. Роль первичного выявления заболевания отводится общей лечебной сети. Основное лечение проводится в специализированных онкологических лечебных учреждениях, однако определенная группа больных при любой организации оказания онкологической помощи будет стационарно пролечена и прооперирована

на не в специализированных онкологических лечебных учреждениях, а в тех медицинских учреждениях, которые оказывают населению экстренную хирургическую помощь. В связи с быстрым развитием осложнений (острая кишечная непроходимость, перифокальное воспаление, перфорация в зоне опухоли) такие случаи имеют место у пациентов с опухолями ободочной кишки при наличии симптомов (боль в животе, тошнота, рвота, неотхождение кала и газов), требующих экстренной госпитализации в хирургический стационар, точной и быстрой дифференциальной диагностики с другими, неонкологическими заболеваниями органов брюшной полости с использованием максимально возможного объема диагностических и лечебных мероприятий в течение короткого промежутка времени [3–7].

В первые часы после обращения в стационар и тем более в приемном покое поставить точный клинический диагноз с указанием характера патологии, выраженности и генеза развития осложнений не всегда представляется возможным. Дифференциальная диагностика проводится практически со всеми «общехирургическими» заболеваниями органов брюшной полости (острая

кишечная непроходимость неопухолевого генеза, воспалительные заболевания органов брюшной полости (острый аппендицит, холецистит и т. д.), перфорации полых органов, кровотечения, болевой абдоминальный, диспептический синдром, обусловленный опухолями и неопухолевыми заболеваниями и т.д.) [8]. И оперативное их лечение зачастую должно проводиться по экстренным показаниям с целью спасения жизни пациента [8, 9].

Такие пациенты поступают в любое время суток, часто в вечернее и ночное время, что требует постоянного наличия необходимого количества операционных бригад; нет возможности однозначной гистологической верификации диагноза, диагноз онкозаболевания в ряде случаев может быть выставлен только интраоперационно при вмешательствах по поводу других заболеваний; больным требуется оперативное вмешательство с целью спасения их жизни по неотложным показаниям; больные могут быть нетранспортабельны. Это делает невозможным немедленный перевод определенной группы больных для оперативного или комбинированного лечения в специализированное онкологическое лечебное учреждение. Из этого следует, что всегда будет иметь место группа больных с онкологическими заболеваниями брюшной полости, диагностика и оперативное лечение которых будет проводиться в лечебных учреждениях, специализирующихся на оказании экстренной хирургической помощи.

Не менее важной целью, которую преследует оперативное вмешательство, помимо спасения жизни пациента, является как можно более радикальное излечение пациента от самого заболевания, послужившего причиной развития осложнений и госпитализации [7, 9–12]. В

связи с этим появляется необходимость анализа структуры вышеуказанной группы больных, изучения результатов их лечения в условиях оказания экстренной хирургической помощи.

**Целью** данного исследования явилось изучение спектра больных, у которых при оказании помощи и обследовании в Витебской городской клинической больнице скорой медицинской помощи (БСМП) в период с 2001 по 2006 годы были выявлены онкозаболевания ободочной кишки.

#### **Материалы и методы**

Для диагностики, определения стадии онкозаболеваний органов брюшной полости, их осложнений наряду с общеклиническими методами в больнице скорой медицинской помощи применяется эндоскопическое исследование пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, ободочной кишки с взятием биопсии, рентгенологическое обследование органов грудной клетки, брюшной полости (включая пассаж бариевой взвеси и ирригоскопию).

Нами был проведен анализ рандомизированной выборки пациентов, у которых при обращении в условиях БСМП был выявлен рак ободочной кишки. Больных характеризовали по полу, возрасту, стадии, локализации рака ободочной кишки. Определялись типы и количество оперативных вмешательств.

#### **Результаты и обсуждение**

Было изучено 154 случая рака ободочной кишки. Из них 58 (37,7%) — у мужчин, 96 (62,3%) — у женщин. Средний возраст больных составил 70,7 лет (у женщин — 72,5, у мужчин — 68,9 лет). Возрастной интервал — от 34 лет до 101 года.

Распределение по стадиям представлено в таблице 1.

Гистологическая структура и степень дифференцировки отражены в таблице 2.

Таблица 1 — Распределение по стадиям

Стадия	I	II	III	IV
Количество больных	6 (3,9%)	64 (41,6%)	50 (32,5%)	34 (22,1%)

Таблица 2 — Гистологическая структура и степень дифференцировки

Гистологическая характеристика опухоли	Степень дифференцировки			Всего
	высокая	умеренная	низкая	
Аденокарцинома	16 (10,4%)	118 (76,6%)	20 (13,0%)	154

Количественное распределение больных по возрасту отображено на рисунке 1. Также рассматривали распределение пролеченных оперативно больных по стадиям. В первой стадии был прооперирован 1 больной, во II — 27 (41,5% от общего числа больных в данной

стадии), в III — 33 (66%) и в IV — 18 (52,9%) больных.

Распределение по локализациям приведено в таблице 3.

Процентное соотношение опухолей по локализации представлено на рисунке 2.

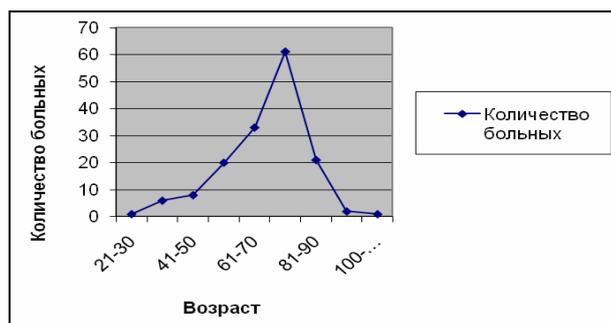


Рисунок 1 — Распределение больных по возрасту

Таблица 3 — Локализация опухолей

Локализация	Количество больных
Сигмовидная кишка	67
Восходящая ободочная кишка	22
Слепая кишка	20
Поперечно-ободочная кишка	12
Селезеночный изгиб	12
Печеночный изгиб	10
Нисходящая ободочная кишка	11
Всего:	154



Рисунок 2 — Процентное соотношение опухолей по локализации

Оперативное лечение было проведено 78 пациентам, что составило 50,7% от всех больных. Вмешательства осуществляли в экстренном и срочном порядке. Выполняли следующие типы

операций: право- и левостороннюю гемиколэктомию, резекцию поперечной ободочной кишки, субтотальную и тотальную колэктомию, резекции сигмовидной кишки разного вида.

Таблица 4 — Виды операций

Вид операции	Количество больных
Резекция сигмовидной кишки (включая операцию Гартмана)	26
Правосторонняя гемиколэктомия	19
Левосторонняя гемиколэктомия	13
Резекция поперечно-ободочной кишки	6
Тотальная колэктомия	1
Субтотальная колэктомия	1
Наложение обходного илеотрансверзоанастомоза	2
Наложение илеостомы	1
Наложение еюностомы	1
Выведение колостом	8
Всего:	78

### Обсуждение результатов

Среди обследованных больных 58 (37,7%) — мужчины, 96 (62,3%) — женщины. Женщин в 1,7 раза больше, чем мужчин. По статистическим данным Белорусского канцеррегистра, количество заболевших женщин за 2004 год составило 55% от общего числа при постоянном увеличении доли мужчин [1].

Заболевание в I и II стадиях выявлено у 72 больных (46,8%), в III и IV — у 82 больных (53,3%). Таким образом, около 45% больных поступили в I и II стадиях заболевания, что является благоприятным прогностическим признаком операбельности опухоли.

По гистологической структуре изученные опухоли представляют собой аденокарциномы, среди которых преобладают умеренно дифференцированные формы — 118 (76,6%). Отсутствие в исследуемой рандомизированной группе стромальных опухолей связано с их небольшой частотой (до 2–3% от всех опухолей желудочно-кишечного тракта).

Средний возраст больных составил 70,7 лет. В возрастной структуре изучаемого контингента преобладали мужчины в возрасте 60–80 лет и женщины 50–80 лет. Полученные сведения соответствуют имеющимся в литературе данным о наибольшей частоте рака ободочной кишки в этих возрастных группах [1]. Выявленная корреляция говорит о том, что возраст больных с развитием осложнений значительно не отличается от среднего возраста больных с выявленным заболеванием.

По локализации заметно лидирует рак сигмовидной кишки — 67 (44%), далее следуют опухоли восходящей — 22 (14%) и слепой кишки — 20 (13%), вместе составляющие 27%. Локализация опухоли в селезеночном, печеночном изгибах, в нисходящей и поперечной ободочной кишке встречается примерно с одинаковой частотой — 8, 7, 7 и 8% соответственно.

Оперативное лечение получили 78 больных, что составило 50,7% от всех обследованных. Относительно небольшой процент оперативной активности (по некоторым данным резектабельность опухоли доходит до 75%) связан прежде всего с возможностью успешного консервативного лечения тех осложнений рака ободочной кишки, которые привели к госпитализации больных в стационар для оказания экстренной помощи [5, 9].

### Заключение

Несмотря на консервативные мероприятия, половине больных с выявленным в неотложном состоянии раком ободочной кишки выставлены показания к оперативному вмешательству. При этом показания к экстренному вмешательству

имели место у больных всех четырех стадий. При возможности проведения оперативного лечения в отсроченном или плановом порядке больных направляли в специализированное онкологическое учреждение (Витебский областной клинический онкологический диспансер).

В условиях оказания экстренной помощи выделяются два направления действий в отношении рака ободочной кишки. Первое состоит в диагностике этого заболевания, проведении консервативного лечения и дальнейшем направлении больного в специализированное онкологическое лечебное учреждение. Второе — в проведении пациентам, требующим экстренного хирургического лечения, оперативных вмешательств.

### Выводы

1. Среди больных, которые поступили для оказания им экстренной помощи в БСМП, наибольшая заболеваемость раком ободочной кишки приходится на возрастной период 61–90 лет. Женщин было в 1,7 раза больше, чем мужчин.

2. Среди гистологических форм рака ободочной кишки преобладали умеренно дифференцированные аденокарциномы по сравнению с низко- и высокодифференцированными (более 2/3 изученных случаев).

3. Необходимо уделять повышенное внимание дифференциальной диагностике заболеваний брюшной полости с опухолями сигмовидной, а также слепой и восходящей ободочной кишок.

4. Несмотря на экстренный порядок госпитализации в связи с наличием симптомов со стороны органов брюшной полости 45,5% больных поступали в I и II стадиях, что является благоприятным прогностическим признаком резектабельности опухоли.

5. У 50,7% больных, несмотря на проведение консервативной терапии, были выставлены показания к экстренному оперативному вмешательству. При этом такие показания выставляли больным во всех стадиях онкозаболевания.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И. В. Залуцкий [и др.]. — Мн.: Зорны верасень, 2006. — 207 с.
2. Кохнюк, В. Т. Колоректальный рак в Республике Беларусь: заболеваемость, смертность, диагностика / В. Т. Кохнюк, И. В. Ануфреенок // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ: Минск, 25–28 мая, 2004 г., в 2 ч. Ч. 2. — Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. — 418 с.
3. Абдурахманов, К. Ф. Особенности клинического течения рака правой половины ободочной кишки / К. Ф. Абдурахманов, Ш. К. Мухамедаминов // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ: Минск, 25–28 мая, 2004 г., в 2 ч. Ч. 1. — Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. — 424 с.
4. Результаты диагностики и хирургического лечения рака толстой кишки / А. Р. Алиев [и др.] // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ: Минск, 25–28 мая, 2004 г., в 2 ч. Ч. 1. — Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. — 424 с.
5. Тактика лечения осложненного рака толстой кишки / Г. В. Бондарь [и др.] // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ: Минск, 25–28 мая, 2004 г., в 2 ч. Ч. 1. — Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. — 424 с.

6. Клиническое течение осложненных форм колоректального рака / Д. З. Зикирходжаев [и др.] // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ: Минск, 25–28 мая, 2004 г., в 2 ч. Ч. 2. — Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. — 418 с.

7. Руководство по колопроктологии / В. Л. Ривкин [и др.]. — М., 2004. — С. 292–402.

8. Яицкий, Н. А. Рак толстой кишки, осложненный воспалительным процессом и перфорацией / Н. А. Яицкий, Т. А. Мошкова // Вестник хирургии. — 2001. — № 1. — С. 92–96.

9. Важенин, А. В. Результаты лечения больных с опухолевой толстокишечной непроходимостью / А. В. Важенин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2007. — № 4. — С. 49–53.

Поступила 26.11.2007

УДК 616.89-008.441.12-008.6-02:615.835.3

## «БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЦЕНА» СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТЕЛЕСНЫХ ФОРМ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ: ЦЕЛИ И ПОДХОД К ВОССТАНОВЛЕНИЮ ГОМЕОСТАЗА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ

О. А. Скугаревский<sup>1</sup>, С. Л. Мельгуй<sup>1</sup>, Д. П. Саливончик<sup>3</sup>, И. И. Попова<sup>2</sup>,  
Л. В. Картун<sup>2</sup>, Е. В. Ходосовская<sup>2</sup>, В. Н. Склема<sup>2</sup>, В. С. Оборотов<sup>2</sup>, Л. И. Кудина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

<sup>2</sup>Республиканская клиническая психиатрическая больница, г. Минск

<sup>3</sup>Гомельский государственный медицинский университет

Произведена оценка динамики компонентов оксидантного стресса (супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, малоновый диальдегид (МДА)) как маркеров общей стрессовой реакции организма в ответ на нарушения пищевого поведения при применении курса гипербарической оксигенации. Адаптивный характер изменчивости маркеров ПОЛ (прежде всего СОД и каталазы) выявлен лишь при «низком» давлении ГБО (0,03 МПа) в сравнении с «высоким» (0,3 МПа). Такой режим оказывает шадящее влияние на характер процессов антиоксидантной защиты при нарушениях пищевого поведения, не допуская прогрессирующего снижения активности СОД ( $p = 0,043$ ) и каталазы ( $p = 0,0071$ ).

Ключевые слова: нервная анорексия, нервная булимия, оксидантный стресс, ГБО.

## «BIOLOGICAL PRICE» FOR BODY PERFECTION IN EATING DISORDERS: AIMS AND APPROACH TO HOMEOSTASIS RESTORATION UNDER HYPERBARIC OXYGENATION THERAPY

O. A. Skugarevsky<sup>1</sup>, S. L. Melguy<sup>1</sup>, D. P. Salivonchik<sup>3</sup>, I. I. Popova<sup>2</sup>,  
L. V. Kartun<sup>2</sup>, E. V. Hodosovskaya<sup>2</sup>, V. N. Sklema<sup>2</sup>, V. S. Oborotov<sup>2</sup>, L. I. Kudina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk

<sup>2</sup>Republic Clinical Psychiatric Hospital, Minsk

<sup>3</sup>Gomel State Medical University

Dynamic of oxidative stress components (superoxid dismutase (SOD), catalase (CAT) and malon dialdehyde (MD)) as a markers of general stress reactivity due to eating disorders have been assessed during hyperbaric oxygenation therapy. Adaptive changes in the SOD and CAT activity revealed only in low-pressure regimen (0,03 MPa) by comparing with high-pressure (0,1 MPa) one. Low-pressure regimen provide spare influence on the antioxidant defense processes by protection from the SOD and CAT activity decline during hyperbaric oxygenation therapy.

Key words: anorexia nervosa, bulimia nervosa, oxidative stress, hyperbaric oxygenation.

Нарушения пищевого поведения (НПП) — нервная анорексия (НА) и нервная булимия (НБ) — представляют собой группу расстройств, поражающих преимущественно девушек и молодых женщин (типичный возраст манифестации 13–20 лет; женщины : мужчины = 10:1 – 20:1; распространенность: НА — 280 случаев на 100 тыс. женщин молодого возраста, НБ — 1000 на 100 тыс. [17]. НПП определяются целенаправленным вмешательством субъекта в биологические механизмы контроля аппетита, формы и массы тела посредством так называемых экстремальных методов (выраженные диетические ограничения вплоть до полного продолжительного отказа от еды, изнуряющие физические нагрузки, само-

вызывание рвоты, прием мочегонных и слабительных препаратов, лекарственных средств каталитического действия и пр.). Целью такого поведения является, как правило, стремление достижения субъективно «более приемлемой» формы и массы тела, а его результатом — интенсивная активация катаболических процессов организма, приводящая к выраженной потере массы тела, тяжелым метаболическим нарушениям, полиорганной недостаточности, ответственным за риск неблагоприятного исхода НПП. В патофизиологическом плане системное повреждение, которое наносится организму при дезадаптивном пищевом поведении, может быть оценено с позиции синдрома «гиперкатаболизма-гиперметаболизма» («ауто-

каннибализма») [6]. Голодание, изнуряющие физические нагрузки, депрессия, эмоциональное напряжение и прочие типичные для НПП симптомы определяют стрессовый ответ организма, при котором резонно ожидать ранней активации реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2]. При длительной активации реакций свободнорадикального окисления есть основания говорить о синдроме липидной перекисидации, сопровождающемся повреждением мембранных липидов, нарушением процессов ресинтеза АТФ, накоплением продуктов перекисной денатурации липидов и белков. Поэтому обоснована потребность в изучении общебиологических механизмов расстройств метаболизма при НПП и разработке технологий противодействия им, восстановления адекватного баланса энергии, трофических функций и детоксикации. Это позволит создать биологическую основу для последующей соматической (в т.ч. пищевой) реабилитации и психотерапевтической коррекции.

До недавнего времени патофизиологические механизмы гипербарической оксигенации (ГБО) традиционно рассматривались с позиции замещающего эффекта гипероксии при гипоксии. Сегодня научные данные позволяют кардинально расширить эти воззрения, рассматривая эффекты ГБО с точки зрения адаптационной перестройки механизмов нормальной и патологической реактивности организма на разных уровнях его интеграции (метаболической, функциональной и структурной) [1, 7–9]. Кислород в условиях избыточного давления над жидкостью (кровью) по физическому закону Генри-Дальтона растворяется напрямую в плазме крови помимо насыщения гемоглобина, создавая положительный градиент концентрации из крови к наиболее уязвимым, испытывающим гипоксию клеткам. Данный «движущий момент» позволяет самому организму распределять избыток кислорода к тем органам и системам, которые особенно нуждаются в нем. Это приводит к энергетически более рентабельному сотрудничеству включенных в патологический процесс метаболических систем, адаптируя главные из них: энергообразование, детоксикацию и биосинтез. Именно три этих компонента оказываются вовлеченными напрямую в биологическую дисфункцию при нарушениях пищевого поведения. Адаптационно-функциональный механизм действия ГБО опосредован процессами адаптации системы нейрогуморальной регуляции (регуляторные механизмы) и исполнительных функциональных систем и органов (эффекторные механизмы). На современном уровне знаний получило развитие представление о трех пусковых механизмах действия гипербарического кислорода на клетку (организм): прямое (по-

средством включения кислорода в электрон-транспортные цепи митохондрий и эндоплазматического ретикулума), опосредованное (через свободнорадикальные механизмы и сопряженные метаболические пути, реализуя собственно адаптационное действие) и рефлекторное (через рецепторы) [4]. Указанные механизмы дают основание рассматривать ГБО в качестве средства терапии патофизиологически адекватного метаболическим изменениям, наблюдаемым при НПП. В то же время имеется дефицит систематизированных данных в отношении сопряженного влияния дезадаптивных паттернов питания при НПП, с одной стороны, и маркеров метаболических нарушений, в том числе оксидантного стресса у этой категории больных, с другой. Более того, прикладной аспект технологии ГБО (изменчивость режимов процедуры при различного рода нозологиях) в клинической практике развивается достаточно осторожными темпами. Лишь опубликованные результаты исследований последних лет, в том числе при urgentных состояниях [3, 10] позволили нам сравнить биологическую эффективность различных уровней (0,03 МПа или 0,1 МПа) избыточного барометрического давления лечебного кислорода по влиянию на процессы свободнорадикального окисления при НПП.

**Целью** настоящего исследования была оценка динамики компонентов оксидантного стресса (супероксиддисмутазы (СОД), каталаза, малоновый диальдегид (МДА)) как маркеров общей стрессовой реакции организма в ответ на НПП при применении курса гипербарической оксигенации (ГБО) в структуре комплексной терапии таких состояний.

#### **Материалы и методы**

Исследование состояло из двух этапов и по своему дизайну было сравнительным с формированием выборки основной группы методом направленного отбора. Основная группа формировалась из стационарных пациентов, проходящих специализированное лечение в условиях психиатрического стационара по поводу нарушений пищевого поведения (DSM-IV). Целью первого этапа работы была оценка выраженности косвенных маркеров неспецифического стрессового ответа организма (гормональный спектр, биохимические параметры сыворотки крови, компоненты кислотно-основного состояния организма (КОС), маркеры оксидантного стресса), сопряженных со степенью дезадаптивности пищевого поведения, у девушек и молодых женщин, страдающих НПП по сравнению с контрольной группой. Основная группа: n = 158, контрольная группа: n = 66. На втором этапе исследования (основная группа: n = 23 (НА: n = 22, НБ: n = 1), контрольная группа: n = 66) ставилась задача

оценить возможные различия в динамике компонентов системы ПОЛ при различных курсах применения ГБО («высокое» избыточное давление — 0,1 МПа, «низкое» избыточное давление 0,03 МПа) в комплексном лечении пациентов, страдающих НПП. Всем больным, включенным в исследование, курс ГБО назначался лишь после нормализации выраженных метаболических нарушений, восстановления сердечного ритма, при стабильной положительной динамике нутритивного статуса. На обоих этапах исследования основная и контрольная группы были сопоставимы по критериям пола (все обследованные — женщины) и возраста (U тест Манна-Уитни:  $p > 0,05$ ).

Следующие клиничко-биологические параметры подвергались оценке:

- гормональный спектр сыворотки крови (кортизол, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, пролактин, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), трийодтиронин ( $T_3$ ), тироксин ( $T_4$ ),  $T_4$  свободн., тиротропный гормон (ТТГ)) с использованием радиоиммунологического метода;

- биохимический анализ крови (калий, хлор, амилаза, креатинфосфокиназа (общая), креатинфосфокиназа — изофермент МВ, параметры кислотно-основного состояния (КОС) капиллярной крови ( $P O_2$ ,  $P CO_2$ , pH, ABE,  $HCO_3^-$ );

- определение активности компонентов системы ПОЛ (супероксиддисмутаза, каталаза, малоновый диальдегид) [5, 12, 15];

- антропометрические характеристики (индекс массы тела ( $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$ ) с его градацией по степени тяжести состояния («1» —  $ИМТ < 13,5$ ; «2» —  $13,5 \leq ИМТ < 15$ ; «3» —  $15 \leq ИМТ < 17,5$ ; «4» —  $17,5 \leq ИМТ < 20$ ; «5» —  $20 \leq ИМТ < 25$ ; «6» —  $ИМТ \geq 25$ ));

- выраженность дезадаптивных характеристик пищевого поведения — ОПП-26 (шкалы: «Нарушение пищевого поведения», «Самоконтроль пищевого поведения», «Озабоченность образом тела» и «Социальное давление в отношении пищевого поведения») [11] и Полуструктурированного клинического интервью для оценки нарушений пищевого поведения (EDE, Eating Disorders Examination) (шкалы: «Ограничения в еде», «Беспокойство о еде», «Беспокойство о фигуре», «Булимия») [16];

- субъективная оценка самочувствия пациентом за время выполнения процедуры ГБО (аналоговая шкала оценки самочувствия (АШОС): 10-балльная оценка от «0» — неудовлетворительное до «10» — очень хорошее).

ГБО проводилась в барокамере БЛКС-303МК при двух вариантах барометрического режима: «низком» (0,03 МПа) и «высоком» (0,1 МПа) из-

быточном давлении. Выбор режимов продиктован позитивными клиническими наблюдениями, при которых имело место линейное избыточное насыщение плазмы крови при 100% насыщении кислорода на фоне избыточного давления кислорода до 2,5 избыточных атмосфер (0,25 МПа). Однако данные последних лет показывают, что при наиболее декомпенсированных в соматическом плане состояниях у ургентных пациентов целесообразными являются «низкие» режимы избыточного давления (0,02–0,03 МПа). Позитивный результат при использовании последних достигается за счет *не столько антигипоксического, сколько адапционно-метаболического и дезинтоксикационного эффектов*. Второй важной компонентой явилось применение курсового использования ГБО (10 сеансов, по одному ежедневно, с изопрессией 40 минут), что заставляет организм пациенток с НПП циклически приспосабливаться к изменяющимся условиям внешней среды. Такая стратегия ГБО позволяет закреплять ежедневно адаптивный ответ организма на избыток кислорода на более высоком уровне при отсутствии полного срыва компенсации перед началом лечения, формируя длительный позитивный след улучшения общего состояния пациенток до полугода после курса ГБО.

Полученные нами результаты были подвергнуты статистическому анализу с учетом природы данных и характера их распределения (описательная статистика, анализ корреляции, достоверность различий (Манна-Уитни U-тест, критерий Вилкоксона для парных сравнений). Для сопоставления ряда анализируемых переменных с соответствующими параметрами группы контроля нами использовалось в ряде случаев z-преобразование данных (z-коэффициент для переменной  $A = M_A$  (основной группы) —  $M_A$  (контрольной группы) /  $\sigma_A$  (контрольной группы).

#### **Результаты и обсуждение**

Стрессовая реактивность гормонального ответа у больных НПП по сравнению с таковой в контрольной группе представлена на рисунке 1 (z-коэффициенты). У больных (в сравнении с контрольной группой) имела место гиперкортизолия на фоне подавления активности центрального и периферического звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. В частности, аменорея (дисменорея), наблюдаемая у подавляющего большинства пациенток, соответствует одному из критериев диагноза нервной анорексии. Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы характеризовалась преимущественно нарушениями периферического звена с тенденцией к активации позитивной обратной связи (повышенная продукция тиротропного гормона). Выявленные различия соответствуют описанным характерным

изменениям гормонального статуса у больных НПП (гиперкортизолемиа, гипогонадотропный гипогонадизм, эутиреоидная дисфункция) и свидетельствуют, в свою очередь, об актуальном характере стрессового ответа в связи с дезадаптивным характером пищевого поведения больных.

Для подтверждения факта дисметаболических нарушений при НПП приводим коэффициенты корреляции Спирмена между некоторыми из анализированных биохимических параметров и маркерами тяжести клинических проявлений НПП (таблица 1).

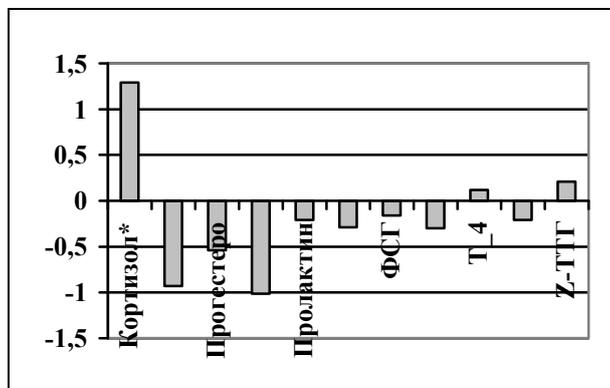


Рисунок 1 — Различия в уровнях гормонов сыворотки крови у больных НПП и контрольной группы (z-коэффициенты), \* —  $p < 0,001$ , \*\* —  $p = 0,03$

Таблица 1 — Коэффициенты корреляции Спирмена между выраженностью дезадаптивного пищевого поведения и данными биохимических анализов сыворотки крови и КОС при нарушениях пищевого поведения

Группы анализа	Коррелируемые параметры	n	Спирмена R
НА в целом	Калий — «Нарушения пищевого поведения» (ОПП-26)	66	-0,33, $p=0,0068$
	Р CO <sub>2</sub> — ИМТ	45	-0,37, $p=0,012$
НА (ограничительный подтип)	Р O <sub>2</sub> — ИМТ	21	0,46, $p=0,036$
НА (с эпиз. перед. и/или очист. повед.)	Калий — ИМТ	39	0,45, $p=0,0038$
	Хлор — ИМТ	38	0,33, $p=0,042$
	Амилаза — ИМТ	26	-0,46, $p=0,019$
	СК (КФК) — Степень тяжести НПП (ОПП-26)	24	0,44, $p=0,033$
	Р CO <sub>2</sub> — ИМТ	24	-0,44, $p=0,032$
НБ с очистительным поведением	РН — ОПП-26 (общий балл)	14	-0,59, $p=0,027$
	РН — «Ограничение в еде» (EDE)	12	-0,58, $p=0,046$

В таблице 2 приведены некоторые значимые коэффициенты корреляции между активностью изученных компонентов системы ПОЛ,

содержанием МДА и клинико-биохимическими параметрами у пациентов с нарушениями пищевого поведения.

Таблица 2 — Коэффициенты корреляции Спирмена между активностью антиоксидантных ферментов (СОД, каталаза), содержанием малонового диальдегида и некоторыми клинико-биохимическими параметрами у больных с нарушениями пищевого поведения

Группы анализа	Коррелируемые параметры	n	Спирмена R
НА в целом	Хлор — СОД	65	0,26, $p=0,034$
	Креатинфосфокиназа, изофермент МВ — СОД	44	0,33, $p=0,027$
	РН — СОД	40	-0,46, $p=0,0031$
	РН — каталаза	40	-0,34, $p=0,033$
НА (ограничительный подтип)	Креатинфосфокиназа, изофермент МВ — СОД	18	0,64, $p=0,0041$
	Р O <sub>2</sub> — каталаза	18	-0,53, $p=0,023$
	Р CO <sub>2</sub> — СОД	18	0,61, $p=0,0073$
	Р CO <sub>2</sub> — каталаза	18	0,65, $p=0,0032$
	РН — СОД	18	-0,53, $p=0,023$
НА (с эпиз. перед. и/или очист. повед.)	Тяжесть ИМТ — СОД	40	0,50, $p=0,00094$
	Калий — МДА	36	-0,34, $p=0,04$
	Хлор — СОД	36	0,41, $p=0,012$
	Амилаза — СОД	23	-0,42, $p=0,047$
	СК (КФК) — СОД	25	0,45, $p=0,022$
НБ с очистительным поведением	Р CO <sub>2</sub> — каталаза	14	0,54, $p=0,047$

Приведенные данные являются косвенным свидетельством влияния дезадаптивного пищевого поведения на процессы метаболизма (дисэлектролитемия, панкреатическая дисфункция, мышечный катаболизм, вариабельность параметров КОС на фоне очистительного поведения, недостаточности кровообращения и пр.). Указанные повреждения обычно обратимы и претерпевают обратную динамику при выздоровлении. Однако специфика нарушений пищевого поведения (низкая мотивации к выздоровлению, тяжелая кахексия, метаболические нарушения и пр.) требует частую подключения интенсивных методов специфической и неспецифической терапии, ориентированных на защиту организма от продолжающегося катаболизма. Среди последних нами был применен метод ГБО.

На втором этапе исследования было выявлено, что в группе больных с НПП (по сравнению с контролем) отмечено снижение активности супероксиддисмутазы на фоне достоверного повышения таковой у каталазы ( $p < 0,03$ ). Повышенное содержание малонового диальдегида ( $p < 0,001$ ) свидетельствует о накоплении продуктов ПОЛ вследствие недостаточной эффективности механизмов антиоксидантной защиты. Эти данные согласуются с таковыми в единичных публикациях результатов исследований состояния процессов ПОЛ при НПП. В частности, имеются наблюдения, свидетельствующие, что при НА отмечается значимое снижение активности СОД и повышение активности каталазы при неизменном уровне активности ферментов системы глутатиона [14]. В то же время причина органических повреждений при НА может быть связана с активацией реакций свободнорадикального окисления (в частности, печеночный стеатоз) [13].

Изначальные показатели активности ферментов антиоксидантной защиты и содержания МДА (на момент вхождения в процедуру ГБО) между подгруппами «высокого» и «низкого» давления ГБО статистически не различались (статистика Манна-Уитни, 2-сторонний  $p > 0,05$ ). Динамика компонентов системы ПОЛ при нарушениях пищевого поведения в зависимости от режимов ГБО представлена в таблице 3.

Динамика уровня компонентов ПОЛ в процентах к исходному уровню при различных режимах ГБО представлена на рисунках 2 и 3.

Достоверные различия между режимами ГБО в отношении относительной изменчивости анализируемых показателей отмечаются к 10 сеансу ГБО. Эти различия касаются активности СОД — при «низком» давлении ГБО (порядка 0,03 МПа) отмечается меньшее снижение ее активности (Манна-Уитни U-тест, 2-сторонний  $p = 0,043$ ) и удается избежать достоверного снижения активности каталазы, обеспечивая защиту организма от избытка пероксида водорода как прооксиданта. В то же время анализируемые режимы ГБО не оказали достоверного влияния на уровень малонового диальдегида. Следует особо подчеркнуть, что уже после третьего сеанса ГБО при «низком» уровне избыточного давления кислорода отмечается тенденция к нормализации активности СОД, в то время как активность каталазы при этом режиме процедуры вообще не опускалась ниже показателя в группе контроля. Таким образом, «низкое» давление ГБО оказывает более щадящее влияние на характер процессов антиоксидантной защиты при НПП, не допуская прогрессирующего снижения активности СОД и каталазы.

Таблица 3 — Динамика компонентов антиоксидантной защиты (СОД, каталаза) и уровня МДА в процессе гипербарической оксигенации у больных НПП при различных режимах процедуры (медиана, интерквартильный размах)

Режимы ГБО	Компоненты ПОЛ	Этапы исследования			Критерий Вилкоксона для парных сравнений, p		
		до начала ГБО	после 3 сеанса	после 10 сеанса	1:2	1:3	2:3
		1	2	3			
0,1 МПа, n=12	СОД (Ед СОД / мг Нб)	3,5 (3–3,8)	3,35 (2,75–4)	2,4 (1,98–2,95)	>0,05	=0,012	=0,028
	Каталаза (мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / мг Нб*мин)	66,35 (62,35–68,65)	64,55 (55,15–71,6)	53,1 (50,45–61,55)	>0,05	=0,012	>0,05
	МДА (мкмоль / мг Нб)	1,61 (1,32–1,83)	1,34 (1,1–1,67)	1,33 (0,96–1,94)	>0,05	>0,05	>0,05
0,03 МПа, n=13	СОД (Ед СОД / мг Нб)	3,3 (3,1–4)	3,2 (2,5–3,9)	3,35 (3–3,7)	=0,028	>0,05	>0,05
	Каталаза (мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / мг Нб*мин)	70,1 (59,6–70,8)	65,85 (62,4–76,3)	70,8 (62,6–73,6)	>0,05	>0,05	>0,05
	МДА (мкмоль / мг Нб)	1,7 (1,24–1,84)	1,29 (1,16–1,53)	1,34 (1,19–1,63)	>0,05	>0,05	>0,05

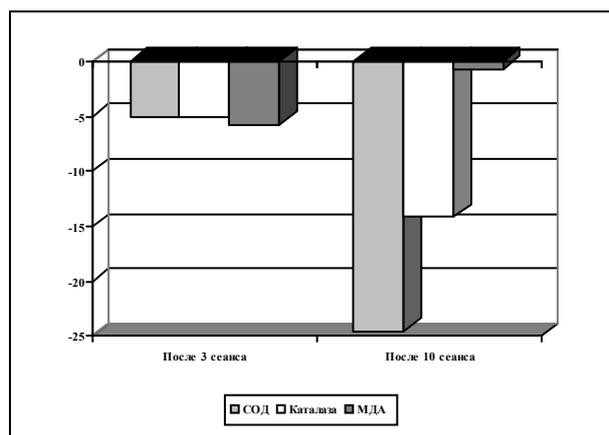


Рисунок 2 — Динамика активности СОД, каталазы и уровня МДА у больных НПП при высоком давлении ГБО (в % к исходному уровню)

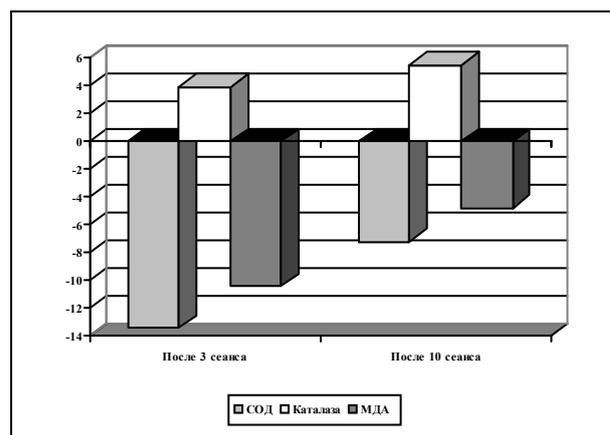


Рисунок 3 — Динамика активности СОД, каталазы и уровня МДА у больных НПП при низком давлении ГБО (в % к исходному уровню)

Сопутствующее клиническое наблюдение за больными, страдающими НПП, на протяжении ГБО показало, что ни у одной из пациенток, независимо от режима процедуры, не произошло субъективного ухудшения самочувствия (АШОС) по сравнению с изначальным уровнем. Напротив, в целом по группам сравнения отмечена позитивная динамика субъективных оценок самочувствия с отсутствием достоверных различий между режимами ГБО ( $p > 0,05$ ). Положительные изменения в самочувствии больных (по сравнению с изначальным уровнем) отмечались, начиная с первого сеанса процедуры, и становились статистически значимыми к моменту окончания курса («высокое» давление:  $p = 0,048$ , «низкое» давление:  $p = 0,042$ ). В описательном плане пациентки сообщали об уменьшении ощущения физического напряжения, ослаблении тревоги, улучшении настроения, увеличении «жизненного тонуса» и «уровня энергии» в теле. Есть основания полагать, что указанные субъективные изменения в самочувствии пациенток, страдающих нарушениями пищевого поведения, могут быть сопряжены с биологическими эффектами гипербарической терапии, в частности, с эффектами детоксикации, стимуляции анаболических процессов и нормализации энергетического гомеостаза организма. Представляют интерес результаты отсроченного наблюдения за состоянием здоровья и самочувствия таких пациенток в результате реализации адаптационно-метаболических изменений в их организме, индуцированных ГБО, что может быть предметом дальнейших разработок.

Полученные нами результаты подтверждают данные проведенных ранее исследований эффектов влияния ГБО на биологических моделях [3]. В частности, наши данные свиде-

тельствуют, что нормализация проявлений окислительного стресса при проведении ГБО происходит уже при применении самых малых доз ГБО. Напротив, длительная экспозиция, «высокие» избыточные давления и длительные курсы лечения способствуют активации процессов свободнорадикального окисления.

#### Выводы:

1. Клинические проявления нарушений пищевого поведения включают в себя метаболические компоненты стрессовой реакции организма в ответ на экстремальное вмешательство индивидуума в процессы обеспечения энергетического гомеостаза.

2. Напряжение механизмов системы антиоксидантной защиты организма при нарушениях пищевого поведения коррелирует с клиническими и биохимическими маркерами, отражающими выраженность кахексии, электролитный дисбаланс, мышечный катаболизм, нарушения кислотно-основного состояния

3. Достижение терапевтического эффекта ГБО при низких показателях избыточного давления кислорода (порядка 0,03 МПа) следует считать предпочтительным (по сравнению с более высоким давлением 0,1 МПа) вследствие щадящего действия этого режима процедуры на активность антиоксидантных ферментов (СОД и каталазы) в процессе формирования адаптационно-приспособительных реакций организма.

4. Субъективное улучшение самочувствия у пациенток, страдающих нарушениями пищевого поведения, в результате проведения ГБО может быть сопряжено с такими биологическими эффектами процедуры, как детоксикация, стимуляция анаболических процессов, нормализация энергетического гомеостаза организма.

Таким образом, включение ГБО в комплексную терапию пациенток с нарушениями пищевого поведения может быть обоснованным с позиции адапционно-метаболической концепции саногенеза при использовании кислорода под повышенным давлением [4]. Согласно последней, эффект ГБО реализуется, в частности, через биохимические процессы образования *высокоэнергетических субстанций* в клетке (АТФ), *детоксицирующее действие* (детоксикация ксенобиотиков, регуляция КОС, аммиачная детоксикация, дезинмунотоксические реакции), *активацию белоксинтезирующей функции генома*, биосинтез активных стероидов, фосфолипидов, сложных полисахаридов и пр., *стимуляцию процессов клеточной и внутриклеточной регенерации и репарации*. Показанное в нашем исследовании улучшение самочувствия больных нервной анорексией и нервной булимией на основании субъективных оценок (независимо от режима ГБО) подтверждалось адаптивным характером изменчивости маркеров ПОЛ (прежде всего СОД и каталазы) лишь при «низком» давлении ГБО (0,03 МПа), которое может быть рекомендовано для этого контингента.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ефуни, С. Н. Руководство по гипербарической оксигенации / С. Н. Ефуни. — М.: Медицина, 1986. — 267 с.
2. Зозуля, Ю. А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга / Ю. А. Зозуля, В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. — М.: Знание-М, 2000. — 344 с.
3. Казанцева, Н. В. Влияние различных режимов ГБО на процессы свободнорадикального окисления при экспериментальном инсульте у крыс / Н. В. Казанцева, Б. Л. Лурье, Т. В. Снегирева // Бюллетень гипербарической биологии и медицины. — 1996. — Т. 4, № 1–4. — С. 27–33.
4. Леонов, А. Н. Гипероксия. Адапционно-метаболическая концепция саногенеза / А. Н. Леонов // Бюллетень гипербарической биологии и медицины. — 1993. — Т. 1, № 1–4. — С. 61–74.
5. Мамонтова, Н. С. Активность каталазы при хроническом алкоголизме / Н. С. Мамонтова, Э. Н. Белобородова, Л. Н. Тюкалова // Клиническая и лабораторная диагностика. — 1994. — № 1. — С. 27–28.
6. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях / Т. С. Попова [и др.]. — М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2002. — 320 с.
7. Петровский, Б. В. Основы гипербарической оксигенации / Б. В. Петровский, С. Н. Ефуни. — М., Медицина, 1976. — 344 с.
8. Сазонтова, Т. Г. Адаптация организма к изменению уровня кислорода — к гипоксии и гипероксии: роль активных форм кислорода и редокс-сигналикации / Т. Г. Сазонтова // Вопросы гипербарической медицины. — 2006. — № 1. — С. 4–19.
9. Саливончик, Д. П. Отдаленные результаты применения гипербарической оксигенации при лечении острого инфаркта миокарда / Д. П. Саливончик, Э. А. Доценко // Военная медицина. — 2006. — № 1. — С. 68–72.
10. Саливончик, Д. П. Оценка эффективности применения гипербарической оксигенации в остром периоде инфаркта миокарда: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.06 / Д. П. Саливончик; БГМУ. — Мн., 2007. — 20 с.
11. Скугаревский, О. А. Нарушения пищевого поведения и возможность их скрининговой оценки / О. А. Скугаревский, С. В. Сивуха // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2003. — № 3. — С. 41–44.
12. Чумаков, В. Н. Количественный метод определения активности цинк-медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале / В. Н. Чумаков, Л. Ф. Осинская // Вопросы мед. химии. — 1977. — Т. 23. — С. 712–715.
13. A case report of oxidative stress in a patient with anorexia nervosa / K. Tajiri [et al.] // *International Journal of Eating Disorders*. — 2006. — Vol. 39(7). — P. 616–618.
14. Antioxidant status in anorexia nervosa / D. Moyano [et al.] // *International Journal of Eating Disorders*. — 1999. — Vol. 25(1). — P. 99–103.
15. Asakawa, T. / T. Asakawa, S. Matsushita // *Lipids*. — 1980. — Vol. 15. — P. 137–140.
16. Cooper, Z. The validity of the Eating Disorder Examination and its subscales / Z. Cooper, P. J. Cooper, C.G. Fairburn // *British Journal of Psychiatry*. — 1989. — Vol. 154. — P. 807–812.
17. Fairburn, C. G. Eating disorders / C. G. Fairburn, P. J. Harrison // *Lancet*. — 2003. — Vol. 361. — P. 407–416.

Поступила 03.12.2007

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 591.128.4

### ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА СИНТАЗЫ NO, ВВЕДЕННОГО В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ, НА СТАНОВЛЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ТЕПЛООБМЕНА В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

В. И. Дунай

Белорусский государственный университет, г. Минск

Целью данной работы явилось изучение влияния ингибитора синтазы NO, введенного в неонатальном периоде, на потребление кислорода как косвенного показателя теплообмена. В ходе выполненных экспериментов установлено, что NO в неонатальном периоде участвует в развитии механизмов, ответственных за становление устойчивой температуры тела, изменение температуры тела в течение суток и интенсивность теплопродукции.

Ключевые слова: онтогенез, NO-синтеза, гипоталамус.

## THE INFLUENCE OF NO-SYNTASA INHIBITOR ENTERED IN NEONATAL PERIOD ON BECOMING THE HEAT EXCHANGE MECHANISMS IN POSTNATAL ONTOGENY OF MAMMALS

V. I. Dunai

Belarusian State University, Minsk

The aim of the work was to study the influence of NO-synthase inhibitor, introduced in the neonatal period, on the oxygen consumption as an indirect measure of the heat exchange. In the course of conducted experiments, it was found out that in the neonatal period NO takes part in the development of organisms responsible for the formation of stable body temperature and its changes during the day and intensity of the heat output.

Key words: ontogenesis, NO-synthesis, hypothalamus.

### **Введение**

Температурный гомеостаз обеспечивается координированной работой эффекторов теплопродукции и теплоотдачи, входящих в состав функциональной системы терморегуляции. Характерной особенностью функциональной системы терморегуляции является отсутствие собственных специализированных эффекторов и использование компонентов других функциональных систем для достижения полезного приспособительного результата.

Выяснение особенностей становления функциональной системы терморегуляции в онтогенезе является важной задачей физиологии, поскольку решение этой задачи открывает перспективу установления общих закономерностей созревания относительно молодых в филогенетическом отношении функциональных систем. Есть все основания предполагать, что становление терморегуляции в онтогенезе заключается в созревании аппарата интеграции температурной информации и выработке управляющих сигналов периферическим терморегуляторным эффекторам. Исследования такого рода имеют важное прикладное значение как в клинической практике, так и в сельском хозяйстве.

В период пренатального и раннего постнатального онтогенеза животные и человек в значительной степени подвержены патогенетическому влиянию внешней среды, которая сначала опосредованно (через материнский организм), а после рождения — непосредственно воздействует на молодой организм. В пренатальном и в раннем постнатальном онтогенезе происходит становление функциональных систем организма, обеспечивающих гомеостаз, как непереносимое условие независимого существования. С другой стороны, незрелость ряда систем и, в частности, таких, как система терморегуляции и иммунная система делает молодой организм чрезвычайно чувствительным к экстремальным факторам

внешней среды [1, 2, 3]. Большое научное и научно-практическое значение имеют исследования механизмов и процессов, которые в онтогенезе обеспечивают становление системных функций [4]. Исследования такого рода расширяют существующие представления об онтогенетическом развитии, а также будут способствовать поиску средств и подходов для минимизации последствий вредного влияния внешней среды на растущий организм.

Патогенетические факторы внешней среды, оказывающие влияние на созревание системных функций в онтогенезе, включают в себя химические соединения, которые могут попадать в организм с пищей. Такие соединения, как нитраты и нитриты, попадая в организм, могут превращаться в монооксид азота (NO) [5], который, являясь эндогенно-синтезируемой молекулой, обладает чрезвычайно широким спектром биологических функций. Не будет преувеличением сказать, что NO-генерирующие соединения в организме могут оказывать влияние на деятельность большинства системных функций, особенно если учесть, что количество NO, выделяемое при попадании нитратов и нитритов в организм, может в несколько раз превышать синтезируемое эндогенной синтазой NO [5].

Большое количество экспериментальных данных, накопленных в течение последних лет, свидетельствуют об участии NO в регуляции различных физиологических функций [6, 7]. В настоящее время большое внимание исследователей привлекает проблема участия NO в нейрохимических механизмах, определяющих активность различных структур ЦНС [8, 9]. В ряде работ имеются сведения об участии NO в центральных механизмах регуляции важнейших автономных функций [10]. Также имеются факты, что NO является представителем нового класса передатчиков [5]. Получены доказательства участия NO в центральных механизмах терморегуляции при

перегревании [11] и экспериментальной лихорадке [12]. На основании имеющихся фактов возможно предположить, что NO играет важную роль в становлении терморегуляции как системной функции в онтогенезе эндотермных животных. Имеются предположения о том, что NO может являться одним из важнейших факторов, участвующих в развитии структуры и функции центральной нервной системы [2, 6].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют: NO, выделяемый CNO-позитивными нервными клетками, участвует в становлении структуры и функции нервной системы в онтогенезе, что подтверждают немногочисленные, но убедительные данные, а у взрослого организма принимает участие также в центральной регуляции большинства физиологических функций. Однако несмотря на это, роль такого низкомолекулярного передатчика в становлении функциональных систем, и в частности, системы терморегуляции остается неизученной. Выяснение роли NO мозга в развитии системы терморегуляции в онтогенезе гомойотермных животных позволило бы получить данные, необходимые для понимания общих принципов становления функциональных систем с участием низкомолекулярных полифункциональных молекул.

Настоящая работа представляет собой попытку выяснить роль NO в развитии системы терморегуляции, что необходимо для понимания общих принципов становления системы терморегуляции в онтогенезе, а также для представления общих закономерностей гомойотермного типа теплообмена и его адаптивных изменений в разных условиях.

**Целью** данной работы явилось изучение влияния ингибитора синтазы NO, введенного в неонатальном периоде, на потребление кислорода как косвенного показателя теплообмена.

#### **Материалы и методы исследования**

Для изучения влияния ингибитора синтазы NO, введенного в неонатальном периоде, на потребление кислорода выполнены эксперименты на 40 крысах в возрасте 1, 5, 12 и 15 дней после рождения. Животным вводили подкожно L-МЭНА в дозе 750 мг/кг и определяли скорость потребления кислорода через 1, 2 и 3 часа после введения ингибитора синтазы NO. Скорость потребления кислорода (в мл/кг/мин), как показатель интенсивности теплопродукции, определяли у крыс с помощью респирометра «SCHOLANDER», который представляет собой систему трубок. В его состав также входит емкость для набора в систему 1 см<sup>3</sup> воздуха и две камеры.

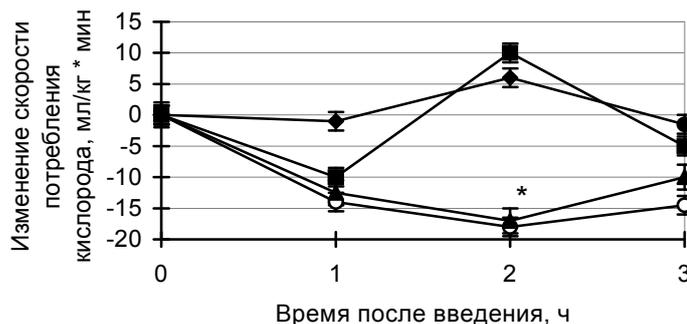
Для изучения влияния ингибитора синтазы NO, введенного в неонатальном периоде, на температуру тела выполнены эксперименты на 36 крысах. Первой группе животных (18 крыс) вводили подкожно L-МЭНА в дозе 750 мг/кг двукратно на 1 и 3 дне жизни. Второй контрольной группе (18 крыс) вводили подкожно D-МЭНА в дозе 750 мг/кг двукратно на 1 и 3 дне жизни. Температура тела регистрировалась с помощью электротермометра ТПЭМ-1.

Для изучения влияния ингибитора синтазы NO, введенного в неонатальном периоде, на температуру тела в течение суток у взрослых крыс выполнены эксперименты на 44 животных. Первой группе (22 крысы) вводили подкожно L-МЭНА в дозе 750 мг/кг двукратно на 1 и 3 дне жизни. Второй контрольной группе (22 крысы) вводили подкожно D-МЭНА в дозе 750 мг/кг двукратно на 1 и 3 дне жизни. Когда животные достигали двухмесячного возраста, им для измерения температуры тела вживлялись телеметрические датчики MINI MITTER. Температура тела регистрировалась с помощью телеметрической установки. Достоверность статистических различий оценивали по t-критерию Стьюдента.

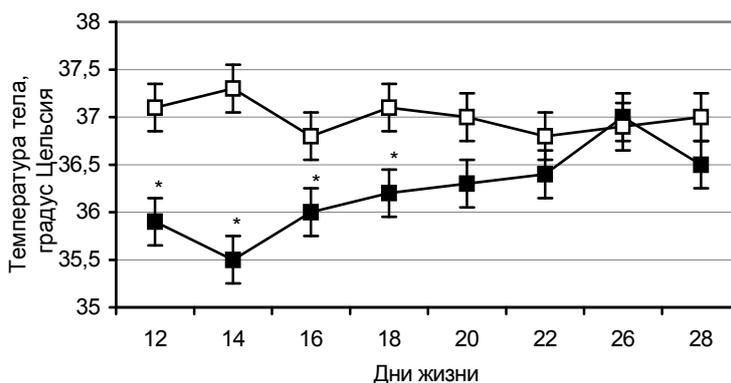
#### **Результаты**

Как показали опыты, у крыс 1-дневного и 5-дневного возраста введение L-МЭНА не вызывало достоверных изменений в потреблении кислорода, что может свидетельствовать о функциональной незрелости NO-зависимых механизмов, участвующих в регуляции метаболизма (рисунок 1). У животных 12-дневного возраста наблюдалось значительное снижение скорости потребления кислорода при действии ингибитора CNO на  $18 \pm 0,25$  мл/кг х мин через 2 ч после введения L-МЭНА, что дает основание предполагать, что между 5 и 12 днем происходит функциональное созревание NO-зависимых механизмов, участвующих в регуляции метаболизма.

Установлено, что у крыс, которым на первых днях жизни вводили ингибитор CNO, становление температуры тела, характерное для взрослых животных, наблюдалось позже, чем у контрольных крыс. Так, у 12-, 14-, 16- и 18-дневных крысят, которым вводили L-МЭНА на 1 и 3 день жизни, температура тела была  $35,9 \pm 0,41^\circ\text{C}$ ,  $35,4 \pm 0,42^\circ\text{C}$ ,  $36,0 \pm 0,23^\circ\text{C}$  и  $36,2 \pm 0,17^\circ\text{C}$  соответственно, в то время как у контрольных животных она составляла  $37,1 \pm 0,25^\circ\text{C}$ ,  $37,3 \pm 0,24^\circ\text{C}$ ,  $36,7 \pm 0,18^\circ\text{C}$  и  $37,1 \pm 0,22^\circ\text{C}$ . Температура тела крыс, которым в раннем онтогенезе ингибировали CNO, достигала значений, характерных для контрольных животных, лишь к 20 дню постнатального онтогенеза (рисунок 2).



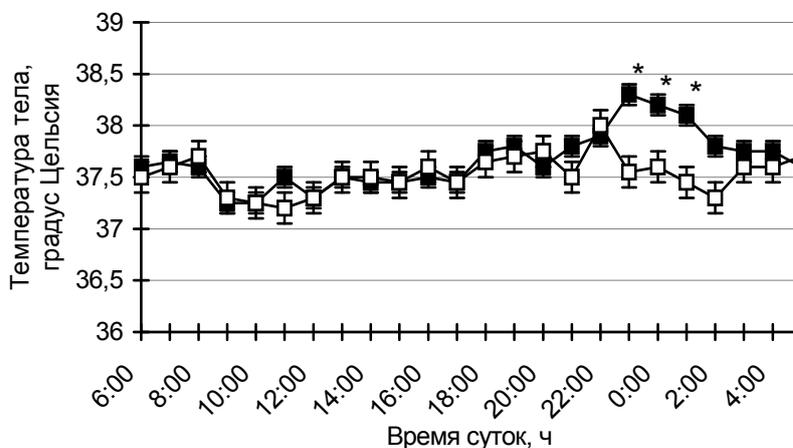
**Рисунок 1 — Влияние ингибитора синтазы NO L-МЭНА на скорость потребления кислорода у крыс первых дней жизни:**  
 ◆ — 1-дневные крысы; ■ — 5-дневные крысы; ▲ — 12-дневные крысы;  
 ○ — 15-дневные крысы; \* — изменения достоверны по отношению к контролю:  $p < 0,05$



**Рисунок 2 — Температура тела у крыс в разные сроки постнатального онтогенеза после подкожного введения ингибитора синтазы NO (L-МЭНА) двухкратно на 1 и 3 день жизни:**  
 □ — контроль (D-МЭНА, 750 мг/кг, n = 18); ● — опыт (L-МЭНА, 750мг/кг, n = 18);  
 \* — изменения достоверны по отношению к контролю:  $p < 0,05$ .

Установлено, что суточная температура тела у животных, которым в раннем постнатальном онтогенезе вводили D-МЭНА, колебалась незначительно и была в пределах  $37,5 \pm 0,34^\circ\text{C}$ . У животных, которым в раннем постнатальном онтогенезе ингибировалась синтаза NO, суточные колебания температуры были более выражены, чем

у контрольных, и температура тела ночью (с 23 ч до 1 ч) достигала  $38,5 \pm 0,13^\circ\text{C}$ , что было на  $1^\circ\text{C}$  выше, чем у контрольных животных. Таким образом, можно предполагать, что NO в раннем постнатальном онтогенезе принимает участие в развитии механизмов, ответственных за изменение температуры тела в течение суток (рисунок 3).



**Рисунок 3 — Влияние ингибитора синтазы NO (L-МЭНА), введенного на 1 и 3 день жизни, на изменения температуры тела в течение суток у взрослых крыс:**  
 □ — контроль (D-МЭНА, 750 мг/кг, n = 8); ● — опыт (L-МЭНА, 750мг/кг, n = 8);  
 n — число животных в опыте; \* — изменения достоверны по отношению к контролю:  $p < 0,05$ .

**Обсуждение результатов**

Результаты исследований, описанные выше, свидетельствуют в пользу высказанной гипотезы, согласно которой NO может играть важную роль в становлении механизмов регуляции теплообмена в онтогенезе. Важно было изучить, как влияет ингибитор синтазы NO, введенный в неонатальном периоде, на потребление кислорода как косвенного показателя теплообмена.

Предполагалось, что на основе полученных данных будет составлено представление о тех механизмах, в развитии которых участвует NO в раннем постнатальном онтогенезе.

Установлено, что у животных 12-дневного возраста наблюдалось значительное снижение скорости потребления кислорода при действии ингибитора CNO через 2 ч после введения L-МЭНА, что дает основание предполагать, что к 12 дню происходит функциональное созревание NO-зависимых механизмов, участвующих в регуляции метаболизма. Также установлено, что у крыс, которым на первых днях жизни вводили ингибитор CNO, становление температуры тела, характерное для взрослых животных, наблюдалось позже, чем у контрольных крыс. Температура тела крыс, которым в раннем онтогенезе ингибировали CNO, достигала значений, характерных для контрольных животных, лишь к 20 дню постнатального онтогенеза. В ходе выполненных экспериментов установлено, что суточная температура тела у животных, которым в раннем постнатальном онтогенезе вводили D-МЭНА, колебалась незначительно. У животных, которым в раннем постнатальном онтогенезе ингибировалась синтаза NO, суточные колебания температуры были более выражены, чем у контрольных, и температура тела ночью (с 23 ч до 1 ч) была на 1°C выше, чем у контрольных животных.

Таким образом, можно предполагать, что NO в раннем постнатальном онтогенезе принимает участие в развитии механизмов, ответственных за изменение температуры тела в течение суток.

**Заключение**

В ходе выполненных экспериментов установлено, что NO в неонатальном периоде участвует в развитии механизмов, ответственных за становление устойчивой температуры тела, изменение температуры тела в течение суток и интенсивность теплопродукции.

Полученные результаты следует учитывать при использовании фармакологических препаратов, влияющих на активность NO-зависимых механизмов и процессов в центрах терморегуляции с целью направленного влияния на температурный гомеостаз и процессы температурной адаптации в раннем онтогенезе.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Анохин, П. К. Системогенез как общая закономерность эволюционного процесса / П. К. Анохин // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. — 1948. — Т. 26. — С. 81–99.
2. Гурин, А. В. Ингибирование синтазы NO в неонатальном периоде усиливает лихорадочную реакцию на эндотоксин у крыс / А. В. Гурин, В. И. Дунай // Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности. — 1999. — С. 149–150.
3. Иванов, К. П. Основы энергетика организма. Т. 1. Общая энергетика, теплообмен и терморегуляция / К. П. Иванов. — Л.: Наука, 1990. — 312 с.
4. Сепп, Е. К. История развития нервной системы позвоночных животных / Е. К. Сепп. — М.: Медицина, 1959. — 430 с.
5. Реутов, В. П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих / В. П. Реутов // Успехи биологической химии. — 1995. — Т. 35. — С. 189–228.
6. Gourine, A. V. Role of nitric oxide in lipopolysaccharide-induced fever in conscious rabbits / A. V. Gourine // J. Physiol. — 1994. — Vol. 475. — P. 28.
7. Greenberg, S. Intraneural nitric oxide elevates cyclic GMP which modulates secretion of norepinephrine / S. Greenberg, Y. Wang, N. Hill // FASEB J. — 1993. — Vol. 7, № 3. — P. 244.
8. Snyder, S. H. Nitric oxide as a neuronal messenger / S. H. Snyder, D. S. Bredt // Trends Pharmacol. Sci. — 1991. — Vol. 12, № 4. — P. 125–128.
9. Snyder, S. H. Nitric oxide and neurons / S. H. Snyder // Curr. Opin. Neurobiol. — 1992. — Vol. 2. — P. 323–327.
10. Kuhlar, M. J. Modulation of dopamine transport by nitric oxide / M. J. Kuhlar, S. Pogun // Soc. Neurosci. — 1993. — Abstr. 385B.
11. Taylor, W. F. A role for nitric oxide in active thermoregulatory vasodilation / W. F. Taylor, V. S. Bishop // Am. J. Physiol. — 1993. — Vol. 264. — P. 1355–1359.
12. Amir, S. NG-Monomethyl-L-arginine co-injection attenuates the thermogenic and hyperthermic effects of E2 prostaglandin microinjection into the anterior hypothalamic preoptic area in rats / S. Amir, E. De Blasio, A. M. English // Brain Res. — 1991. — Vol. 556. — P. 157–160.

Поступила 25.04.2007

УДК 616.342-092.9

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ПРОИСХОДЯЩИЕ СО СТРУКТУРАМИ БОЛЬШОГО СОСОЧКА ДВЕНАДАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ СОБАКИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ В ЕГО ОБЛАСТЬ ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН**

**З. А. Дундаров<sup>1</sup>, В. И. Гавриченко<sup>2</sup>, В. М. Могучий<sup>2</sup>, Н. Н. Голубева**

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Управление по Брестской области ГС МСЭ

Целью настоящей работы явилось изучение изменений, происходящих с морфологическими структурами большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) собаки после введения в его область препарата, содержащего токсин ботулизма (диспорта).

Ключевые слова: большой сосочек двенадцатиперстной кишки, диспорт.

**MORPHOLOGICAL CHANGES WHICH OCCUR WITH STRUCTURES  
OF DOG'S DUODENUM'S BIG PAPILLA AFTER INTRODUCTION IN ITS REGION  
MEDICATION WHICH CONTAINS TOXIN OF BOTULISM**

**Z. A. Dundarov<sup>1</sup>, V. I. Gavrichenko<sup>2</sup>, V. M. Moguchiy<sup>2</sup>, N. N. Golubeva<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Brest Region Administration of GS MSA

The aim of the work was to study changes which occur with morphology structures of a dog's duodenum's big papilla (DBP) after introduction in its region medication which contains botulism (disport) toxin.

Key words: duodenum's big papilla, disport.

**Введение**

В патогенезе острого панкреатита большое значение имеет спазм большого дуоденального соска. Существуют такие анатомические условия, когда совместное впадение общего желчного и главного панкреатического протоков в область БСДК предрасполагает к затеканию желчи в протоковую систему поджелудочной железы при наличии препятствия в зоне БСДК или его спазме. В норме давление в главном панкреатическом протоке выше, чем давление в общем желчном протоке (ОЖП). При различных патологических состояниях, вызывающих спазм БСДК, ситуация меняется на прямо противоположную, так как выработка желчи печенью и ее поступление во внепеченочные желчные протоки происходит со скоростью гораздо более высокой, чем секреция панкреатического сока. Таким образом, создаются условия для рефлюкса желчи из ОЖП в главный панкреатический. Воздействие на желчь панкреатических ферментов, в частности, фосфолипазы, освобождает ранее связанные изолецитин, желчные кислоты, тем самым желчь приобретает отчетливое повреждающее действие на защитный барьер поджелудочной железы. Далее включается классическая цепь воспалительного ответа: альтерация, экссудация, пролиферация со всем разнообразием своих проявлений и вариантами исхода от отечной формы острого панкреатита до тяжелой деструкции тканей поджелудочной железы. Прохождение микро- и макролитов через большой дуоденальный сосок вызывает временное нарушение его запирающего механизма, облегчает возникновение дуодено-панкреатического рефлюкса и инфицирование панкреатических протоков. Длительно существующий микро- и макрохолелитиаз и другие факторы, вовлекающие в патологический процесс анатомически и функционально сложные структуры БСДК, могут приводить к развитию морфологических изменений, вызывающих нарушение оттока секрета из протоков поджелудочной железы и, в конечном итоге, развитие хронического панкреати-

та [1, 6]. Вполне логичным выглядит стремление купировать спазм большого дуоденального соска на любом из этапов развития воспалительной реакции в поджелудочной железе с целью нормализации внутрипротокового давления.

Задача, на решение которой направлено наше исследование, заключается в разработке эффективного способа купирования спазма большого дуоденального соска с использованием диспорта — препарата, содержащего ботулинический токсин, и достижения максимального релаксирующего действия вводимого препарата без угрозы развития осложнений, связанных с манипуляциями на соске.

В научной работе, связанной с изучением патоморфологии и патофизиологии человека, ученые широко используют лабораторных животных. Их отбор для опытной части научно-исследовательской работы в ряде случаев сопряжен с трудностями, связанными с различиями морфологии и физиологии органов и систем данных животных и человека. Выбор вида животного для проведения научного эксперимента диктуется стремлением прежде всего максимально приблизиться по изучаемым показателям к человеческим. Помимо этого, результаты исследований должны быть показательными и легко доступными для оценки результатов проведенного опыта. Опираясь на собственные анатомо-топографические исследования концевой отдела билиарного тракта собаки и человека, с целью уточнения и сравнения структур терминального отдела ОЖП и БСДК нами оценена возможность проведения серии опытных исследований на данном объекте у собаки, как морфологической базы, подходящей для оценки изучаемых критериев у человека [2].

**Материалы и методы**

Нами были выполнены три серии опытов на 9 беспородных собаках массой тела 10–12 кг, подлежащих истреблению в рамках борьбы с бродячими животными, с последующим изучением изменений морфологических структур БСДК. Собаки не имели признаков каких-либо забо-

леваний. Экспериментальное исследование проводили с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Суть метода заключается во введении диспорта — препарата на основе ботулинического токсина в область БСДК. После лапаротомии, в условиях строгого соблюдения асептики, вскрывали нисходящую ветвь двенадцатиперстной кишки (ДПК) непосредственно над БСДК, в область которого вводили 60–100 ед. диспорта. Далее рану кишки ушивали двухрядным швом, послонно ушивали лапаротомную рану. В первой серии опытов собак выводили из эксперимента через сутки после проведения операции. Во второй серии — через двое суток. В третьей серии опытов — через трое суток. После выведения собак из эксперимента проводилось морфологическое исследование БСДК. Материал забирался до наступления аутолитических изменений (до одних суток от момента наступления смерти).

У всех трупов иссекали нисходящую часть ДПК с ОЖП и прилежащей к задней стенке кишки тканью поджелудочной железы. Иссеченные участки ДПК с ОЖП и тканью поджелудочной железы помещали в 10%-ный раствор формалина на одни сутки, предварительно расправив макропрепарат на картоне для избежания деформации препарата в процессе фиксирования.

Для изготовления гистологических препаратов использовали парафиновый метод заливки. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином с помощью автостейнера фирмы LEICA и вручную по методу ван Гизона для дифференцировки мышечных волокон и соединительной ткани.

Изучение микропрепаратов БСДК и их фотографирование проводили с использованием микроскопа LEICA DMLS и цифровой камеры LEICA DFC 420. Полученные фотографии подверглись компьютерной обработке при помощи программ «Leica Application Suit» и «Paint», измерения производились с помощью программы «Measur».

### **Результаты и обсуждение**

Выбор диспорта для проведения эксперимента обусловлен особенностями иннервации гладкой мускулатуры кишечника и структурой синапсов между вегетативными нервными волокнами и гладкомышечными клетками [8]: эфферентные вегетативные волокна неоднократно ветвятся, и каждая ветвь пересекает и иннервирует несколько гладкомышечных волокон, образуя на них синапсы. Гладкомышечные клетки имеют рецепторные участки для ацетилхолина, а действующим началом диспорта является токсин *Clostridium botulinum* типа А,

который блокирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечном соединении, что приводит к снятию мышечного спазма в области введения препарата.

Для изучения действия диспорта на мышечные образования в области БСДК препараты окрашивали по методу ван Гизона: мышечные волокна при этой окраске имеют желто-зеленый [4] или буровато-красный [4, 5] цвет, а коллагеновые волокна соединительной ткани — ярко-красный цвет. Соединительнотканый компонент в изученных препаратах БСДК у собаки представляет собой плохо ориентированные фиброзные волокна, разобщенные железистой тканью. Эти волокна при окраске препаратов по ван Гизону имеют ярко-красный цвет, выполняют функцию стромы БСДК и определяют плотность сосочка. Мышечная оболочка БСДК — *tunica muscularis* — образована двумя слоями гладкомышечных волокон. Наружный слой состоит из продольных, а внутренний — из циркулярных волокон [9, 13]. Сокращение циркулярных мышечных волокон, образующих сфинктер, приводит к сужению просвета ОЖП [2, 3].

Известно, что форма мышечных волокон и ядер гладкомышечных клеток изменяются в зависимости от фазы сокращения [4, 7, 8, 10, 11, 12]. В расслабленном состоянии ядро гладкомышечной клетки имеет вытянутую эллипсоидальную или веретенную форму и располагается обычно в центре клетки. При сокращении клетки вытянутые в длину ядра изгибаются, скручиваются штопорообразно [7, 12].

В проводимых нами сериях экспериментов мы оценивали длину и форму ядер мышечных клеток, расположенных в области БСДК, и периметр просвета ОЖП. В качестве контрольной группы были использованы микропрепараты БСДК, полученные во время биопсии от трупов собак без патологии изучаемой области, которым диспорт не вводился.

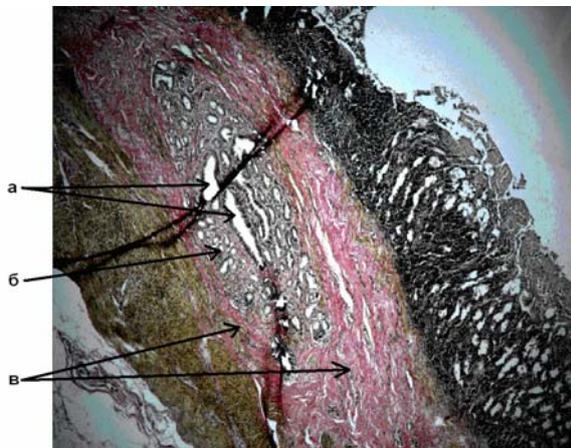
На рисунке 1 представлена микрофотография поперечного среза БСДК собаки из контрольной группы. Поддающегося измерению единого свободного пространства нет. Все поле внутри мышечно-стромального кольца заполнено железистым компонентом со множеством разобщенных пустых щелевидных полей, которые и формируют просвет протока.

В первой серии опытов (спустя сутки после введения в область БСДК диспорта) щелевидные пространства, формирующие просвет протока, становятся шире, их значительно больше, но общее поле они не образуют (рисунок 2).

Ядра мышечных клеток на микрофотографиях контрольной группы вытянутые, полиморфные, многие из них имеют штопорообраз-

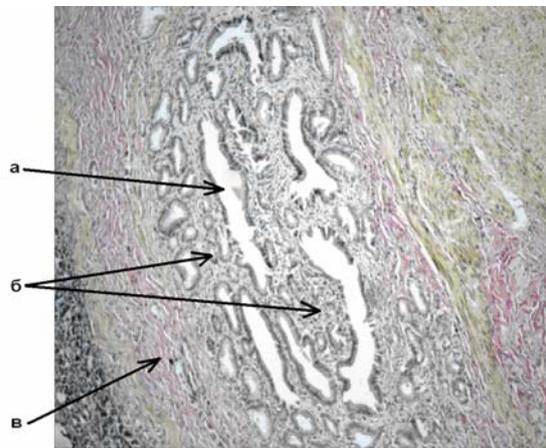
ную форму (рисунок 3), что свидетельствует о сокращенном состоянии мышечных элементов.

В первой серии опытов в мышечном слое появляется множество хорошо выраженных

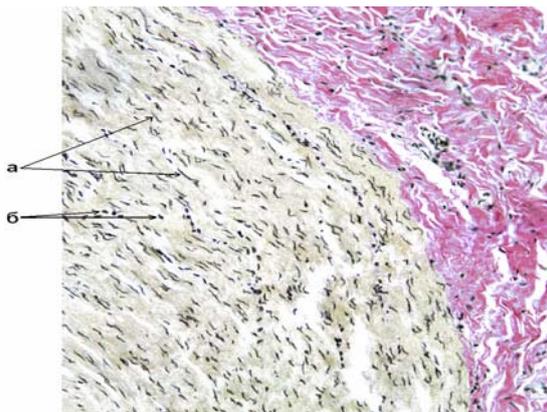


**Рисунок 1** — Микрофотография БСДК собаки из контрольной группы, окраска по ван Гизону, ув. 5×10: а — просвет ОЖП; б — железы БСДК; в — мышечная оболочка

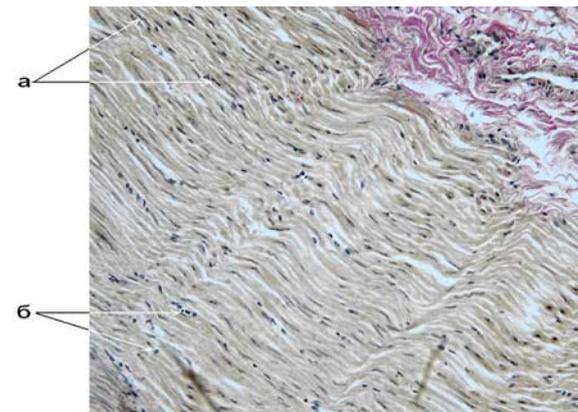
эллипсоидальных ядер (рисунок 4), что свидетельствует о расслаблении части миоцитов. Доля таких ядер в различных препаратах составляет не более 30%.



**Рисунок 2** — Микрофотография БСДК собаки первой серии опытов, окраска по ван Гизону, ув. 10×10: а — просвет ОЖП; б — железы БСДК; в — мышечные волокна



**Рисунок 3** — Микрофотография стенки БСДК собаки в контрольной группе, окраска по ван Гизону, ув. 20×10: а — штопорообразные вытянутые ядра; б — эллипсоидальные ядра



**Рисунок 4** — Микрофотография мышечного слоя БСДК собаки первой серии опытов, окраска по ван Гизону, ув. 20×10: а — штопорообразные вытянутые ядра; б — эллипсоидальные ядра

Во второй серии опытов полиморфизм ядер выражен меньше: соотношение эллипсоидальных и штопорообразных ядер примерно одинаковое (рисунок 5). Доля расслабленных мышечных элементов соответственно увеличивается до 50%, что закономерно влечет за собой увеличение просвета протока, который четко определяется на микропрепаратах поперечных срезов БСДК через двое суток после введения в его область диспорта (рисунок 6).

На третьи сутки после введения диспорта ядра большинства клеток имеют эллипсоидальную форму (рисунок 7), а просвет ОЖП становится достаточно широким (рисунок 8). При компьютерной обработке микрофотографий с калиб-

ровочной сеткой, деление которой составляет 1 мм, были подсчитаны площадь и периметр протока во второй и в третьей сериях опытов. Так, на вторые сутки после введения диспорта площадь составила в среднем 0,13 мм<sup>2</sup>, а периметр — 2,2 мм. На третьи сутки площадь достигала в среднем 1,2 мм<sup>2</sup>, а периметр составил в среднем 5,9 мм.

В послеоперационном периоде не выявлено какого-либо токсического действия препарата на животных при его применении в указанных дозировках. Не отмечалось также развития осложнений, которые могли бы сопровождать манипуляции на БСДК (острый панкреатит, папиллит и др.).

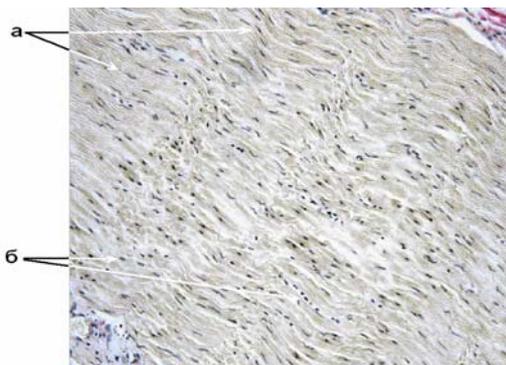


Рисунок 5 — Микрофотография мышечного слоя БСДК собаки второй серии опытов, окраска по ван Гизону, ув. 20×10: а — штопорообразные вытянутые ядра; б — эллипсоидальные ядра

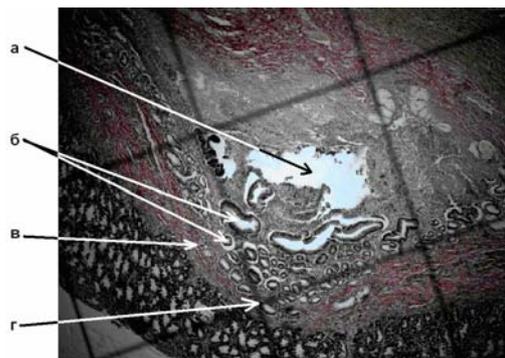


Рисунок 6 — Микрофотография БСДК собаки второй серии опытов, окраска по ван Гизону, ув. 5×10: а — просвет ОЖП; б — железы БСДК; в — мышечные волокна; г — 1 мм калибровочная сетка

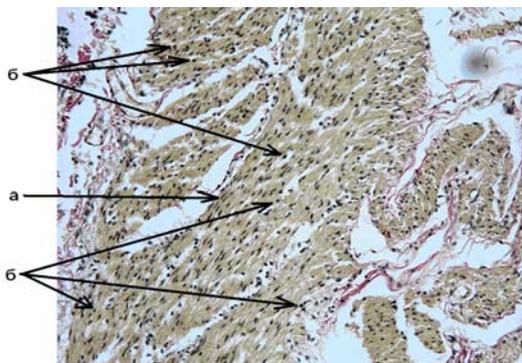


Рисунок 7 — Микрофотография мышечного слоя БСДК собаки третьей серии опытов, окраска по ван Гизону, ув. 20×10: а — штопорообразные вытянутые ядра; б — эллипсоидальные ядра

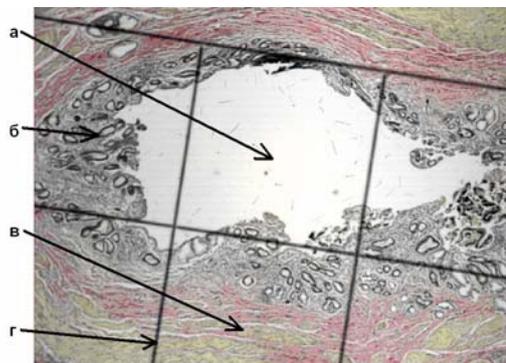


Рисунок 8 — Микрофотография БСДК собаки третьей серии опытов, окраска по ван Гизону, ув. 10×10: а — просвет ОЖП; б — железы БСДК; в — мышечные волокна; г — 1 мм калибровочная сетка

### Выводы

1. В результате проведенных исследований выявлено релаксирующее действие диспорта на мышечные структуры БСДК. В первые сутки действие препарата минимальное и затрагивает не более 30% мышечных волокон, просвет протока увеличивается незначительно, также как и в контрольной группе на препаратах представляет собой разрозненные щелевидные пространства. На вторые сутки действие препарата распространяется на половину мышечных волокон БСДК, просвет протока значительно увеличивается, имеет единое пространство с четкими границами. На третьи сутки релаксирована основная масса мышечных элементов, а просвет протока достаточно широкий.

2. Примененные дозы препарата не оказали какого-либо токсического действия на животных. Не возникало осложнений, связанных с проведением самой манипуляции (острый панкреатит и др.)

3. Препарат может применяться для человека для релаксации БСДК при различных патологических состояниях, в патогенезе которых имеет значение его спазм.

4. Максимальное действие препарата наступает на третьи сутки, однако достаточное расширение протока возникает уже на вторые сутки, что в комплексе с препаратами общего действия (парентерально вводимые спазмолитики) может дать хороший клинический эффект.

5. Пролонгированное действие препарата (до 4 месяцев) является перспективным в плане профилактики рецидивов спазма БСДК и манифестации связанных с этим патологических состояний (рецидивирование панкреатита с исходом в хронический панкреатит).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Данилов, М. В. Хирургия поджелудочной железы / М. В. Данилов, В. Д. Федоров. — М.: Медицина, 1995. — С. 16–26.
2. Некоторые особенности морфологии большого сосочка двенадцатиперстной кишки человека и собаки / З.А. Дундаров [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2007. — С. 73–78.
3. Новый взгляд на структуру запирающего механизма терминального отдела общего желчного протока / Б. С. Брискин [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 63–71.
4. Штер, Ф. Учебник гистологии / Ф. Штер, В. Меллендорф. — М.: Биомедгиз, 1936. — 644 с.
5. Волкова, О. В. Основы гистологии с гистологической техникой. — 2-е изд. / О. В. Волкова, Ю. К. Елецкий. — М.: Медицина, 1982. 304 с.
6. Михалева, Л. М. Современная диагностика патологических процессов большого сосочка двенадцатиперстной кишки / Л. М. Михалева, Н. А. Грачева // Материалы I съезда патологоана-

томов республики Беларусь «Высокие технологии в морфологии, их значение в клинике и перспективы внедрения в практическое здравоохранение», Минск, 12–13 июня 2006 г. — Мн., 2006. — С. 48–50.

7. Гистология / Под ред. В. Г. Елисеева. — М.: Медгиз, 1963. — 672 с.

8. Хэм, А. Гистология: Пер. с англ. / А. Хэм, Д. Кормак. — М.: Мир, 1983. — Т. 3. — 293 с.

9. Анатомия домашних животных / Под ред. С. Б. Селезнева. — М.: ООО «Аквариум – Принт», 2005. — 640 с.

10. Климов, А. Ф. Анатомия домашних животных / А. Ф. Климов, А. И. Акаевский. — СПб.: Лань, 2003. — 1040 с.

11. Гистология (введение в патологию) / Под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. — М.: ГЭОТАР, 1997. — 960 с.

12. Гистология: учебник; под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. — М.: Медицина, 1999. — 744 с.

13. Anatomy of the Human Body by Henry Gray, LEA FEBIGER, PHILADELPHIA. — 1975. — 1466 p.

Поступила 03.01.2008

УДК: 616.1.001.73

## СОСТОЯНИЕ ВНУТРИСОСУДИСТОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВЕНОЗНОМ ТРОМБОЗЕ

Ю. С. Небылицин, С. А. Сушков, А. П. Солодков, В. И. Козловский

Витебский государственный медицинский университет

Установлено, что наиболее значительное снижение деформируемости эритроцитов (ДЭ) — на 76,8% отмечалось в 1 сутки после моделирования венозного тромбоза. На 5 сутки ДЭ была ниже на 36,7%, чем в контроле, но выше, чем в 1 сутки после введения тромбина на 29,3%. На 15 сутки ДЭ оказалась снижена на 16,7% по сравнению со значениями в контрольной группе. В 1 сутки экспериментального венозного тромбоза отмечалось увеличение числа циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭК) на 40,7%, по сравнению с контролем. На 5 сутки выявлялось также возрастание числа ЦЭК на 18,4% по сравнению с контрольными значениями, но ниже, чем в 1 сутки на 15,2%. На 15 сутки количество ЦЭК возвращалось к значениям, обнаруженным в контрольной группе. Содержание нитратов/нитритов через сутки после введения тромбина снижалось на 8,9%, а на 5 сутки статистически не отличалось от показателей в контрольной группе. На 15 сутки содержание нитратов/нитритов оказалось выше на 16,7%, чем в контроле. Концентрация диеновых конъюгатов (ДК) в 1 и 5 сутки моделирования венозного тромбоза возросла в 2,4 и в 2,8 раза соответственно. На 15 сутки после введения тромбина концентрация ДК оказалась выше на 77,5% по сравнению со значениями, обнаруженными в контрольной группе.

Следовательно, острый венозный тромбоз сопровождается снижением ДЭ, содержания нитратов / нитритов в плазме, возрастанием числа ЦЭК и концентрации ДК.

Таким образом, обоснована рациональность применения деформируемости эритроцитов, циркулирующих эндотелиоцитов и диеновых конъюгатов в комплексном обследовании при остром тромбозе глубоких вен.

Ключевые слова: окислительный стресс, деформируемость эритроцитов, венозный тромбоз.

## INTRAVASCULAR HOMEOSTASIS STATE IN CASE OF EXPERIMENTAL VENOUS THROMBOSIS

Yu. S. Nebylitsin, S. A. Sushkov, A. P. Solodkov, V. I. Kozlovsky

Vitebsk State Medical University

The most significant 76,8% decrease in the erythrocytes deformity was established to occur in the first day after venous thrombosis simulation. In the fifth day, the erythrocytes deformity was 36,7% lower than in the control group, but 29,3% higher than in the first day after thrombin introduction. In the fifteenth day the erythrocytes deformity decreased by 16,7% in comparison with the indexes in the control group. In the first day of the experimental venous thrombosis, an increase by 40,7% in the circulating endotheliocytes number was marked in comparison with the control. In the fifth day there was an increase of the circulating endotheliocytes number in comparison with the control indexes, but the number was 15,2% lower than in the first day. In the fifteenth day the circulating endotheliocytes number became the same as in the control group. The content of nitrates/nitrites after thrombin introduction decreased by 8,9%, and in the fifth day it wasn't statistically different from the indexes in the control group. In the fifteenth day the nitrates/nitrites content appeared to be 16,7% higher than in the control group. Dienal conjugates (DC) concentration in the first and fifth days of the venous thrombosis simulation has 2,4 and 2,8 times increased. In the fifteenth day after thrombin introduction DC was 77,5% higher in comparison with the indexes in the control group. Consequently, acute venous thrombosis is accompanied by the erythrocytes deformity decrease, nitrates/nitrites presence in the plasma and by an increase of the circulating endotheliocytes number and DC concentration.

Thus, rationality of the erythrocytes deformity, circulating endotheliocytes and dienal conjugates application is grounded in the complex examination in case of acute deep veins thrombosis.

Key words: oxidation stress, erythrocytes deformity, venous thrombosis.

По данным ряда авторов [8, 10], в последние годы отмечается рост тромботических поражений глубоких вен нижних конечностей. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) в системе нижней полой вены чреват осложнениями, приводящими к потере трудоспособности и угрожающими жизни [9, 10]. Поэтому все исследования, направленные на изучение вопросов этиологии, патогенеза и лечения данной патологии, представляются актуальными.

При ТГВ в условиях гипоксии венозной стенки изменяются показатели кислородтранспортной функции крови [13, 14], процессов перекисного окисления липидов [7, 8], антиоксидантной системы, реологические свойства крови [1], в частности, деформируемость и агрегация эритроцитов [13, 14]. Важная роль в поддержании внутрисосудистого гомеостаза принадлежит эндотелию, чья функциональная активность изменяется в условиях кислородной недостаточности при венозном тромбозе [6, 7]. От деформируемости зависит способность эритроцитов поддерживать кровоток в микроциркуляторном русле и обеспечивать доставку тканям кислорода [11, 15]. Повышение вязкости может наблюдаться при изменении метаболических процессов в эритроцитах и в целом всего организма [3]. В возникновении нарушения кислородного обеспечения при ТГВ важная роль принадлежит не только кислородсвязующим свойствам крови, но также и активации свободно-радикальных реакций. Следовательно, все рассмотренные показатели в условиях развития гипоксии при венозном тромбозе могут тесно взаимодействовать на этапе нарушения его стабильности и требуют изучения. Поэтому исследование деформируемости эритроцитов (ДЭ), циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), продуктов деградации монооксида азота ( $\text{NO}_2/\text{NO}_3$ ) и диеновых конъюгатов (ДК) при остром тромбозе глубоких вен нижних конечностей является актуальным.

**Цель работы:** изучение изменений деформируемости эритроцитов, активности окислительного стресса и их взаимосвязи с выраженностью дисфункции эндотелия в условиях экспериментального моделирования венозного тромбоза.

#### **Материалы и методы**

Эксперимент выполнен на 125 беспородных крысах-самцах массой 300–350 г (контрольная группа 63 здоровые крысы). После определения пульсации подвздошной артерии в месте её проекции производили разрез кожи и подкожной клетчатки длиной 4–5 см. Путем тупого разъединения мышц находили сосудисто-нервный пучок, выделяли в нем подвздошную вену и перевязывали ее. Тромбоз в эксперименте воспроизводили путем введения 0,3 мл подогретого до 37–37,5°C раствора тромбина (40 ЕД/кг).

Рану послойно ушивали. После выведения из наркоза экспериментальное животное помещалось в виварий, где проводилось наблюдение.

Кровь для исследования у экспериментальных животных получали из орбитальной вены на 1, 5 и 15 сутки после операции. В качестве контроля исследовалась кровь 63 здоровых беспородных крыс.

В венозной крови определяли деформируемость эритроцитов. Метод определения деформируемости эритроцитов основан на регистрации скорости прохождения суспензии эритроцитов через сетчатые фильтры. Использовался сетчатый бумажный фильтр ТУ 6-09-1706-82. Выделение эритроцитов производили путем центрифугирования при 2000 об./мин, в течение 10 мин. Отделившуюся плазму удаляли. Из полученного осадка эритроцитов производили забор необходимого количества и добавляли фосфатный буферный раствор ( $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) с pH 7,4 в объеме, в 10 раз превосходящем объем осадка [4]. При определении влияния плазмы крови в качестве суспензионной среды использовалась бестромбоцитарная плазма. Количество ЦЭК определяли по методу J. Hladovec et al. (1978) [12], содержание ДК в плазме крови определяли по методу Гаврилова В.Б. и соавт. [2]. Содержание стабильных продуктов деградации монооксида азота в плазме крови определяли по методу Грисса. Конверсию нитратов в нитриты осуществляли цинковой пылью, обработанной аммиачным комплексом сульфата меди, которую добавляли в пробирку с исследуемой плазмой [5].

В течение исследования ни одно из опытных животных не погибло.

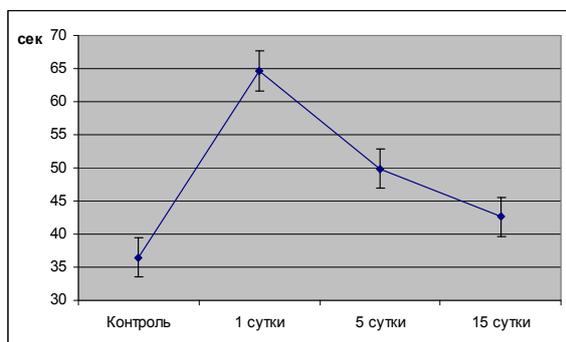
Цифровой материал обрабатывали статистически с использованием стандартных пакетов прикладных программ «Statistica» 6,0. В зависимости от характера полученных данных использовали параметрические и непараметрические статистические методы. Сравнение выборок при распределении, отличающемся от нормального, проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для оценки корреляционной связи применялся ранговый коэффициент корреляции Spearman.

#### **Результаты и их обсуждение**

При исследовании реологических свойств в венозной крови крыс среднее по контрольной группе значение показателя деформируемости отмытых эритроцитов оказалось равным  $36,52 \pm 1,23$  сек ( $n = 19$ ,  $M \pm m$ ) (рисунок 1).

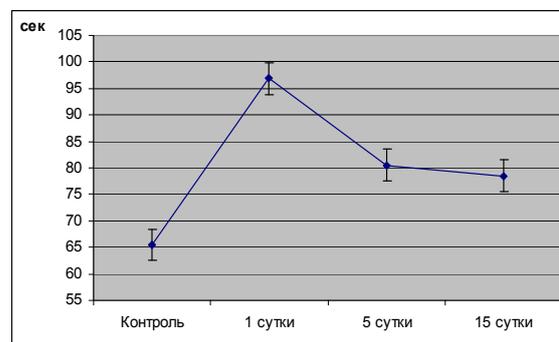
В 1 сутки после моделирования экспериментального венозного тромбоза определялось наиболее значительное снижение ДЭ — на 76,8% ( $p < 0,001$ ), она составляла  $64,57 \pm 2,46$  сек. На 5 сутки ДЭ была ниже на 36,7%, чем в контроле ( $p < 0,001$ ), но выше, чем в 1 сутки после

моделирования тромбоза на 29,3% и равнялась  $49,94 \pm 1,01$  сек. На 15 сутки ДЭ оказалась снижена на 16,7% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем и составляла  $42,63 \pm 1,71$  сек.



**Рисунок 1** — Деформируемость эритроцитов у экспериментальных животных (при исследовании в буферном растворе)

При исследовании реологических свойств в венозной крови крыс среднее по контрольной группе значение показателя ДЭ в плазме составило  $65,53 \pm 1,16$  сек ( $n = 19$ ,  $M \pm m$ ) (рисунок 2).



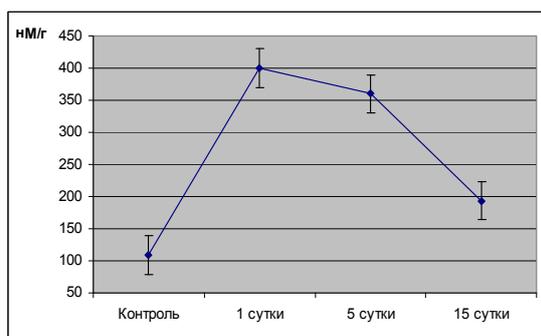
**Рисунок 2** — Деформируемость эритроцитов у экспериментальных животных (при исследовании в плазме)

В 1 сутки после моделирования венозного тромбоза в эксперименте при определении влияния плазмы крови ДЭ оказалась снижена на 47,9% ( $p < 0,001$ ) и составила  $96,94 \pm 2,2$  сек. На 5 и 15 сутки ДЭ была ниже, чем в контрольной группе на 22,9% ( $p < 0,001$ ) и 19,8% ( $p < 0,001$ ), но повысилась по сравнению со значениями, обнаруженными в 1 сутки после моделирования тромбоза, на 16,9 и 19% и равнялась  $80,52 \pm 1,41$  сек и  $78,52 \pm 1,54$  соответственно.

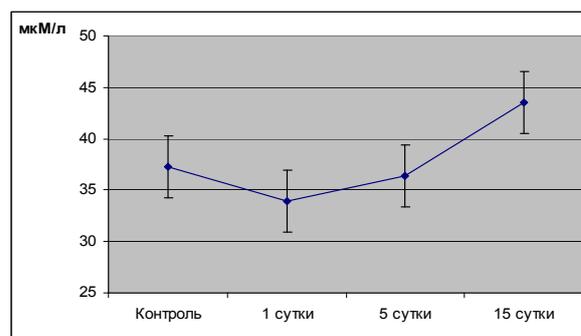
Следовательно, при венозном тромбозе наблюдается снижение деформируемости эритроцитов.

Таким образом, проведенные исследования показали, что при моделировании экспериментального тромбоза изменяются реологические свойства крови, в частности, деформируемость эритроцитов, что может приводить к нарушению микроциркуляции.

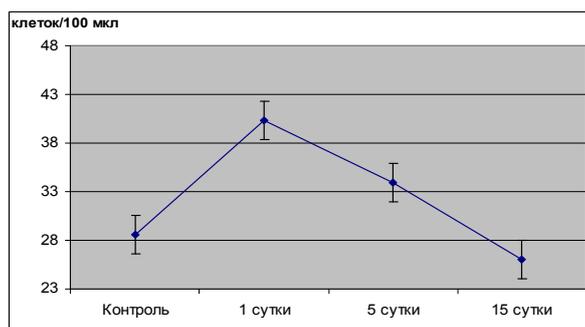
В венозной крови крыс контрольной группы концентрация ДК составляла  $108,96 \pm 7,84$  нМ/г липидов ( $n = 13$ ,  $M \pm m$ ) (рисунок 3), содержание  $NO_2/NO_3$  оказалось равным  $37,31 \pm 1,99$  ( $n = 15$ ,  $M \pm m$ ) (рисунок 4), количество ЦЭК составило  $28,63 \pm 0,82$  клеток/100 мкл ( $n = 30$ ,  $M \pm m$ ) (рисунок 5).



**Рисунок 3** — Содержание диеновых конъюгатов в венозной крови у экспериментальных животных



**Рисунок 4** — Содержание нитратов/нитритов в венозной крови у экспериментальных животных



**Рисунок 5** — Содержание циркулирующих эндотелиоцитов в венозной крови у экспериментальных животных

В 1 сутки экспериментального тромбоза концентрация ДК возрастала в 2,6 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем и равнялась  $399,64 \pm 28,49$  нМ/г липидов. Статистической значимости различий концентраций ДК на 1 и 5 сутки после моделирования венозного тромбоза не было ( $p < 0,001$ ). На 15 сутки после введения тромбина концентрация ДК возрастала на 77,5% по сравнению со значениями, обнаруженными в контрольной группе, и составляла  $193,39 \pm 20,52$  нМ/г липидов ( $p < 0,05$ ).

Содержание  $\text{NO}_2/\text{NO}_3$  в 1 сутки экспериментального венозного тромбоза снижалось на 8,9% и составляло  $33,96 \pm 1,99$  мкМ/л. Через 5 суток содержание  $\text{NO}_2/\text{NO}_3$  статистически не отличалось от показателей в контрольной группе, но повышалось на 7,2% по сравнению со значениями в 1 сутки после введения тромбина и равнялось  $36,39 \pm 2,41$  мкМ/л. На 15 сутки экспериментального моделирования венозного тромбоза содержание  $\text{NO}_2/\text{NO}_3$  оказалось выше на 16,7 и 19,7%, чем в контроле ( $p < 0,05$ ) и на 5 сутки соответственно и составляло  $43,55 \pm 1,92$  мкМ/л.

Наиболее значительное увеличение содержания ЦЭК определялось в 1 сутки после экспериментального моделирования тромбоза на 40,7% ( $p < 0,005$ ) и составляло  $40,27 \pm 1,15$  клеток/100 мкл. Через 5 суток содержание ЦЭК было на 18,4% выше ( $p < 0,05$ ), чем в контроле, но ниже, чем в 1 сутки после моделирования венозного тромбоза на 15,2% и равнялось  $33,9 \pm 0,89$  клеток/100 мкл. На 15 сутки количество ЦЭК возвращалось к значениям, обнаруженным в контрольной группе —  $26,04 \pm 1,08$  клеток/100 мкл ( $p < 0,5$ ).

Полученные данные указывают, что при экспериментальном венозном тромбозе наблюдалось повышение в крови циркулирующих эндотелиальных клеток, снижение содержания нитратов/нитритов и повышение концентрации ДК.

Значительное повышение уровня ЦЭК указывает на повреждение эндотелия, что достоверно коррелирует с увеличением концентрации ДК. Коэффициент корреляции между ЦЭК и ДК составляет  $R = 0,47$  ( $p < 0,05$ ). На 5 сутки моделирования венозного тромбоза снижение деформируемости эритроцитов в плазме коррелирует с повышением уровня диеновых конъюгатов. Коэффициент корреляции между значениями составляет  $R = 0,67$  ( $p < 0,05$ ). В связи с этим можно предположить, что на 5 сутки экспериментального венозного тромбоза на снижение деформируемости эритроцитов оказывают влиянием плазменные факторы. Повидимому, снижение ДЭ связано с нарушением вязкостно-эластических свойств эритроцитов под влиянием перекисного окисления липидов, так как коэффициент корреляции между ДК и ДЭ составляет  $R = 0,71$  ( $p < 0,001$ ). Это, в свою очередь, мо-

жет приводить к их функциональной неполноценности и формированию кислородной недостаточности с последующим критическим нарушением клеточного метаболизма.

Кроме того, повышенная жесткость мембран эритроцитов является одним из факторов, приводящих к травматическому повреждению эндотелия венозных сосудов, что сопровождается отрывом клеток эндотелия от базальной мембраны. Это подтверждалось в исследовании увеличением количества циркулирующих в крови эндотелиоцитов. Коэффициент корреляции между ЦЭК и ДЭ в плазме составляет  $R = 0,38$ , в буферном растворе —  $R = 0,41$  ( $p < 0,05$ ).

При венозном тромбозе в условиях острой гипоксии изменяется секреция монооксида азота (NO) и, как следствие, происходит нарушение инициируемых им реакций, которыми являются поддержание прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма и регуляция кислородтранспортной функции крови. Возможно, одним из факторов, увеличивающих жесткость мембран эритроцитов, является угнетение синтеза NO.

Таким образом, при экспериментальном моделировании венозного тромбоза развивается изменение гомеостаза, проявляющееся снижением ДЭ, дисфункцией эндотелия, которая характеризуется повреждением его целостности, нарушением функциональной способности, изменением синтеза NO и накоплением продуктов ПОЛ. Выявленные изменения ДЭ, показателей окислительного стресса и числа ЦЭК указывают на дисбаланс в многоуровневой системе равновесия организма при данной патологии.

### **Выводы**

1. При экспериментальном моделировании острого тромбоза глубоких вен происходит снижение деформируемости эритроцитов, повышение в крови уровня циркулирующих эндотелиальных клеток, накопление ДК — маркера перекисного окисления липидов.

2. Активация показателей процессов перекисного окисления липидов и снижение деформируемости эритроцитов являются факторами, ассоциирующимися с повреждением эндотелия при венозном тромбозе.

3. Для оценки состояния венозного русла при остром тромбозе глубоких вен дополнительным критерием, отражающим тяжесть повреждения эндотелия, могут служить концентрация диеновых конъюгатов, число циркулирующих эндотелиоцитов и деформируемость эритроцитов.

### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Баркаган, З. С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. — М., 1999. — 246 с.
2. Изменение диеновых конъюгатов в плазме по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропиловых экстрактов / В. Б. Гаврилов [и др.] // Лабораторное дело. — 1998. — № 2. — С. 60–64.

3. Зинчук, В. В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты / В. В. Зинчук // Успехи физиологических наук. — 2001. — № 3. — С. 66–78.
4. Козловский, В. И. Фильтрационные методы исследования деформируемости эритроцитов / В. И. Козловский, Е. С. Атрощенко, И. В. Петухов. — Витебск, 1996. — 15 с.
5. Модифицированный метод определения NO<sub>3</sub> и NO<sub>2</sub> с помощью цинковой пыли в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди / И. С. Веремей [и др.] // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: сб. тр. Республ. науч.-практ. конф. / Витебск. гос. мед. ун-т. — Витебск, 2000. — С. 112–115.
6. Небылицин, Ю. С. Дисфункция эндотелия при экспериментальном моделировании острой венозной недостаточности / Ю. С. Небылицин, С. А. Сушков, А. П. Солодков // Вестник ВГМУ. — 2007. — № 2. — С. 48–56.
7. Небылицин, Ю. С. Показатели окислительного стресса и циркулирующих эндотелиоцитов в разные стадии тромбоза глубоких вен нижних конечностей / Ю. С. Небылицин, С. А. Сушков, А. П. Солодков // Новости хирургии. — 2007. — № 2. — С. 24–31.
8. Воевода, М. Т. Профилактика и лечение тромбоза глубоких вен: учеб.-метод. пособие / М. Т. Воевода, А. А. Бешко. — Мн.: Белпринт, 2006. — 48 с.
9. Профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии: практ. пособие / Е. Д. Белоенко [и др.]. — Мн.: ООО В.И.З.А. ГРУПП, 2006. — 174 с.
10. Флебология: руководство для врачей / В. С. Савельев [и др.]; под ред. В. С. Савельева. — М.: Медицина, 2001. — 664 с.
11. Banerjee, R. The diagnostic relevance of red cell rigidity / R. Banerjee, K. Nageshwari, R. R. Puniyani // Clin. Hemorheol Microcirc. — 1998. — Vol. 19, № 1. — P. 21–24.
12. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions / J. Hladovec // Physiologia bohemoslovaca. — 1978. — Vol. 27. — P. 140–144.
13. Michiels, C. Endothelial cell reponses to hypoxia: initiation of a cascade of cellular interactions / C. Michiels, T. Arnould, J. Remabe // J. Biophys. Biophys. Acta. — 2000. — Vol. 1497, № 1. — P. 1–10.
14. Parthasarathi, K. Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability / K. Parthasarathi, H. H. Lipowsky // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 277, № 6. — P. 2145–2157.
15. Van-Gelder, J. M. Erythrocyte aggregation and erythrocyte deformability modify the permeability of erythrocyte enriched fibrin network / J. M. Van-Gelder, C. H. Nair // Thromb. Res. — 1996. — Vol. 1, № 82. — P. 33–42.

Поступила 01.02.2008

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 614.2:502(4)(476)

### СОСТОЯНИЕ И ПРОГНОЗ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ, В ЕВРОПЕ И РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

В. Н. Бортновский<sup>1</sup>, В. И. Ключенович<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр гигиены, г. Минск

Представлен сравнительный анализ тенденций изменения состояния окружающей среды в странах Европейского Союза и Республики Беларусь. Показана связь между уровнями загрязнения атмосферного воздуха и заболеваемостью детей. Установленные закономерности и тенденции требуют разработки и внедрения специальных мероприятий, нацеленных на уменьшение негативного воздействия вредных экологических факторов на здоровье.

**Ключевые слова:** экологическая ситуация, экологически обусловленная заболеваемость, состояние и прогноз здоровья.

### CONDITION AND FORECAST OF THE POPULATION HEALTH CAUSED BY ECOLOGICAL FACTORS, IN EUROPE AND BELARUS

V. N. Bortnovsky<sup>1</sup>, V. I. Kljuchenovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Republican Scientific-and-Practical Center of Hygiene.Minsk

The comparative analysis of tendencies of environmental condition change in European Union countries and Belarus is submitted. Connection between levels of atmospheric air pollution and children's morbidity is shown. The established laws and tendencies demand development and special actions aimed at negative influence reduction of harmful ecological factors on health.

**Key words:** Ecological situation, ecologically caused morbidity, condition and forecast of health.

#### Введение

Об актуальности проблемы здоровья во взаимосвязи с состоянием окружающей среды свидетельствует то, что ООН признает обеспе-

чение ее стойкого развития одной из глобальных целей развития тысячелетия. Исходя из основного постулата программы устойчивого развития общества, ее целью является создание

условий для обеспечения высокого качества жизни, реализации разносторонних интересов и соблюдения прав и свобод каждого человека [2, 3]. Главной составляющей качества жизни является здоровье, которое обеспечивается рядом предпосылок.

Актуальность проблем экологической безопасности и создания здоровой среды обитания обуславливается огромной ролью экологических детерминантов в формировании здоровья человека, на долю которых, по мнению экспертов ВОЗ, приходится 23% случаев всех заболеваний и 25% случаев рака.

Начало третьего тысячелетия характеризуется осложнением экологической обстановки во многих странах мира, в т. ч. в высокоразвитых. Это обусловлено негативными последствиями социально-экономических преобразований, внедрением новых технологий, появлением новых источников и видов загрязнений, глобальным изменением климата и другими факторами.

Для Беларуси проблема обеспечения здоровой окружающей среды является особенно актуальной с учетом напряженной экологической ситуации, связанной с высокими уровнями загрязнения и значительной концентрацией токсических отходов в окружающей среде, осложненной последствиями аварии на Чернобыльской АЭС. Рост частоты экологически зависимой патологии среди населения обуславливает необходимость изучения особенностей и закономерностей влияния разных факторов окружающей среды на ее возникновение и обоснования мероприятий по предупреждению негативных воздействий [1, 6].

**Цель исследования:** изучить негативное влияние загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения, его прогноз и обоснование профилактических мероприятий на основе выявленных закономерностей и современных международно признанных стратегий.

#### **Материалы и методы**

Задачи включали анализ международного, европейского и национального законодательства по вопросам охраны окружающей среды, исследование ситуации по влиянию средовых факторов на качество здоровья в Европейском регионе и Беларуси, изучение влияния отдельных факторов окружающей среды на здоровье населения [5, 7].

Объектом исследования стала нормативно-правовая база, регламентирующая право на здоровую окружающую среду, и население больших промышленных городов Республики Беларусь [4].

В работе использованы медико-статистический и социальный методы, а также методы структурно-логического анализа.

#### **Результаты и обсуждение**

Установлено, что в нормативно-правовых актах разных уровней достаточно четко и всесторонне отражено право населения на здоровье и здоровую окружающую среду, пути обеспечения, права и обязанности граждан, государств и межгосударственных инстанций в этой сфере. Однако реализация указанных прав имеет определенные разноплановые препятствия, что существенно отражается на экологических показателях окружающей среды и здоровья.

Выявлено, что значительная часть населения европейского региона, в т.ч. Беларуси, ощущает негативное влияние экологических факторов, в частности, загрязненного атмосферного воздуха, питьевой воды, плохих санитарно-гигиенических условий. Загрязнения атмосферного воздуха, воды, грунта во многих городах Европы значительно превышают предельно допустимые концентрации и способствуют возникновению экологически зависимой патологии.

Средняя годичная концентрация взвешенных частиц в атмосферном воздухе городов стран Европейского Союза увеличилась в период 2002–2006 гг. на 10,8%. В столице Италии в течение 1998–2006 гг. она выросла на 53%, Чешской Республики — на 41%, Великобритании — на 40%, Бельгии — на 36%. В 2006 г. концентрация взвешенных частиц в столице Боснии и Герцеговины составляла 54 мкг/м<sup>3</sup>, Словении — 44, Чешской Республике — 41, Нидерландах — 37.

Тенденция к увеличению загрязнения атмосферного воздуха двуокисью азота на протяжении 1998–2006 гг. характерна для столицы Италии (на 8%), Норвегии (на 43%), Словакии (на 3%). Наивысшая концентрация двуокиси азота в атмосферном воздухе зарегистрирована в столице Франции (44 мкг/м<sup>3</sup>), Норвегии (43), Бельгии (42), двуокиси серы — в столице Боснии и Герцеговины (19 мкг/м<sup>3</sup>), Македонии (18), Болгарии (15). При сокращении выбросов двуокиси серы в странах Европейского Союза в течение 1990–2000 гг. в 3 раза, в Европейском регионе в целом — в 2,1 раза, в Сербии и Черногории этот показатель увеличился в 2,2 раза, в Латвии — в 1,4 раза, а Исландии — на 11,0%.

Высокие уровни загрязнения окружающей среды явились причиной негативных сдвигов в состоянии здоровья населения отдельных стран, в т. ч. роста заболеваемости респираторными, онкологическими, эндокринными и другими болезнями. Доля лиц, страдающих онкологическими заболеваниями, увеличилась в Европейском регионе в течение 1990–2006 гг. с 1,1 до 1,5%. За указанный период заболеваемость раком трахеи, бронхов, легких возросла в странах ЕС

на 5,5%. Одновременно в Венгрии она увеличилась в 2 раза, Румынии — в 1,6 раза, Болгарии — в 1,4 раза, Норвегии — на 26,4%, Армении — на 25,1%, Латвии — на 20,2%.

В настоящее время в качестве ключевых проблем загрязнения атмосферного воздуха в Европе рассматривается влияние приземного озона, взвешенных веществ и других загрязнителей на здоровье человека.

В Беларуси в качестве приоритетных загрязнителей, определяющих фоновый уровень загрязнения атмосферного воздуха, с учетом уровня современных знаний, необходимо рассматривать соединения азота, твердые взвешенные частицы, а также летучие органические соединения.

Основными источниками загрязнения атмосферы на территории Беларуси являются автотранспорт, объекты энергетики, промышленные предприятия, трансграничный перенос. Превалируют выбросы от передвижных источников. В 2005 г. из общего объема они составили около 70%. В структуре национальных выбросов преобладают оксид углерода (54%), углеводороды (18%), диоксид серы (11%) и оксиды азота (10%).

С трансграничным переносом на территорию Беларуси поступает свыше 60% общего объема химических компонентов. В составе атмосферных выпадений доля трансграничной серы достигает 84%, окисленного азота — 89%, восстановленного азота — 38–65%, свинца — более 80%.

Последние десятилетия XX столетия характеризовались резким сокращением объемов выбросов как на территории Беларуси, так и в Европе в целом. В частности, эмиссия диоксида серы в Беларуси сократилась с 637 тыс. тонн в 1990 г. до 142,7 тыс. тонн в 2006 г., а оксида углерода — с 172,2 до 711 тыс. тонн.

Для подавляющего большинства городов Беларуси основной вклад в суммарный индекс загрязнения вносит формальдегид (от 51 до 80%). Его среднегодовая концентрация в 2006 г. составила 7,5 мкг/м<sup>3</sup> или 2,5 ПДК.

Уровни загрязнения атмосферного воздуха формальдегидом в настоящее время превышают предельно допустимую величину практически во всех городах Беларуси.

Вместе с тем сравнение концентраций загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городов страны с зарубежными данными показывает, что они находятся ниже или на одном уровне с западноевропейскими и российскими городами.

Нами проведен экологический прогноз заболеваемости городского населения. Основным экологическим фактором, который учитывался

при разработке прогноза, являлась степень загрязнения атмосферного воздуха. Для прогнозирования ее изменения применялся метод экстраполяции с использованием ретроспективных данных за предшествующий десятилетний период.

Разработка прогноза включала в себя получение, во-первых, оценок эколого-эпидемиологического риска первичной заболеваемости населения, во-вторых, количественных значений заболеваемости по различным классам болезней.

Выполненные расчеты численных значений указанного риска для детей показали, что по всем без исключения городам существует высокая вероятность роста общей заболеваемости. Наиболее напряженная ситуация складывается в Могилеве, где высокий риск отмечается по всем классам болезней. В Минске и Бресте он касается 6 классов. По отдельным классам болезней высокий риск детской заболеваемости распределяется относительно равномерно.

Для взрослого населения 4 городов (Брест, Гомель, Гродно, Минск) существует высокий, для одного из них (Витебск) — повышенный и одного (Могилев) — минимальный риск заболеваемости в целом.

Среди отдельных городов высокой вероятностью развития наибольшего количества болезней выделяется Брест, затем располагаются Гродно и Минск. По частоте встречаемости высокого риска заболеваемости взрослого населения на первом месте находится такой класс болезней, как новообразования.

Отсутствие прямой зависимости между ожидаемым загрязнением атмосферного воздуха и риском заболеваемости населения свидетельствует о том, что существуют мощные социально-экономические факторы, воздействующие на общественное здоровье и маскирующие собственно экологическое влияние. Кроме того, длительное воздействие факторов малой интенсивности проявляется пролонгированным эффектом во времени — рост показателей заболеваемости через несколько лет.

Прогноз заболеваемости населения разработан методом математического ожидания. Полученные данные по общей заболеваемости свидетельствуют о том, что ее уровень как для детского, так и для взрослого населения может изменяться в широком диапазоне. Нижняя граница отмеченного диапазона для всех городов находится ниже современного показателя, верхняя — выше.

Среди отдельных классов болезней для детского населения различных городов установлен достоверный рост заболеваемости по новообразованиям, инфекционным заболеваниям, заболеваниям крови и кроветворных тканей, эндокринной системы. Для взрослого населения —

по заболеваниям крови и кроветворных тканей, инфекционным, эндокринной системы, системы кровообращения, органов дыхания.

Таким образом, особую актуальность указанные проблемы приобретают в больших городах. В них формируется агломерация жилых и административных учреждений, расположенных рядом с мощными промышленными предприятиями. Примером такого аномального промышленного центра является г. Гомель.

Проведенная оценка состояния окружающей среды по показателям загрязнения атмосферного воздуха отдельных районов г. Гомеля и сравнительный анализ здоровья детского населения загрязненной и условно чистой территории позволили установить взаимосвязи между уровнем загрязнения и заболеваемостью.

Изучение заболеваемости детского населения этих районов показало превышение ее показателей в загрязненном районе по числу болезней эндокринной системы — в 2,6 раза, болезней крови и кроветворных тканей — в 2,5 раза, а болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани — в 1,9 меньше.

Выявлены значительно более высокие уровни заболеваемости детского населения загрязненного района болезнями органов дыхания по сравнению с жителями чистого района. В экологически неблагоприятном районе наблюдались более высокие уровни заболеваемости детей.

Установлены аналогичные особенности для показателей распространенности болезней.

#### **Заключение**

Преодоление неблагоприятного воздействия окружающей среды на здоровье возможно только при условии объединения усилий представителей разных секторов общества и использовании междисциплинарного подхода.

Право на здоровую окружающую среду в европейском законодательстве нашло отражение в ряде документов.

Всемирная комиссия ООН по окружающей среде и развитию в 1983 г. рекомендовала странам осуществлять разнообразные виды деятельности в соответствии с принципами устойчивого развития с учетом удовлетворения интересов нынешнего и будущих поколений.

Политические обязательства стран-участниц ВОЗ, касающиеся мероприятий в области экологии и здравоохранения, утверждены Европейской хартией по окружающей среде и здоровью (Франкфурт, 1989), Хельсинкской декларацией о действиях по охране окружающей среды и здоровья в Европе (Рио-де-Жанейро, 1992). В соответствии с указанными документами был разработан Европейский план действий по гигиене окружающей среды.

Новый подход к формированию политики в сфере здравоохранения учрежден ВОЗ в стратегии «Здоровье для всех на XXI столетие». Одной из задач реализации этой политики «Здоровая и безопасная физическая среда» предусмотрено обеспечение к 2015 г. такого состояния, чтобы население региона проживало в условиях безопасной физической среды, не подвергаясь воздействию опасных для здоровья загрязнителей, в пределах уровней, превышающих международные стандарты.

Республика Беларусь как социально ориентированная, правовая страна приоритетными целями своего развития считает обеспечение достойного качества жизни граждан, в том числе высокого качества здоровья. Политика в сфере здравоохранения строится исходя из особенностей состояния здоровья нации и уровня развития здравоохранения, с учетом мирового опыта и рекомендаций влиятельных международных организаций. Право граждан на здоровую окружающую среду закреплено в ст. 46 Конституции Республики Беларусь, а также в ряде законов экологического и медицинского права, мощном блоке подзаконных актов. В стране успешно внедряется ряд целевых государственных программ.

В соответствии с Европейским планом действий по гигиене окружающей среды в Республике Беларусь разработан Национальный план, нацеленный на предупреждение болезней, вызванных факторами окружающей среды, на повышение осведомленности различных структур общества о реальных и потенциальных рисках этих факторов для здоровья, на увеличение эффективности предупредительных мер, обеспечение мониторинга за состоянием физической среды и нарушениями здоровья, определение путей, способствующих уменьшению бремени экозависимых болезней.

Реализация основных направлений политики в сфере охраны здоровья и экологии на многовекторной, межсекторальной основе в рамках национальных систем здравоохранения и на международном уровне позволит обеспечить эффективное предупреждение и контроль за опасными для здоровья факторами, улучшение показателей здоровья населения, будет способствовать поступательному устойчивому развитию общества.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Окружающая среда и здоровье населения Беларуси: аналитический обзор 1993–2001 гг. / В. И. Ключенович [и др.]. — Мн.: Тесей, 2003. — 128 с.
2. Ключенович, В. И. Гигиеническая безопасность и стратегия устойчивого социально-экономического развития / В. И. Ключенович // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. Вып. 5 / МЗ РБ, Респ. науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С. М. Соколов. — Барановичи, 2005. — С. 178–183.
3. Национальная стратегия устойчивого развития Республики Беларусь. — Мн., 1997. — С. 48.

4. Охрана окружающей среды в Беларуси. Статистический сборник. — Мн: М-во стат. и анализа РБ, 2007. — 206 с.

5. Прогноз изменения окружающей природной среды Беларуси на 2010–2020 гг. / Под ред. В. Ф. Логинова. — Мн.: Минск – Типпроект, 2004. — 180 с.

6. Система индикаторных показателей экологического здоровья населения для Национального и Европейского планов

действий по гигиене окружающей среде / С. М. Соколов [и др.] // Актуальные проблемы экологии человека: труды УИИВ Всесоюз. Конгр. — Самара, 2002. — С. 215–216.

7. Состояние природной среды Беларуси: экологический бюллетень, 2006 / Под общ. ред. В. Ф. Логинова. — Мн.: БГУ, 2007. — 377 с.

Поступила 12.02.2008

УДК 572-057.874

## ДИНАМИКА СОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА ШКОЛЬНИКОВ 12–15 ЛЕТ ЦЕНТРАЛЬНОГО РЕГИОНА БЕЛАРУСИ ОТ 1980-х к 2004–2005 ГОДАМ

Г. В. Скриган

Институт искусствоведения, этнографии и фольклора имени Кондрата Крапивы НАН Беларуси», г. Минск

Для установления характера изменчивости во времени соматического статуса подростков центрального региона Беларуси проведен анализ динамики антропометрических показателей за 20 лет. Материалами послужили данные комплексного антропологического обследования 817 школьников (406 мальчиков и 411 девочек) 12–15 лет, проведенного в 2004–2005 гг. Для сравнения использованы данные обследования школьников центрального региона Беларуси в 1981–1986 годах (Саливон, Полина, Марфина, 1989). Программа исследования включала изучение массы тела, его продольных, поперечных, обхватных размеров и толщины кожно-жировых складок. Прослежено изменение во времени пропорций тела и компонентного состава тела.

Ключевые слова: соматический статус, подростки, динамика во времени.

## CHANGES OF SOMATIC STATUS OF 12–15 YEARS OLD SCHOOLBOYS OF BELARUS CENTRAL REGION FROM 1980 TO 2004–2005

H. V. Skrigan

K. Krapiva Institute of Arts, Ethnography and Folklore of NAS of Belarus, Minsk

For an establishment of variability character during of the somatic status of teenagers of the Belarus central region the analysis of anthropometrical parameters dynamics for 20 years was made. As materials data of cross-section anthropological were inspection of 817 schoolboys (only 406 boys and 411 girls) of 12–15 years old, lead in 2004–2005. For comparison were used data of researches of schoolboys of 1981–1986 (Salivon, Polina, Marfina, 1989). The program of research included the weight of a body, longitudinal sizes of a body, diameters of a chest, shoulders and basin, girths of the case and finite nesses, skinfolds, etc. Change of proportions of a body and componental structure of a body were investigated.

Key words: the somatic status, teenagers, changes in time.

### Введение

Исследование процессов роста и развития у детей и подростков в социальном, экологическом и временном аспектах является одной из фундаментальных задач ауксологии. Систематическое изучение особенностей физического развития (ФР) школьников по комплексной антропологической программе в Республике Беларусь ведется с 1970-х годов [1, 5, 9]. Сотрудниками отдела антропологии и экологии на основании ряда исследований, проведенных в 1985–1987 [5], 1992–1994 [9], 1996–1997, 2002–2003 годах [4, 6], была прослежена динамика морфологических показателей ФР школьников Беларуси, проживающих в регионах Поозерья и Полесья [1, 4, 6, 7].

С середины 1970-х годов исследователи многих стран мира отмечают снижение интенсивно-

сти процесса акселерации [8, 13, 14]. У детей и подростков Беларуси с конца 1970-х годов акселерация сопровождается грацилизацией телосложения при тенденции уменьшения мышечного компонента и подкожного жираотложения [4, 7].

Проявления акселерации фиксируются на основании сравнения особенностей ФР растущего организма, сроков и темпов полового созревания в тех или иных регионах на протяжении десятилетий. Ранее нами было исследовано изменение со временем у белорусских подростков центрального региона такого показателя биологического созревания, как вторичные половые признаки [10, 12]. Цель настоящей работы — изучение динамики соматического статуса школьников 12–15 лет за 20 лет путем сопоставления наших данных с материалами Н. И. Полиной [5], полученными в

1981–1986 гг. при обследовании детей и подростков Пуховичского, Дзержинского, Смолевичского районов Минской области, Новогрудского района Гродненской области, Быховского района Могилевской области. Указанные районы и Слуцкий район относятся к одному геохимическому региону Беларуси — центральному.

#### **Материалы и методы исследования**

Основой работы послужили результаты комплексного антропологического обследования 817 школьников (406 мальчиков и 411 девочек) 12–15 лет, осуществленного нами в 2004–2005 гг. в школах г. Слуцка (Минская область) — районного центра с населением около 80 тыс. человек. Собранные материалы сгруппированы по возрастам с годичным интервалом.

Измерения проводились при помощи портативного антропометра, набора циркулей, сантиметровой ленты по стандартной методике [2, 3]. Определялись масса тела, продольные, обхватные, широтные размеры, толщина кожно-жировых складок и другие показатели. Для определения компонентов состава тела использован метод фракционирования массы тела по формулам, предложенным И. Матейкой [2, 5], как наиболее популярный в антропологии метод, примененный и предыдущим исследователем, материалы которого взяты нами для сравнения.

Обработка полученных данных выполнена с помощью программных приложений «Microsoft Excel» 2000 и «Statistica» 6.0. При определении значимости различий использовали t-критерий Стьюдента.

#### **Результаты и их обсуждение**

Сопоставление антропометрических признаков, по данным исследований подростков 12–15 лет, проведенных в 1980-х и 2000-х годах, показало, что за эти годы увеличилась длина тела, а также ряд производных параметров, характеризующих продольные размеры отдельных сегментов тела. Для каждого обследованного нами подростка определены показатели длины корпуса, туловища, руки и ноги.

Нами установлено, что за 20 лет продольные размеры (длина тела, корпуса, руки и ноги) у подростков обоего пола увеличились, в ряде случаев достоверно. Для динамики каждого из этих признаков на восходящем этапе постнатального онтогенеза характерно наличие двух перекрестов ростовых кривых мальчиков и девочек [5, 8, 15]. После первых перекрестов, наблюдаемых в возрастном интервале 9–12 лет, девочки на протяжении нескольких лет опережают мальчиков по длине тела, корпуса, руки и ноги. Причина состоит в более ранней активизации у девочек процесса полового созревания и связанного с ним препубер-

татного ростового скачка большинства размерных показателей [1, 5, 8, 13–15]. Вторые перекресты ростовых кривых продольных размеров наступают уже в подростковом периоде [5, 15]. По материалам нашего исследования [11], они фиксируются у современных школьников раньше, чем в 1980-е годы [5].

Различия в характере изменчивости антропометрических признаков отчетливо проявляются при рассмотрении показателей ежегодных приростов. Путем определения для каждого признака отношения абсолютного значения ежегодного прироста к общему приросту в возрасте от 12 до 15 лет нами рассчитаны относительные величины такого прироста. Возрастание за 20 лет общих приростов продольных размеров тела мальчиков, а также увеличение ежегодного прироста этих размеров в 12–13 лет и уменьшение в 14–15 лет (относительно сверстников 1980-х годов) свидетельствуют о том, что пубертатная интенсификация роста продольных размеров, также как и снижение интенсивности их роста у современных мальчиков начинаются раньше, чем это было в 1980-е годы. У девочек общие приросты продольных размеров тела с 12 до 15 лет меньше, чем у их сверстниц 20 лет назад.

Масса тела за прошедшие 20 лет в соответствующих возрастных группах у подростков обоего пола увеличилась, 15-летние девочки-подростки составили исключение — у них показатель стал меньше. К 15 годам различия между современными школьниками и их сверстниками 1980-х годов по показателю массы тела стали незначительными за счет более раннего снижения активности роста признака у нынешних школьников. Второй перекрест ростовых кривых массы тела сместился на более ранний возраст. Пубертатное увеличение массы тела и снижение ежегодных приростов этого показателя начинаются раньше, чем у школьников 1980-х годов. Общий прирост признака в возрасте от 12 до 15 лет у подростков обоего пола ниже, чем 20 лет назад.

Обхватные размеры определяются развитием как скелета, так и мышечного и жирового компонентов. Являясь также показателями формы тела, они отражают заметные полоспецифические возрастные трансформации, свойственные подростковому периоду. Анализ обхватных размеров и их прироста выявил различия между школьниками 1980-х и 2000-х годов и изменения, произошедшие в характере возрастной динамики этих признаков у 12–15-летних подростков.

Окружность грудной клетки у мальчиков за 20 лет уменьшилась, а у девочек возросла, лишь у 14-летних мальчиков показатель выше,

чем у сверстников 1980-х годов. Указанную особенность можно объяснить изменением сроков активизации роста этого показателя за 20 лет в сторону младшего возраста. Сократился и общий прирост показателя в период с 12 до 15 лет у подростков обоего пола. Снижение скорости роста окружности грудной клетки происходит раньше, чем 20 лет назад.

При анализе изменчивости морфологии тела подростков во времени помимо периметра грудной клетки нами использованы также обхваты руки (плеча, предплечья и над запястьем) и ноги (бедра, в области максимального развития мышц голени и голени над лодыжками). Обхватные размеры верхней конечности и обхват бедра у подростков обоего пола за 20 лет уменьшились. По обхвату талии и голени у 12–14-летних школьников за то же время показатели возросли, а к 15 годам снизились, при этом по обхвату талии в 14–15 лет отмечен даже отрицательный прирост. Общие приросты всех обхватных признаков в возрасте с 12 до 15 лет уменьшились. Сопоставление динамики обхватных размеров показало, что у современных школьников интенсивность их возрастания и повышается, и снижается раньше.

Поперечное развитие тела во фронтальной и сагиттальной плоскостях характеризуют широтные размеры (диаметры тела). Сопоставление поперечных размеров у подростков 1980-х и 2000-х годов показало их возрастание за 20 лет. Перекресты ростовых кривых ширины плеч и ширины таза зафиксированы теперь нами раньше, чем было отмечено в 1980-е годы. Общие приросты за период с 12 до 15 лет ширины таза и поперечного диаметра грудной клетки у мальчиков, а у девочек всех поперечных размеров за 20 лет стали меньше. Диаметры грудной клетки за это время увеличились неодинаково: зафиксирован больший рост поперечного диаметра по сравнению с продольным.

Динамика за 20 лет толщины подкожного жира отложения была прослежена нами путем анализа изменчивости средней кожно-жировой складки. Как и в материалах, использованных для сравнения, показатель был рассчитан путем учета толщины кожно-жировых складок на туловище и конечностях (в 8 точках). За 20 лет толщина подкожного жира отложения у подростков уменьшилась, причем у девочек заметнее, чем у мальчиков, что обусловило снижение выраженности полового диморфизма по этому признаку.

Соотношение частей тела человека в ходе онтогенеза изменяется вследствие неравномерности роста разных отделов скелета. На основе сравнения с материалами 1980-х годов [5] нами проведен анализ изменения пропорций за 20 лет. Для сопоставимости данных в качестве

основного признака использована длина туловища, другие признаки выражены в процентах от этой величины.

Анализ изменчивости со временем отношения длины конечностей к длине туловища выявил сдвиг в сторону большей долихоморфности у современных школьников. В отличие от 1980-х годов снижение относительных величин длины руки и длины ноги к 15 годам является еще одним свидетельством более раннего начала пубертатного скачка размеров тела у нынешних подростков, поскольку в процессе онтогенеза после увеличения длины конечностей происходит активизация роста длины туловища.

Современные подростки имеют более высокие относительные показатели ширины плеч и таза, чем их сверстники 20 лет назад, однако к 15 годам различия снижаются. Относительная ширина плеч у мальчиков, а также относительная ширина таза у подростков обоего пола в возрасте от 12 до 15 лет уменьшаются, в отличие от их возрастания, зафиксированного в 1980-е годы. У современных девочек уменьшение отношения ширины плеч к длине туловища в период с 12 до 15 лет выражено больше, чем 20 лет назад.

Половой диморфизм по индексу ширина таза/ширина плеч проявляется у современных подростков демонстративнее, чем в 1980-е годы. За 20 лет этот параметр у мальчиков от 12 до 14 лет изменился меньше, чем у девочек, причем у последних в возрасте от 12 до 15 лет он превышает значения, отмечавшиеся в 1980-е годы. У современных подростков различия между 12- и 15-летними стали меньше, чем 20 лет назад.

Форма грудной клетки, определяемая торакальным индексом (отношение продольного диаметра к поперечному), в возрасте от 12 до 15 лет более стабильна, чем 20 лет назад. Об этом свидетельствует менее выраженная возрастная изменчивость величины индекса у современных подростков. Межполовые различия, как и 20 лет назад, невелики, но в отличие от 1980-х годов значения индекса стали выше у мальчиков.

Динамика отношения окружности груди к длине туловища в возрасте от 12 до 15 лет у подростков выражена меньше, чем в 1980-е годы. Величины показателя у мальчиков в 13–15 лет ниже, а у девочек в 12–15 лет выше, чем 20 лет назад. Половой диморфизм по этому параметру в настоящее время у подростков проявляется отчетливее за счет более высоких, чем в 1980-е годы значений у девочек 12–15 лет.

Важной характеристикой роста и формирования организма является динамика компонентного состава тела. Нами рассчитаны различия между абсолютными величинами массы

костной, мышечной и жировой ткани современных школьников 12–15 лет и их сверстников 1980-х годов.

Масса костной ткани у подростков обоего пола за 20 лет увеличилась, но к 15 годам прослеживается сближение современных данных с показателями 1980-х годов. У мальчиков, как и прежде, скелет достоверно массивнее, чем у девочек ( $p < 0,001$ ). Анализ общего прироста и динамики относительных ежегодных приростов показал более раннюю стабилизацию процесса роста массы костной ткани у современных школьников.

Масса мышечной ткани у современных подростков относительно их сверстников 1980-х годов возросла, за исключением 15-летних мальчиков, у которых показатель стал ниже, чем 20 лет назад. Скорость прироста скелетной мускулатуры у современных подростков младшего возраста выше, а после 14 лет прирост показателя, в отличие от школьников 1980-х годов, резко снижается, причем у мальчиков гораздо заметнее. Мышечная масса в возрасте от 12 до 15 лет увеличивается в целом меньше, чем 20 лет назад.

В подростковом возрасте происходит нарастание межполовых различий в развитии мышечного компонента, что обусловлено влиянием гормональных факторов, определяющих формирование организма по мужскому или женскому типу. У современных подростков эти различия становятся статистически значимыми с 14 лет (разница в пользу мальчиков — 0,96 кг,  $p < 0,05$ ), т. е. на год раньше, чем 20 лет назад.

Эндокринно-обусловленные изменения, присутствующие пубертатному периоду, вносят определяющий вклад в особенности характера топографии и степени развития жирового компонента у мальчиков и девочек и проявляются в нарастании полового диморфизма у подростков. У нынешних школьников межполовые различия по абсолютной массе жирового компонента во всех возрастных группах от 12 до 15 лет гораздо ниже (в 2–7 раз), чем 20 лет назад. Лишь в 15 лет они достигают статистически значимого уровня (разница в пользу девочек — 1,57 кг,  $p < 0,001$ ), т. е. позже, чем отмечалось в 1980-е годы.

Абсолютные величины содержания жирового компонента у мальчиков за 20 лет изменились незначительно, в 12–14 лет они возросли, а у 15-летних заметно уменьшились. У современных девочек во всех возрастных группах зафиксировано снижение показателя относительно 1980-х годов, нарастающее в возрасте от 12 к 15 годам и достигающее статистически значимого уровня в 14 лет (на 1,45 кг,  $p < 0,05$ ), в 15 лет параметр ниже уже на 4,02 кг ( $p < 0,001$ ).

При совпадении времени максимальных и минимальных прибавок массы жирового ком-

понента у мальчиков в 1980-х и 2000-х годах интенсивность приростов показателя оказалась у них различна. У нынешних подростков абсолютная масса подкожного жира в 12–13 лет возрастает несколько меньше, а в 13–14 лет гораздо больше, чем 20 лет назад. В результате увеличение содержания жирового компонента у мальчиков уже с 12 до 14 лет больше, чем было в 1980-е годы в период с 12 до 15 лет. Общий же прирост показателя с 12 до 15 лет у современных мальчиков меньше, чем 20 лет назад (за счет отрицательного ежегодного прироста в 14–15 лет). У девочек 1980-х и 2000-х годов величины общего прироста абсолютной массы подкожного жира различаются больше, чем у мальчиков. Скорость увеличения жирового компонента с 12 до 15 лет у нынешних школьниц ниже, чем отмечалось 20 лет назад. Максимальная прибавка показателя зафиксирована нами раньше — в 13–14 лет, а после 14 лет величина резко снижается.

#### **Заключение**

Сопоставление данных нашего исследования подростков г. Слуцка с материалами 20-летней давности позволило проследить динамику соматического статуса школьников 12–15 лет на территории, относящейся к центральному геохимическому региону Беларуси. Отмечено продолжение тенденции увеличения продольных размеров тела, акромиального и тазо-гребневого диаметров, что при зафиксированном сокращении их общего прироста в возрастном интервале 12–15 лет и смещении перекрестов ростовых кривых этих признаков говорит о более раннем снижении скорости роста продольных и широтных размеров тела. Изменилась форма грудной клетки, о чем свидетельствует увеличение индекса формы грудной клетки, обусловленное возрастанием продольного диаметра, у мальчиков эти трансформации сопровождаются также уменьшением окружности грудной клетки, четко проявившимся к 15 годам. Обхватные размеры в основном уменьшились, сократились и их общие приросты. Пубертатное ускорение ежегодного прироста рассмотренных соматометрических признаков и снижение его интенсивности начинаются раньше, чем было отмечено в 1980-х годах.

Толщина подкожного жирового отложения, вместе с показателем такого компонента состава тела, как масса подкожного жира, уменьшилась. Отмеченные изменения у девочек проявились больше, чем у мальчиков, что привело к снижению выраженности полового диморфизма.

Результаты, полученные в ходе изучения динамики в период с 1980-х до 2000-х годов антропометрических характеристик школьни-

ков, дополняют проведенное нами ранее исследование сдвигов во времени сроков и темпов полового созревания [10, 12], что в комплексе позволяет составить представление об изменении со временем морфофункционального статуса белорусских подростков 12–15 лет.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беларусь. Т. 9. Антропология / Л. И. Цягака [и инш.]; редкол.: Л. И. Цягака [и инш.]. — Мн.: Беларус. навука, 2006. — 575 с.
2. Мартыросов, Э. Г. Технологии и методы определения состава тела человека / Э. Г. Мартыросов, Д. В. Николаев, С. Г. Руднев. — М.: Наука, 2006. — 248 с.
3. Методика морфофизиологических исследований в антропологии / Науч.-исслед. институт и музей антропологии Моск. гос. ун-та; сост. Н. С. Смирнова. — М.: Изд-во МГУ, 1981. — 32 с.
4. Саливон, И. И. Изменение во времени характера распределения типов телосложения и их структурных особенностей у мальчиков / И. И. Саливон // Экологические проблемы природно-технических комплексов: сб. тез. I Междунар. науч. экол. симп., Полоцк, 10–13 сент. 2004 г.: в 2 т. / Полоцк. гос. ун-т; редкол.: В.К. Липский [и др.]. — Полоцк, 2004. — Т. 2. — С. 141–144.
5. Саливон, И. И. Детский организм и среда: формирование физического типа в разных геохимических регионах БССР / И. И. Саливон, Н. И. Полина, О. В. Марфина. — Мн.: Наука и техника, 1989. — 269 с.
6. Тегако, Л. И. Антропометрические показатели школьников г. Миоры (Витебская область, Беларусь) / Л. И. Тегако, О. В. Марфина, Т. Л. Гурбо // Актуальные вопросы антропологии: материалы междунар. науч.-практ. конф., 15–17 июня 2005 г. / НАН Беларуси. — Мн.: Право и экономика, 2006. — С. 12–17.
7. Тегако, Л. И. Динамика во времени морфологических показателей физического развития школьников Белорусского Полесья (70-е и 90-е гг. XX ст.) / Л. И. Тегако, О. В. Марфина,

Т. Л. Гурбо // Uwarunkowania rozwoju dzieci i młodzieży wiejskiej / Inst. Medycyny Wsi, red. J. Zagorski. — Lublin, 2004. — P. 21–29.

8. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): практич. руководство / А. А. Баранов [и др.]; под общ. ред. А. А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 432 с.

9. Экологические изменения и биокультурная адаптация человека / Л. И. Тегако [и др.]; под ред. Л. И. Тегако. — Мн.: БОФФ, 1996. — 275 с.

10. Скриган, Г. В. Современное состояние полового созревания мальчиков Минской области 12–15 лет / Г. В. Скриган // Экологическая антропология: ежегодник: материалы XIII Междунар. науч.-практ. конф. «Экология человека в постчернобыльский период», Минск, 1–2 декабря 2005 г. / Белорус. ком. «Дети Чернобыля»; Междунар. гос. экол. ун-т им. А. Д. Сахарова; редкол.: А. Е. Океанов [и др.]. — Мн., 2006. — С. 327–330.

11. Скриган, Г. В. Соматическая характеристика подростков г. Слуцка 12–15 лет / Г. В. Скриган // Экологическая антропология: ежегодник: материалы XIV Междунар. науч.-практ. конф. «Экология человека в постчернобыльский период», Минск, 21–23 декабря 2006 г. / Междунар. гос. экол. ун-т им. А. Д. Сахарова, Белорус. ком. «Дети Чернобыля»; редкол.: С. Б. Мельнов [и др.]. — Мн., 2007. — С. 422–426.

12. Скриган, Г. В. Сравнительная характеристика темпов созревания городских девочек Минской области 12–15 лет / Г. В. Скриган // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. Біял. Навук. — 2006. — № 5. — С. 167–173.

13. Bogin, B. A. Patterns of human growth / B. A. Bogin. — 2<sup>nd</sup> ed. — Cambridge; New York: Cambridge Univ. Press., 1999. — 455 p.

14. Bodzsar, E. B. Secular growth changes in Europe / eds.: E. B. Bodzsar, C. Susanne. — Budapest: Eotvos Univ. Press., 1998. — 381 p.

15. Tanner, J. M. Growth at Adolescence / J. M. Tanner. — Oxford: Blackwell Sci. Publ., 1962. — 325 p.

Поступила 25.01.2008

УДК: 614.445:502

## ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ ВОДОЕМОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В РЕКРЕАЦИОННЫХ ЦЕЛЯХ

С. В. Климович

Гомельский государственный медицинский университет

В работе представлена эколого-гигиеническая характеристика качества воды поверхностных водоемов Гомельской области. Установлены основные показатели качества воды, которые не соответствовали гигиеническим нормативам. Состояние поверхностных водоемов, используемых в рекреационных целях, имеет важное значение для сохранения и укрепления здоровья населения. В связи с этим необходимы четкие критерии и показатели гигиенической безопасности качества воды таких водоемов.

Ключевые слова: поверхностные водоемы, качество воды, рекреационное использование.

## THE ECOLOGICAL AND HYGIENIC CHARACTERISTIC OF SUPERFICIAL WATER RESOURCES CONDITION USED IN THE RECREATIONAL PURPOSES

S. V. Klimovich

Gomel State Medical University

The ecological and hygienic characteristic of water quality of superficial water resources of the Gomel area is submitted in the work. The basic parameters of water quality which did not meet to hygienic specifications were established. The condition of the superficial water resources used in the recreational purposes has the important value for preservation and strengthening the population of health. In this connection precise criteria and parameters of hygienic safety of water quality of such water resources are necessary.

Key words: superficial water resources, water quality, recreational use.

### Введение

В современных условиях существует тесная связь между состоянием здоровья населе-

ния и целым рядом экологических факторов, влияющих на него. Одним из таких факторов являются поверхностные водные объекты, ко-

торые служат источниками удовлетворения хозяйственно-питьевых, культурно-бытовых и других потребностей человека. Здоровье населения во многом зависит от качества воды в водоемах, используемых в рекреационных целях. Состав поверхностных вод не является стабильным и зачастую качество воды в них не является удовлетворительным. Загрязняющие вещества попадают в поверхностные воды или оседают на пляжах как из естественных, так и из антропогенных источников. В водоемы поступают сильнозагрязненные сточные воды, что приводит к снижению самоочищающей способности и ухудшению качества воды в них, с формированием зон нарушения экологического равновесия водных объектов. Как правило, основной причиной химического и микробного загрязнения является поступление в открытые водоемы ливневых и талых вод с прибрежных территорий, сточных вод промышленных предприятий, животноводческих комплексов, сельскохозяйственных угодий и других объектов деятельности человека [1, 2]. В Беларуси основное количество сточных вод (около 91%) поступает в реки и озера [3]. Из-за неудовлетворительного качества воды в поверхностных водоемах в летний период постановлениями главных государственных санитарных врачей территорий запрещается использование ряда водоёмов для купания населения в окрестностях крупных городов [4, 5]. Таким образом, санитарное состояние поверхностных водных объектов, их охрана от загрязнения имеют важное значение для сохранения и укрепления здоровья населения.

**Цель** настоящего исследования — дать ретроспективную эколого-гигиеническую характеристику качества воды поверхностных водоемов Гомельской области и установить основные причины, по которым выносились постановления о запрете купания в водоемах.

#### **Материалы и методы**

Материалом исследования служили официальные данные лабораторных исследований проб воды из поверхностных водоемов Гомельской области (включая водоемы 1 и 2 категории), выполненных в лабораторных подразделениях центров гигиены и эпидемиологии Гомельской области с 2000 по 2006 годы. Полученные результаты сопоставлялись с санитарно-гигиеническими требованиями действующих нормативных документов Республики Беларусь. В настоящее время качество воды в водоемах, используемых в рекреационных целях, нормируется «Гигиеническими требованиями к охране поверхностных вод от загрязнения» СанПиНа 2.1.2.12-33-2005 и ГОСТом 17.1.5.02-80 «Гигиенические требования к зо-

нам рекреации водных объектов» [6, 7]. Согласно указанным документам, состав и свойства воды водных объектов в контрольных створах и местах питьевого, хозяйственно-бытового и рекреационного водопользования должны соответствовать определенным нормам и требованиям, при изменении и превышении которых органы санитарно-эпидемиологической службы принимают необходимые решения. Обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ (Microsoft Excel).

#### **Результаты и обсуждение**

Установлено, что в целом по республике на водных объектах 2 категории гигиеническим нормативам в 2006 г. по санитарно-химическим показателям не соответствовало 15,6% проб воды, по микробиологическим — 10%. В 0,8% проб из водных объектов, используемых населением для культурно-бытовых целей, выделены возбудители инфекционных заболеваний, в 0,04% проб — гельминты. Доля нестандартных проб воды открытых водоемов по энтеровирусам в 2006 г. составила 1,2%. Основная причина неудовлетворительного качества воды водоемов — недостаточно очищенные сточные воды. В составе сточных вод в водные объекты попадают взвешенные вещества, хлориды, сульфаты, органические вещества, нефтепродукты, фосфаты, аммонийный, нитритный и нитратный азот, фенолы, тяжелые металлы (железо, марганец, медь, хром, цинк, кобальт, никель и др.). Большинство из них относятся к высокотоксичным загрязняющим веществам, которые не подвержены биодegradации. Постепенно накапливаясь в различных компонентах экосистемы, они участвуют в биоциклах и в конечном счете различными путями попадают в организм человека, оказывая негативное воздействие на здоровье. С 1980 по 2005 годы наблюдалась следующая количественная динамика сброса сточных вод по стране (рисунок 1).

Из рисунка 1 следует, что с 1990 по 2005 гг. объем сбрасываемых в водные объекты сточных вод сократился на 42% (в 1990 г. — 1986,9 млн. м<sup>3</sup> в год, в 2005 г. — 1148,5 млн. м<sup>3</sup> в год). С 1995 г. количество сбрасываемых сточных вод по республике значительно снизилось и в последние годы находится приблизительно на одном уровне. С 1980 по 2005 годы наибольшее количество сбросов сточных вод в поверхностные водоемы осуществлялось в г. Минске (на 40% больше, чем в среднем по республике). Гомельская область по количеству сбросов сточных вод находится на втором месте (на 27% больше, чем в среднем по республике). Меньше всего сбросов осуществляется в Гродненской области (на 50% меньше, чем в среднем по республике).

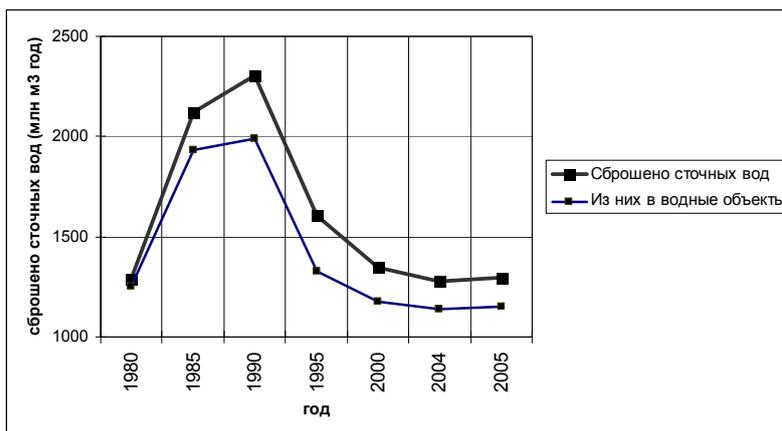


Рисунок 1 — Количественная динамика сброса сточных вод в Республике Беларусь (млн. м³ год)

Для оценки качества воды в реке Сож был рассчитан индекс загрязнения воды (ИЗВ) [8]. ИЗВ — показатель, наиболее часто используемый для оценки качества воды водных объектов. Являясь типичным аддитивным коэффициентом, он представляет собой среднюю долю превышения ПДК по строго лимитированному числу индивидуальных ингредиентов:

$$ИЗВ = \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n \frac{C_i}{ПДК_i},$$

где:  $C_i$  — концентрация компонента (в ряде случаев — значение физико-химического параметра);  $n$  — число показателей, используемых для расчета индекса ( $n = 6$ );  $ПДК_i$  — установленная величина норматива для соответствующего типа водного объекта. Для расчета ИЗВ использовались среднегодовые концентрации следующих показателей: растворенный кислород, БПК<sub>5</sub>,

азот аммонийный, азот нитритный (показатели, характеризующие загрязнение воды органическими, биогенными компонентами), нефтепродукты и цинк (компоненты промышленных сточных вод). Качество воды в р. Сож по ИЗВ находилось в пределах II класса (выше г. Гомеля, относительно чистая) и III класса (ниже г. Гомеля, умеренно загрязненная). Однако в весенне-летний период в городской черте и вниз по течению реки Сож ИЗВ повышался до 2,27–2,53, что соответствует III–IV (загрязненная) классу качества воды. Это обусловлено увеличением антропогенной нагрузки на реку в районах пляжей в это время и впадением в Сож реки Уза, в которую поступают воды с городских очистных сооружений. Динамика качества воды в р. Сож по среднегодовым значениям ИЗВ выше и ниже г. Гомеля представлена на рисунке 2.

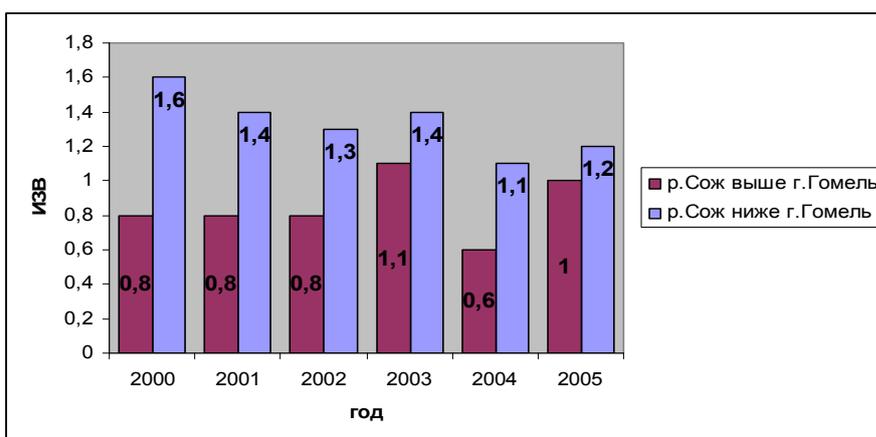


Рисунок 2 – Динамика качества воды в р. Сож по средним значениям ИЗВ за 2000-2005 годы.

Наибольшую антропогенную нагрузку испытывают участки водоемов в черте населенных пунктов и на протяжении 2–3 км ниже мест сброса в них сточных вод после очистки на очистных сооружениях (р. Уза — г. Гомель, р. Свислочь — г. Минск

и др.). Уровень загрязнения воды на таких участках поверхностных водоемов по величине ИЗВ достигает VI класса качества воды (очень грязные).

Являясь объектами рыболовства и рекреации, поверхностные водоемы также могут играть

определенную роль в формировании доз облучения населения. Наиболее загрязнены радионуклидами ( $Cs^{137}$ ,  $Sr^{90}$ , изотопы Pu) реки бассейна Днепра, Сожа, Припяти. Это необходимо учитывать при оценке показателей рекреационной пригодности водоемов, особенно на территориях, подвергшихся радиоактивному загрязнению.

Результаты постоянно осуществляемого органами госнадзора лабораторного контроля за качеством воды поверхностных водоемов Гомельской области (включая водоемы 1 и 2 категории) представлены в таблице 1.

Из представленной таблицы 1 следует, что больше всего нестандартных проб регистрировалось в 2000 году (по санитарно-химическим показателям — 43,7%, по микробиологическим —

12,6%), меньше всего — по санитарно-химическим показателям в 2006 году (37%), по микробиологическим — в 2003 году (7,9%). Ежегодно из поверхностных водоемов выделяются возбудители инфекционных заболеваний и гельминты, опасные для человека (в среднем за 2000–2006 годы до 2,8% проб), что может приводить к развитию заболеваний желудочно-кишечного тракта при случайном заглатывании воды.

Проведенный анализ лабораторных данных проб воды из водоемов 1 и 2 категории на территории г. Гомеля и Гомельского района за 2000–2006 годы показал, что больше всего нестандартных результатов по исследованию проб воды выявлено в 2003 году (9,0%), меньше всего — в 2004 году (5,6%) (таблица 2).

Таблица 1 — Число проб воды, в том числе не соответствующих гигиеническим нормативам, из поверхностных водоемов Гомельской области (включая водоемы 1–2 категории) за 2000–2006 годы

Год	Число исследованных проб					Удельный вес нестандартных проб		
	по санитарно-химическим показателям		по микробиологическим показателям			по санитарно-химическим показателям, %	по микробиологическим показателям, %	с выделенными возбудителями инфекционных заболеваний, %
	всего	из них не отвечает гигиеническим нормативам	всего	из них не отвечает гигиеническим нормативам	выделено возбудителей инфекционных заболеваний			
2000	568	248	3550	449	106	43,7	12,6	2,9
2001	648	252	3657	328	100	38,9	9,0	2,7
2002	732	319	3351	300	111	43,6	9,0	3,3
2003	623	264	3266	257	73	42,4	7,9	2,2
2004	605	253	2665	282	80	41,8	10,6	3,0
2005	579	215	2710	297	76	37,1	11,0	2,8
2006	652	241	2807	304	70	37,0	10,8	2,5

Таблица 2 — Итоговые лабораторные данные за 2000–2006 годы по исследованию воды поверхностных водоемов 1 и 2 категории г. Гомеля и Гомельского района

Год	Всего забрано проб воды	Всего исследований по ингредиентам		В том числе			
		из них не отвечает гигиеническим нормативам	до 2 ПДК	от 2 до 3 ПДК	от 3 до 5 ПДК	5 и более ПДК	
2000	218	1842	112	91	18	3	0
2001	251	1844	117	101	15	0	1
2002	230	2172	140	125	9	5	1
2003	176	2116	190	163	20	5	2
2004	162	1886	105	85	15	5	0
2005	164	1850	108	87	8	3	10
2006	199	2112	137	104	27	5	1

Наибольшее количество проб с превышением нормативов до 2 ПДК зафиксировано в 2002 г. (89,3%), от 2 до 3 ПДК — в 2006 г. (19,7%), от 3 до 5 ПДК — в 2004 г. (4,8%)

и более 5 ПДК — в 2005 г. (9,3%) (рисунок 3). Показатели воды с отклонениями от гигиенических нормативов представлены на рисунке 4.

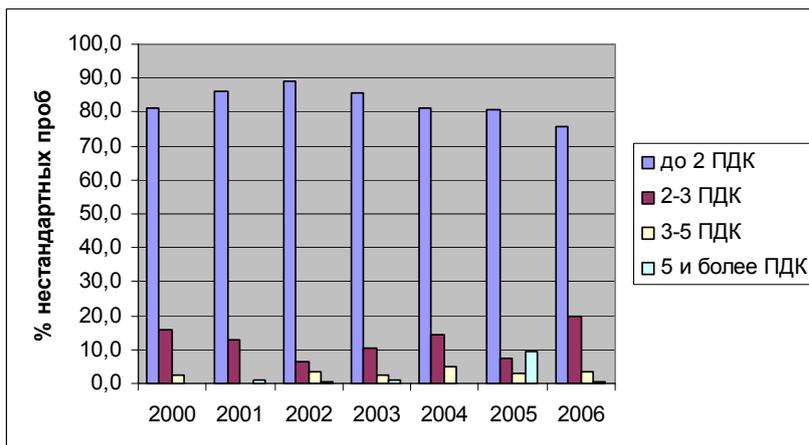


Рисунок 3 — Доля проб с превышением ПДК от всего количества нестандартных проб из поверхностных водоемов г. Гомеля и Гомельского района за 2000–2006 годы

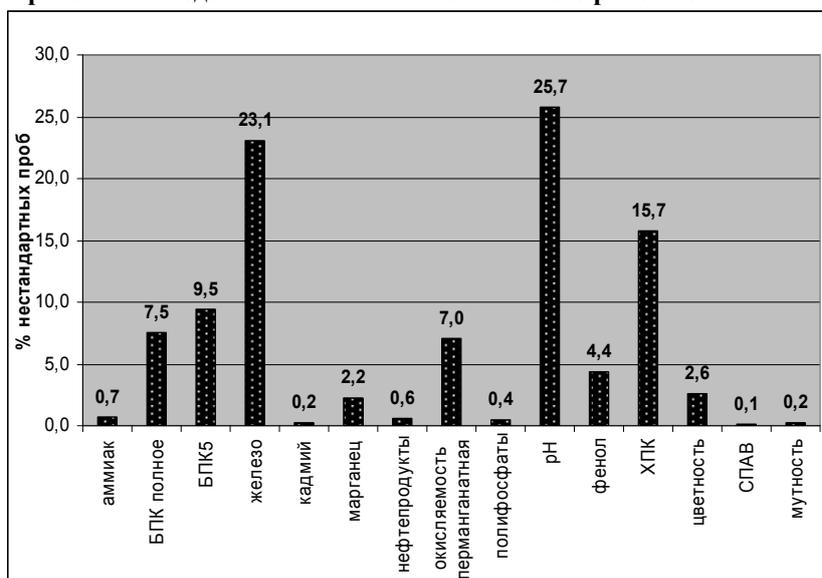


Рисунок 4 — Среднее процентное распределение нестандартных проб воды из водоемов 1–2 категорий г. Гомеля и Гомельского района за 2000–2006 годы

Анализ причин, по которым выносились постановления о приостановлении эксплуатации водных объектов в Гомельской области (в 2006 их вынесено 14, в 2005 — 13, в 2004 — 14), показал, что основной причиной для запрета купания является превышение в воде водоемов нормативов по микробиологическим показателям (термотолерантные колиформные бактерии (ТКБ), общие колиформные бактерии (ОКБ)). Основанием для вынесения соответствующих постановлений являлось неоднократное превышение нормативов (по ТКБ — более 100 колониеобразующих единиц в 100 см<sup>3</sup> и по ОКБ — более 500) [7]. Однако следует иметь в виду, что согласно рекомендациям ВОЗ [9], содержание в воде лактозоположительной кишечной палочки также зависит от содержания в воде органических веществ, а в теплый период года не исключается вторичный рост термотолерантных колиформных микроорганизмов, если поступление в водоемы

сточных вод, содержащих возбудителей инфекционных заболеваний, не увеличивается. Поэтому одного только установленного факта повышенного содержания в воде лактозоположительной кишечной палочки для принятия решения о приостановлении эксплуатации водного объекта и запрещения купания недостаточно. Необходимы дополнительные исследования воды на содержание E.coli и других показателей качества воды.

**Заключение**

В результате исследования установлено, что качество воды в р. Сож в пределах г. Гомеля по среднегодовым значениям ИЗВ относится ко II–III классу (от относительно чистой до умеренно загрязненной). В весенне-летний период в черте и ниже города вода в реке по ИЗВ относилась к IV классу качества воды (загрязненная).

Показатели качества воды, по которым имелись наибольшие отклонения от гигиенических нормативов: pH, нефтепродукты, окисляемость пер-

манганатная, фенолы, ХПК, БПК, азот аммонийный, железо, синтетические поверхностно-активные вещества, полифосфаты, кадмий, марганец, общие и термотолерантные колиформные бактерии.

Основной причиной для вынесения постановлений о запрете купания является неоднократное превышение в воде нормативов по ТКБ и ОКБ.

С учетом изложенного необходимо совершенствовать систему осуществления лабораторного контроля за качеством воды поверхностных водоемов, так как основной базой для удовлетворения рекреационных потребностей населения Беларуси остаются собственные природные ресурсы. Кроме того, Национальной стратегией социально-экономического развития Республики Беларусь до 2020 года предусмотрено дальнейшее инвестирование в развитие туризма как важного источника прибыли территорий. При этом большое внимание уделено оздоровительному значению ареалов естественной среды и рекреационных зон, где водным объектам и их гигиеническому обеспечению отводится одна из важнейших ролей.

Оценка эколого-гигиенических ситуаций поступления загрязняющих веществ в водоемы рекреационного и питьевого назначения представляется крайне актуальной для первоочередных приоритетных планов действий по минимизации антропогенной нагрузки на территорию водосбора и снижению риска возникновения заболеваний среди населения.

До настоящего времени отсутствуют четкие критерии и показатели гигиенической безопасности для качества воды водоемов, используемых в рекреационных целях.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Авакян, А. Б. Комплексное использование и охрана водных ресурсов / А. Б. Авакян, В. М. Широков. — Мн.: Университетское, 1990. — 240 с.
2. Валетаў, В. В. Ахова і выкарыстанне прыродных рэсурсаў Беларусі / В. В. Валетаў, М. А. Мачуленка. — Мн., 1995. — 91 с.
3. Справочно-статистические материалы по состоянию окружающей среды и природоохранной деятельности в Республике Беларусь / Министерство природных ресурсов и охраны окружающей среды Республики Беларусь. — Мн.: РУП «Бел НИЦ «Экология», 2006.
4. Гигиеническая оценка водных объектов, водоснабжение и здоровье населения // Государственный доклад МЗ РБ О санитарно-эпидемической обстановке в Республике Беларусь в 2006 г. — Мн., 2007. — С.33-36.
5. Позин, С. Г. О некоторых подходах к запрету купания в водоемах по результатам микробиологического анализа воды / С. Г. Позин, В. П. Филонов. // Медицинские новости. — 2005. — № 9. — С. 69–70.
6. ГОСТ 17.1.5.02-80. Гигиенические требования к зонам рекреации водных объектов. — М.: Изд-во стандартов, 1981.
7. Санитарные правила и нормы 2.1.2.12-33-2005. Гигиенические требования к охране поверхностных вод от загрязнения: сборник официальных документов по коммунальной гигиене. — Ч. 3. — Мн., 2006.
8. Шитиков, В. К. Количественная гидрoэкология: методы системной идентификации / В. К. Шитиков, Г. С. Розенберг, Т. Д. Зинченко. — Тольятти: ИЭВБ РАН, 2003. — 463 с.
9. Руководство по контролю качества питьевой воды: рекомендации ВОЗ, Т. 1. — Женева, 1994.

Поступила 10.01.2008

УДК 616–003.663.4–053.2(476)

### ЕЩЕ РАЗ К ВОПРОСУ О ФЛЮОРОЗЕ В БЕЛАРУСИ

Т. Н. Терехова, Т. В. Попруженко

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

В Могилевской области выявлен очаг флюороза, происхождение которого связано с высоким содержанием фторида в воде ( $[F] = 5,5$  мг/л). Вода поступает с глубины 169 м и используется в системе, обслуживающей одну из улиц деревни, на протяжении 29 лет. Все 12 подростков, проживающих на этой улице с рождения, имеют признаки флюороза зубов (легкого — 45,5%, умеренного — 36,4%, тяжелого — 18,2%). Заболеваемость кариесом зубов у этих подростков существенно ниже, чем у детей из зон фтордефицита. Содержание фторидов в дневной моче очень высоко ( $[F] = 4,3$  мг/л), что следует рассматривать как маркер высокой актуальной фторнагрузки. Рекомендована замена источника, мероприятия по реабилитации здоровья жителей улицы, временные ограничения в использовании фторсодержащих средств профилактики кариеса.

Ключевые слова: флюороз, вода, дети, Беларусь.

### ONCE AGAIN TO THE ISSUE OF FLUOROSIS IN BELARUS

T. N. Terekhova, T. V. Popruzenko

Belarusian State Medical University, Minsk

A nidus of fluorosis was revealed in Mogilev region, the reason is high content of fluoride in local water ( $[F] = 5,5$ mg/l). The source of water lies 169m deep, the water supplies the system that has been serving one of the village streets for the last 29 years. All of the 12 teenagers living in the street since early childhood have teeth impacted with fluorosis, from mild (45,5%) to moderate (36,4%) to greater forms (18,2%). The prevalence of dental caries among the teenagers is significantly lower than among those living in fluoride deficit areas. Their day urine contains a very high level of F ( $[F] = 4,3$ mg/l), which should be interpreted as a marker of a high actual F intake. Changing the water source was suggested, as well as special activities to rehabilitate inhabitants' health condition, and temporal limitation in use of F-containing caries prevention applications.

Key words: fluorosis, water, children, Belarus.

Фтор — биоактивный микроэлемент, эффекты различных доз которого активно обсуждают в таких разделах медицины, как стоматология, гигиена, профессиональная патология, терапия, эндокринология, ортопедия и т. д. До сих пор не удалось строго доказать эссенциальное значение фторида для человека, однако в настоящее время ВОЗ относит фторид к категории необходимых для жизни элементов, опираясь в основном на информацию о роли фторида в процессах минерализации [10]. Фторнагрузка на уровне 0,05–0,10 мг/кг·сут принята как оптимальная для формирования и сохранения здоровья зубов: на этой идее зиждется наиболее успешный в истории превентивной медицины проект — популяционная профилактика кариеса зубов при помощи фторирования воды, а также применение таблеток фторида, фторированной соли и фторированного молока [4]. Однако с ростом фторнагрузки повышается вероятность негативных эффектов фторида: формирующиеся зубы не получают полноценной минерализации, изменяется активность ряда ферментов и гормонов, нарушается гомеостаз соединительной ткани — развивается дентальный и/или системный (скелетный) флюороз, составляющий большую медицинскую проблему [6].

В зависимости от источника фторнагрузки различают несколько вариантов флюороза: эндемический (связанный в основном с повышенным содержанием фторида в воде), промышленный (развивается у работников при высоком содержании фторидов в воздухе на производстве фосфорных удобрений, алюминия, авиационного топлива и т. д.), соседский (следствие высокого содержания фторидов в воздухе, воде и пищевых продуктах в местностях, прилежащих к предприятиям, выбрасывающим в окружающую среду фторсодержащие отходы) и ятрогенный (избыточное поглощение фторидов детьми все чаще определяется непреднамеренным проглатыванием фторсодержащих зубных паст, а также неграмотным потреблением профилактических препаратов и продуктов) [6].

Естественная фторнагрузка белорусского населения в целом оценивается как низкая, что обусловлено невысоким содержанием фторида в большинстве источников питьевой воды: 0,2–0,3 мгF/л вместо оптимального — 0,7–1,2 мгF/л [4]. Фтордефицит и высокая заболеваемость населения кариесом зубов стали основанием для выбора в качестве популяционных профилактических мер потребление фторированной поваренной соли (250 мгF/кг) и фторсодержащих зубных паст (500–1500 мгF/кг).

Организуя распределение фторированных продуктов по всей стране, медики должны быть уверены в том, что добавка фторидов не окажется

избыточной. Так, для ряда стран Латинской Америки, реализующих аналогичные программы, особой заботой является обеспечение обычной солью населения единичных районов с оптимальным или повышенным содержанием фторидов в воде; в Швейцарии недавно отменили фторирование воды в Базеле, около 30 лет находившемся в тесном окружении кантонов, фторирующих соль; в Канаде добавки фторида назначают после химического анализа воды, потребляемой в доме пациента [10]. В Беларуси подобной осторожности нет, хотя известно, что вода из многих отечественных источников, поступающая в продажу в бутылкованном виде, содержит 1,5–3,5 мгF/л [4].

Вероятность высокой фторнагрузки в Беларуси обсуждалась до настоящего времени лишь в связи с антропогенным загрязнением среды вблизи стеклозавода: вода в шахтных колодцах г. Березовки содержала до 9 мгF/л. Флюороз зубов диагностирован у трех детей 12 лет, в течение всей жизни в этом городе использовавших питьевую воду с 4,1–7,9 мгF/дм<sup>3</sup> [5].

Предметом данного исследования является серия случаев флюороза, впервые диагностированных в д. Вязье Осиповичского района Могилевской области в 2007 г. сотрудниками кафедры стоматологии детского возраста БГМУ.

#### **Материалы и методы**

Исследование было инициировано после того, как 16-летняя пациентка столичного ортодонта в ответ на замечание об особенностях состояния ее зубов (матовая непрозрачная эмаль с раковинами и коричневой пигментацией) сказала: «На нашей улице у всех детей такие зубы». Вскоре было организовано стоматологическое обследование всех детей и подростков школьного возраста, проживавших с рождения по указанному адресу (7 девочек и 5 мальчиков в возрасте от 14 до 18 лет), собран анамнез жизни, стоматологической профилактики и патологии детей у их родителей, получена информация о характере водоснабжения населения деревни, определено содержание фторидов в питьевой воде, а также в моче и слюне детей<sup>1</sup>. Состояние зубов оценивали при помощи показателей интенсивности кариеса эмали и дентина зубов (КПУЗ1-2, КПУЗ3-5, КПУЗ1-5), индексов дентального флюороза Thylstrup, Fejerskov (TF), риска дентального флюороза (FRI), Dean и коммунального индекса флюороза (CFI); дифференциальный диагноз между флюорозом, другими дефектами развития и кариесом делали в соответствии с рекомендациями [13].

<sup>1</sup> сбор слюны и мочи проводили в школе, спустя 4–5 часов после домашнего завтрака, который в 10 случаях состоял из чая и бутербродов, в 2 — из молока и булочки; питьевой режим в школе оценить не удалось.

### Результаты

12 детей проживали на улице, имевшей отдельный водопровод из артезианской скважины. В соответствии с документацией, артезианская скважина глубиной 169 м введена в эксплуатацию в 1978 г., вода поступает из третьего водоносного слоя, имеет  $\text{pH} = 7,3$ , общую жесткость 3,6 мг/л, сухой остаток 148,4 мг/л, содержит 1,5 мг/л хлорида, 1,5 мг/л железа и 18,2 мг/л сульфата. При вводе в эксплуатацию скважины и до последнего времени содержание фторида в воде изучено не было; электрохимическое исследование воды, проведенное в лаборатории БГМУ, обнаружило в ней 5,5 мгF/л.

Как следовало из анкет, дети никогда не получали системных добавок фторидов, фторсодержащие пасты использовали начиная со школьного возраста, минеральную воду потребляли изредка.

Все дети выразили более или менее значительное недовольство видом своих зубов, которые оцениваются ими, а также соучениками и учителями как нездоровые.

При осмотре зубов у всех детей отмечены симптомы, характерные для дентального флюороза: нарушение прозрачности эмали, окрашивание в желто-коричневые тона, нарушение целостности, повышенное истирание окклюзион-

ных поверхностей. У 5 детей ( $45,45 \pm 15,00\%$ ) максимальное поражение соответствовало уровню  $\text{TF} = 3$  (легкая степень флюороза, 2 балла по Dean): сливающиеся иррегулярные участки помутнения эмали в виде пятен, занимающих от  $\frac{1}{4}$  до  $\frac{1}{2}$  гладкой поверхности коронки, между пятнами — выраженный рисунок перикимат, жевательные поверхности первых моляров истерты и выглядят как нормальные, но с белым ободком. У 4 детей ( $36,36 \pm 14,51\%$ ) отмечен  $\text{TF} = 4$  (умеренная тяжесть флюороза, 3 балла по Dean): более  $\frac{1}{2}$  площади гладких поверхностей зубов матово-белые, цвет местами изменен до коричневого, выражено истирание эмали. У 2 детей ( $18,19 \pm 3,32\%$ ) диагностирован тяжелый флюороз ( $\text{TF} = 5$ , 4 балла по Dean): все поверхности мутные, с ямками до 2 мм в диаметре.

Средние показатели тяжести флюороза отдельных групп зубов варьировали от  $\text{TF} = 2,14$  в первых молярах до  $\text{TF} = 2,96$  во вторых молярах (рисунок 1) и были значительно выше в зубах «второго поколения», формировавшихся в дошкольном возрасте (в премолярах и вторых молярах):  $\text{TF}_1 = 2,45 \pm 0,05$ ,  $\text{TF}_2 = 2,89 \pm 0,03$ ,  $t = 7,3$  ( $p < 0,001$ ). Коммунальный индекс флюороза в этой группе детей составил  $\text{CFI} = 2,73$ , что свидетельствует о большом социальном и медицинском значении описанной патологии.

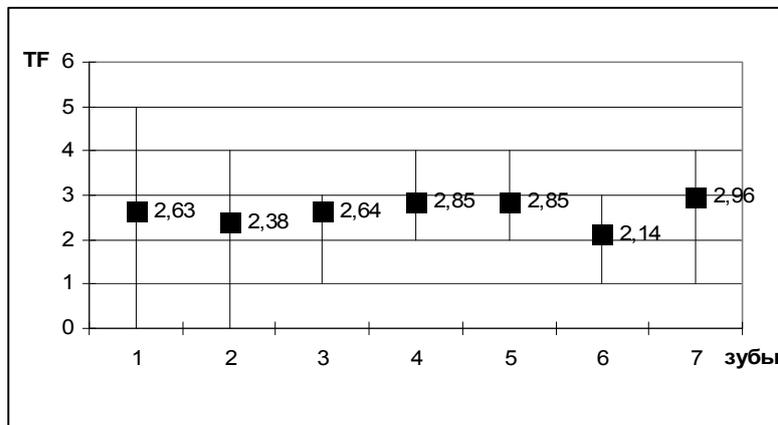


Рис. Тяжесть флюороза резцов (1,2), клыков (3), премоляров (4,5) и моляров (6,7)

Минимальная концентрация фторида в разовой порции мочи соответствовала  $[\text{F}] = 1,73$  мг/л, максимальная —  $[\text{F}] = 6,89$  мг/л, средняя —  $[\text{F}] = 4,27 \pm 0,51$  мг/л.

Определены следующие характеристики полной нестимулированной слюны: скорость саливации —  $0,51 \pm 0,05$  мл/мин, вязкость —  $2,22 \pm 0,13$  у.е.,  $\text{pH} = 6,38 \pm 0,15$ , минерализующий потенциал МПС =  $2,00 \pm 0,18$  балла. Содержание фторида в полной слюне варьировало от 0,10 до 0,48 мгF/л и в среднем составило  $0,23 \pm 0,04$  мгF/л, показатели скорости рекреции фторидов со слюной колебались от 0,03

до 0,33 мкгF/мин, в среднем соответствовали  $0,10 \pm 0,02$  мкгF/мин.

Все зубы без каких-либо признаков кариеса имели 2 ребенка из 12 ( $16,67 \pm 10,58\%$ ); явный кариес дентина, учитывающийся по правилам эпидемиологического обследования, обнаружен только у 7 детей ( $58,33 \pm 14,24\%$ ). Среднее количество зубов у одного ребенка, пораженных только кариесом эмали, составило  $\text{КПУЗ}_{1,2} = 2,92 \pm 0,65$ , количество пораженных кариесом дентина —  $\text{КПУЗ}_{3-5} = 1,83 \pm 0,39$ , итоговая интенсивность поражения —  $\text{КПУЗ}_{1-5} = 4,42 \pm 0,65$ .

### Обсуждение

Несмотря на то, что эндемический флюороз известен как патология многие столетия и уже более полувека его происхождение связывают с высоким содержанием фторида в водоисточниках, до настоящего времени все еще не хватает информации, позволяющей составить глобальные подробные карты риска эндемического флюороза [9]. То и дело в специальной стоматологической и экологической/гигиенической литературе появляются первые описания флюороза в отдельных поселениях Индии, Азербайджана, Германии и т. д. Так, в районе немецкого Мюнстера необычно высокое содержание фторида в воде объясняют, исключая антропогенные эффекты, геологическими особенностями района [12]. Кроме того, известно, что концентрация фторидов в подземных источниках больше, чем в поверхностных и нарастает с глубиной залегания водоносных пластов [4]. Глубина скважины 169 м в Вязье может объяснить природу проблемы, однако требует дополнительного изучения вопрос, связанный с относительно близким соседством (12 км) этого села со стеклосоводом.

Состояние зубов детей из Вязья соответствует описанному в очагах эндемического флюороза с близким уровнем гидрофторида в других местностях с умеренным климатом. Так, в украинском регионе с водой, содержащей 0,5–4,0 мгF/л, флюороз диагностирован у 78% 12-летних детей [1], в Хакасии при воде с 5–7 мгF/л — у 61% детей (умеренный флюороз — в 40%, тяжелый — в 25% случаев) [7]; в Пензенской области при воде с 4,5 мгF/л — у 91% 12-летних детей (42% умеренного и 27% тяжелого флюороза) [2].

Как и в других сообщениях, реже и меньше от гиперфтороза страдают зубы, эмаль которых формируется внутриутробно и в первые годы жизни [4, 5]. Индивидуальные различия в состоянии зубов «первого поколения» (от 0 до 5 баллов TF) могут быть объяснены вариантами сроков формирования этих зубов (в большей или меньшей степени пре- или постнатального), а также вариантами вскармливания детей [4, 13]). В отличие от статистики из Индии, в соответствии с которой тяжелее других зубов от флюороза страдали премоляры и клыки [8], в нашем случае, как и в описании из Эфиопии [14], более других были изменены вторые моляры. Во всяком случае наличие дефектов формирования всех групп зубов у обследованных детей из Вязья говорит о том, что общий для них угнетающий одонтогенез фактор действовал на протяжении всей их жизни (как минимум, с рождения до школьного возраста), что является еще одним аргументом в пользу флюорозной природы проблемы.

Показатели концентрации фторида в слюне и моче отражают высокий уровень актуальной фторнагрузки детей. Уровень фторида в моче как минимум вдвое, а в трети случаев — в 6 раз превышает рекомендованный ВОЗ уровень (1,0 мгF/л), что является сигналом о системной опасности [6, 15].

Сведения о свойствах ротовой жидкости при повышенной фторнагрузке немногочисленны и часто противоречивы. Важный кариеспротективный показатель — соотношение кальция и фосфатов (Ca/P) в слюне — снижается, что объясняют снижением [Ca] в ротовой жидкости [1, 2, 11,] при стабильной [1] или повышенной [3] концентрации фосфора и рассматривают как фактор, способствующий реминерализации эмали. Отмеченное нами ранее снижение вязкости по мере увеличения фторнагрузки [4] в группе детей из Вязья проявилось, в сравнении с контрольными цифрами, только как тенденция ( $2,22 \pm 0,13$  у.е. против  $3,58 \pm 0,42$  у.е.,  $p < 0,01$ ). Минерализующий потенциал слюны в прежних исследованиях, растущий при повышении фторнагрузки до оптимальной [1, 4], у детей из Вязья был относительно высоким, но не отличался достоверным образом от контрольных показателей ( $2,00 \pm 0,18$  против  $1,66 \pm 0,14$ ,  $p > 0,5$ ).

О содержании фторида в полной слюне при гиперфторозе мнения расходятся: разные источники утверждают, что F снижается обратно пропорционально тяжести флюороза [1] или, напротив, на порядок растет [3]. Сравнение результатов изучения полной слюны детей из Вязья с ранее полученными нами данными позволяет сказать о повышении F и скорости экскреции фторида с ростом фторнагрузки: концентрация изменялась в ряду  $0,05 \pm 0,01$ ,  $0,07 \pm 0,01$  и  $0,23 \pm 0,04$  мкгF/мл ( $t_{\min-\max} = 2,25$ ,  $p < 0,5$ ), скорость экскреции — в ряду  $0,03 \pm 0,02$ ,  $0,06 \pm 0,02$  и  $0,10 \pm 0,02$  мкгF/мин ( $t_{\min-\max} = 2,5$ ,  $p < 0,01$ ). Повышенное содержание фторида в ротовой жидкости расценивается как положительный фактор, контролирующий локальные процессы де- и реминерализации эмали.

Поражение зубов кариесом при флюорозе описывается противоречиво. Так, большинство сообщений содержат факты, говорящие в пользу снижения заболеваемости кариесом при повышении фторнагрузки в обсуждаемых пределах: в Читинской области при воде с 3 мгF/л распространенность кариеса зубов у 12-летних детей составляет 70,1%, интенсивность КПУЗ — 2,5 [3], в Пензе при 4,5 мгF/л — 64,9% и 1,5 [2], в Хакасии при 5–7 мгF/л — 46% и 1,95 [7]. Другие исследователи настаивают на том, что заболеваемость кариесом позитивно коррелирует с тяжестью флюороза [7]. Мы можем сравнить показатели заболеваемости кариесом зубов детей из Вязья с полу-

ченными нами ранее в белорусском селе с фтордефицитом. Распространенность кариеса, определенная по общим эпидемиологическим правилам, у детей, постоянно проживающих в зоне фтордефицита, составила  $96,77 \pm 3,12\%$ , тогда как у детей из зоны флюороза — только  $58,33 \pm 14,24$  ( $t = 12,3$ ,  $p < 0,001$ ). Интенсивность кариеса КПУ33-5 составила, соответственно,  $3,53 \pm 0,59$  и  $1,83 \pm 0,39$  ( $t = 2,07$ ,  $p < 0,01$ ). Таким образом, уровень заболеваемости кариесом у детей из Вязьы примерно таков, как и у детей из других регионов с близким гидрофторидом, и гораздо ниже, чем у детей, проживающих в аналогичных условиях, отличных только по уровню фторнагрузки — даже при сравнении, заведомо проигрышном для детей из зоны флюороза в связи с разницей в возрасте. Более тонкий анализ заболеваемости кариесом подтверждает современную парадигму о преимущественно местных защитных эффектах системной фторнагрузки: при учете всех стадий и форм кариеса, в т. ч. стабилизированных на ранних стадиях, различия в показателях заболеваемости кариесом между детьми с постоянно низкой и высокой фторнагрузкой уменьшаются: распространенность кариеса составляет  $100,00 \pm 5,88\%$  и  $63,33 \pm 10,58\%$  ( $t = 3,3$ ,  $p < 0,001$ ), интенсивность КПУ31-5 —  $5,93 \pm 0,69$  и  $4,42 \pm 0,65$  соответственно ( $t = 1,67$ ,  $p > 0,5$ ).

#### Выводы и заключение

Таким образом, ситуация в Вязье вполне соответствует классическому описанию соотношения кариеса и флюороза зубов при высоком содержании фторида в воде. Над позитивными изменениями в отношении кариозного процесса доминируют негативные, связанные с дефектами формирования эмали.

Еще более важным представляется потенциальное токсическое воздействие фторида на органы и системы, клинические симптомы которого нарастают постепенно и проявляются в зонах гиперфтороза с годами [6]. Мониторинг показателей гомеостаза детей, постоянно потребляющих воду с  $F \geq 2$  мг/л, обнаружил у них значительное изменение активности ферментов печени и почек, тяжелые сдвиги в системе иммунитета; содержание фторида в моче на уровне  $F \geq 2$  мг/л у взрослых сочетается с нарушениями в синтезе коллагена, патологией в системе гемостаза, изменением активности гормонов [6, 15] и т.д. Дети из Вязьы не говорили о проблемах со здоровьем, однако взрослые, постоянно проживающие на этой улице, своей главной проблемой считают боль и скованность в суставах. Очевидно, что для решения вопроса о том, является ли выявленный флюороз только дентальным или уже системным, необходимо провести комплексное медицинское обследование жителей улицы.

Для искоренения локального эндемического флюороза, обнаруженного в Вязье, необходимо заменить источник воды, подключив улицу к общей системе водоснабжения деревни. До нормализации показателей экскреции фторидов жителям улицы не следует рекомендовать добавки фторидов, в том числе употребление фторсодержащей соли, а детям дошкольного возраста необходимо исключить применение фторсодержащих паст. В соответствии с общепринятыми подходами в этой ситуации полезно назначение препаратов кальция, глутамата, витамина Е, адаптогенов [1, 6]. Стоматологическая помощь необходима для санации полости рта от кариозных очагов, шлифования пигментированных участков эмали и реставрации зубов с утраченными фрагментами эмали.

Описанный случай указывает на целесообразность сплошного мониторинга содержания фторида в белорусских водоисточниках — как во вновь открытых, так и давно эксплуатируемых.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Безвушко, Э. В. Динамика распространенности флюороза зубов, обусловленная высоким содержанием фтора и солей тяжелых металлов / Э. В. Безвушко // Вестник стоматологии. — 2003. — № 1. — С. 61–63.
2. Еремينا, Н. В. Прогнозирование риска возникновения флюороза кариеса зубов на основе денситометрии / Н. В. Еремينا, Л. Д. Романовская // Физика и радиофизика в медицине и экологии: матер. 4-й междунар. науч.-техн. конф., Владимир, 4–6 окт. 2000 г. — Владимир, 2000. — С. 81–83.
3. Кузина, И. В. Частота и интенсивность флюороза и кариеса с математическим прогнозом заболеваемости в эндемическом очаге / И. В. Кузина, Э. А. Раднаев, М. Ф. Савченков // Экологические интоксикации биохимия, фармакология, клиника: материалы Всесоюзной научной конференции, Чита, 5–6 декабря 1996 г. — Чита, 1996. — С. 52–54.
4. Мельниченко, Э. М. Системное применение фторидов в профилактике кариеса зубов / Э. М. Мельниченко, Т. Н. Терехова, Т. В. Попруженко. — Мн.: МГМИ, 1999. — 158 с.
5. Минченя, О. В. К вопросу о флюорозе в Беларуси / О. В. Минченя, Н. А. Трубоч // Современная стоматология. — 1999. — № 3. — С. 18–19.
6. Окунев, В. Н. Патогенез, профилактика и лечение фтористой интоксикации / В. Н. Окунев, В. И. Смоляр, Л. Ф. Лаврушенко. — Киев: Здоров'я, 1987. — 125 с.
7. Чаптыков, С. Кариес и флюороз у детей в Усть-Абаканском районе Республики Хакасия / С. Чаптыков // Стоматология детского возраста и профилактика. — 2004. — № 3–4. — С. 10–11.
8. Ekanayake, L. Prevalence and distribution of enamel defects and dental caries in a region with different concentration of drinking water in Sri Lanka / L. Ekanayake, W. van der Hock // Int. Dent. J. — 2003. — Vol. 53, № 4. — P. 243–248.
9. Fewtrell, L. An attempt to estimate the global burden of disease due to fluoride in drinking water / L. Fewtrell, S. Smith., D. Kay // J. Water Health. — 2006. — Vol. 4, № 4. — P. 533–542.
10. Jones, S. The effective use of fluorides in public health / S. Jones // Bulletin of World Health Organization. — 2005. — Vol. 83, № 9. — P. 670–676.
11. Martins-Gomes, A. M. A study of some parameters in stimulated saliva from adolescents with dental fluorosis / A. M. Martins-Gomes A. M., J. Nicolau, D. N. de Souza // J. Oral Sci. — 2001. — Vol. 43, № 4. — P. 225–231.
12. Queste, A. High concentrations of fluoride and boron in drinking water wells in the Munster region — result of preliminary

investigation / A. Queste, M. Lacombe, W. Hillmeier // Int. J. Hyg. Environ. Health. — 2001. — Vol. 203, № 3. — P. 221–224.

13. Rozier, R. G. Epidemiologic indices for measuring the clinical manifestations of dental fluorosis: overview and critique / R. G. Rozier // Adv. Dent. Res. — 1994. — Vol. 8, № 1. — P. 39–55.

14. Wondwossen, F. The relationship between dental caries and dental fluorosis in areas with moderate and high-fluoride drinking water

in Ethiopia critique / F. Wondwossen, A.N. Astron, K. Bjorvatn // Community Dent. Oral Epidemiol. — 2004. — Vol. 32, № 10. — P. 337–344.

15. Xiong, X. Dose-effect relationship between drinking water fluoride level and damage to liver and kidney functions in children // X. Xiong, J. Liu // Environ. Res. — 2007. — Vol. 103, № 1. — P. 112–116.

Поступила 21.11.2007

УДК 61: 378 (072)

## МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОСТАВЛЕНИЯ ТЕСТОВЫХ ЗАДАНИЙ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗе

Е. А. Уланова<sup>1</sup>, В. И. Заяц<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Витебский государственный медицинский университет

В статье рассмотрена методика создания тестовых заданий правильной формы путем использования основных принципов: противоречия, противоположности, однородности, кумуляции, сочетания, градуирования, удвоенного противопоставления, фасетности, импликации, формулирования заданий с ответами, правильными в различной мере, сочетания принципов. Представлен анализ типичных ошибок тестовых заданий. Обсуждена рейтинговая система оценки.

Ключевые слова: методика, тестовые задания.

## METHODICAL FUNDAMENTALS OF MAKING UP TEST ASSIGNS FOR STUDENTS AT HIGHER MEDICAL EDUCATIONAL INSTITUTIONS

E. A. Ulanova<sup>1</sup>, V. I. Zayats<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Vitebsk State Medical University

The article deals with methods of making up adequate test assigns by using the main principles as follows: principles of antinomy, antithesis, homogeneity, cumulation, combination, calibration, double set-off, facet, implication, formulating of assigns with answers correct in various extent, and principles combination. Characteristic mistakes in test assigns were analyzed. Rating system of assessment was discussed.

Key words: methods, test assigns.

Традиционный тест представляет собой форму контроля знаний, позволяющую минимальным числом заданий, за короткое время, быстро, качественно и с наименьшими затратами сравнить знания большего числа студентов. Это достигается соблюдением строгих требований к логической форме высказывания, ее правильности; краткости; определенному построению, предусматривающему наличие фиксированного места для ответов и четкость расположения элементов задания; одинаковость оценки ответов и инструкции, ее адекватность форме и содержанию задания с обязательной проверкой последнего на тестобразующие свойства [1]. Тестовые задания внешне похожи на тест и распространены для интегративной оценки при аттестации студентов.

Одним из средств упорядочения и эффективной организации содержания тестовых заданий является их правильная форма, пред-

ставленная: а) заданиями с выбором одного правильного ответа; б) с выбором нескольких правильных ответов; в) с выбором наиболее правильного ответа.

В статье приведена методика создания тестовых заданий правильной формы с выбором одного или нескольких правильных ответов, представлен анализ типичных методических ошибок.

Основное методическое правило для тестовых заданий правильной формы: правильный ответ должен быть. Ответы типа «Все приведенное верно», «Все приведенное неверно» исключаются. По числу ответов выделяют задания с двумя, тремя и большим числом предложенных вариантов ответа. Перед выполнением возможна инструкция: «Отметить номер правильного ответа». Самые первые задания были построены по схеме двузначной логики: «Да» / «Нет» или «Верно» / «Неверно». Например:

**Характерен для В<sub>12</sub>-дефицитной анемии фуникулярный миелоз:**

1. Да.
2. Нет.

**При хронической железодефицитной анемии развивается гемосидероз внутренних органов:**

1. Верно.
2. Неверно.

Использование предложения в утвердительной форме вместо вопроса и более информативного ответа усложняет задание. Пример:

**Наиболее распространенной патогенетической формой анемии является:**

1. В<sub>12</sub>-дефицитная.
2. Железодефицитная.
3. Гипопластическая.
4. Гемолитическая.

Подготовка заданий такого типа предполагает использование ряда принципов.

Принцип противоречия. Ответы пишутся по логической схеме «А и не А», т. е. второй ответ исключает первый. Примеры:

**Узловатая эритема диагностическим критерием острой ревматической лихорадки:**

1. Является.
2. Не является.

**Прием аскорбиновой кислоты всасывание железа:**

1. Увеличивает.
2. Не увеличивает.

**В макрофагах печени железо запасов:**

1. Содержится.
2. Не содержится.

Принцип противоположности отличается наличием переходных понятий, увеличивающих число ответов. В заданиях с тремя ответами принцип *противоположности* может проявляться в трех вариантах.

*Первый* вариант — если имеется три возможных состояния. Пример:

**Урикозурический эффект пробенецида ацетилсалициловая кислота:**

1. Увеличивает.
2. Уменьшает.
3. Блокирует.

Здесь второй ответ противоположен первому, а третий ответ — первому и второму.

Во *втором* варианте противоположные понятия разделяются по правилам трехзначной логики. Пример:

**При железодефицитной анемии показатель сывороточного железа периферической крови:**

1. Увеличивается.
2. Уменьшается.
3. Не изменяется.

В *третьем* варианте противоположность вводится внутри самого ответа. Например:

**Гиперпигментация кожи характерна:**

1. Только для первичной надпочечниковой недостаточности.
2. Для первичной надпочечниковой недостаточности и гемохроматоза.
3. Только для гемохроматоза.

Принцип однородности. Предусматриваются ответы, отражающие одни стороны явления, клинической картины, диагностики, лечения. Например:

**Первичная профилактика железодефицитной анемии:**

1. Беременные и кормящие.
2. Девочки-подростки.
3. Доноры.
4. Женщины с обильными мenses.
5. Люди пожилого возраста.

При большом количестве ответов их располагают в два столбца, например:

**Показания для терапии цитостатиками при ревматоидном артрите:**

- |                                  |                                      |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| 1. Суставная форма.              | 4. Медленно-прогрессирующее течение. |
| 2. Суставно-висцеральная форма.  | 5. Низкая активность процесса.       |
| 3. Течение без прогрессирования. | 6. Высокая активность процесса.      |

Для увеличения эффективности заданий используются сходные понятия, словосочетания. Например:

**Гипохромия эритроцитов характерна:**

1. Железодефицитная анемия.
2. В<sub>12</sub>-дефицитная анемия.
3. Фолиеводефицитная анемия.
4. Гемолитическая анемия.

Принцип однородности может включать полную схему ответа. Пример:

**Показания к пульс-терапии с учетом варианта течения системной красной волчанки:**

1. Хроническое.
2. Острое.
3. Подострое.

Принцип кумуляции — содержание второго ответа вбирает в себя (аккумулирует) содержание первого, содержание третьего — второго и т. д. Пример:

**Острая ревматическая лихорадка — это:**

1. Воспалительное заболевание соединительной ткани.
2. Системное воспалительное заболевание соединительной ткани, развивающееся у генетически предрасположенных индивидуумов.
3. Системное воспалительное заболевание соединительной ткани, развивающееся у генетически предрасположенных индивидуумов через

2–4 недели после перенесения стрептококковой инфекции, вызванной  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А.

**Принцип сочетания.** Предусматривает сочетание слов в каждом ответе и имеет несколько вариантов.

**Первый вариант:** сочетание более или менее однородных и правдоподобных пар ответов. Например:

**Поражение суставов при острой ревматической лихорадке:**

1. Летучесть болей и отечность крупных суставов.

2. Развитие стойких контрактур и отечность мелких суставов.

3. Гиперемия кожи и гипо-, атрофии мышц.

4. Гиперемия кожи; атрофии мышц не развиваются.

Во *втором* варианте сочетается одно слово (понятие) с несколькими другими. Пример:

**Анемия — это:**

1. Уменьшение числа эритроцитов в единице объема крови.

2. Уменьшение числа эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови.

3. Уменьшение числа гемоглобина в единице объема крови.

**Патогномоничным ЭКГ-признаком суженого перикардита является:**

1. Смещение интервала ST в стандартных отведениях ниже изоэлектрической линии.

2. Смещение интервала ST в стандартных отведениях выше изоэлектрической линии.

3. Смещение интервала ST в грудных отведениях выше изоэлектрической линии.

В *третьем* варианте ответы сочетаются по правилу цепочки, когда последнее слово в первом ответе становится первым во втором ответе и т. д. Например:

**Большие диагностические критерии острой ревматической лихорадки:**

1. Кардит и полиартрит.

2. Полиартрит и ревматические узелки.

3. Ревматические узелки и хорея.

**Всасывание железа преимущественно осуществляется:**

1. В ротовой полости и желудке.

2. В желудке и тонкой кишке.

3. В тонкой и толстой кишке.

**Принцип градуирования.** Задания с тремя и с большим числом ответов дают возможность использовать принцип градуирования. Например:

**Диагностический титр ревматоидного фактора сыворотки крови при ревматоидном артрите:**

1. 1:10

2. 1:16

3. 1:32

4. 1:64

5. 1:100

**Нормальный уровень гемоглобина периферической крови:**

1. 100 г/л

2. 110 г/л

3. 120 г/л

4. 130 г/л

5. 140 г/л

**Принцип удвоенного противопоставления.**

Представлен двумя вариантами и применяется преимущественно в заданиях с четырьмя ответами.

**Первый вариант** основан на использовании принципа противоречия. Например:

**Показания к назначению глюкокортикоидов при ревматоидном артрите:**

1. Активность процесса I степени и отсутствие системных проявлений.

2. Активность процесса I степени и наличие системных проявлений.

3. Активность процесса III степени и наличие системных проявлений.

4. Активность процесса III степени и отсутствие системных проявлений.

**Второй вариант** предполагает использование принципа противоположности. Пример:

**Показания к назначению цитостатиков при системной красной волчанке:**

1. Высокая активность процесса и активный почечный синдром.

2. Высокая активность процесса и неактивный почечный синдром.

3. Низкая активность процесса и неактивный почечный синдром.

4. Низкая активность процесса и активный почечный синдром.

**Принцип фасетности содержания задания.**

Фасет — это форма записи несколько вариантов одного и того же задания, предусматривающая значительное разнообразие логических форм. Например:

**Этиология железо-, В<sub>12</sub>-, фолиеводифицитной анемий:**

1. Кровопотеря.

2. Конкурентное потребление железа.

3. Алиментарная недостаточность.

4. Повышенная потребность.

5. Нарушение ферментативных процессов.

**Принцип импликации.** Строится по логической форме условного суждения вида «если, то». Пример:

**Если у пациента митральный стеноз ревматической этиологии и фибрилляция предсердий, то терапия непрямыми антикоагулянтами:**

1. Назначается.

2. Не назначается.

Принцип формулирования заданий с ответами, правильными в различной мере. Инструкция пишется так: «Обвести кружком номер наиболее правильного ответа». Содержание задания предусматривает проверку сопоставимых знаний с формированием ответов, правильных в разной степени. Пример:

**Основной диагностический критерий острого лейкоза:**

1. Клиническая картина.
2. Общий анализ крови.
3. Миелограмма.

Здесь правильным считается третий ответ, затем второй, и на последнем месте, по степени правильности, находится первый ответ.

Сочетание принципов. Возможны комбинации принципов противоположности и сочетания, фасетности и удвоенной противоположности, однородности ответов и фасетности. Например:

**Противопоказания (абсолютные, относительные) к назначению препаратов золота при ревматоидном артрите:**

1. Аллергия к солям тяжелых металлов.
2. Заболевания печени без нарушения функции.
3. Сахарный диабет тяжелой формы.
4. Беременность и лактация.

**Побочные эффекты терапии ревматоидного артрита (соли золота, цитостатики):**

1. Дерматит (стоматит).
2. Нарушение костномозгового кроветворения.
3. Снижение резистентности к инфекции.
4. Гематурия.

Правильное применение принципов определяется знанием основных методических подходов.

Типичные ошибки заданий тестовой формы. Логические — вытекающие из несоответствия инструкции содержания задания и содержания ответов. Например:

**Лейкемиды на коже отмечаются при:**

1. Остром миелобластном лейкозе.
2. Хроническом миелолейкозе.
3. Остром миелобластном и хроническом миелолейкозе.
4. Не отмечаются при указанных заболеваниях.

**Лечится миелосаном:**

1. Острый миелобластный лейкоз.
2. Хронический миелолейкоз.
3. Оба заболевания.
4. Ни одно из указанных заболеваний.

В приведенных примерах последние ответы неправомерны, так как находятся в логическом противоречии с содержанием задания, где утверждается существование зависимости.

Другая типичная ошибка — нарушение правила подбора ответов по одному основанию. Например:

**С какими двумя клиническими признаками сочетается волчаночный нефрит?**

1. Чаще болеют мужчины.
2. Выраженный тромбоцитоз.
3. Лейкопения и тромбоцитопения.
4. Наличие HLA-B<sub>27</sub>.
5. Наличие в крови антинуклеарного фактора.

С ответами, имеющими основание «клиническая картина» смешаны ответы с основанием «лабораторная диагностика». Пример:

**Для остеоартроза характерно:**

1. Узелки Гебердена.
2. «Стартовый» характер болей.
3. Наличие остеофитов и субхондральный остеосклероз.

4. Для лечения используется Д-пеницилламин.

С ответами, имеющими основание «клиническая картина», объединены другие основания: «лечение» и «инструментальная диагностика».

Нередко в ответы вводится избыточная информация. Например:

**Купирование пароксизмальной наджелудочковой тахикардии следует начинать:**

1. Механическими приемами раздражения блуждающего нерва (надавливание на глазные яблоки и т. д.).

2. Введением АТФ.

3. Дефибрилляцией.

Расшифровка механических приемов воздействия не нужна. Пример:

**При каком заболевании в моче определяется белок бенс-джонса?**

1. Облитерирующем тромбангите (болезни Винивартера-Брюргера).

2. Миеломной болезни (болезни Рустицкого-Калера).

3. Первичном гиперпаратиреозе (болезни Реклинггаузена).

4. Саркоидозе (болезни Бенье-Бека-Шаумана).

Название заболеваний по автору — значительно усложняет восприятие задания в тестовой форме.

Введение избыточной информации в вопрос отражено в следующем примере:

**Длительный прием нестероидных противовоспалительных средств рассматривается как один из факторов риска артериальной гипертензии. Какой из препаратов в этом отношении наиболее безопасен?**

1. Индометацин.

2. Сулиндак.

3. Пироксикам.

4. Флугалин.

С целью сохранения логической определенности задания не рекомендуется представлять содержание заданий в форме отрицательного утверждения. Например:

Укажите на нехарактерный симптом при астматическом статусе II стадии:

1. Наличие острого легочного сердца.
2. Увеличение частоты дыхания.
3. Снижение интенсивности дыхательных шумов.
4. Отделение обильной мокроты.
5. Отсутствие эффекта адrenomиметиков.

Выделите маловероятную причину внутригоспитальной пневмонии:

1. Стафилококк.
2. Пневмококк.
3. Синегнойная палочка.
4. Кишечная палочка.

Выделите нехарактерный признак первичной пневмонии:

1. Лихорадка.
2. Наличие сухих хрипов.
3. Крепитация.
4. Укорочение перкуторного звука.
5. Бронхиальное дыхание в области тупости.

Ответы, неоднородные по содержанию с другими, делают тестовое задание некорректным. Например:

**Какое заболевание наиболее вероятно при наличии следующих симптомов: похудание и выраженная пигментация кожи, стойкая артериальная гипотензия, протеинурия и микрогематурия, горб в среднегрудном отделе позвоночника?**

1. Склеродермия.
2. Анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева).
3. Туберкулез почек, надпочечников и позвоночника.
4. Миеломная болезнь.
5. Узелковый полиартериит.

Во втором ответе приводится название болезни по автору, что делает ответ по сравнению с другими неоднородным.

В содержании задания не рекомендуется использование понятий повседневного обихода. Например:

**При какой степени отравления угарным газом пострадавших беспокоит головная боль, «стук в висках», головокружение, слабость, розовый оттенок кожных покровов?**

1. Легкой.
2. Средней.
3. Тяжелой.

Понятия повседневного обихода — «стук в висках».

Некоторые задания лучше сформулировать с большим числом ответов. Например:

**Заболевание крови, чаще диагностируемое в детском возрасте:**

1. Острый лимфобластный лейкоз.
2. Острый миелобластный лейкоз.
3. Хронический лимфолейкоз.

Рекомендуется увеличить число ответов, добавив следующие заболевания:

4. Железодефицитная анемия.
5. Гемофилия.

После выполнения заданий тестовой формы подсчитывается сумма баллов за правильные ответы, составляющая «тестовый балл», по величине которого определяется рейтинг студента. Получение высокого балла, как правило, свидетельствует об использовании заданий невысокой трудности. Для повышения сложности рекомендуется тестовые задания других форм: с выбором нескольких правильных ответов, на установления соответствия, правильной последовательности. Преподавателем обязательно проводится анализ результатов тестирования, что позволяет не только определить объем усвоенного материала по изучаемой дисциплине, но и выделить недостаточно хорошо усвоенные разделы и разработать подходы для их более успешного изучения с целью повышения качества образовательного процесса в высшей школе.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аванесов, В. С. Композиция тестовых заданий / В. С. Аванесов. — М.: Адепт, 1998. — 217 с.

Поступила 14.12.2007

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

УДК 616.43.083.3:57.083.32:614.876

АСМ ЭЛАСТОГРАФИЯ — НОВЫЙ МЕТОД БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Т. Г. Кузнецова, М. Н. Стародубцева

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлен обзор современных исследований в области изучения наномеханических свойств клеток методами атомно-силовой микроскопии. Определены перспективы развития клеточной эластографии и круг медико-биологических проблем, решаемых с ее использованием.

**Ключевые слова:** атомно-силовая микроскопия (АСМ), механические свойства клеток.

## AFM ELASTOGRAPHY IN A NEW BIO-MEDICAL INVESTIGATION

T. G. Kuznetsova, M. N. Starodubtseva

Gomel State Medical University

The paper reviews recent atomic force microscopy findings in the area of cell nanomechanics and determines the perspectives of elastography as a new bio-medical technology.

**Key words:** atomic force microscopy (AFM), mechanical properties of the cells.

**Введение**

Развитие атомно-силовой микроскопии (АСМ) сделало возможным измерение локальных механических свойств клеток, а также картирование этих характеристик для клеточных поверхностей [1]. Благодаря этому начинает формироваться новое направление цитологии, которое можно определить термином «клеточная наномеханика» или «клеточная эластография» и которое открывает широкие перспективы для исследования различных сторон цитофизиологии.

**Цель** представленной работы — обобщить и систематизировать экспериментальные результаты, полученные в этой области, а также определить границы нового методологического подхода и перспективы его развития. В статье перечисляется круг проблем, при решении которых успешно используется измерение цитомеханических свойств.

**Функциональная механика эндотелиальных клеток**

Сосудистый эндотелий — одна из наиболее интересных систем для изучения клеточной механики, поскольку находится в исключительно динамичной среде. Эти клетки быстро адаптируются к значительным изменениям давления крови, давления сдвига и давления, связанного с дыхательным циклом, и т. д.

В первых АСМ-работах на живых клетках было исследовано воздействие давления сдвига на культуральный монослой эндотелиальных клеток аорты быка [2] и выявлены структурные факторы, влияющие на механический ответ клетки [3]. В покое эти клетки имели многоугольную форму и гладкую поверхность, и их жесткость была выше в периферийных областях, чем над ядром. Под давлением тока жидкости жесткость клеток возрастала. Через 6 часов она была выше в той части клетки, которая подвергалась механическому стрессу, но через 24 часа уравнивалась во всех частях клетки.

Установлено, что подобные изменения жесткости клеток сопровождаются перераспределением элементов цитоскелета или так называемых волокон натяжения [4]. Локальные модули упругости эндотелиоцитов в потоке возрастали от 0,87 до 1,75 кПа, что сопровождалось вытягиванием клеток вдоль тока жидкости и

уменьшением их высоты [5]. Модули упругости, полученные для эндотелия легочной артерии быка, имеют близкие значения — 0,2–2 кПа [6].

Выявлены различия, связанные с анатомическим расположением, а следовательно, реологическим статусом сосудов. АСМ-анализ показал, что клетки медиальной выстилки аортальной бифуркации кролика более жесткие по сравнению с латеральной стенкой или брюшной аортой [7].

**Активация тромбоцитов**

Контакт тромбоцитов с поверхностью подложки или с острием зонда, неизбежный в ходе АСМ-сканирования, инициирует их активацию, которая приводит к коренной перестройке цитоскелетных структур и значительным изменениям в форме клеток [8, 9].

В работе Рэдмачера [10] было сделано одновременное картирование топографической и эластической неоднородности живых активированных тромбоцитов, а также измерены модули их упругости, которые варьировали от 1 до 50 кПа. Различия в локальных эластических свойствах коррелировали с ультраструктурными особенностями тромбоцитов.

**Клеточная миграция**

Крайне мало известно о динамике механических свойств клеток, а также отдельных клеточных участков в ходе миграционного процесса. По нашему мнению, наноиндентирование является именно тем методом, который позволяет восполнить этот пробел.

На живых фибробластах выполнен ряд АСМ-работ, в которых изучались временные изменения как структуры, так и механических свойств культуральных клеток в процессе их клеточной миграции [11–13]. В частности, была установлена связь между такими изменениями и цитолокомоцией для фибробластов мышей [11]. Работа интересна тем, что в процессе сканирования отдельные клетки сохраняли свою способность к сокращению и изменению жесткости в течение нескольких часов. Эти результаты подтверждают, что используемые АСМ-методы не оказывают заметного влияния на динамику механических свойств клеток.

Научной группой Нагаяма [12] также была продемонстрирована отчетливая корреляция

между локомоторным статусом фибробластов и динамикой их локальных модулей упругости. Модули оставались стабильными у неподвижных клеток, но как только клетка начинала перемещаться, жесткость клетки в надъядерной области резко снижалась.

Для глубокого понимания механизмов клеточной локомоции наибольшей информативной ценностью обладают показатели механических свойств ведущего края мигрирующей клетки, так называемых ламеллоподий. В работе Хага с соавторами [13] были проанализированы АСМ-изображения топографии фибробластов, полученные через каждые 10 минут в процессе выпячивания и удлинения ламеллоподий. Оказалось, что стабильная часть клеток, не подверженная морфологическим изменениям, была более жесткой по сравнению с формирующимися ламеллоподиями. Авторы объясняют это уплотнением сети актиновых микрофиламентов, что приводит к снижению цитоскелетной активности.

Техника АСМ-картирования была также использована для исследования динамики пространственной организации и механических свойств мобильного и неподвижного клеточных краев в культуре NIH 3T3 фибробластов [14]. Сканирование клеток выявило значительные региональные различия и позволило рассчитать локальные модули упругости. Жесткость ламеллоподий не превышала 3–5 кПа, а стабильные, более толстые края клетки имели модуль упругости равный 12 кПа. То, что ведущий край оказался более мягким, подтверждает предположение, что выпячивания клеточной поверхности формируются преимущественно в зонах со слабым цитоскелетным натяжением. Для этих же мигрирующих клеток были измерены модули упругости вдоль отдельных ламеллоподий [15]. Модули снижались в направлении от проксимального участка (1,6 кПа) к дистальному краю (0,6 кПа).

Локомоция клеток — сложный процесс, требующий различных теоретических моделей. Крайне усложненное миграционное поведение фибробластов, которое складывается из разных, порой противоположных изменений их формы (формирование выростов, впячивания, складок и т. д.), затрудняет анализ полученных результатов и формулировку однозначных выводов. С этой точки зрения эпидермальные кератиноциты с их постоянной формой и стабильным перемещением являются идеальной модельной системой. АСМ-анализ мигрирующих кератиноцитов показал, что хотя толщина различных участков ламеллоподий меняется незначительно, жесткость в начальной части

выроста гораздо ниже (10 кПа) по сравнению с фронтальным краем (55 кПа) [16]. Интересно, что величины, измеренные для кератиноцитов и фибробластов, заметно различаются.

#### **Клеточная адгезия**

АСМ-эластография используется и для изучения механизмов клеточной адгезии, в частности, адгезивных свойств клеток костной ткани [17, 18], в том числе и для тестирования имплантных материалов [19]. Так, были определены модули упругости остеобластов, культивируемых на двух субстратах, один из которых обеспечивал слабую, а второй — сильную клеточную адгезию [18]. В зависимости от адгезионного статуса клетки, а также используемых методологических подходов параметры жесткости остеобластов изменялись от 0,3 до 200 кПа. Хотя эти величины рассматриваются как относительные, авторы считают, что они отражают динамику цитоскелетной организации и адгезионных взаимодействий между клеткой и субстратом.

Научной группой Такаи [17] были рассчитаны модули упругости для остеобластоподобных MC3T3-E1 клеток, адгезированных к нескольким разным поверхностям. Авторы установили, что модули упругости клеток, адгезированных к белкам межклеточного матрикса, которые связывают клетки посредством интегринов, выше по сравнению с клетками на стекле или полилизине, когда адгезия обусловлена неспецифическими связями. Полученные результаты позволяют предположить, что изменение жесткости клеток, обусловленное прикреплением к разным субстратам, влияет на трансдукцию механосигналов внутри остеобластов.

Были также изучены эластические свойства остеобластов при их адгезии к различным металлическим поверхностям. Для оценки биосовместимости имплантных материалов эти параметры сравнивались с результатами, полученными для остеобластов, культивируемых на стекле, или для клеток тканевой культуры, выращенной на полистероле [19].

Методы силовой спектроскопии оказались информативны и при изучении адгезии фибробластических ламеллоподий. Их крайне малая толщина (< 1000 нм) потребовала специальных теоретических расчетов для описания упруговязких свойств. Махаффи [15] были предложены оригинальные модели, позволяющие рассчитывать модули упругости для закрепленных на подложке и незакрепленных участков клетки, в том числе и очень тонких. Модули упругости для проксимальных (закрепленных) участков ламеллоподий составили 1,6 кПа. Адгезия дистальных участков ламеллоподий снижалась одновременно с модулями упругости (до 0,6 кПа).

### Физиология сенсорных клеток

Механические свойства являются важным компонентом физиологии сенсорных клеток. Известно, что звуковая рецепция формируется за счет смещений отдельных частей улитки, прежде всего, базальной мембраны с расположенными на ней волосковыми клетками. Установлено, что при звуковой стимуляции длина этих клеток меняется в соответствии с изменениями мембранного потенциала и, следовательно, влияет на динамическое поведение улитки. Доказано, что клеточная электропроводимость определяется конформационными изменениями «белковых моторов» — молекул в составе боковых клеточных мембран. В то же время силы, генерируемые клеточной электропроводимостью, находятся в зависимости и от механических свойств латеральных мембран, определяемых их цитоскелетом [20, 21].

Для наружных волосковых клеток морской свинки были установлены значительные региональные различия. Модуль упругости апикальной части приблизительно в три раза превышал значения, полученные для средних и базальных отделов клетки, которые между собой различались незначительно [22]. Эти результаты подтверждаются и другими исследователями. Выявленная в работе Вада [23] высокая жесткость апикальной части боковых мембран объясняется уплотнением круговых актиновых микрофиламентов.

Установлена взаимосвязь между эластическими свойствами и клеточной высотой. Оказалось, что модуль упругости уменьшается по мере удлинения наружных слуховых клеток. Для средней части улитки, где волосковые клетки высокие, модуль упругости составил  $2,0 \pm 0,81$  кПа, а для коротких клеток нижнего витка улитки —  $3,7 \pm 0,96$  кПа [22]. Модули упругости внутренних волосковых клеток оказались заметно меньше —  $0,29 \pm 0,20$  кПа [24] и не зависели от отдела улиткового канала. Интересно, что видовые различия этих параметров для одинаковых типов волосковых клеток незначительны. Модуль упругости наружных волосковых клеток в апикальном завитке улитки мыши составил  $2,1 \pm 0,5$  кПа [20]. Были также измерены эластические свойства вспомогательных клеток кортиева органа морской свинки — клеток Гензена ( $0,69 \pm 0,45$  кПа). Клетки-столбы имели более высокую жесткость [24].

### Роль цитоскелета в формировании механических свойств клеток

Уникальным достоинством АСМ является возможность одновременно определять механические свойства и визуализировать такие важные внутриклеточные структуры как цитоскелет, которому отводится значительная роль в механизмах самых различных клеточных функций. Быстрый прогресс в исследовании цитоске-

лета обеспечивается сочетанным использованием АСМ-анализа, конфокальной флуоресцентной микроскопии и агентов, избирательно разрушающих отдельные компоненты цитоскелета. Обзор результатов, полученных в этой области, ясно демонстрирует, что механические свойства клеток в наибольшей степени определяются организацией актиновых микрофиламентов. Так, Песен и Хох [6] описали микромеханическую неоднородность кортикального слоя эндотелиальных клеток, хорошо совпадающую с двумя уровнями его структурной организации. Крупные ячейки размером в несколько микрон выявлялись одновременно с тонкой перекрывающейся сетью, где грани составляли всего несколько нанометров. Оказалось, что эти две сети частично состоят из актина и виментина.

Анализ флуоресцентных изображений и карт эластичности позволили выявить неоднородность локальных эластических свойств клеточной поверхности, которая коррелирует с цитоскелетной гетерогенностью активированных тромбоцитов [10] и кардиомиоцитов [25], а также то, что резкое возрастание модулей упругости эндотелиальных клеток при давлении сдвига происходит благодаря ремоделированию цитоскелетных структур [5].

Роль элементов цитоскелета в формировании механических свойств клеток была изучена на культуре печеночных макрофагов крыс [26]. Установлено, что модуль упругости семикратно уменьшается после обработки клеток цитохалазином В-агентом, который вызывает химическую диссоциацию актиновой сети. Сходным образом цитохалазин В снижает модули упругости живых кардиомиоцитов цыпленка [27] и фибробластов линии L929 [28].

Коллинсуорсом [29] установлено, что структурной базой для изменения модулей упругости развивающихся миоцитов являются актин и миозин, а состояние микротрубочек не влияет на эти параметры. В то же время ни один из элементов цитоскелета не оказывает существенного влияния на вязкостные свойства миоцитов. В этой работе одновременно с АСМ-эластографией оценивался уровень экспрессии миозина, а также использовалась обработка клеток колхицином и цитохалазином D.

Латрукулин-индуцированное разрушение цитоскелетной сети в фибробластах кожи вызывало двукратное уменьшение модулей упругости периферических областей, в то время как другие части клетки не реагировали [30]. Обработка фибробластов нокодазолом или колцемидом (разрушают микротрубочки), напротив, значительно увеличивала показатели эластичности [28]. Химические воздействия на цитоскелет раз-

личных фибробластических культур показали, что дезагрегация актиновых микрофиламентов приводит к увеличению модулей упругости клеток, а реорганизация микротрубочек не сказывается на их механических свойствах [31].

Взаимосвязь между динамикой цитомеханических свойств и перестройкой цитоскелета в ходе миграционного процесса подтверждает эти результаты. Показано, что снижение жесткости мигрирующих кератиноцитов является результатом деполимеризации актина, что обеспечивает механизм сокращения актин-миозиновой сети в переходной зоне между ламеллоподиями и клеточным телом [16]. Хага с соавторами [13] полагают, что более высокая жесткость клеточного тела относительно с ламеллоподиями мигрирующих фибробластов связана с конденсацией актиновой сети, которая уплотняет клеточный кортекс и снижает цитоскелетную активность.

Модуляция клеточной жесткости у остеобластов при закреплении их на различных подложках (стекло, полилизин, фибронектин) является результатом ремоделирования актинового цитоскелета вследствие формирования адгезионных контактов с теми или иными элементами субстрата [17].

Подвижность слуховых клеток, связанная с их сенсорной физиологией, также опосредуется через изменения в цитоскелете, ультраструктура которого в живых волосковых клетках была исследована методами АСМ. Однако многие детали проявились только после АСМ-изучения кортикального цитоскелета, выделенного из волосковых клеток с помощью тритона X-100. Оказалось, что он состоит из дискретных доменов, которые сформированы круговыми актиновыми филаментами и спектриновыми поперечными связями. Сравнивая модули упругости, измеренные вдоль вертикальной клеточной оси и в поперечном направлении, а также воздействуя диамином, который разрушал спектриновые связи и изменял форму клеток, удалось выяснить роль отдельных цитоскелетных элементов в формировании интегральных упругих свойств этих клеток и их электромобильности [21].

#### **Дифференцировка клеток и старение**

Изменения в механических свойствах и цитоскелетной организации коррелируют и со стадией клеточного цикла [4, 29, 32, 33, 34]. Поэтому такие исследования формируют основу для понимания механизмов клеточной дифференцировки и возрастных изменений организма. АСМ-исследования эндотелиальных клеток пупочных вен человека выявили, что показатели эластичности зависят от возраста клеточной культуры [4]. Эластичность клеток, культивируемых на коллагене дольше, чем 4 дня,

быстро увеличивалась (до 10 кПа). Данные, полученные Бердяевой [34] для эндотелиальных клеток человека, подтверждают, что жесткость клеток *in vitro* увеличивается с возрастом.

Наноиндентирование было использовано для анализа возрастных изменений кардиомиоцитов молодых и старых самцов крыс [33]. Было обнаружено, что модуль упругости кардиомиоцитов с возрастом значительно увеличивается. Он изменялся от 35 кПа у молодых крыс до 42 кПа у старых животных. Эти результаты подтверждают предположение авторов, что механизмы возникновения диастолической дисфункции левого желудочка в стареющем сердце реализуются и на уровне миоцитов, а не только за счет патологических изменений межклеточного матрикса, как предполагалось ранее.

Дифференцировка скелетных мышц — сложный процесс, который помогает понять функциональные свойства и механизмы регенерации мышечной ткани. Она включает последовательное слияние миобластов с образованием многоядерных мышечных трубочек и далее мышечных волокон, что сопровождается экспрессией специфических белков. Поскольку процесс дифференцировки от миобласта до мышечного волокна сопровождается изменениями в цитоскелете, то следует ожидать и изменений в вязко-упругом поведении клеток. Группа Коллинсуорса [29] проверила эту гипотезу и продемонстрировала коренные изменения пассивного механического поведения мышечных клеток мышцы, что проявилось в значительном возрастании модулей упругости — от 11 кПа для недифференцированных миобластов до 45 кПа для 8-дневных клеток. Интересно, что клеточная вязкость при этом не изменялась. В другой работе также была установлена вариабельность модулей упругости многоядерных миоцитов в ходе их дифференцировки [32]. Результаты показали, что на второй день клеточной дифференцировки модуль упругости для статически натянутых клеток был равен 8 кПа и возрастал к четвертому дню до 14 кПа.

#### **Клеточная патология**

Биологическая эластография как направление, которое позволяет получать и анализировать информацию о механических свойствах органов и тканей, уже сегодня имеет широкое практическое применение в виде методов ультразвукового и магнитного резонансов. Но только в последнее десятилетие, благодаря уникальным возможностям АСМ, стала доступна эластография отдельных клеток, представляющая несомненный интерес для понимания клеточной патологии, поскольку патогенные факторы, влияющие на метаболизм и структуру клеток, в целом ряде случаев

изменяют и цитомеханические свойства. Кроме того, определение локальных модулей упругости в культуральных средах открывает возможности для изучения экспериментальных воздействий на клетку, причем не только патогенных факторов, но и различных фармакологических препаратов.

Недавно с использованием силовой спектроскопии был сделан сравнительный анализ эластических свойств эритроцитов у людей, страдающих различными типами гемопатологий [35]. Модули упругости патологически измененных эритроцитов оказались в 2–3 раза выше, чем у нормальных клеток и составили:  $26 \pm 7$  кПа,  $43 \pm 21$  кПа,  $40 \pm 24$  кПа и  $90 \pm 20$  кПа для нормальных клеток, при наследственном сфероцитозе, талассемии и дефиците глюкозо-6-дегидрогеназы соответственно. Самые значительные отклонения наблюдались в случае недостаточности глюкозо-6-дегидрогеназы, когда модуль упругости более чем в три раза превышал контрольные значения. Эти изменения авторы связывают с нарушением цитоскелетной организации, причинами которого могут быть либо изменения в спектриновом скелете, либо аномалии в структурной организации молекул гемоглобина, либо нарушения энергетического обмена. Этими же авторами продемонстрированы изменения в распределении количественных значений эритроцитарных модулей упругости при патологии. В этих случаях центральный пик плотности распределения модуля упругости расширялся по сравнению с контрольными показателями, а при выраженном пойкилоцитозе распределение становилось бимодальным.

Проведенные нами АСМ-исследования также выявили значительные изменения эластических свойств эритроцитов под воздействием активных форм азота [36, 37]. Согласно нашим результатам, пероксинитрит в концентрации  $>1$  mM приводит к увеличению модуля упругости в 2–3 раза по сравнению с контрольными образцами. Одновременно наблюдается расширение пика плотности распределения модуля упругости. Изменения в пространственном распределении локальных механических свойств сопровождаются цитоскелетной реорганизацией, что было визуализировано с помощью карт латеральных сил эритроцитарной поверхности. Важно отметить, что пероксинитрит-индуцированные изменения механических свойств регистрировались раньше и при более низких концентрациях, чем проявлялась морфологическая трансформация клеток. Полученные результаты свидетельствуют, что пероксинитрит (одна из активных форм азота) взаимодействует как с мембранным цитоскелетом, так и с липидными и белковыми компонентами самой плазмолеммы [37].

Таким образом, использование АСМ позволило нам разработать предполагаемые механизмы пероксинитрит-индуцированного пойкилоцитоза. Нами также было выявлено достоверное возрастание вариабельности локальных механических свойств эритроцитов у больных сахарным диабетом второго типа [38].

Розенблют [39] обнаружил значительные отличия в механических свойствах гемопоэтических клеток в случае их патологических изменений. Миелоидные лейкозные (HL60) клетки оказались в 18 раз более жесткими ( $855 \pm 670$  Па), чем лимфоидные лейкозные клетки (Jurkat,  $48 \pm 35$  Па) и в 6 раз жестче, чем нормальные нейтрофилы человека ( $156 \pm 87$  Па).

Исследование эпителиальных клеток также представляет большой интерес, поскольку именно эти клетки чаще всего являются объектом опухолевой трансформации. Группой Лекка [40] установлено, что опухолевые клетки эпителия мочевого пузыря человека по модулю упругости на порядок отличаются от нормальных клеток. Авторы связывают эти изменения с различиями в структуре подмембранного цитоскелета, что проявляется в усилении клеточных контактов с белками межклеточного матрикса. Позднее эти же авторы показали строгую корреляцию между снижением продукции АТФ и возрастанием величины модуля упругости, поскольку необычные модули возвращались к нормальным значениям, когда опухолевые клетки обрабатывались микрокристаллическим хитозаном (препаратом, который ингибирует гликолитическую активность раковых клеток) [41].

Подобные исследования демонстрируют перспективность АСМ-анализа одиночных клеток (вероятно, даже полученных с использованием биопсийного материала пациента) для оценки и понимания предлагаемых терапевтических стратегий.

Экспериментальное повреждение тромбоцитов человека стрептолизинем О (белком, формирующим мембранные поры) усиливало упругость в ходе порообразования, что сопровождалось и изменением морфологии клеток [42]. Стабилизация актинового цитоскелета фаллоидином приводило к частичному восстановлению показателей упругости. Это указывает на то, что при воздействии стрептолизина О потеря тромбоцитами их устойчивости опосредована повреждениями и плазматической мембраны, и цитоскелета.

Влияние кортизона на механические и структурные свойства конфлюэнтных клеточных слоев эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла головного мозга было изучено научной группой Шрота [43]. Они показали, что гидрокортизон вызывает уменьшение поверхности межклеточных контактов и изменяет эластические свойства клеток.

**Выводы**

Обобщенные в этой статье результаты наглядно демонстрируют, что клеточная биомеханика является важной для характеристики клеток, поскольку определяет целый ряд цитобиологических и цитопатологических процессов. Поэтому изучение механических свойств нативных клеток не только открывает перспективы в области теоретической цитологии, но и представляет несомненный клинический интерес.

Рассматривая биомеханические параметры клеток в качестве потенциальных маркеров цитопатологических процессов, развитие АСМ-эластиграфии должно способствовать выявлению, диагностике и лечению определенных заболеваний. Обсуждая перспективы этого метода можно предположить, что эффективность новых способов фармакологического или генетического лечения также может оцениваться по характеру их воздействия на механические параметры клетки.

Однако решающим ограничением на пути клинического использования АСМ-методов является, в первую очередь, их низкая «пропускная способность», поскольку на анализ одной клетки тратится не менее часа. Это ограничение делает крайне актуальным дальнейшее техническое усовершенствование атомно-силовых микроскопов, адаптированных для исследования биологических объектов, а также разработку новых методических подходов. До тех пор, пока АСМ будет не в состоянии быстро измерять большие популяции клеток, она не сможет полностью реализовать свой потенциал ни в области фундаментальной науки, ни в клинических приложениях, таких как скрининг заболеваний или оценка эффективности терапевтического лечения.

Авторы выражают благодарность РБФФИ за финансовую поддержку при выполнении работы (проект № Б07-043).

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Кузнецова, Т. Г. Методологические проблемы изучения наномеханических свойств живых клеток / Т. Г. Кузнецова, М. Н. Стародубцева, Н. И. Егоренков // Проблемы здоровья и экологии. — 2007. — № 3 (13). — С. 103–111.
2. Barbee, K. A. Shear stress-induced reorganization of the surface topography of living endothelial cells imaged by atomic force microscopy / K. A. Barbee, P. F. Davies, R. Lal // Circulation Research. — 1994. — Vol. 74. — P. 163–171.
3. Barbee, K. A. Changes in surface topography in endothelial monolayers with time at confluence: influence on subcellular shear stress distribution due to flow / K. A. Barbee // Biochemistry and Cell Biology. — 1995. — Vol. 73. — P. 501–505.
4. Kinetic study on the elastic change of vascular endothelial cells on collagen matrices by atomic force microscopy / H. Sato [et al.] // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. — 2004. — Vol. 34(2). — P. 141–146.
5. Experimental and numerical analyses of local mechanical properties measured by atomic force microscopy for sheared endothelial cells / T. Ohashi [et al.] // Bio-Medical Materials and Engineering. — 2002. — Vol. 12. — P. 319–327.
6. Pesen, D. Micromechanical Architecture of the Endothelial Cell Cortex / D. Pesen, J. H. Hoh // Biophysical Journal. — 2005. — Vol. 88. — P. 670–679.
7. Miyazaki, H. Atomic force microscopic measurement of the mechanical properties of intact endothelial cells in fresh arteries / H. Miyazaki, K. Hayashi // Medical and Biological Engineering and Computing. — 1999. — Vol. 37(4). — P. 530–536.
8. Fritz, M. Granula motion and membrane spreading during activation of human platelets imaged by atomic force microscopy / M. Fritz, M. Radmacher, H. E. Gaub // Biophysical Journal. — 1994. — Vol. 66(5). — P. 1328–1334.
9. Fritz, M. In vitro activation of human platelets triggered and probed by atomic force microscopy / M. Fritz, M. Radmacher, H. E. Gaub // Experimental Cell Research. — 1995. — Vol. 205. — P. 187–190.
10. Measuring the viscoelastic properties of human platelets with the atomic force microscope / M. Radmacher [et al.] // Biophysical Journal. — 1996. — Vol. 70(1). — P. 556–567.
11. Elastic properties of living fibroblasts as imaged using force modulation mode in atomic force microscopy / S. Sasaki [et al.] // Archives of Histology and Cytology. — 1998. — Vol. 61(1). — P. 57–63.
12. Nagayama, M. Drastic change of local stiffness distribution correlating to cell migration in living fibroblasts / M. Nagayama, H. Haga, K. Kawabata // Cell Motility and the Cytoskeleton. — 2001. — Vol. 50(4). — P. 173–179.
13. Time-lapse viscoelastic imaging of living fibroblasts using force modulation mode in AFM / H. Haga [et al.] // Journal of Electron Microscopy (Tokyo). — 2000. — Vol. 49(3). — P. 473–481.
14. Rotsch, C. Dimensional and mechanical dynamics of active and stable edges in motile fibroblasts investigated by using atomic force microscopy / C. Rotsch, K. Jacobson, R. Radmacher // Proceedings of the National Academy Sciences USA. — 1999. — Vol. 96. — P. 921–926.
15. Quantitative analysis of the viscoelastic properties of thin regions of fibroblasts using atomic force microscopy / R. E. Mahaffy [et al.] // Biophysical Journal. — 2004. — Vol. 86. — P. 1777–1793.
16. Gradient of Rigidity in the Lamellipodia of Migrating Cells Revealed by Atomic Force Microscopy / V. M. Laurent [et al.] // Biophysical Journal. — 2005. — Vol. 89. — P. 667–675.
17. Osteoblast elastic modulus measured by atomic force microscopy is substrate dependent / E. Takai [et al.] // Annals of Biomedical Engineering. — 2005. — Vol. 33(7). — P. 963–971.
18. Characterization of dynamic cellular adhesion of osteoblasts using atomic force microscopy / A. Simon [et al.] // Cytometry. — 2003. — Vol. A 54(1). — P. 36–47.
19. Substrate dependent differences in morphology and elasticity of living osteoblasts investigated by atomic force microscopy / J. Domke [et al.] // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. — 2000. — Vol. 19(4). — P. 367–379.
20. Local mechanical properties of mouse outer hair cells: atomic force microscopic study / M. Murakoshi [et al.] // Auris, Nasus, Larynx. — 2006. — Vol. 33(2). — P. 149–157.
21. Tolomeo, J. F. Mechanical properties of the lateral cortex of mammalian auditory outer hair cells / J. F. Tolomeo, C. R. Steele, M. C. Holley // Biophysical Journal. — 1996. — Vol. 71(1). — P. 421–429.
22. Sugawara, M. Local mechanical properties of guinea pig outer hair cells measured by atomic force microscopy / M. Sugawara, Y. Ishida, H. Wada // Hearing Research. — 2002. — Vol. 174(1–2). — P. 222–229.
23. Relationship between the local stiffness of the outer hair cell along the cell axis and its ultrastructure observed by atomic force microscopy / H. Wada [et al.] // Hearing Research. — 2003. — Vol. 177 (1–2). — P. 61–70.
24. Sugawara, M. Mechanical properties of sensory and supporting cells in the organ of Corti of the guinea pig cochlea—study by atomic force microscopy / M. Sugawara, Y. Ishida, H. Wada // Hearing Research. — 2004. — Vol. 192(1–2). — P. 57–64.
25. Shroff, S. G. Dynamic micromechanical properties of cultured rat atrial myocytes measured by atomic force microscopy / S. G. Shroff, D. R. Saner, R. Lal // American Journal of Physiology. — 1995. — Vol. 269 (Cell Physiology 38). — P. 286–292.
26. AFM imaging and elasticity measurements on living rat liver macrophages / C. Rotsch, [et al.] // Cell Biology International. — 1997. — Vol. 21(11). — P. 685–696.

27. Investigating the cytoskeleton of chicken cardiocytes with the atomic force microscope / U.G. Hofmann [et al.] // *Journal of Structural Biology*. — 1997. — Vol. 119. — P. 84–91.
28. *Wu, H. W.* Mechanical properties of L929 fibroblasts measured by atomic force microscopy: effects of anticytoskeletal drugs and membrane crosslinking / H. W. Wu, T. Kuhn, V. N. Moy // *Scanning*. — 1998. — Vol. 20(5). — P. 389–397.
29. Apparent elastic modulus and hysteresis of skeletal muscle cells throughout differentiation / A. M. Collinworth [et al.] // *American Journal of Physiology*. — *Cell Physiology*. — 2002. — Vol. 283. — P. 1219–1227.
30. A comparative atomic force microscopy study on living skin fibroblasts and liver endothelial cells / F. Braet [et al.] // *Journal of Electron Microscopy* (Tokyo). — 2001. — Vol. 50(4). — P. 283–290.
31. *Rotsch, C.* Drug-induced changes of cytoskeletal structure and mechanics in fibroblasts: an atomic force microscopy study / C. Rotsch, R. Radmacher // *Biophysical Journal*. — 2000. — Vol. 78(1). — P. 520–535.
32. *Zhang, S.* Stretch-induced nitric oxide modulates mechanical properties of skeletal muscle cells / S. Zhang, W. E. Kraus, G. A. Truskey // *American Journal of Physiology*. — *Cell Physiology*. — 2004. — Vol. 287. — P. 292–299.
33. Aging increases stiffness of cardiac myocytes measured by atomic force microscopy nanoindentation / S.C. Lieber [et al.] // *American Journal of Physiology* — *Heart and Circulatory Physiology*. — 2004. — Vol. 287. — P. 645–651.
34. *Berdyeva, T. K.* Human epithelial cells increase their rigidity with ageing in vitro: direct measurements / T. K. Berdyeva, C. D. Woodworth, I. Sokolov // *Physics in Medicine and Biology*. — 2005. — Vol. 7, № 50(1). — P. 81–92.
35. Stiffness of normal and pathological erythrocytes studied by means of atomic force microscopy / I. Dulinska [et al.] // *Journal of Biomedical and Biophysical Methods*. — 2006. — Vol. 66. — P. 1–11.
36. *Стародубцева, М. Н.* Пероксинитрит-индуцированные структурные перестройки в эритроцитарных мембранах / М. Н. Стародубцева, Т. Г. Кузнецова, Т. А. Кузнецова // *Вестн. НАН Беларуси, серия биологических наук*. — 2006. — № 3. — С. 96–99.
37. *Стародубцева, М. Н.* Механические свойства эритроцитарных мембран при действии пероксинитрита / М. Н. Стародубцева, Т. Г. Кузнецова, С. Н. Черенкевич // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2007. — Т. 143, № 2. — С. 222–230.
38. Структурно-механические свойства мембран эритроцитов больных сахарным диабетом второго типа. / М. Н. Стародубцева [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2008.
39. *Rosenbluth, M. J.* Force Microscopy of Nonadherent Cells: A Comparison of Leukemia Cell Deformability / M. J. Rosenbluth, W. A. Lam, D. A. Fletcher // *Biophysical Journal*. — 2006. — Vol. 90. — P. 2994–3003.
40. *Lekka, M.* Elasticity of normal and cancerous human bladder cells studied by scanning force microscopy / M. Lekka [et al.] // *European Biophysics Journal*. — 1999. — Vol. 28(4). — P. 312–316.
41. Lekka, M. The effect of chitosan on stiffness and glycolytic activity of human bladder cells / M. Lekka. [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta* 22. — 2001. — Vol. 1540(2). — P. 127–136.
42. *Walch, V.* Effect of streptolysin O on the microelasticity of human platelets analyzed by atomic force microscopy/ V. Walch, U. Ziegler, P. Grocurth. // *Ultramicroscopy*. — 2000. — Vol. 82(1–4). — P. 259–267.
43. Influence of Hydrocortisone on the Mechanical Properties of the Cerebral Endothelium in Vitro / S. Schrot [et al.] // *Biophysical Journal*. — 2005. — Vol. 89. — P. 3904–3910.

Поступила 26.11.2007

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.12-008.46-089

### ТЕЧЕНИЕ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У БОЛЬНОГО, ПЕРЕНЕСШЕГО ОПЕРАЦИЮ ГЕОМЕТРИЧЕСКОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА

Н. В. Тишкова, В. А. Шилова

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

Представлено клиническое наблюдение за течением дилатационной кардиомиопатии у больного, перенесшего комбинированное хирургическое лечение, включавшее имплантацию экстракардиального сетчатого каркаса.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, экстракардиальный сетчатый каркас, хроническая сердечная недостаточность.

### THE DEVELOPMENT OF DILATED CARDIOMYOPATHY IN A PATIENT AFTER SURGICAL GEOMETRICAL RECONSTRUCTION OF LEFT VENTRICULAR

N. V. Tishkova, V. A. Shilova

Republican Research and Practical Centre for Radiation  
Medicine and Human Ecology, Gomel

The clinical occurrence of integrated surgical treatment of dilated cardiomyopathy is presented.

Key words: dilated cardiomyopathy, extracardiac mesh, chronic heart failure.

#### Введение

Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — тяжелое заболевание сердца, характеризующееся дилатацией полостей сердца, снижением его насосной и диастолической

функций, быстрым развитием сердечной недостаточности и плохим прогнозом.

Этиология ДКМП остается невыясненной. Большая роль в современных исследованиях отводится выявлению генетических наруше-

ний у больных ДКМП, особенно в случаях выявления заболевания у членов одной семьи [1]. Семейные формы заболевания выявляются в 20–34% случаев, а при целенаправленном электрокардиографическом и эхокардиографическом обследовании практически здоровых родственников в 9–21% случаев у них обнаруживаются признаки начальной (доклинической) стадии ДКМП [2, 3].

У мужчин ДКМП развивается до 5 раз чаще, чем у женщин [4].

Основным клиническим проявлением ДКМП является хроническая (застойная) сердечная недостаточность (ХСН), которая определяет тяжесть заболевания и высокую летальность. Даже в случаях бессимптомного течения часто отмечаются тахикардия, нарушения ритма и проводимости. При выраженной декомпенсации сердечной деятельности, а также при наличии у больных постоянной формы мерцательной аритмии высок риск тромбоэмболий.

Основные эхокардиографические признаки ДКМП:

1. Выраженная дилатация полостей сердца, особенно левого желудочка и левого предсердия, при незначительном увеличении толщины их стенок или их истончении.

2. Значительное увеличение конечного диастолического объема левого желудочка.

3. Выраженная гипокинезия задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, значительное (ниже 30–40%) уменьшение фракции выброса.

4. Вторичная недостаточность клапанов, чаще митрального, а также трикуспидального, аортального и клапана легочной артерии, связанная со значительным расширением объема всех полостей и расширением фиброзных колец [2].

Средняя продолжительность жизни больных ДКМП со дня установления диагноза составляет по данным разных авторов от 1 года до 10 лет, при этом из-за быстрого прогрессирования сердечной недостаточности рано наступает инвалидизация [2]. Медикаментозная терапия, как правило, малоэффективна и не предотвращает прогрессирования заболевания. В связи с этим постоянно ведется поиск альтернативного хирургического лечения ДКМП. Сотрудниками Российского научного центра хирургии Российской академии медицинских наук (РНЦХ РАМН) разработан метод хирургического лечения ДКМП, основанный на утверждении, что имплантация сетчатого каркаса, покрывающего поверхность желудочков сердца, предотвращает прогрессирование дилатации его полостей, а в ряде случаев может способствовать обратному развитию патологического ремоделирования. Это позволяет улучшить функциональное состояние и увеличить

продолжительность жизни больных с ДКМП с клиническими признаками ХСН IIА–IIБ стадии. При этом отмечается, что позитивный результат возможен только при сочетании хирургической операции и адекватно подобранной медикаментозной терапии [5].

В течение длительного времени (с 1988 года) нами наблюдался Виктор Б., 1956 года рождения, больной диопатической ДКМП. Заболел внезапно: ночью появился приступ удушья и пароксизмальное нарушение ритма. Госпитализирован по экстренным показаниям. Учитывая анамнез (отсутствие указаний на ранее перенесенный миокардит), клинику, результаты ЭКГ (снижение вольтажа в грудных отведениях, увеличение нагрузки на левые отделы сердца, преходящая атриовентрикулярная блокада I степени, желудочковая экстрасистолия), рентгенографии органов грудной клетки (расширение сердца в поперечнике, венозный застой), был выставлен диагноз: ДКМП. На фоне назначения мочегонных, нитратов, сердечных гликозидов состояние улучшилось. Амбулаторно назначались нитраты, сиднофарм, мочегонные, с появлением на фармакологическом рынке Беларуси ингибиторов АПФ и  $\beta$ -блокаторов был назначен каптоприл, небольшие дозы метопролола, кордарон. Несмотря на адекватную медикаментозную терапию, в последующие годы отмечалось постепенное нарастание признаков сердечной недостаточности: учащение приступов сердечной астмы, прогрессирующее ограничение физической активности. К 2005 году степень сердечной недостаточности у Виктора Б. определялась как IIБ.

В апреле 2005 года Виктор Б. был госпитализирован в РНЦХ РАМН, был проведен интенсивный курс медикаментозной терапии, достигнута субкомпенсация сердечной недостаточности. Учитывая бесперспективность терапевтического лечения, было решено выполнить операцию геометрической реконструкции левого желудочка сердца, включающую в себя имплантацию экстракардиального сетчатого каркаса, протезирование митрального клапана и установку трехкамерного электрокардиостимулятора (в целях ресинхронизирующей терапии, т. е. для восстановления синхронности сокращений желудочков, нарушенной в результате прогрессирования болезни).

12.05.2005 г. выполнена операция протезирования митрального клапана механическим протезом «МИКС-31», имплантация экстракардиального каркаса и имплантация трехкамерного электрокардиостимулятора «Insync-III» с предварительной установкой внутриаортального баллона для контрпульсации. Выписан в удовлетворительном состоянии с проявлениями умеренной сердечной недостаточности. Назначен прием конкора по схеме, дилатренда, альдактона, триа-

зида, варфарина, кордарона, предуктала, зокора. В течение 4 месяцев после операции Виктор Б. чувствовал себя удовлетворительно. Ухудшение состояния появилось в сентябре 2005 года, появились приступы сердечной астмы, периферические отеки. Несмотря на постоянный прием медикаментов, в последующие месяцы декомпенсация стала быстро нарастать. В апреле 2006 года Виктор Б. внезапно умер во время сна.

Динамика изменений, выявленных во время эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), представлена в таблице 1. Отмечается прогрессивное снижение фракции выброса, истончение стенок левого желудочка, выраженная дилатация полостей сердца и связанное с этим увеличение степени относительной недостаточности клапанов, особенно митрального. При исследовании

через 3 месяца после операции — положительная динамика: улучшение сократительной способности миокарда левого желудочка, отсутствие регургитации на митральном клапане. При последнем исследовании — резкая дилатация левых отделов, низкая ФВ, умеренная легочная гипертензия. При всех исследованиях зафиксирован диффузный гипокинез стенок ЛЖ.

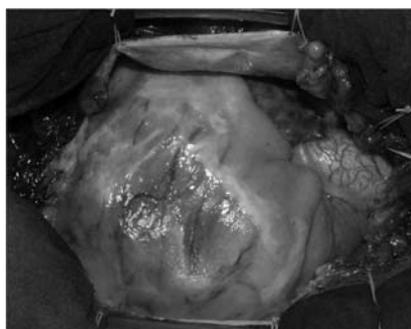
На рисунке 1 представлены интраоперационные снимки сердца Виктора Б.

Учитывая достаточно большую вероятность наследования ДКМП, проведено обследование всех членов семьи Б. Выяснилось, что у брата — близнеца Виктора также есть признаки ДКМП, однако клиническая картина очень скудная. У остальных членов семьи данных о ДКМП не выявлено.

Таблица 1 — Динамика эхокардиографических изменений

Показатели ЭхоКГ	Время проведения				
	1998 г.	2001 г.	05. 2005 г.	09. 2005 г.	03. 2006 г.
ЛП, мм	54	57	57	57	60
КДР ЛЖ, мм	82	82–84	83	82	90
ФВ, %	37	37	31	36	21
ФИ, %	16	16	14	18	10
тМЖП, мм	9	8	7	9	8
тЗСЛЖ, мм	9	8	7	9	8
ПЖ, мм	30	33	35	35	34
R МК, ст	2	3	3	нет	нет
R ТК, ст	1	2	2	2–3	3–4
R ЛА, ст	1	1	1	нет	1–2
R AoК, ст	нет	1	1–2	1	2
P ЛА	—	30	34	40	48

**Примечание:** ЛП — диаметр левого предсердия, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ФИ — фракция изгнания левого желудочка, тМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, тЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ПЖ — диаметр правого желудочка, R МК — митральная регургитация, R ТК — трикуспидальная регургитация, R ЛА — регургитация на клапане легочной артерии, R AoК — аортальная регургитация, P ЛА — систолическое давление в легочной артерии



а



б

Рисунок 1 — Интраоперационные снимки сердца Виктора Б.: а) огромных размеров сердце до операции, б) имплантация сетчатого каркаса

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Моисеев, В.С. Болезни сердца: руководство для врачей / В. С. Моисеев, А. В. Сумароков. — М., 2001. — С. 463
2. Мутафьян, О. А. Кардиомиопатии у детей и подростков / О. А. Мутафьян. — СПб., 2003. — С. 97, 113, 130–131.
3. Keeling, P. G. Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom / P. G. Keeling, Y. Gang, G. Smith. — Brit. Heart J. — 1995. — Vol 73. — P. 417–421.

4. Шумаков, В. И. Дилатационная кардиомиопатия / В. И. Шумаков, М. Ш. Хубутя, И. М. Ильинский. — М., 2003. — С. 23.

5. Имплантация экстракардиального сетчатого каркаса в лечении дилатационной кардиомиопатии. Рандомизированное клиническое исследование ТОЛК (терапевтическое и оперативное лечение кардиомиопатии) / Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. — 2005. — № 7. — С. 4.

Поступила 14.12.2007

**ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ**

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 18 пунктов (1,5 машинописных интервала) в 2-х экземплярах. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2,0 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы **8-10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.

4. Вначале пишутся удк, название статьи, инициалы и фамилия авторов, учреждение, которое представило статью.

5. Перед текстом статьи печатается реферат и ключевые слова на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

6. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: введение (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, завершаемое четко сформулированными выводами, список использованной литературы. Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

7. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

8. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

9. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

10. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

11. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) рисунками высокого качества. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм — в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно — TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

12. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель работ (**не более 15**), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции (**не более 30**), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются. Ссылки на авторефераты диссертаций не допускаются.**

13. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и **контактный телефон**).

14. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

15. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

16. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

17. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

18. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.

19. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

20. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

21. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

22. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».