

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

# ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ



**PROBLEMS OF HEALTH AND ECOLOGY**

**№ 4 (18)  
2008**

**Редакционная коллегия**

Главный редактор — А. Н. Лызиков (Гомель)

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

**Редакционный совет:**

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

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

**Редакторы:** *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, Факс: 74-98-31, E-mail: plotkoN24@rambler.ru

© 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 20.01.2009. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная.

Гарнитура Times. Усл. печ. л. 18,1. Тираж 200 экз. Заказ 3.

Издатель и полиграфическое исполнение

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

**СОДЕРЖАНИЕ**  
**СТАТЬИ И ОБЗОРЫ**  
**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

<b>А. М. Пристром</b> Все ли В-адреноблокаторы одинаковы в лечении артериальной гипертензии у беременных? .....	7
<b>А. А. Литвин, А. Л. Калинин, Н. М. Тризна</b> Использование данных доказательной медицины в клинической практике (сообщение 3 — диагностические исследования).....	12
<b>В. И. Козловский, А. В. Акулёнок</b> Некоторые показатели микроциркуляции и повреждения эндотелия в оценке риска развития инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов у больных артериальной гипертензией.....	19
<b>А. В. Коротаев, А. А. Литвин, А. А. Манак, В. Я. Латышева</b> Использование искусственных нейронных сетей в диагностике кардиалгического синдрома.....	23
<b>С. П. Саливончик, А. Л. Лопатина, Д. П. Саливончик</b> Исследование параметров качества жизни у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда при включении гипербарической оксигенации до и после аортокоронарного шунтирования (предварительные результаты).....	28
<b>Е. Ф. Лешкевич, Е. В. Ковш, Г. А. Сергеев, А. В. Максимчик, Д. Н. Бонцевич, И. Э. Адзерихо</b> Оценка интервенционного лечения нестабильной стенокардии у больных сахарным диабетом 2 типа .....	34
<b>С. В. Шилько, В. Ф. Хиженок, С. П. Саливончик, В. В. Аничкин</b> Проблемы стабильности грудины у пациентов, перенесших операции на сердце.....	40
<b>Н. А. Скуратова</b> Оценка результатов активной клиноортостатической пробы и уровня тревожности при проведении суточного мониторинга артериального давления у детей с артериальной гипертензией .....	43
<b>О. Н. Василькова</b> Уровень С-реактивного белка у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от андрогенной обеспеченности .....	47
<b>А. М. Решецкая, Е. О. Моисеенко, М. Е. Нешистая, Т. Л. Горохова, Н. С. Лапушкин, А. В. Звенигородская, О. С. Шашкова, Н. Н. Сиянко</b> Клинические и ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией.....	51
<b>Э. А. Надыров</b> Прогностическое значение клинико-морфологических и иммуногистохимических показателей при раке молочной железы .....	56
<b>А. К. Аль-Яхири</b> Закономерности развития рецидива местнораспространенного рака желудка.....	59
<b>С. А. Ходулева, И. П. Ромашевская</b> Возможности прогнозирования варианта течения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей .....	65
<b>М. Ф. Курек, В. В. Аничкин</b> Сравнительная оценка и прогнозирование сократимости кожи эпи- и гипогастральной областей передней брюшной стенки .....	69
<b>Ханфар Аднан, В. П. Ситников</b> Особенности показателей тимпанометрии при экссудативном среднем отите у детей.....	74
<b>И. А. Новикова, А. В. Гомоляко, М. В. Устинова, А. П. Саливончик</b> Клинико-иммунологические особенности хронических рецидивирующих гнойных инфекций кожи .....	78
<b>Ю. И. Рожко, Т. В. Бобр</b> Состояние перипапиллярной зоны сетчатки и зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме .....	82

<i>А. В. Воропаева</i> Определение резистентности <i>Helicobacter Pylori</i> к кларитромицину методом ДНК-маркирования .....	86
<i>В. Н. Бондаренко, Е. В. Демидова</i> Анализ стационарной летальности у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом .....	91
<i>С. Ю. Гороховский, В. В. Аничкин</i> Причины стенокардии у больных с ангиографически нормальными или малоизмененными коронарными артериями .....	95
<i>В. И. Сенько, Е. С. Околокулак</i> Значимость анатомической конституции человека в прогнозировании развития заболеваний .....	99

#### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

<i>Н. Г. Власова, А. В. Рожко, Э. А. Надыров</i> Статистическая оценка суммарной дозы облучения жителей населенных пунктов загрязненных территорий .....	103
<i>О. С. Зиматкина, О. В. Макарич</i> Психологическое состояние подростков с синдромом вегетативной дисфункции и ЛОР-патологией, проживающих в радиационно-загрязненных регионах .....	107
<i>А. В. Рожко, Н. Г. Власова, Л. А. Чунихин, Д. Н. Дроздов, Ю. В. Висенберг, С. В. Лещёва</i> Эмпирико-прогностическая оценка дозы внутреннего облучения сельских жителей для цели зонирования .....	112

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

<i>Е. Ф. Конопля, О. Л. Федосенко</i> Отдаленные эффекты внешнего острого облучения репродуктивной системы половозрелых крыс-самцов .....	117
<i>Э. С. Питкевич, А. Н. Лызинов, С. В. Цаприлова</i> Расторопша пятнистая — <i>Silybum marianum</i> .....	119

#### ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

<i>А. Л. Лопатина</i> Гомельский областной клинический кардиологический диспансер — 25 лет на службе здоровья .....	126
<i>Ю. Е. Разводовский</i> Психо-социальный дистресс как фактор риска смертности от ИБС .....	132
<i>В. И. Ключенович, С. В. Климович, Т. С. Трешкова, В. Н. Бортновский</i> Оценка безопасности для здоровья населения водных объектов, используемых в рекреационных условиях: новые подходы .....	138
<i>Т. Н. Глинская, Н. И. Гулицкая</i> Особенности онкологических заболеваний и смертности в восточном и южном приграничье РБ .....	142

#### НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

<i>А. С. Князюк, Б. О. Кабешев, М. Л. Каплан, Е. С. Лещенко, Д. Н. Бонцевич, В. В. Аничкин, Н. П. Глазырин, П. Н. Гракович</i> Физические свойства шовного материала на основе полиэфира .....	146
---	-----

#### МЕЖДУНАРОДНЫЕ СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, КОНГРЕССЫ, СИМПОЗИУМЫ

<i>С. В. Федорович, Н. Л. Арсентьева</i> 9-й Международный научно-практический конгресс по нутрициологии .....	151
---	-----

## C O N T E N T

ARTICLES AND REVIEWS  
CLINICAL MEDICINE

<b>A. M. Prystrom</b> Are the all $\beta$ -blockers similar in treatment arterial hypertension in pregnancy?.....	7
<b>A. A. Litvin, A. L. Kalinin, N. M. Trizna</b> Use of data of evidence based medicine in clinical practice (report 3 — diagnostic tests).....	12
<b>V. I. Kozlovsky, A. V. Akulionak</b> Some findings of microcirculation and endothelial damage in estimation of risk for strokes, myocardial infarctions, lethal outcomes in hypertensive patients .....	19
<b>A. V. Korotaev, A. A. Litvin, N. A. Manak, V. Ja. Latysheva</b> Use of artificial neuron neural networks in diagnostics of the cardialgia syndrome.....	23
<b>S. P. Salivonchik, A. L. Lopatina, D. P. Salivonchik</b> Investigation of quality of life among the patients after myocardial infarction in relation with hypobaric oxygenation before and after aortocoronary bypass (preliminary results) .....	28
<b>Ch. F. Leshkevich, E. V. Kovsh, G.A. Sergeev, A. B. Maximchik, D. N. Bonceovich, I. E. Adzerikho</b> Assessment of intervention treatment of unstable angina of patients of diabetes mellitus type 2 .....	34
<b>S. V. Shilko, V. F. Hizenok, S. P. Salivonchik, V. V. Anichkin</b> The problems of sternum stability in the patients after heart surgery .....	40
<b>N. A. Skuratova</b> Estimation of results of active orthostatic test and level of uneasiness at carrying out of the daily monitoring of arterial pressure at children with the arterial hypertension.....	43
<b>O. Vasilkova</b> Level of the C-reactive protein at men with a diabetes type 2 depending on the androgen's concentration .....	47
<b>A. M. Reshetskaya, E. O. Moiseenko, M. E. Neshitaya, T. L. Gorokhova, N. S. Lapushkin, A. V. Zvenigorodskaya, O. S. Shashkova, N. N. Siyanko</b> Clinical signs of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension .....	51
<b>E. A. Nadyrov</b> Prognostic significance of clinical, morphological, and immunohistochemical parameters for patients with breast cancer .....	56
<b>A. K. Al-Yahairi</b> The development of relapse regularity of stomach cancer spread locally .....	59
<b>S. A. Hoduleva, I. P. Romashevskaya</b> Possibilities of forecasting of child idiopathic thrombocytopenic purpura variant.....	65
<b>M. F. Kurek, V. V. Anichkin</b> The comparative assessment and forecasting of skin contractility of epi- and hypogastric regions of front abdominal wall .....	69
<b>Hanfar Adnan, V. P. Sitnikov</b> The peculiar indices of tympanometry during children's exudative middle otitis .....	74
<b>I. A. Novikova, A. V. Gomoliako, M. V. Ustinova, A. P. Salivonchik</b> Clinic-immunological features of chronic recurrent purulent infections of the skin.....	78
<b>J. I. Rozhko, T. V. Bobr</b> Status of optic nerve head configuration and measurement retinal nerve fiber layer thickness in primary open angle glaucoma .....	82
<b>A. V. Voropaeva</b> Detection of resistance of helicobacter pylori to clarithromycin by DNA-markers.....	86

<i>V. N. Bondarenko, E. W. Demidova</i> The analysis of hospital mortality among patients with HIV-associated tuberculosis.....	91
<i>S. Y. Gorokhovskiy, V. V. Anichkin</i> Causes of angina with normal or nonobstructive coronary arteries .....	95
<i>V. I. Senko, E. S. Okolokulak</i> Importance of the human anatomic constitution in forecasting of development of diseases .....	99

#### MEDICAL-BIOLOGICAL ASPECTS OF CHERNOBYL CATASTROPHY

<i>N. G. Vlasova, A. V. Rozhko, E. A. Nadyrov</i> Statistical assessment of the total dose in rural population .....	103
<i>O. S. Zimatkina, A. V. Makarchik</i> Psychological state of teenagers with syndrome of vegetative dysfunction and respiratory system pathology living in radioactive-polluted regions.....	107
<i>A. V. Rozhko, N. G. Vlasova, L. A. Chunikhin, D. N. Drozdov, Yu. Visenberg, S. V. Lesheva</i> Empirical prognostic estimation of internal dose in rural inhabitants for territories zoning.....	112

#### EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

<i>Y. F. Kanaplia, V. L. Fiadosenko</i> Distant effect of the external acute irradiation on reproductiv system sexually mature male rats.....	117
<i>E. S. Pitkevich, A. N. Lyzikov, S. B. Caprilova</i> Spotty thistle — silybum mariannum (L).....	119

#### PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

<i>A. L. Lopatina</i> Gomel regional clinical cardial dispensary — 25 years serving human health.....	126
<i>Y. E. Razvodovsky</i> Psychosocial distress as a risk factor of mortality due to ischaemic heart disease.....	132
<i>V. I. Kljuchonovich, S. V. Klimovich, T. S. Treshkova, V. N. Bortnovsky</i> Estimation of safety of the water objects used in recreational purposes for the health of population: new approaches .....	138
<i>T. N. Glynskaya, N. I. Gulitskaya</i> Peculiarities of neoplasm morbidity rate and mortality rate in east and south pre-frontier regions of the Republic of Belarus.....	142

#### NEW TECHNOLOGIES

<i>A. S. Kniaziuk, B. O. Kabeshev, M. L. Kaplan, E. S. Leschenko, D. N. Bontsevich, V. V. Anichkin, N. P. Glasyrin, P. N. Grakovich</i> Physical properties of polyester suture material.....	146
--	-----

#### INTERNATIONAL CONGRESSES, CONFERENCES, CONVENTIONS, SYMPOSIUMS

<i>S. V. Fedorovich, N. L. Arsentjeva</i> 9 international scientific — practical congress of nutriciology.....	151
---	-----

---

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

---

УДК 616.12-008.331.1:618.2]:615.3

**ВСЕ ЛИ В-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ОДИНАКОВЫ  
В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ?****А. М. Пристром****Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск**

В статье обсуждается безопасность применения  $\beta$ -адреноблокаторов для лечения артериальной гипертензии в период беременности. Рассматривается возможность использования различных препаратов данного антигипертензивного класса у беременных с позиций как их эффективности в коррекции артериальной гипертензии, так и безопасности для плода и новорожденного. Показано повышение частоты развития гестационных и перинатальных осложнений у беременных с хронической артериальной гипертензией 1-й и 2-й степени, получающих атенолол, особенно при назначении препарата в суточной дозе более 50 мг.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность,  $\beta$ -адреноблокаторы, атенолол.

**ARE THE ALL B-BLOCKERS SIMILAR IN TREATMENT  
ARTERIAL HYPERTENSION IN PREGNANCY?****A. M. Prystrom****Belarussian Medical Academy of Post-graduation Education, Minsk**

In article is discussed safety of  $\beta$ -blockers use in arterial hypertension during the pregnancy. There is a consider possibility of use different  $\beta$ -blockers in pregnant as efficacy antihypertensive medications and safety drugs for fetus and newborn. Author is demonstrated increase rate of gestational and perinatal complication in pregnant with chronic arterial hypertension of 1-st and 2-nd degree's during to take the atenolol, especially in daily dose more then 50 mg.

Key words: arterial hypertension, pregnancy,  $\beta$ -blockers, atenolol.

В настоящее время в лечении артериальной гипертензии (АГ) у беременных достаточно широко применение нашли  $\beta$ -адреноблокаторы. Механизм их антигипертензивного действия обусловлен уменьшением сердечного выброса и частоты сердечных сокращений, в то время как общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) либо не меняется, либо возрастает [19]. С другой стороны,  $\beta$ -адреноблокаторы, тормозя секрецию ренина (РН) и уменьшая высвобождение норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон в результате блокады пресинаптических  $\beta_2$ -адренорецепторов, влияют на нейрогуморальные механизмы повышения артериального давления (АД) [8]. Последнее особенно важно, поскольку в литературе появились сообщения о том, что повышение активности симпатoadrenalовой системы является фактором риска развития преэклампсии (ПЭ) [28]. Важным эффектом  $\beta$ -адреноблокаторов является отсутствие влияния на объем циркулирующей крови (ОЦК), что позволяет использовать некоторые из них при ПЭ, которая ассоциируется с уменьшением ОЦК [30].

$\beta$ -адреноблокаторам принадлежит приоритет в выборе антигипертензивного препарата у

беременных с гиперкинетическим типом центральной гемодинамики [1].

Среди  $\beta$ -адреноблокаторов у беременных могут применяться лабеталол, метопролол, пропранолол, пиндолол, окспренолол и некоторые другие.

Лабеталол в США и Великобритании является самым популярным  $\beta$ -адреноблокатором, применяемым у беременных [26]. Препарат снижает ОПСС, агрегацию эритроцитов и тромбоцитов, уменьшает протеинурию, поддерживает в норме почечный и маточный кровотоки [3]. В литературе имеются отдельные сообщения о том, что терапия лабеталолом ассоциировалась с рождением детей с низкой массой тела, что, однако, не было подтверждено в крупном исследовании, в котором терапию лабеталолом начинали на 6–13 неделе беременности [26]. Поэтому на сегодняшний день считается, что лабеталол не оказывает влияния на внутриутробный рост плода в отличие от некоторых других  $\beta$ -адреноблокаторов. В исследовании G. Bott-Kanner с соавторами [15] при применении у беременных с мягкой и умеренной АГ пиндолола в суточной дозе 10–30 мг отмечалось эффективное снижение АД, увеличение маточно-плацентарного кровотока и даже (в среднем по сравнению с данными контрольной группы) массы тела новорожденных. Окспренолол в суточ-

ной дозе 40–160 мг не оказывал отрицательного действия на плод [23]. Данные мета-анализов [19] также показали безопасность препарата для матери и плода. А. Н. Стрижаков с соавторами [2] сообщили об успешном использовании у беременных с АГ бетаксолола. Тем не менее применение  $\beta$ -адреноблокаторов в Республике Беларусь ограничивается метопрололом и атенололом, поскольку другие (лабеталол, пиндолол, окспренолол) в настоящее время не имеют регистрации и поэтому не могут быть использованы.

**Целью** нашего исследования был анализ развития гестационных и перинатальных осложнений у беременных с хронической АГ (ХАГ), находящихся на монотерапии  $\beta$ -адреноблокаторами (метопрололом либо атенололом).

#### **Материал и метод исследования**

Нами было проведено клинико-инструментальное и лабораторное обследование 62 беременных женщин с ХАГ, в том числе 34 — с ХАГ 1-й степени и 28 — с ХАГ 2-й степени. Диагноз ХАГ по МКБ-10 соответствовал рубрике О10 (подрубрика О10.0 — существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период) [7]. Все пациентки в течение II–III триместров беременности с антигипертензивной целью получали  $\beta$ -адреноблокатор (метопролол либо атенолол). У беременных с ХАГ 1-й степени среднесуточная доза атенолола составила  $38,9 \pm 15,5$  мг, метопролола —  $31,3 \pm 11,6$  мг ( $p > 0,05$ ). При 2-й степени ХАГ атенолол назначался в среднесуточной дозе  $48,2 \pm 20,3$  мг, а метопролол —  $35,7 \pm 8,6$  мг ( $p > 0,05$ ). Кроме того, анализировалось состояние матери и плода в зависимости от суточной дозы атенолола (более 50 мг и менее 50 мг).

Всем пациенткам выполнялась эхокардиография на ультразвуковом аппарате ESAOTE BIOMEDICA AU3 Partner (Италия) по стандартным методикам [10, 12]. Для характеристики состояния кровотока плода и определения признаков фетоплацентарной недостаточности (ФПН) применялась доплерография маточных (правой и левой) и спиральных артерий беременной, а также аорты, средней мозговой артерии и артерии пуповины плода [6, 24]. Для оценки состояния ренин-ангиотензиновой системы (РАС) радиоиммунным методом определялось содержание ангиотензина I (АТ I) и плазменная активность РН на мультискрипальном гамма-счетчике Berthold LB 2111 (Германия).

Для оценки гестационных и перинатальных осложнений использовались такие показатели, как частота развития преждевременных родов, ишемии головного мозга новорожденных, рождения недоношенных и маловесных к сроку гестации детей, частота выявления фетоплацентарной недостаточности, снижение массы тела и роста новорожденных, частота развития

у матери гестационного сахарного диабета (ГСД) и микроальбуминурии.

Статистический анализ был выполнен при помощи компьютерного пакета программы «Statistica» 6.0. Достоверность различий между количественными переменными оценивалась двухвыборочным тестом Стьюдента (при нормальном распределении величин) либо тестом Манна-Уитни (при непараметрическом распределении). При обработке качественных признаков рассчитывались критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность либо двухсторонний вариант точного критерия Фишера.

#### **Результаты и обсуждение**

По эффективности и безопасности  $\beta$ -адреноблокаторов при АГ у беременных женщин было проведено два больших мета-анализа [13, 27]. Первый включил 40 исследований (3797 женщин), в которых сравнивались различные антигипертензивные препараты (в том числе и  $\beta$ -адреноблокаторы) друг с другом или с плацебо. Результатом этих исследований явилось отчетливое снижение риска развития тяжелой АГ при лечении мягких и умеренных форм АГ. Однако антигипертензивная терапия при этом не отразилась на развитии осложнений АГ у матери и перинатальной смертности [27].

Результаты сравнительных исследований  $\beta$ -адреноблокаторов с другими антигипертензивными препаратами противоречивы. Так, по итогам мета-анализа 11 клинических исследований [11], включавших 787 женщин, в которых проводилось сравнение  $\beta$ -адреноблокаторов с метилдопа, терапия  $\beta$ -адреноблокаторами снижала частоту госпитализаций женщин. В редких случаях применение  $\beta$ -адреноблокаторов приводило к брадикардии у плода. В целом же было показано, что  $\beta$ -адреноблокаторы по сравнению с метилдопа одинаковы как по эффективности, так и по безопасности с точки зрения исходов для матери (развития тяжелой АГ и ее осложнений) и плода (перинатальной смертности) [11, 21, 27]. Информации по долгосрочному безопасному применению  $\beta$ -адреноблокаторов очень мало. И хотя в целом  $\beta$ -адреноблокаторы при беременности считаются эффективными и безопасными, сведений об их преимуществах перед метилдопой на данный момент не получено.

Вопрос безопасного для плода применения  $\beta$ -адреноблокаторов беременными женщинами по-прежнему остается не достаточно изученным. Известно, что препараты проникают через плаценту. В ряде клинических исследований при назначении  $\beta$ -адреноблокаторов указывается на формирование задержки внутриутробного развития плода (ЗВРП). Существует мнение, что  $\beta$ -адреноблокаторы, в особенности атенолол, назначенные в ранние сроки беременности (в первом и в начале второго триме-



стра) в связи с повышением ОПСС, могут вызывать снижение массы новорожденного и плаценты, а также ЗВРП [8, 26]. В исследованиях с применением атенолола [16, 18, 20, 29] было обнаружено снижение массы новорожденного и плаценты, что было связано с выявленным повышением сопротивления в сосудах плода (пупочной артерии и аорте). В клиническом исследовании S. Bayliss с соавторами [14] было показано, что если лечение атенололом начиналось в I триместре беременности, то наблюдалось замедление роста плода и уменьшение массы тела новорожденных на 139–512 г, при начале терапии препаратами со II триместра этого нежелательного действия не обнаруживалось. В качестве препарата сравнения применяли нифедипин, прием которого с I триместра беременности не приводил к уменьшению массы тела новорожденных. По данным J. G. Ray с соавторами [33], атенолол по сравнению с нифедипином и метилдопа увеличивал число неблагоприятных исходов у новорожденных, причем этот нежелательный эффект не был зарегистрирован в исследованиях с применением пиндолола, окспренолола и лабетолола. В то же время по данным Российского многоцентрового эпидемиологического исследования «Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России» (ДИАЛОГ) [9], атенолол является самым назначаемым  $\beta$ -адреноблокатором у беременных с артериальной гипертензией. Хотя необходимо отметить, что только длительное применение атенолола сопровождается указанными побочными эффектами, тогда как его использование в течение короткого периода времени на поздних сроках относительно безопасно.

В то же время в работе L. A. Magee с соавторами [26] было высказано предположение, что применение всех традиционных  $\beta$ -адреноблокаторов (пропранолол, атенолол, метопролол и др.) во время беременности повышает риск рождения ребенка с недостаточной для данного гестационного срока массой тела. В 2000 г. был проведен мета-анализ [22] ряда клинических исследований по  $\beta$ -адреноблокаторам и сделаны выводы, что ЗВРП обуславливалась не столько эффектом  $\beta$ -адреноблокаторов, сколько снижением АД в результате антигипертензивной терапии любым препаратом. Все антигипертензивные препараты одинаково снижали риск развития тяжелой АГ в 2 раза в сравнении с плацебо. При сравнении различных антигипертензивных средств между собой каких-либо преимуществ по влиянию на конечные точки (развитие тяжелой АГ, материнская и перинатальная смертность) не было выявлено.

Назначение  $\beta$ -адреноблокаторов в I триместре беременности считается неоправданным

из-за опасения развития ЗВРП. В то же время их применение, начиная со II триместра, считается безопасным и может использоваться вплоть до родоразрешения ( $\beta$ -адреноблокаторы отменяются за 48–72 часа в связи с опасностью развития у плода и новорожденного таких побочных эффектов, как брадикардия, гипотензия, гипогликемия и угнетение дыхания [4]).

С целью оценки влияния антигипертензивного лечения  $\beta$ -адреноблокаторами на состояние матери и плода при ХАГ мы провели анализ подгрупп пациенток с ХАГ I и 2 степени тяжести.

При I степени ХАГ проведенный сравнительный анализ применения атенолола и метопролола в вышеуказанных дозах не выявил статистически значимых различий в частоте развития гестационных и перинатальных осложнений, а также в эффективности антигипертензивного контроля (таблица 1). Уровень РН в III триместре беременности в подгруппе женщин, принимающих атенолол (9,79 (5,19; 13,07) ммоль/л), был статистически значимо выше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с пациентками, находящимися на терапии метопрололом (3,61 (2,36; 4,18) ммоль/л). Кроме того, случаи развития ГСД регистрировались только среди беременных, принимающих атенолол.

Среди пациенток с ХАГ 2-й степени, принимающих атенолол, достоверно выше была частота развития ФПН ( $p < 0,05$ ). Кроме того, преждевременные роды, рождение недоношенных и маловесных к сроку гестации детей регистрировались только среди беременных, принимавших атенолол (таблица 2). Между подгруппами пациенток, находящихся на терапии атенололом и метопрололом, определялись достоверные различия ( $p < 0,01$ ) в уровнях АТІ (1,54 (0,59; 3,76) и 0,3 (0,26; 0,39) ммоль/л соответственно) и РН (9,27 (6,59; 12,51) и 2,5 (2,09; 2,62) ммоль/л соответственно).

Поскольку ранее по литературным данным были получены сведения о негативном влиянии атенолола на развитие плода, среди пациенток с ХАГ мы провели сравнение подгрупп с применением данного препарата в суточной дозе менее 50 мг (1 подгруппа) и 50 мг и более (2 подгруппа). Назначение более высоких доз атенолола сопровождалось достоверным ( $p < 0,05$ ) увеличением частоты развития ФПН, выше также были частота развития ишемии головного мозга новорожденных, частота рождения недоношенных и маловесных к сроку гестации детей, частота преждевременных родов. Кроме того, во 2 подгруппе регистрировалась достоверно ( $p < 0,05$ ) более низкая масса тела новорожденных, а микроальбуминурия встречалась в 19,23% случаев, что статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышало аналогичный показатель 1 подгруппы (таблица 3).

Таблица 1 — Сравнительная характеристика беременных с ХАГ 1-й степени, находящихся на монотерапии атенололом либо метопрололом

Показатели	Атенолол	Метопролол
САД, мм рт. ст.	144,6 ± 4,98	148,33 ± 3,54
ДАД, мм рт. ст.	89,4 ± 3,0	88,89 ± 3,33
Частота ГСД, %	16,0	0
Частота МАУ, %	8,0	11,11
Перинатальная смертность, ‰	0	0
% медицинских аборт	0	0
% самопроизвольных аборт	4,0	0
Срок родоразрешения, недель	38,33 ± 1,97	39,0 ± 1,32
Частота преждевременных родов, %	16,67	11,11
Частота ФПН плода, %	55,56	40,0
Частота ишемии головного мозга новорожденных, %	50,0	45,45
Частота рождения недоношенных детей, %	12,5	11,11
Частота рождения маловесных к сроку гестации детей, %	8,33	11,11
Масса тела новорожденного, г	3132,5 ± 519,89	3484,44 ± 656,95
Рост новорожденного, см	50,42 ± 2,81	51,56 ± 2,96
Частота эффективно контролирующихся АД, %	91,3	66,67

Таблица 2 — Сравнительная характеристика беременных с ХАГ 2-й степени, находящихся на монотерапии атенололом либо метопрололом

Показатели	Атенолол	Метопролол
САД, мм рт. ст.	160,0 ± 7,75	160,0 ± 8,17
ДАД, мм рт. ст.	97,86 ± 6,44	98,57 ± 3,78
Частота ГСД, %	9,52	14,29
Частота МАУ, %	14,29	14,29
Перинатальная смертность, ‰	0	0
% медицинских аборт	0	0
% самопроизвольных аборт	0	0
Срок родоразрешения, недель	38,43 ± 2,13	39,14 ± 0,38
Частота преждевременных родов, %	23,81	0
Частота ФПН, %	85,71*	0
Частота ишемии головного мозга новорожденных, %	66,67	28,57
Частота рождения недоношенных детей, %	3,17	0
Частота рождения маловесных к сроку гестации детей, %	23,81	0
Масса тела новорожденного, г	3003,81 ± 703,97	3267,14 ± 338,61
Рост новорожденного, см	49,95 ± 4,48	51,71 ± 2,06
Частота эффективно контролирующихся АД, %	80,95	100

\* статистическая достоверность различий между подгруппами,  $p < 0,05$ .

Таблица 3 — Сравнительная характеристика подгрупп беременных с ХАГ с учетом принимаемой суточной дозы атенолола

Показатели	Суточная доза атенолола <50 мг (n = 20)	Суточная доза атенолола ≥ 50 мг (n = 26)
Средняя суточная доза, мг	27,5 ± 6,5	56,5 ± 13,1
Частота преждевременных родов, %	10,53	26,92
Частота развития ишемии головного мозга новорожденных, %	42,11	69,23
Частота рождения недоношенных детей, %	10,53	19,23
Частота рождения маловесных к сроку гестации детей, %	10,53	19,23
Частота ФПН, %	37,5	100,0*
Частота развития ГСД, %	20,0	7,69
Частота развития МАУ, %	0	19,23*
Масса тела новорожденного, г	3303,16 ± 569,09	2903,85 ± 591,05*
Частота эффективно контролирующихся АД, %	90	84,62

\* статистическая достоверность различий между подгруппами,  $p < 0,05$ .

На сегодняшний день отсутствуют единые согласованные подходы к ведению беременных с АГ, поскольку вследствие этических аспектов проблемы невозможно проведение крупных плацебо контролируемых клинических исследований. Соответственно точки зрения экспертов ряда стран, базируясь на результатах небольших исследований, различаются, в том числе и по применению  $\beta$ -адреноблокаторов. Так, экспертами Рабочей группы по высокому АД при беременности Национального института здоровья США и Национального института сердца, легких и крови США в качестве альтернативы метилдопа предлагается использовать лабеталол [30]. В то время как Австралийские эксперты из  $\beta$ -адреноблокаторов рекомендуют использовать окспренолол и пиндолол [17]. Согласно рекомендациям ВОЗ [34], беременным для длительной терапии АГ следует использовать блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, в частности, окспренолол, пиндолол, атенолол (однако прием последнего ассоциируется с ЗВРП). Экспертами Европейского общества кардиологов в рекомендациях по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2003 г.) отмечается возможность безопасного применения на поздних сроках беременности атенолола, метопролола, пиндолола и окспренолола [32]. В то же время позиция экспертов Европейского общества артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов в рекомендациях по ведению АГ на протяжении последних лет претерпела изменения. Так, если в 2003 году [25] применение  $\beta$ -адреноблокаторов считалось возможным при мягкой и умеренной АГ, то в рекомендациях 2007 года [31] в лечении АГ у беременных из  $\beta$ -адреноблокаторов упоминается только лабеталол.

Основными противопоказаниями для назначения  $\beta$ -адреноблокаторов являются: гиперчувствительность, кардиогенный шок, отек легких, брадикардия, атриовентрикулярная блокада II-III степени, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, обструктивные заболевания дыхательных путей [5].

При передозировке  $\beta$ -адреноблокаторов наблюдаются патологическая брадикардия и блокада проводимости импульсов, бронхоспазм и т. д. Известно также, что препараты этой группы могут повышать сократительную способность матки, приводя к угрозе невынашивания плода, и нарушать постнатальную адаптацию новорожденного.

Таким образом, в литературе существует достаточно большое количество сообщений об успешном использовании  $\beta$ -адреноблокаторов при беременности. Положительными моментами их применения у беременных являются полученные в исследованиях данные о посте-

пенном начале их антигипертензивного действия, отсутствии влияния на ОЦК, отсутствии постуральной гипотензии, уменьшении частоты возникновения респираторного дистресс-синдрома у новорожденных, снижении количества госпитализаций беременных, значительном снижении частоты развития тяжелой АГ, сведения о снижении частоты протеинурии. В то же время необходимо помнить, что применение атенолола, особенно с первого триместра беременности, нецелесообразно, поскольку его назначение ассоциировано с развитием ГСД, а также с повышением активности РАС. При 2 степени тяжести ХАГ применение атенолола сопровождается увеличением частоты гестационных и перинатальных осложнений и повышением активности РАС, а назначение атенолола в суточной дозе 50 мг и более (в среднем  $56,5 \pm 13,1$  мг/сут) в связи с увеличением гестационных и перинатальных осложнений следует исключить. Кроме того, в редких случаях при использовании  $\beta$ -адреноблокаторов, особенно атенолола, у плода и новорожденного отмечаются брадикардия, гипотензия, гипогликемия, угнетение дыхания, а также может развиваться ЗВРП.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белоκριцкая, Т. Е. Дифференцированный подход к лечению артериальной гипертензии у беременных / Т. Е. Белокрицкая, А. П. Филев, В. С. Баркан // Рос. кард. журн. — 2006. — № 2. — С. 18–22.
2. Дифференцированный подход к выбору терапии и акушерской тактики у беременных с артериальной гипертензией / А. Н. Стрижаков [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — № 1. — С. 7–15.
3. Елисеев, О. М. Современная концепция лечения артериальных гипертензий у беременных / О. М. Елисеев // Терапевт. архив. — 1998. — Т. 70, № 9. — С. 29–35.
4. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Вып. 2: Лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему. USP DI: пер. с англ. / под ред. М. Д. Машковского. — Рус. изд. — М.: РЦ «Фармединфо», 1997. — 388 с.
5. Лекарственные средства в Беларуси: справочник Видаль. — М.: АстраФармСервис, 2007. — 976 с.
6. Медведев, М. В. Доплеровское исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока / М. В. Медведев // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В. В. Митькова, М. В. Медведева. — М.: Видар, 1996. — Т. 2. — С. 256–279.
7. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: МКБ-10. В 3-х т. — Мн.: «ИнтерДайджест», 2000.
8. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / под ред. Ю. Б. Белоусова, М. В. Леоновой. — М.: Изд-во «Бионика», 2002. — 358 с.
9. Разгуляева, Н. Ф. Лечебно-диагностическая тактика и фармакоэпидемиология антигипертензивных лекарственных средств при артериальной гипертензии у беременных: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Ф. Разгуляева. — М., 2007. — 26 с.
10. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. — М.: Практика, 2005. — 344 с.
11. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy / B. M. Sibai [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 162. — P. 960–967.

12. American Society of Echocardiography minimum standards for the cardiac sonographer: a position paper / S. M. Bierig [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* — 2006. — Vol. 19. — P. 471–474.
13. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy / E. Abalos [et al.] // *The Cochrane Library Syst. Rev.* — 2001. — Issue 4.
14. Antihypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for «pharmacological programming» in the first trimester? / H. Bayliss [et al.] // *Hypertens Pregnancy.* — 2002. — Vol. 21. — P. 161–174.
15. Antihypertensive therapy in the management of hypertension in pregnancy — a clinical double-blind study of pindolol / G. Bott-Kanner G. [et al.] // *Clin Exp Hypertension Pregnancy.* — 1992. — Vol. 11. — P. 207–220.
16. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension / C. Lydakakis [et al.] // *Am. J. Hypertens.* — 1999. — № 12. — P. 541–547.
17. Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy: The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement / M. A. Brown [et al.] // *Am. J. Gynecol.* — 2000. — Vol. 40. — P. 139–155.
18. *Butters, L.* Atenolol in essential hypertension during pregnancy / L. Butters, S. Kennedy, P. C. Rubin // *Br. Med. J.* — 1990. — Vol. 301. — P. 587–589.
19. *Collins, R.* Pharmacological prevention and treatment of hypertensive disorders in pregnancy / R. Collins, H.C. S. Wallenburg // *Effective Care in Pregnancy and Childbirth* / eds. I. Chalmers, M Enkin, M.J.N.C. Keirse. — Oxford: Oxford University Press, 1989. — P. 512–533.
20. Effect of atenolol on birthweight / G. Y. Lip [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 79. — P. 1436–1438.
21. Effects of methyl dopa on uteroplacental and fetal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension / S. Montan [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 168. — P. 152–156.
22. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis / P. von Dadelszen [et al.] // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 87–92.
23. *Gallery, E.D.M.* Antihypertensive treatment in pregnancy: analysis of different responses to oxprenolol and methyl dopa / E.D.M. Gallery, M. Ross, A. Z. Györy // *Br. Med. J.* — 1985. — Vol. 291. — P. 563–566.
24. *Gluckman, P. D.* Maternal constraint of fetal growth and its consequences / P. D. Gluckman, M. A. Hanson // *Semin Fetal Neonatal Med.* — 2004. — Vol. 9, № 5. — P. 419–425.
25. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21, № 6. — P. 1011–1053.
26. *Magee, L. A.* Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy / L. A. Magee, M. P. Ornstein, P. von Dadelszen // *BMJ.* — 1999. — Vol. 318, Issue 7194. — P. 1332–1336.
27. *Magee, L. A.* Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review) / L. A. Magee, L. Duley // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — Issue 1.
28. Preeclampsia — a state of sympathetic overactivity / H. P. Schobel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1480–1485.
29. Prevention of preeclampsia: a randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension / T. R. Easterling [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 93. — P. 725–733.
30. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy / R. W. Gifford [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 183, № 1. — P. 1–22.
31. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology / G. Mancia [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 1462–1536.
32. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24. — P. 761–781.
33. Use of antihypertensive medications in pregnancy and the risk of adverse perinatal outcomes: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy 2 (MOS HIP 2) / J.G. Ray [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* — 2001. — № 1. — P. 6.
34. World Health Organization — International Society of Hypertension 1999 Guidelines for the Management of Hypertension // *High Blood Press.* — 1999. — Vol. 8. — P. 1–43.

Поступила 29.10.2008

УДК: 616-071

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ  
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ  
(сообщение 3 — ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)**

**А. А. Литвин<sup>2</sup>, А. Л. Калинин<sup>1</sup>, Н. М. Тризна<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup>Гомельская областная клиническая больница

<sup>3</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Важным аспектом доказательной медицины является полнота и точность представления данных. Целью статьи является краткий обзор принципов доказательной медицины в исследованиях, посвященных точности диагностических тестов.

Диагностические тесты используются в медицине, чтобы установить диагноз, степень тяжести и особенности течения заболевания. Диагностическая информация получается из множества источников, включая субъективные, объективные, специальные методы исследования. Эта статья основывается на описании данных об измерении качества исследований, преимуществ различных способов итоговой статистики с помощью метода логистической регрессии и ROC-анализа.

Ключевые слова: доказательная медицина, диагностические тесты, логистическая регрессия, ROC-анализ.

**USE OF DATA OF EVIDENCE BASED MEDICINE IN CLINICAL PRACTICE  
(report 3 — DIAGNOSTIC TESTS)**

**A. A. Litvin<sup>2</sup>, A. L. Kalinin<sup>1</sup>, N. M. Trizna<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Hospital

<sup>3</sup>Belarus State Medical University, Minsk

A prominent aspect of evidence based medicine is completeness and accuracy of data presentation. Article purpose is the short review of principles of evidence based medicine in the researches devoted to accuracy of diagnostic tests.

Diagnostic tests are used in medicine to screen for diagnose, grade, and monitor the progression of disease. Diagnostic information is obtained from a multitude of sources, including signs, symptoms and special investigations. This article concentrates on the dimensions of study quality and the advantages of different summary statistics with logistic regression and ROC-analysis.

**Key words:** evidence based medicine, diagnostic tests, logistic regression, ROC-analysis.

Когда врач на основании данных анамнеза и обследования пациента выносит суждение о диагнозе, он редко бывает в нем полностью уверен. В связи с этим более целесообразно говорить о диагнозе с точки зрения его вероятности. Все еще очень часто эта вероятность выражается не в форме процентов, а с помощью таких выражений, как «почти всегда», «обычно», «иногда», «редко». Поскольку разные люди вкладывают различную степень вероятности в одни и те же термины, это ведет к возникновению недопонимания между врачами или между врачом и пациентом [1]. Врачам следует как можно более точно давать свои заключения и, если это осуществимо, использовать для выражения вероятности количественные методы [2].

Хотя наличие таких количественных показателей было бы очень желательно, они обычно отсутствуют в клинической практике. Даже опытные клиницисты часто не в состоянии точно определить вероятность развития тех или иных изменений. Имеется тенденция к гипердиагностике относительно редких заболеваний. Особенно трудно бывает количественно оценить вероятность, которая может быть очень высокой или очень низкой [3].

Поскольку установление достоверных диагностических критериев является краеугольным камнем клинического мышления, для разработки статистических подходов к улучшению диагностического предвидения используется накопленный клинический опыт, который в идеале должен быть представлен в форме компьютерных банков данных [4]. В подобных исследованиях обычно идентифицируют фак-

торы, находящиеся в корреляции с тем или иным диагнозом. Затем эти данные могут быть включены в многофакторный анализ, что позволяет определить, какие из них являются достоверными независимыми предикторами диагноза. Некоторые виды анализа позволяют идентифицировать важные факторы предсказания диагноза и затем определить их «вес», который может быть при дальнейшем математическом расчете трансформирован в вероятность. С другой стороны, анализ позволяет выделить ограниченное число категорий пациентов, каждая из которых имеет собственную вероятность наличия того или иного диагноза [1].

Эти количественные подходы к постановке диагноза, которые часто называют «правилами предсказания», особенно полезны, если они представлены в удобном для использования виде и если их ценность была широко изучена на достаточном числе и спектре пациентов. Чтобы такие правила предсказания могли оказать реальную помощь клиницистам, они должны быть разработаны на представительных группах больных с использованием доступных воспроизводимых тестов для того, чтобы полученные результаты могли быть применены в медицинской практике повсеместно [2].

В связи с этим чрезвычайно важно знать несколько наиболее часто используемых при анализе результатов исследований и в эпидемиологии терминов, включая распространенность, чувствительность, специфичность, положительную предсказательную ценность и отрицательную предсказательную ценность (таблица 1) [1, 2, 5, 6].

Таблица 1 — Систематические термины, наиболее часто используемые в диагностических исследованиях

Результаты теста	Патологическое состояние	
	имеется	отсутствует
Положительные	<b>а</b> (истинноположительные)	<b>б</b> (ложноположительные)
Отрицательные	<b>в</b> (ложноотрицательные)	<b>г</b> (истинноотрицательные)
Распространение (априорная вероятность)	$= (a+v) / (a+b+v+g)$	= число больных / общее число обследованных
Чувствительность (sensitivity)	$= a / (a+v)$	= число истинноположительных результатов / общее число больных
Специфичность (specificity)	$= г / (б+г)$	= число истинноотрицательных результатов / число пациентов без данного заболевания
Частота ложноотрицательных результатов	$= в / (a+v)$	= число ложноотрицательных результатов / общее число больных
Частота ложноположительных результатов	$= б / (б+г)$	= число ложноположительных результатов / число пациентов без данного заболевания

Окончание таблицы 1

Результаты теста	Патологическое состояние	
	имеется	отсутствует
Положительная предсказательная ценность (positive predictive value)	$= a / (a+b)$	$= \text{число истинноположительных результатов} / \text{число всех положительных результатов}$
Отрицательная предсказательная ценность (negative predictive value)	$= \gamma / (b+\gamma)$	$= \text{число истинноотрицательных результатов} / \text{число всех отрицательных результатов}$
Общая точность (accuracy)	$= (a+\gamma) / (a+b+v+\gamma)$	$= \text{число истинноположительных и истинноотрицательных результатов} / \text{число всех результатов}$
Отношение правдоподобия положительного результата (likelihood ratio of a positive test)	—	$= \text{чувствительность} / (1 - \text{специфичность})$
Отношение правдоподобия отрицательного результата теста (likelihood ratio of a negative test)	—	$= 1 - \text{чувствительность} / \text{специфичность}$

Вопросы, на которые отвечают данные характеристики диагностического теста [1, 7, 8]:

1) *чувствительность* — насколько хорош тест для выявления пациентов, имеющих данное состояние?

2) *специфичность* — насколько хорош тест для правильного исключения пациентов, не имеющих данного состояния?

3) *прогностическая ценность положительного результата теста* — если у человека тест положительный, какова вероятность того, что у него действительно есть данное заболевание?

4) *прогностическая ценность отрицательного результата теста* — если у человека тест отрицательный, какова вероятность того, что у него действительно нет данного заболевания?

5) *индекс точности* — какая часть всех тестов дала правильные результаты (т. е. истинноположительные и истинноотрицательные результаты по отношению ко всем)?

6) *отношение правдоподобия положительного результата (likelihood ratio of a positive test)* — насколько более вероятно то, что тест будет положительным у человека с заболеванием по сравнению со здоровым?

Поскольку только меньшая часть из правил предсказания соответствует строгим критериям, таким как число и спектр обследованных, а также проспективное подтверждение результатов, большинство из них непригодно для повседневного клинического использования. Более того, многие правила предсказания не могут оценить вероятность каждого диагноза или исхода, с которыми сталкивается клиницист. Тест, обладающий определенной чувствительностью и специфичностью, имеет различную положительную и отрицательную предсказательную ценность, если применяется в группах с различной распространенностью заболевания. Чувствительность и специфичность какого-либо теста не зависят от распростра-

ненности заболевания (или процента больных, у которых имеется заболевание, от всех обследованных пациентов), они зависят от состава группы пациентов, среди которых этот тест был использован [8].

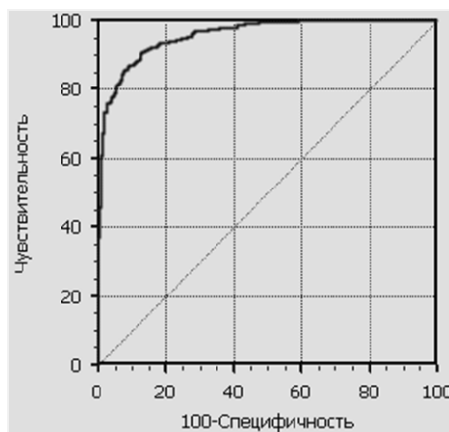
В некоторых ситуациях неточное знание чувствительности и специфичности теста в изучаемой группе пациентов может ограничить его клиническую ценность. Поскольку врач редко знает (или может знать) популяцию пациентов, на которой назначаемый им тест был стандартизован, получаемые результаты обладают информацией намного менее достоверной, чем принято думать. Более того, для любого диагностического теста увеличение чувствительности будет сопровождаться снижением специфичности [9, 10].

Модель с высокой чувствительностью часто дает истинный результат при наличии положительного исхода (обнаруживает положительные примеры). Наоборот, модель с высокой специфичностью чаще дает истинный результат при наличии отрицательного исхода (обнаруживает отрицательные примеры). Если рассуждать в терминах медицины — задачи диагностики заболевания, где модель классификации пациентов на больных и здоровых называется диагностическим тестом, то получится следующее: 1) чувствительный диагностический тест проявляется в гипердиагностике — максимальном предотвращении пропуска больных; 2) специфичный диагностический тест диагностирует только доподлинно больных [11, 12].

Поскольку нельзя ожидать, что какая-либо величина или производный показатель в отдельности могли бы обладать одновременно превосходной чувствительностью и специфичностью, часто бывает необходимо определить, какой показатель является наиболее ценным и необходимым для принятия решения. Графическое изображение, получившее название ROC-кривой

(рисунок 1), связывающей обсуждаемые характеристики теста, показывает неизбежность выбора между стремлением к высокой чувствительности и специфичности. Подобное графическое изображение свидетельствует о том, что результаты тестов могут быть определены как нормальные или патологические в зависимости от того, учитыва-

ется заболевание, если тест обладает высокой специфичностью, или исключается, если тест обладает высокой чувствительностью. Разные тесты могут обладать различной чувствительностью и специфичностью. Чувствительность и специфичность более достоверных тестов выше, чем недостоверных тестов [4, 6].



**Рисунок 1 — Графическое изображение внутреннего несоответствия чувствительности и специфичности**

ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic) — кривая, которая наиболее часто используется для представления результатов бинарной классификации в машинном обучении [12, 13, 14, 15]. Название пришло из систем обработки сигналов. Поскольку классов два, один из них называется классом с положительными исходами, второй — с отрицательными исходами. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. В терминологии ROC-анализа первые называются истинноположительным, вторые — ложноотрицательным множеством. При этом предполагается, что у классификатора имеется некоторый параметр, варьируя который мы будем получать ту или иную разбивку на два класса. Этот параметр часто называют порогом, или точкой отсечения (cut-off value) [15].

ROC-кривая получается следующим образом. Для каждого значения порога отсечения, которое меняется от 0 до 1 с шагом, например, 0,01, рассчитываются значения чувствительности  $Se$  и специфичности  $Sp$ . В качестве альтернативы порогом может являться каждое последующее значение примера в выборке. Строится график зависимости: по оси  $Y$  откладывается чувствительность  $Se$ , по оси  $X$  —  $100\% - Sp$  (сто процентов минус специфичность) [13]. В результате вырисовывается некая кривая (рисунок 1). График часто дополняют прямой  $y = x$ .

Для идеального классификатора график ROC-кривой проходит через верхний левый

угол, где доля истинноположительных случаев составляет 100 %, или 1,0 (идеальная чувствительность), а доля ложноположительных примеров равна нулю. Поэтому чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели. Наоборот, чем меньше изгиб кривой и чем ближе она расположена к диагональной прямой, тем менее эффективна модель. Диагональная линия соответствует «бесполезному» классификатору, т. е. полной неразличимости двух классов [14].

При визуальной оценке ROC-кривых расположение их относительно друг друга указывает на их сравнительную эффективность. Кривая, расположенная выше и левее, свидетельствует о большей предсказательной способности модели. Так, на рисунке 2 две ROC-кривые совмещены на одном графике. Видно, что модель А лучше.

Визуальное сравнение кривых ROC не всегда позволяет выявить наиболее эффективную модель. Своеобразным методом сравнения ROC-кривых является оценка площади под кривыми. Теоретически она изменяется от 0 до 1,0, но поскольку модель всегда характеризуется кривой, расположенной выше положительной диагонали, то обычно говорят об изменениях от 0,5 («бесполезный» классификатор) до 1,0 («идеальная» модель). Эта оценка может быть получена непосредственно вычислением площади под многогранником, ограниченным справа и снизу осями координат и слева сверху — экспериментально полученными точками (рисунок 3). Численный показатель площади под кривой называется AUC (Area Under Curve).

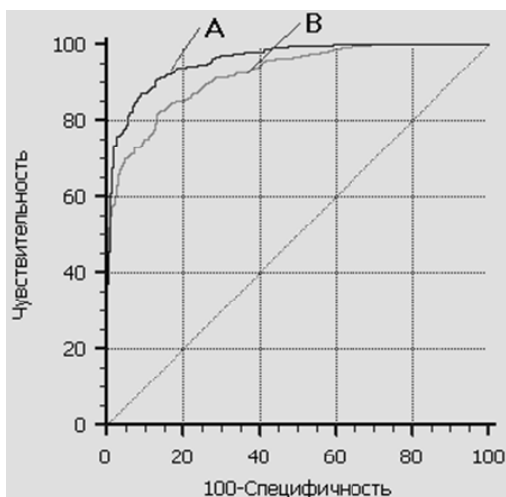


Рисунок 2 — Сравнение ROC-кривых

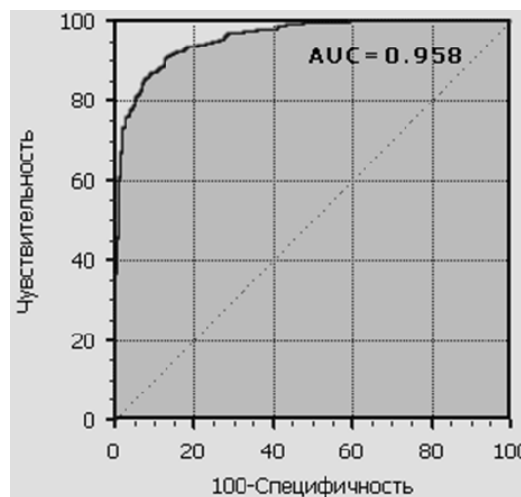


Рисунок 3 — Площадь под ROC-кривой

С большими допущениями можно считать, что чем больше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладает модель. Однако следует знать, что показатель AUC предназначен скорее для сравнительного анализа нескольких моделей; AUC не содержит ника-

кой информации о чувствительности и специфичности модели [14].

В литературе иногда приводится следующая экспертная шкала для значений AUC, по которой можно судить о качестве модели (таблица 2) [9].

Таблица 2 — Экспертная шкала значений AUC

Интервал AUC	Качество модели
0,9–1,0	Отличное
0,8–0,9	Очень хорошее
0,7–0,8	Хорошее
0,6–0,7	Среднее
0,5–0,6	Неудовлетворительное

Идеальная модель обладает 100% чувствительностью и специфичностью. Однако на практике добиться этого невозможно, более того, невозможно одновременно повысить и чувствительность, и специфичность модели.

Компромисс находится с помощью порога отсечения, т.к. пороговое значение влияет на соотношение Se и Sp. Можно говорить о задаче нахождения оптимального порога отсечения (optimal cut-off value) (рисунок 4) [14].

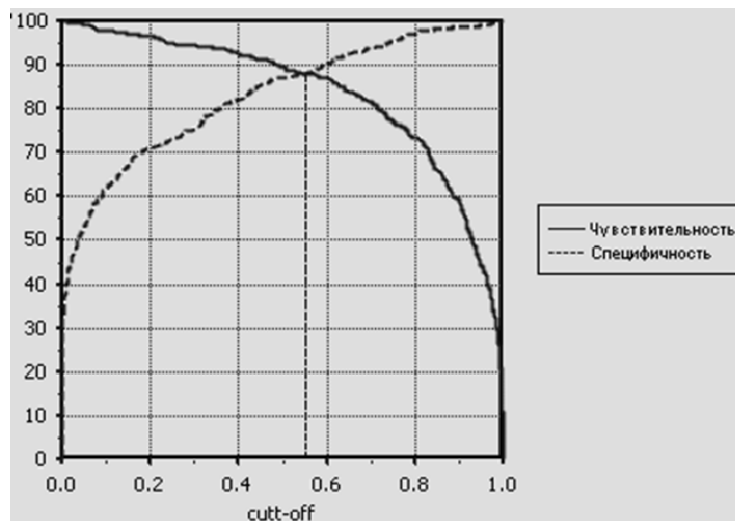


Рисунок 4 — «Точка баланса» между чувствительностью и специфичностью



Порог отсечения нужен для того, чтобы применять модель на практике: относить новые примеры к одному из двух классов. Для определения оптимального порога нужно задать критерий его определения, т.к. в разных задачах присутствует своя оптимальная стратегия. Критериями выбора порога отсечения могут выступать: 1) требование минимальной величины чувствительности (специфичности) модели. Например, нужно обеспечить чувствительность теста не менее 80 %. В этом случае оптимальным порогом будет максимальная специфичность (чувствительность), которая достигается при 80 % (или значение, близкое к

нему «справа» из-за дискретности ряда) чувствительности (специфичности) [15].

Приведенные теоретические данные лучше воспринимаются на примерах из клинической практики. Первый пример, на котором мы остановимся, будет диагностика инфицированного панкреонекроза (набор данных взят из базы данных [16]). Обучающая выборка содержит 391 запись с выделением 12 независимых переменных в следующем формате (таблица 3). Зависимая переменная (1 — наличие заболевания, 0 — отсутствие). Распределение зависимой переменной следующее: 205 случаев — отсутствие заболевания, 186 — его наличие.

Таблица 3 — Независимые переменные для диагностики инфицированного панкреонекроза, коэффициенты логистической регрессии (пример)

Независимые переменные	Формат данных	Коэффициент, %
Число дней от начала заболевания	> 14 < 14	2,54
Число дней, проведенных больным на лечении в ОАРИТ	> 7 < 7	2,87
Частота сердечных сокращений	числовое значение	1,76
Частота дыхания	числовое значение	1,42
Температура тела	числовое значение	1,47
Лейкоциты крови	числовое значение	1,33
Лейкоцитарный индекс интоксикации	числовое значение	1,76
Мочевина крови	числовое значение	1,23
Общий белок плазмы крови	числовое значение	1,43
Адекватная антибиотикопрофилактика при установлении диагноза тяжелого острого панкреатита	да/нет	-1,20
Выполнение миниинвазивных лечебно-профилактических операций	да/нет	-1,38
Наличие отрицательной динамики	да/нет	2,37

На рисунке 4 изображена полученная ROC-кривая. Предсказательную способность модели

можно охарактеризовать как очень хорошую,  $AUC = 0,839$ .

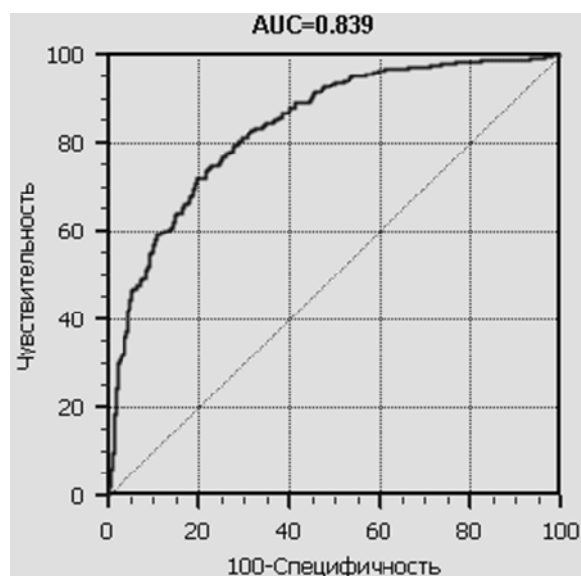


Рисунок 4 — ROC-кривая диагностической модели инфицированного панкреонекроза

Рассмотрим фрагмент массива точек «чувствительность-специфичность» на примере уров-

ня внутрибрюшного давления у больных тяжелым острым панкреатитом [17].

Таблица 4 — Чувствительность и специфичность различных уровней ВБД для прогнозирования развития ИПН (пример)

ВБД, мм рт. ст.	Чувствительность, %	Специфичность, %	Se + Sp	Se – Sp
13,5	25	100	125	75
14,5	30	95	125	65
15,5	40	95	135	55
16,5	65	95	160	30
17,5	80	90	170	10
18,5	80	80	160	0
19,5	80	70	150	10
20,5	85	65	150	20
21,5	95	55	150	40
23,0	100	45	145	55
24,5	100	40	140	60
25,5	100	25	125	75

Как видно из таблицы, оптимальным пороговым уровнем ВБД у больных острым деструктивным панкреатитом, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности теста (или минимум ошибок I и II рода), является  $17,5 \pm 2,3$  (M  $\pm$  SD) мм рт.ст., при котором отмечается 80 % чувствительность и 90 % специфичность метода для определения вероятности развития инфекционных осложнений панкреонекроза. Чувствительность равна 80 % — это означает, что у 80 % пациентов с инфицированным панкреонекрозом диагностический тест положителен. Специфичность равна 90 %, следовательно, у 90 % пациентов, у которых нет инфицированного панкреонекроза, результаты теста являются отрицательными. Точкой баланса, в которой чувствительность и специфичность примерно совпадают — 80 %, является 18,5. В целом положительная прогностическая ценность измерения ВБД составила 86 %, отрицательная прогностическая ценность — 88 %.

Проведение логистической регрессии и ROC-анализа возможно с использованием статистических пакетов [18, 19]. Однако «Statistica» 6 и 7 (<http://www.statistica.com>) проводят данный анализ только с использованием блока «Искусственные нейронные сети» [20]. В SPSS (<http://www.spss.com>) (начиная с 13 версии) ROC-анализ дан только в графическом модуле и анализируется одна ROC-кривая. В SPSS выводится значение площади под кривой (AUC), уровень значимости и значение чувствительности и специфичности в каждой точке измерения. Оптимальную точку (optimal cut-off) необходимо находить самим из таблицы чувствительности и 1-специфичности [21]. Программа MedCalc проведет сравнение нескольких ROC-кривых, в таблице пометит значение переменной, при

которой соотношение чувствительности и специфичности оптимально (optimal cut-off). В SAS (<http://www.sas.com>) также, как и R-Commander есть модуль сравнения кривых и нахождения точек, AUC. Логистическая регрессия и ROC-анализ есть в бесплатной программе WINPEPI (PEPI-for-Windows) (<http://www.brixtonhealth.com/winpepi.zip>) [22].

#### Заключение

Искусство диагностики постоянно совершенствуется. Ежедневно появляются новые диагностические тесты, а технология существующих методов изменяется. Переоценка точности соответствующих исследований, в частности, в результате возникновения систематической ошибки, связанной с недобросовестной практикой исследований и публикаций, может привести к преждевременному внедрению диагностических тестов и принятию неправильных клинических решений. Тщательная оценка диагностических тестов до их широкого применения не только снижает риск развития неблагоприятных исходов, обусловленных ошибочными представлениями об информативности метода, но также может ограничить расходование ресурсов здравоохранения за счет отказа от ненужных обследований. Неотъемлемой частью оценки диагностических тестов являются исследования, посвященные точности диагностических тестов, самыми информативными из которых являются метод логистической регрессии и ROC-анализ.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх; пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 240 с.
2. Рекомендации по подготовке научных медицинских публикаций: Сб. ст. и документов; под редакцией С. Е. Башинского, В. В. Власова. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 464 с.

3. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. — М. МедиаСфера, 2001. — 392 с.
4. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ. — М.: МедиаСфера, 1998. — 352 с.
5. Банержи, А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / А. Банержи; пер с англ. — М.: Практическая медицина, 2007. — 287 с.
6. Жижин, К. С. Медицинская статистика: учеб. пособие. — Ростов н/Д.: Феникс, 2007. — 160 с.
7. Deeks, J. J. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests / J. J. Deeks // *BMJ*. — 2001. — Vol. 323. — P. 157–162.
8. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests / L. Irwig [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 120. — P. 667–676.
9. Systematic reviews and meta-analysis for the surgeon scientist / S. S. Mahid [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2006. — Vol. 93. — P. 1315–1324.
10. Meta-analytical methods for diagnostic test accuracy / L. Irwig [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* — 1995. — Vol. 48. — P. 119–130.
11. Users' guides to the medical literature. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? / R. Jaeschke [et al.] // *JAMA*. — 1994. — Vol. 271. — P. 389–391.
12. Use of methodological standards in diagnostic test research: getting better but still not good / M. C. Read [et al.] // *JAMA*. — 1995. — Vol. 274. — P. 645–651.
13. StAR: a simple tool for the statistical comparison of ROC curves / I. E. Vergara [et al.] // *BMC Bioinformatics*. — 2008. — Vol. 9. — P. 265–270.
14. A comparison of parametric and nonparametric approaches to ROC-analysis of quantitative diagnostic tests / K. O. Hajian-Tilaki [et al.] // *Medical Decision Making*. — 1997. — Vol. 17, N. 1. — P. 94–102.
15. Receiver operator characteristic (ROC) curves and non-normal data: An empirical study / M.J. Goddard [et al.] // *Statistics in Medicine*. — 1989. — Vol. 9, N. 3. — P. 325–337.
16. Возможности прогнозирования инфицированного панкреонекроза / А. А. Литвин [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2007. — Т. 12, № 2. — С. 7–14.
17. Метод мониторинга внутрибрюшного давления у больных тяжелым острым панкреатитом / А. А. Литвин [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2008. — Т. 16, № 2. — С. 80–85.
18. Comparison of eight computer programs for receiver-operating characteristic analysis / C. Stephan [et al.] // *Clin. Chem.* — 2003. — Vol. 49, N. 3. — P. 433–439.
19. Zhu, X. A short preview of free statistical software packages for teaching statistics to industrial technology majors / X. Zhu // *J. Ind. Technology*. — 2005. — Vol. 21, N. 2. — P. 10–20.
20. Боровиков, В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.
21. Бююль, А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей / А. Бююль. — СПб.: ДиаСофтЮП, 2002. — 608 с.
22. Abramson, J. H. WINPEPI (PEPI-for-Windows): computer programs for epidemiologists / J. H. Abramson, // *Epidemiologic Perspectives & Innovations*. — 2004. — Vol. 1, N. 6. — P. 1–10.

Поступила 24.10.2008

УДК 616.1:616-009.12:616-005.8:616.831-005.1

## НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТОВ, ИНФАРКТОВ МИОКАРДА, ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В. И. Козловский, А. В. Акулёнок

Витебский государственный медицинский университет

**Цель исследования:** выделение факторов, ассоциированных с повышением риска развития инфарктов миокарда, мозговых инсультов, летальных исходов у больных артериальной гипертензией (АГ) II степени.

**Материал и методы:** в исследование были включены 220 больных АГ II степени (средний возраст  $57 \pm 8,4$  лет), которые госпитализировались в связи с гипертоническим кризом, и 30 человек без АГ (средний возраст  $53,7 \pm 9$  лет).

**Результаты:** за  $3,3 \pm 1$  лет наблюдения в группе больных АГ II степени зафиксировано 29 инсультов, 18 инфарктов миокарда, 26 летальных исходов. Повышение числа циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), агрегации лейкоцитов, тромбоцитов, адгезии лейкоцитов у больных АГ было ассоциировано с повышением риска развития инфарктов миокарда, инсультов и летальных исходов.

**Заключение:** показатели числа ЦЭК, агрегации тромбоцитов и лейкоцитов, адгезии лейкоцитов можно использовать для выделения групп гипертензивных больных повышенного риска развития инфарктов миокарда, инсультов и летальных исходов, а также в создании комплексных моделей прогноза.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, риск, инфаркт миокарда, инсульт, летальный исход, циркулирующие эндотелиоциты.

## SOME FINDINGS OF MICROCIRCULATION AND ENDOTHELIAL DAMAGE IN ESTIMATION OF RISK FOR STROKES, MYOCARDIAL INFARCTIONS, LETHAL OUTCOMES IN HYPERTENSIVE PATIENTS

V. I. Kozlovsky, A. V. Akulionak

Vitebsk Statel Medical University

**Objective:** to determine factors, associated with increased risk for development of strokes, myocardial infarctions, lethal outcomes in patients with arterial hypertension (AH) II degree.

**Methods:** 220 patients with AH II degree (mean age  $57 \pm 8,4$  years), complicated by hypertensive crisis, and 30 persons without AH (mean age  $53,7 \pm 9$  years) were followed-up for  $3,3 \pm 1$  years.

**Results:** elevation of number of circulating endothelial cells (CEC), aggregation of platelets and leukocytes, adhesion of leukocytes in hypertensive patients were associated with increased risk for development of strokes, myocardial infarctions, lethal outcomes.

**Conclusion:** it's possible to use such findings as number of circulating endothelial cells, aggregation of platelets and leukocytes, adhesion of leukocytes for determination of high risk group of hypertensive patients and creation of prognostic models.

**Key words:** arterial hypertension, prognosis, myocardial infarction, stroke, death, circulating endothelial cells.

### **Введение**

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из важных проблем современной медицины. У больных АГ существенно возрастает риск развития ишемической болезни сердца, мозгового инсульта, поражения почек [11]. К настоящему времени определено, что одно из центральных мест в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний занимают нарушения микроциркуляции и повреждение эндотелия, которые приводят к увеличению риска поражения органов-мишеней у больных АГ [3]. Повреждение эндотелия представляет собой анатомическое разрушение и десквамацию эндотелиальных клеток от базальной мембраны сосуда [6, 8]. При этом значительно повышается вероятность тромбоза сосудов, что приводит к расстройству кровотока в различных органах и тканях. Специфическим маркером повреждения эндотелия является повышение числа циркулирующих в крови (десквамированных) эндотелиальных клеток (ЦЭК) [9, 14]. Установлено, что степень повышения числа ЦЭК коррелирует с тяжестью повреждения эндотелия [14]. Развитию нарушений микроциркуляции и повреждению эндотелия в значительной мере способствуют увеличенная агрегация эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, адгезия лейкоцитов на эндотелии сосудов [1, 2, 5, 12].

Несмотря на существенное значение нарушений микроциркуляции, дисфункции и повреждения эндотелия в патогенезе АГ, не определена возможность формирования моделей прогнозирования неблагоприятных исходов у больных АГ, включающих число ЦЭК, агрегацию лейкоцитов и тромбоцитов, адгезию лейкоцитов.

**Целью исследования** было выделение факторов, ассоциированных с повышением риска развития инфарктов миокарда, мозговых инсультов, летальных исходов у больных артериальной гипертензией II степени.

### **Материал и метод**

В контрольную группу включено 30 человек, у которых не была выявлена артериальная гипертензия: 16 (53%) мужчин и 14 (47%) женщин, средний возраст  $53,7 \pm 9$  лет. В основную группу было включено 220 больных артериальной гипертензией II степени (по классификации ВОЗ [15]), поступивших в стационар по поводу гипертонического криза. Средний возраст составлял  $57 \pm 8,4$  лет. Мужчин было 95 (43,2%), женщин — 125 (56,8%). Длительность АГ  $10,7 \pm$

8,2 лет. Для исключения симптоматических АГ использовались методы клинического и инструментального обследования.

Сопутствующими заболеваниями у 11 больных были язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, у 18 — хронический гастрит, у 8 — хронический бронхит, у 5 — желчнокаменная болезнь, у 1 — мочекаменная болезнь, у 5 — доброкачественная гиперплазия предстательной железы, у 3 — хронический панкреатит. Все сопутствующие заболевания были вне обострения. В исследование не включались пациенты с сахарным диабетом, васкулитами и хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения, недостаточностью кровообращения выше II ФК (NYHA), хронической печеночной и почечной недостаточностью.

После купирования криза каптоприлом, дибазолом, сульфатом магния пациенты были разбиты на группы, получающие амлодипин (5–10 мг 1 раз в сутки), эналаприл (10–20 мг 2 раза в сутки), ателнолол (50–100 мг 2 раза в сутки), лизиноприл (10–20 мг 1 раз в сутки), каптоприл (25–50 мг 3 раза в сутки). Продолжительность лечения в стационаре составляла  $10 \pm 3$  дня.

В начале и в конце стационарного лечения определяли число циркулирующих эндотелиальных клеток по модифицированному методу [4, 10]. Помимо неповрежденных эндотелиоцитов в крови регистрировали их фрагменты, а также скопления ЦЭК, состоящие из двух и более клеток. Для лучшей визуализации ЦЭК их окрашивали 0,1 % раствором метиленового синего и проводили подсчет числа целых клеток, их фрагментов и скоплений в камере Горяева. Процентное содержание ЦЭК в составе скоплений рассчитывали как отношение числа ЦЭК в составе скоплений к общему числу подсчитанных ЦЭК.

Оценку адреналин-индуцированной (конечная концентрация адреналина 1 мкг/мл) агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС) проводили по методу [7] с помощью анализатора агрегации тромбоцитов AP 2110 «СОЛАР». Регистрировали агрегационную кривую и оценивали скорость агрегации (Скор.А) — изменение светопропускания плазмы (%/мин) после внесения индуктора агрегации и степень агрегации (Ст.А) — уровень светопропускания плазмы на 5 минуте после внесения индуктора агрегации (%).

Измерение адгезивных свойств лейкоцитов суспензии проводили, регистрируя изме-

нение светопропускания их суспензии до и после инкубации вместе с пористым фильтром с помощью агрегометра AP 2110 «СОЛАР».

После выписки из стационара больных АГ II степени наблюдали в течение  $3,3 \pm 1$  лет и регистрировали количество инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов. Статистическую обработку данных проводили с помощью электронных таблиц «Excel» 7 (Microsoft, USA) и пакета прикладных программ «Statistica» 6.0 (StatSoft, USA). С помощью описательной статистики определяли среднее значение показателя, стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Пороговые значения показателей, ассоциированные с повышенным риском развития инфарктов миокарда, мозговых инсультов, летальных исходов у больных АГ, определяли с помощью пошагового линейного регрессионного анализа. С учетом установленных пороговых значения показателей были рассчитаны величины относительного риска (ОР) развития неблагоприятных событий у больных АГ и 95 % границы доверительного интервала (ДИ).

#### Результаты исследования

У больных АГ II степени прием гипотензивных препаратов сопровождался достоверным снижением систолического АД (САД) с  $189,7 \pm 18,5$  до  $140,1 \pm 13,5$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ) и диастолического АД (ДАД) с  $106,5 \pm 8,9$  до  $85,2 \pm 7,4$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ). У здоровых людей показатели САД и ДАД (соответственно  $127 \pm 8,6$  и  $79,2 \pm 5,1$  мм рт. ст.) были достоверно меньше, чем у больных АГ II степени ( $p < 0,01$ ).

В крови у здоровых обнаруживали  $59 \pm 17$  ЦЭК/100 мкл., степень агрегации ЛТС у здоровых людей составила  $11,2 \pm 2,9\%$ , скорость —  $5,6 \pm 2,2\%/мин$ , показатель адгезии лейкоцитов —  $3,4 \pm 1,7$  ед. У больных АГ II степени во время криза обнаруживали  $139 \pm 50$  ЦЭК/100 мкл. Степень и скорость агрегации ЛТС у больных АГ при гипертоническом кризе составили, соответственно,  $19,3 \pm 12,8\%$  и  $10,7 \pm 8,1\%/мин$ , адгезия лейкоцитов —  $7 \pm 2,1$  ед. В конце стационарного лечения выявлено достоверное снижение числа ЦЭК до  $110 \pm 48$  клеток/100 мкл, степени и скорости агрегации ЛТС — до, соответственно,  $17,2 \pm 10,9\%$  и  $9,3 \pm 6,9\%/мин$ , адгезии лейкоцитов — до  $5,4 \pm 2$  ед. ( $p < 0,05$ ). Число ЦЭК, степень и скорость агрегации ЛТС, адгезия лейкоцитов у больных АГ II степени были достоверно больше, чем у здоровых ( $p < 0,01$ ).

За  $3,3 \pm 1$  лет наблюдения в группе больных АГ II степени зафиксировано 29 (13%) инсультов, 18 (8%) инфарктов миокарда, 26 (12%) летальных исходов вследствие сердечно-сосудистой патологии. Причины смерти: инфаркт миокарда (5 человек, 2,3 %), инсульт (7 человек, 3,2 %), внезапная коронарная смерть (2 человека, 0,9 %), острая сердечно-сосудистая недостаточность (12 человек, 5,5 %). С помощью пошагового линейного регрессионного анализа были определены пороговые значения числа ЦЭК, адгезии лейкоцитов, агрегации ЛТС, ассоциированные с повышением относительного риска (ОР) развития инсультов и инфарктов миокарда, летальных исходов у больных АГ II степени в течение  $3,3 \pm 1$  лет наблюдения (таблица 1).

Таблица 1 — Пороговые значения числа ЦЭК, степени и скорости агрегации ЛТС, адгезии лейкоцитов, ассоциированные с повышением относительного риска развития инсультов и инфарктов миокарда, летальных исходов у больных АГ II степени (по результатам наблюдения в течение  $3,3 \pm 1$  лет)

События	Показатели	Пороговые значения	ОР	ДИ
Инфаркт миокарда	ЦЭК*	$\geq 135$ кл/100 мкл	7,4	1,9–28,5
	Ст.А*	$\geq 23,8\%$	6,3	1,8–21,7
	Скор.А*	$\geq 12,8\%/мин$	6,9	2–23,6
	А*	$\geq 6,5$ ед.	12,7	2,7–60,9
Инсульт	ЦЭК*	$\geq 126$ кл/100 мкл	7,2	2,6–19,8
	Ст.А*	$\geq 20,6\%$	5,3	2–13,6
	Скор.А*	$\geq 10,4\%/мин$	5,7	2,2–15
Летальный исход	ЦЭК2*	$\geq 128$ кл/100 мкл	8,9	2,8–27,3
	Ст.А2*	$\geq 22\%$	4,4	1,6–12
	Скор.А2*	$\geq 12\%/мин$	3,2	1,2–8,7
	А2*	$\geq 6,1$ ед.	3,9	1,3–12

Примечание: ОР — относительный риск; ДИ — 95 % доверительный интервал; \* — показатели статистически значимы при  $p < 0,01$ .

У больных АГ II степени наибольшее повышение относительного риска (ОР) развития инфаркта миокарда (в 12,7 раза) отмечается при адгезии лейкоцитов более 6,5 ед., ОР развития инсульта (в 7,2 раза) — при числе ЦЭК в

конце стационарного лечения более 126 клеток в 100 мкл, ОР летального исхода (в 8,9 раза) — при числе ЦЭК более 128 клеток в 100 мкл.

В зависимости от числа ЦЭК в составе скоплений больные АГ разделены на три группы:

без скоплений (группа 1); скопления, состоящие из двух эндотелиоцитов (группа 2), скопления, состоящие из трех и более эндотелиоцитов (группа 3). Установлено достоверное снижение выжи-

ваемости больных АГ, в крови которых выявлены скопления, состоящие из двух и более ЦЭК, по сравнению с пациентами, у которых скопления не обнаруживались (рисунок 1).

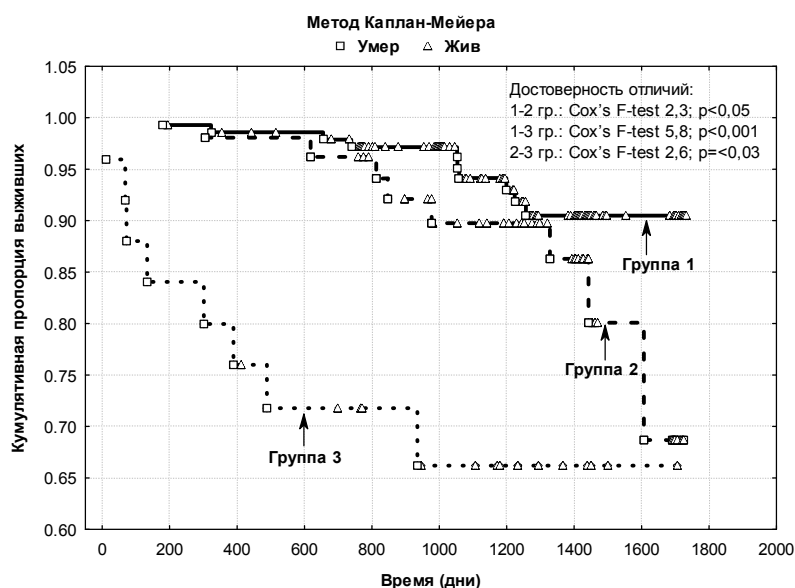


Рисунок 1 — Сравнение выживаемости больных АГ II степени в зависимости от числа ЦЭК в составе скоплений (по результатам наблюдения в течение  $3,3 \pm 1$  лет)

Наличие в крови больных АГ свыше 128 ЦЭК/100 мкл также сопровождалось достовер-

но более высокой летальностью в этой группе (рисунок 2).

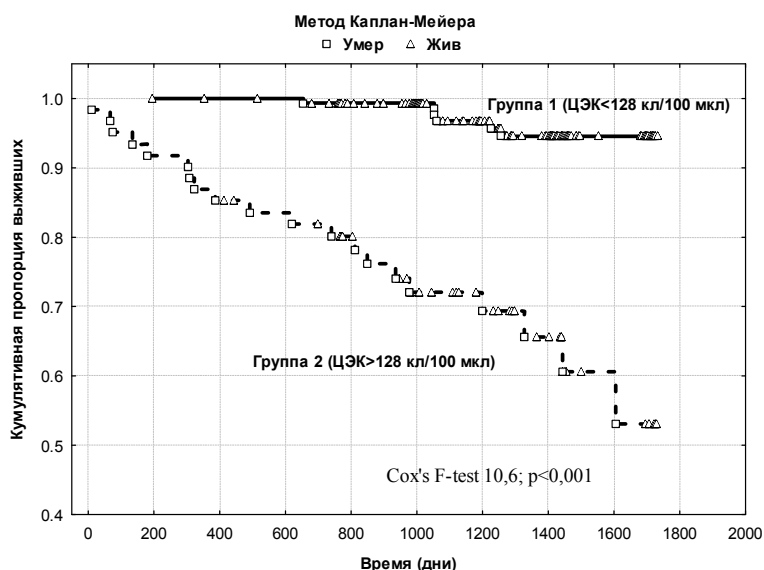


Рисунок 2 — Сравнение выживаемости больных АГ II степени в зависимости от общего числа ЦЭК (по результатам наблюдения в течение  $3,3 \pm 1$  лет)

**Обсуждение**

Определено, что у больных АГ II степени число ЦЭК, степень и скорость агрегации ЛТС, адгезия лейкоцитов были достоверно больше во время гипертонического криза и снижались при гипотензивной терапии, оставаясь, однако, достоверно более высокими, чем у здоровых.

Показано, что повышение числа ЦЭК, агрегации лейкоцитов, тромбоцитов, адгезии лей-

коцитов сверх установленных пороговых значений ассоциировано с повышением риска развития острых нарушений коронарного и мозгового кровотока, летальных исходов.

В исследовании [13] показано, что заболевания, сопровождающиеся повреждением эндотелия, ассоциируются с повышением смертности. Нами продемонстрировано статистически значимое снижение выживаемости в группе больных

АГ, у которых в крови обнаруживалось большое число ЦЭК и крупные скопления ЦЭК.

Полученные данные позволяют рекомендовать использование этих факторов наряду с агрегацией лейкоцитов, тромбоцитов, адгезией лейкоцитов для создания моделей прогноза неблагоприятных событий у больных АГ.

#### Выводы

1. Определено, что у больных АГ II степени повышение относительного риска развития инфарктов миокарда ассоциируется с числом ЦЭК более 135 клеток/100 мкл (ОР 7,4; 95 % ДИ 1,9–28,5;  $p < 0,01$ ), степенью агрегации ЛТС более 23,8 % (ОР 6,3; 95 % ДИ 1,8–21,7;  $p < 0,01$ ), скоростью агрегации ЛТС более 12,8 %/мин (ОР 6,9; 95 % ДИ 2–23,6;  $p < 0,01$ ), адгезией лейкоцитов более 6,5 ед. (ОР 12,7; 95 % ДИ 2,7–60,9;  $p < 0,01$ ).

2. Повышение относительного риска развития инсультов ассоциируется с числом ЦЭК более 126 клеток/100 мкл (ОР 7,2; 95 % ДИ 2,6–19,8;  $p < 0,01$ ), степенью агрегации ЛТС более 20,6 % (ОР 5,3; 95 % ДИ 2–13,6;  $p < 0,01$ ), скоростью агрегации ЛТС более 10,4 %/мин (ОР 5,7; 95 % ДИ 2,2–15;  $p < 0,01$ ).

3. Повышение относительного риска наступления летальных исходов ассоциируется с числом ЦЭК более 128 клеток/100 мкл (ОР 8,9; 95 % ДИ 2,8–27,3;  $p < 0,01$ ), степенью агрегации ЛТС более 22 % (ОР 4,4; 95 % ДИ 1,6–12;  $p < 0,01$ ), скоростью агрегации ЛТС более 12 %/мин (ОР 3,2; 95 % ДИ 1,2–8,7;  $p < 0,01$ ), адгезией лейкоцитов более 6,1 ед. (ОР 3,9; 95 % ДИ 1,3–12;  $p < 0,01$ ).

4. Полагаем, что установленные факторы могут быть использованы в выделении групп больных повышенного риска развития инфарктов миокарда, инсультов и летальных исходов, а также в создании комплексных моделей прогноза.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Козловский, В. И. Активация лейкоцитов, роль в повреждении эндотелия и развитии сердечно-сосудистой патологии / В. И. Козловский, А. В. Акулёнок // Вестник ВГМУ. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 5–13.
2. Козловский, В. И. Повреждение эндотелия как фактор, ведущий к активации лейкоцитов и тромбоцитов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / В. И. Козловский, А. В. Акулёнок // Вестник фармации. — 2005. — № 2. — С. 82–89.
3. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни / В. И. Маколкин [и др.] // Кардиология. — 2003. — Т. 43, № 5. — С. 60–68.
4. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н. Н. Петрищев [и др.] // Клин. лаб. диагн. — 2001. — № 1. — С. 50–52.
5. Modulation of endothelial nitric oxide synthase expression by red blood cell aggregation / O. K. Baskurt [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2004. — Vol. 286. — P. 222–229.
6. Blann, A. D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? / A. D. Blann // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2000. — Vol. 11. — P. 623–630.
7. Born, G. V. R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / G. V. R. Born // Nature. — 1962. — Vol. 194. — P. 927–929.
8. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders / D. B. Cines [et al.] // Blood. — 1998. — Vol. 1. — P. 3527–3561.
9. Dignat-George, F. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into an old concept / F. Dignat-George, J. Sampol // Eur. J. Haematol. — 2000. — Vol. 65. — P. 215–220.
10. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec // Physiol. Bohemoslov. — 1978. — Vol. 27, № 2. — P. 140–144.
11. Kannel, W. B. Contribution to the Framingham study to preventive cardiology / W. B. Kannel // J. Am. Coll. Cardiol. — 1990. — Vol. 15. — P. 206–210.
12. Mazzoni, M. C. Mechanisms and consequences of cell activation in the microcirculation / M. C. Mazzoni, G. W. Schmid-Schonbein // Cardiovasc. Res. — 1996. — Vol. 32, № 4. — P. 709–719.
13. Stefanec, T. Endothelial apoptosis. Could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease? / T. Stefanec // Chest. — 2000. — Vol. 274. — P. 908–913.
14. Vanhoutte, P. M. How to assess endothelial function in human blood vessels / P. M. Vanhoutte // J. Hypertens. — 1999. — Vol. 17, № 8. — P. 1047–1058.
15. WHO/ISH Hypertension Guidelines. — WHO, 1999. — P. 1–12.

Поступила 24.10.2008

УДК 616.12-009.7-071-073

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ КАРДИАЛГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

А. В. Коротаев<sup>1</sup>, А. А. Литвин<sup>2</sup>, Н. А. Манак<sup>2</sup>, В. Я. Латышева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины  
и экологии человека, г. Гомель

<sup>2</sup>Гомельская областная клиническая больница

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

**Цель исследования** — разработка метода оценки болевого синдрома в области сердца с использованием искусственных нейронных сетей (ИНС) с учетом особенностей клинических данных для решения проблемы дифференциальной диагностики кардиалгического синдрома вертеброгенного и коронарного генеза. Разработанная система дифференциации кардиалгического синдрома при помощи ИНС продемонстрировала значительные диагностические возможности с высокими показателями чувствительности (97,7 %) и специфичности (91,1 %).

**Ключевые слова:** кардиалгический синдром, вертеброгенная кардиалгия, шейно-грудной остеохондроз, ишемическая болезнь сердца, искусственные нейронные сети.

## USE OF ARTIFICIAL NEURONIC NEURAL NETWORKS IN DIAGNOSTICS OF THE CARDIALGIA SYNDROME

A. V. Korotaev<sup>1</sup>, A. A. Litvin<sup>2</sup>, N. A. Manak<sup>2</sup>, V. Ja. Latysheva<sup>3</sup><sup>1</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Hospital<sup>3</sup>Gomel State Medical University

The purpose of research — development of a method of an estimation of a pain set of symptoms in the field of heart with use Artificial Neural Networks (ANN) in view of singularities of the clinical data for a solution of a problem of differential diagnostics cardialgia syndrome a vertebral and coronary genesis. The developed system of differentiation of cardialgia syndrome with help ANN has shown appreciable diagnostic possibilities with high indexes of sensitivity (97,7 %) and specificity (91,1 %).

**Key words:** cardialgia syndrome, vertebrogenous cardialgia, a cervicothoracic osteochondrosis, coronary heart disease, Artificial Neural Networks.

**Введение**

С увеличением применения высокотехнологичных методов исследований в различных отраслях медицины, ростом количества полученной информации возникает необходимость ее обработки с привлечением компьютерных технологий.

По мнению ряда исследователей, особую значимость в медицинской отрасли науки находит применение информационной системы искусственных нейронных сетей, благодаря ее уникальным способностям обрабатывать слабо структурированные и плохо формализованные задачи [1, 2, 7, 16].

Решение задач классификации является одной из наиболее важных областей применения искусственных нейронных сетей (ИНС) (англ. — Artificial Neural Networks). В таких задачах входные данные представляют собой результаты некоторых характеристик объекта. Цель состоит в том, чтобы определить, к какому из нескольких классов принадлежит этот объект.

ИНС представляют собой нелинейную систему, которая позволяет значительно лучше классифицировать данные, чем обычно используемые линейные методы.

Основу каждой ИНС составляют однотипные элементы, имитирующие работу нейронов мозга. Искусственный нейрон обладает группой синапсов — однонаправленных входных связей, соединенных с выходами других нейронов, а также имеет аксон — выходную связь данного нейрона, с которой сигнал поступает на синапсы следующих нейронов [6].

Для ИНС характерен принцип параллельной обработки сигналов, который достигается путем объединения большого числа нейронов в так называемые слои и соединения определенным образом нейронов различных слоев. Прочность синаптических связей модифицируется в процессе извлечения знаний из обучающего набора данных (режим обучения), а затем используется при получении результата на но-

вых данных. ИНС оказываются способными принимать решения, основываясь на выявляемых ими скрытых закономерностях в многомерных данных.

Примеры использования ИНС в медицине нельзя назвать единичными, спектр их применения постоянно расширяется, затрагивая многие области здравоохранения.

Mobley В.А. с группой соавторов разработал систему для идентификации стеноза коронарных артерий, которая включала 14 ангиографических показателей [18], впоследствии усовершенствованную [17].

Много работ посвящено прогнозированию и раннему выявлению рака молочной железы [11, 14, 15, 20]. Разработаны системы, облегчающие лабораторную и инструментальную диагностику [19, 21]. Имеются примеры использования ИНС для протезирования и подбора имплантатов [12, 13].

В отечественной литературе также рассматриваются вопросы применения ИНС, в частности, при прогнозировании течения острого панкреатита, осложнений после реконструктивных операций на аортоподвздошном сегменте, оперативных вмешательствах по поводу ишемической болезни сердца, определении лечебной тактики у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [3, 4, 5, 8, 9, 10].

**Цель исследования** — разработка метода оценки болевого синдрома в области сердца с использованием ИНС с учетом особенностей клинических данных для решения проблемы дифференциальной диагностики кардиалгического синдрома вертеброгенного и коронарного генеза.

**Материал и методы**

Материалом исследования послужили данные обследования 120 больных, которые были распределены на две группы. В 1 группу вошли 75 человек (чел.) с вертеброгенной кардиалгией при шейно-грудном остеохондрозе, из них мужчин было 36 (48,0%), женщин — 39 (52,0 %),



во 2 — 45 чел. со стенокардией, мужчин и женщин — 35 (77,8 %) и 10 (22,2 %) соответственно.

Для верификации диагноза наряду с клиническим и лабораторным исследованием использовались: рентгенография шейного и верхне-грудного отдела позвоночника в двух проекциях, при показаниях — с проведением функциональных проб, ЭКГ в покое, нагрузочные ЭКГ-пробы (велозергометрия или стресстест), модифицированная холодовая и позиционная пробы, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

В работе использовали программный продукт «Statistica Neural Networks» 4.0 В фирмы StatSoft, Inc.

Для достижения цели была построена сеть, в которой анализировали 14 входных парамет-

ров, характеризующих результаты клинического обследования больного и включающих: болевой синдром в шейном отделе позвоночника, характер болевого синдрома, длительность боли в области сердца и ее локализацию, условия возникновения и купирования болевого синдрома, болезненность остистых отростков, паравертебральных точек, болезненность при пальпации в надключичной, подключичной областях, мышцах шеи, грудных и трапециевидных мышцах и симптомы натяжения левой руки. Один выходной показатель был связан с промежуточным, скрытым слоем, состоявшим из 7 нейронов. Показатель на выходе ИНС устанавливался в виде номинальных значений: «вертеброгенная кардиалгия», «стенокардия» (рисунок 1).

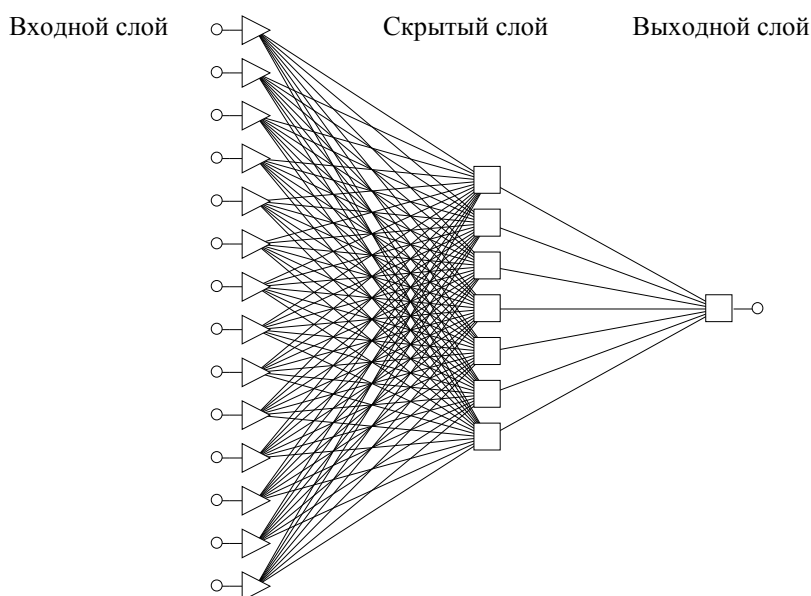


Рисунок 1 — Конфигурация нейронной сети

Среди 75 пациентов с вертеброгенной кардиалгией методом случайного отбора выделили 33 наблюдения для обучающего множества и 42 — контрольного, стенокардией — 27 и 18 соответственно.

Для обучения ИНС применялся алгоритм многослойного персептрона методом обратного распространения.

#### **Результаты и обсуждение**

Алгоритм обратного распространения последовательно обучает сеть на данных из обучающего множества. На каждой итерации, или эпохе все наблюдения из обучающего множества по очереди подаются на вход сети. После их обработки сеть выдает выходные значения. Полученные данные сравнивали с целевыми выходными значениями, которые также содержатся в наборе исходных показателей, и ошибку, то есть разность между желаемым и реальным выходом использовали для коррек-

тировки весов сети так, чтобы уменьшить эту ошибку. Алгоритм находит компромисс между различными наблюдениями и меняет веса таким образом, чтобы уменьшить суммарную ошибку на всем обучающем множестве.

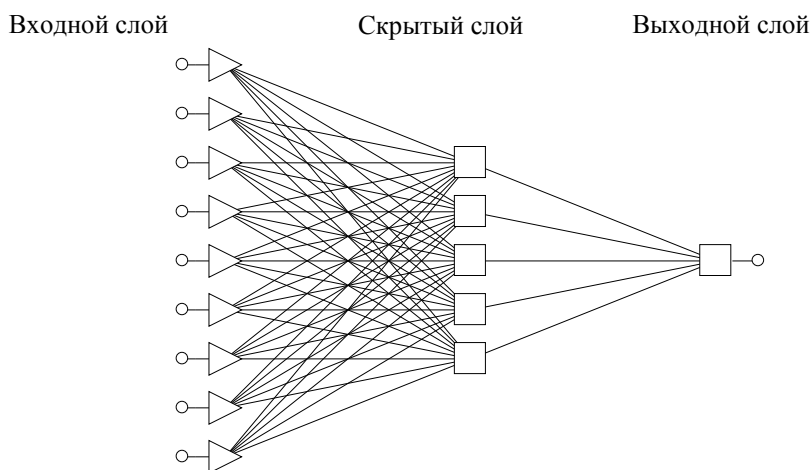
Один из наиболее сложных вопросов, возникающих при применении ИНС вообще и в данном случае при характеристике кардиалгического синдрома, в частности, является вопрос, какие же из входных переменных следует использовать для того, чтобы получить как можно более точные результаты на выходе.

Для этой цели был задействован генетический алгоритм отбора показателей на входе программы «Statistica Neural Networks», который выполняет большое число экспериментов с различными комбинациями входных данных, оценивает результаты и использует их в дальнейшем поиске наилучшего варианта.

С помощью «генетического алгоритма отбора данных» программы «Statistica Neural Networks» были определены 9 показателей из 14, наиболее информативных для проведения задач квалификации кардиалгического синдрома: характер болевого синдрома в области сердца, локализация боли, условия возникновения и купирования болевого синдрома, ло-

кальная болезненность шейных остистых отростков, паравертебральных точек, мышц шеи и симптомы натяжения левой руки.

Модифицированная нейронная сеть, включающая параметры, характерные для больных с кардиалгическим синдромом вертеброгенного и невертеброгенного генеза, представлена на рисунке 2.



**Рисунок 2 — Модифицированная ИНС, созданная на основе рекомендаций «генетического алгоритма отбора данных»**

После сохранения лучшего варианта обученной сети было проведено исследование контрольного множества данных. ИНС корректно определила все случаи вертеброгенной кардиалгии и 16 из 18 — стенокардии, при этом 2 оставшихся случая нейронная сеть расценила как неопределенные.

Основываясь на полученных данных, можно полагать, что для уменьшения количества неопределенных результатов требуется исполь-

зование во входных данных результатов дополнительных методов исследований.

Несомненный интерес представляло определение реального «вклада» различных входных параметров в прогностическую оценку диагноза, определяемого нейронной сетью. С этой целью использовалась функция программы «Sensitivity analysis», которая позволяет ранжировать «вес» каждого из входных параметров. Результаты анализа приведены в таблице 1.

**Таблица 1 — Оценка значимости влияния входных параметров на диагностическое заключение нейронной сети при вертеброгенной кардиалгии**

Параметр	Значимость
Болезненность паравертебральных точек	0,1584
Болезненность мышц шеи	0,1397
Локальная болезненность шейных отростков	0,1282
Симптомы натяжения левой руки	0,1246
Болезненность грудных мышц	0,1241
Условия возникновения боли	0,1232
Условия купирования боли	0,1206
Локализация боли в грудной клетке	0,1186
Характер боли в области сердца	0,0996

Как следует из приведенных данных, высокой значимостью обладали данные объективного обследования неврологического статуса больного с кардиалгическим синдромом. Обращает на себя внимание существенная зна-

чимость условий возникновения, купирования болевого синдрома в области сердца и тот факт, что характер болевого синдрома в прекардиальной области имел относительно небольшое значение для диагностики.

На основании полученных данных проведен ROC-анализ и построены характеристические кривые для каждого из входных парамет-

ров нейронной сети (рисунок 3). Чувствительность созданной ИНС составила 97,7 %, специфичность — 91,1 %.

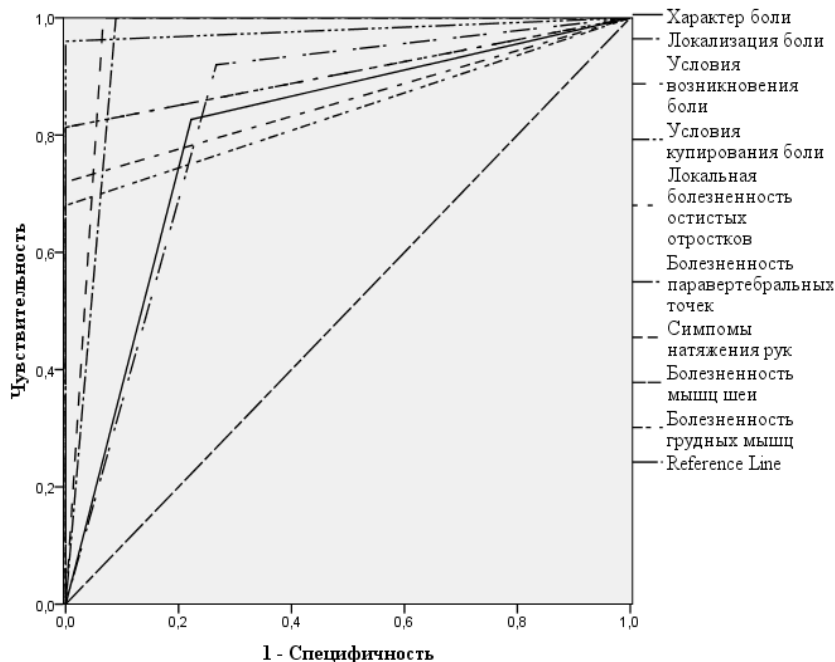


Рисунок 3 — Характеристические кривые ROC-анализа

### Выводы

1. Разработанная система дифференциации кардиалгического синдрома при помощи ИНС продемонстрировала значительные диагностические возможности с высокими показателями чувствительности (97,7 %) и специфичности (91,1 %).

2. Используя ИНС, определены наиболее значимые диагностические критерии, которые должны учитываться при проведении дифференциальной диагностики кардиалгического синдрома.

3. Очевидно, что внесение в ИНС данных дополнительных обследований (результатов велоэргометрии, эхокардиографии, мониторинга ЭКГ и др.) повысит диагностическую возможность системы.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андрейчиков, А. В. Интеллектуальные информационные системы / А. В. Андрейчиков, О. Н. Андрейчикова. — М.: Финансы и статистика, 2006. — 424 с.
2. Боровиков, В. П. Прогнозирование в системе «Statistica» в среде Windows / В. П. Боровиков, Г. И. Ивченко. — М.: Финансы и статистика, 2006. — 368 с.
3. Возможности прогнозирования инфицированного панкреонекроза / А. А. Литвин [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2007. — № 2. — С. 7–14.
4. Лутфарахманов, И. И. Сравнительная оценка современных подходов ранней идентификации тяжелого течения острого панкреатита / И. И. Лутфарахманов, П. И. Миронов, В. А. Руднов // Анестезиология и реаниматология. — 2007. — № 3. — С. 51–54.
5. Назаренко, Г. И. Прогнозирование характера течения острого панкреатита методом нейронных сетей / Г. И. Назаренко, В. И. Сидоренко, Д. С. Лебедев // Вест. хирургии. — 2005. — Т. 164, № 1. — С. 50–54.

6. Нейронные сети. STATISTICA Neural Networks: пер. с англ. — М.: Горячая линия-Телеком, 2001. — 182 с.

7. Осовский, С. Нейронные сети для обработки информации / С. Осовский; пер. с польского И. Д. Рудинского. — М.: Финансы и статистика, 2004. — 344 с.

8. Применение нейросетевых компьютерных технологий в определении лечебной тактики у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / В. П. Петров [и др.] // Вест. хирургии. — 2000. — Т. 159, № 1. — С. 73–76.

9. Прогнозирование осложнений после реконструктивных операций на аортоподвздошном сегменте / А. А. Полянцев [и др.] // Хирургия. — 2004. — № 4. — С. 9–12.

10. Использование нейронных сетей для прогнозирования исходов оперативных вмешательств по поводу ишемической болезни сердца / Н. Н. Шихвердиев [и др.] // Вест. хирургии. — 2003. — Т. 162, № 2. — С. 75–78.

11. Abbass, H. A. An evolutionary artificial neural networks approach for breast cancer diagnosis / H. A. Abbass // Artificial Intelligence in Medicine. — 2002. — Vol. 25, № 3. — P. 265–281.

12. Archambeau, C. Prediction of visual perception with artificial neural networks in a visual prosthesis for the blind / C. Archambeau, J. Delbeke, C. Veraart // Artificial Intelligence in Medicine. — 2004. — Vol. 322. — P. 183–194.

13. Borret, D. S. Evolutionary autonomous agents and the nature of apraxia / D. S. Borret, F. Jin, H. C. Kwan // Biomedical Engineering Online. — 2005. — Vol. 14, № 1. — P. 1.

14. Delen, D. Predicting breast cancer survivability: A comparison of three data mining methods / D. Delen, G. Walker, A. Kadam // Artificial Intelligence in Medicine. [Electronic resource]. — 2004. — Mode of access: <http://www.intl.elsevierhealth.com/journals/aiim>. Date of access 23.09.2005.

15. Gomez-Ruiz, J. A. A neural network based model for prognosis of early breast cancer / J. A. Gomez-Ruiz, J. M. Jerez-Aragones, J. Munoz-Perez // Applied Intelligence. — 2004. — Vol. 20. — P. 231–238.

16. New directions in statistical signal processing: from systems to brain / S. Haykin [et al.]. — Cambridge, London: The MIT Press, 2007. — 514 p.

17. Mobley, B. A. Neural network predictions of significant coronary artery stenosis in men / B. A. Mobley, E. Schechter, W. E. Moore // *Artificial Intelligence in Medicine* [Electronic resource]. — 2004. — Mode of access: <http://www.intl.elsevierhealth.com/journals/aiim>. Date of access 23.09.2005.

18. Mobley, B. A. Predictions of coronary artery stenosis by artificial neural networks / B. A. Mobley, E. Schechter, W. E. Moore // *Artificial Intelligence in Medicine*. — 2000. — Vol. 18. — P. 187–203.

19. Nattkemper, T. W. Human vs. machine: Evaluation of fluorescence micrographs / T. W. Nattkemper, T. Twellmann, H. Ritter //

*Computers in Biology and Medicine*. — 2003. — Vol. 33, № 1. — P. 31–43.

20. Papadopoulos, A. An automatic microcalcification detection system based on a hybrid neural network classifier / A. Papadopoulos, D. I. Foriadi, A. Likas // *Artificial Intelligence in Medicine*. — 2002. — Vol. 25, № 2. — P. 149–167.

21. Zhou, Z. H. Lung cancer cell identification based on artificial neural network ensembles / Z. H. Zhou, Y. Jiang, B. Yang // *Artificial Intelligence in Medicine*. — 2002. — Vol. 24, № 1. — P. 25–36.

Поступила 01.10.2008

УДК 616-009.862-036.82

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ ДО И ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)**

С. П. Саливончик<sup>1</sup>, А. Л. Лопатина<sup>1</sup>, Д. П. Саливончик<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

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

Применение гипербарической оксигенации в подостром периоде инфаркта миокарда перед аортокоронарным шунтированием в виде одного сеанса длительностью 60 минут и рабочим давлением 0,03 МПа и после перевода из отделения реанимации в течение 5 сеансов позволяет статистически достоверно улучшить значения интегрального показателя физического компонента здоровья в основной группе — с  $23,0 \pm 1,6$  до  $53,6 \pm 3,6$  баллов при уровне в  $16,0 \pm 1,2$  до  $40,6 \pm 1,9$  баллов в контрольной группе ( $p = 0,028$ ), значения интегрального показателя психического компонента здоровья с  $31,0 \pm 1,7$  до  $54,2 \pm 2,9$  баллов в основной, с  $24,3 \pm 1,2$  до  $39,6 \pm 2,1$  баллов в контрольной группах ( $p = 0,017$ ).

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, гипербарическая оксигенация, аорто-коронарное шунтирование, качество жизни.

**INVESTIGATION OF QUALITY OF LIFE AMONG THE PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION IN RELATION WITH HYPOBARIC OXYGENATION BEFORE AND AFTER AORTOCORONARY BYPASS (PRELIMINARY RESULTS)**

S. P. Salivonchik<sup>1</sup>, A. L. Lopatina<sup>1</sup>, D. P. Salivonchik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel Regional Clinical Cardial Dispensary

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

Administration of hypobaric oxygenation in subacute period of myocardial infarction before the aortocoronary bypass (one session, duration 60 min, working pressure 0,03 MPa) and after discharge from emergency department (5 sessions) allows to improve significantly integral score of physical component of health (SF-36) in main group (from  $23,0 \pm 1,6$  to  $53,6 \pm 3,6$ ; level of this score in control group shifted from  $16,0 \pm 1,2$  to  $40,6 \pm 1,9$ ;  $p = 0,028$ ); integral score of mental component of health (from  $31,0 \pm 1,7$  to  $54,2 \pm 2,9$  in main group; from  $24,3 \pm 1,2$  to  $39,6 \pm 2,1$  in control;  $p = 0,017$ ).

**Key words:** myocardial infarction, hypobaric oxygenation, aortocoronary bypass, quality of life.

**Введение**

Сердечно-сосудистая заболеваемость прочно сохраняет лидирующие позиции в структуре всех нозологий. Данный факт определяет высокую смертность от сердечно-сосудистой патологии, которая составляет, по данным литературных источников, 50–60 %, а в сочетании с мозговым инсультом — до 80 % от всех причин смертности [5, 10, 11, 21]. Наибольший вклад в эту «печальную» статистику вносит ишемическая болезнь сердца (ИБС) и, в частности, инфаркт миокарда (ИМ). Высокая летальность в стационаре, большая частота

осложнений, последующее рубцевание миокарда с электрической и гомогенной нестабильностью формируют высокие цифры смертности и выхода на инвалидность [4, 14, 17, 22]. Поэтому постоянно развиваются методики, позволяющие возобновить достаточную оксигенацию в поврежденных сегментах миокарда, способствующие восстановлению адекватного кровотока в зонах рубцевания и ишемии, уменьшению осложнений ИМ, улучшению качества жизни (КЖ). Такими возможностями обладают хирургические методики улучшения миокардиального кровотока — аорто- и

маммарокоронарное шунтирование (АКШ и МКШ), значимо повышающие выживаемость пациентов, уменьшающие необходимость приема лекарственных средств [1, 2, 4, 11, 12, 17]. Максимальный положительный эффект от указанных хирургических методов лечения заключается в восстановлении адекватной перфузии миокарда кислородом по коронарным шунтам. Купирование ишемии создает предпосылки для успешной стабилизации общего состояния пациента, увеличения толерантности к переносимой нагрузке и улучшает его качество жизни (КЖ) [1, 11]. Необходимость АКШ продиктована прогрессирующим ухудшением состояния больных, выраженной гипоксией миокарда и, как следствие, развитием оксидантного стресса, гибернации и оглушения миокарда. Именно поэтому необходимо совместное использование лечебных методик, влияющих на указанные патологические механизмы и имеющих потенциальные возможности улучшить оксигенацию тканей, купировать проявления ишемии миокарда непосредственно перед оперативным вмешательством, минимизировать интраоперационную гипоксию миокарда. Такими универсальными возможностями обладает метод гипербарической оксигенации (ГБО) [6–8, 14, 15].

**Целью** настоящего исследования явилась оценка динамики параметров качества жизни пациентов, подвергшихся операции АКШ с предварительной до- и послеоперационной подготовкой в условиях ГБО.

#### **Материал и метод**

Организовано открытое проспективное рандомизированное исследование. Критерии включения в исследование: верифицированный на основании клинических, электрокардиографических и биохимических признаков диагноз ИМ (по [23]), проведение операций одной кардиохирургической бригадой, сроки вмешательства — с 7 суток (в среднем  $18,32 \pm 2,7$  сутки) после перенесенного ИМ, ранняя постинфарктная стенокардия, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: острый период ИМ (1–6 сутки), инфаркт правого желудочка, клаустрофобия; наличие онкологических заболеваний; психические расстройства; злоупотребление алкоголем или наркотиками; отказ от участия в дальнейшем наблюдении. Всего в исследование на текущий момент включено 18 пациентов. Стандартная терапия включала применение аспирина, ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов, гепарина, нитратов, по показаниям применяли антиаритмические и гемодинамические препараты, статины. Пациенты случайным образом (с использованием таблицы случайных чисел) разделены на две группы: 1 группа (контрольная,  $n = 19$ ; все мужчины), средний возраст

$55,8 \pm 2,79$  лет; 2 группа (основная,  $n = 19$ , 17 мужчин, 2 женщины), средний возраст  $55,0 \pm 1,98$  лет. У больных 2 группы за день до оперативного вмешательства, дополнительно к вышеуказанной медикаментозной терапии, проводился сеанс ГБО длительность 1 час при использовании рабочего давления кислорода в  $0,03$  МПа. Курс ГБО-терапии назначался пациентам основной группы на следующий день за переводом из реанимации в кардиохирургическое отделение в течение 5 суток по 1 сеансу ежедневно с рабочим давлением в  $0,03$  МПа по 60 мин. ГБО проводилась на одноместных гипербарических установках БЛКС-303, предназначенных для терапии тяжелых «каталочных» больных с мониторингом содержания кислорода в барокамере, регистрацией электрокардиограммы, артериального давления, частоты сердечных сокращений, температурного режима кислородной среды.

Средняя длительность операции АКШ с применением аппарата искусственного кровообращения составила  $320,0 \pm 15,8$  мин и  $360,0 \pm 21,3$  мин,  $p > 0,05$ , время ишемии —  $55,1 \pm 3,3$  мин и  $56,2 \pm 1,2$  мин,  $p > 0,05$ , количество накладываемых шунтов —  $2,7 \pm 0,15$  и  $2,66$  в основной и контрольной группах соответственно. Осложнений во время оперативного вмешательства и раннем послеоперационном периоде не зарегистрировано. Оценка риска перед АКШ проводилась по общепринятой таблице Euroscore, в основной группе среднее значение риска составило  $1,94 \pm 0,77$  при аналогичном показателе в контрольной группе —  $0,41 \pm 0,31$ ,  $p = 0,09$  [11]. Группы были однородны не только по социально-демографическим, но и по клиническим характеристикам: так, для 1 и 2 групп, соответственно, Q-ИМ составил 100 %, переднераспространенная локализация ИМ отмечена у 57 и 51 % больных; тромболизис проведен в 64 и 66% случаев соответственно. Класс тяжести перенесенного ИМ у пациентов и сопутствующие заболевания оказались сопоставимы. В основной группе находились 2 пациента после перенесенной клинической смерти.

В качестве «твердых» конечных клинически точек определено изучение частоты возникновения повторного ИМ (ПИМ) и смертности от сердечно-сосудистых причин. Планируемая длительность наблюдения — 1 год. На данном этапе одной из изучаемых «мягких» или «суррогатных» точек исследования явилась оценка КЖ у прооперированных пациентов как достаточно «тонкий» критерий улучшения состояния больных. Нами использовался один из широко применяемых опросников общего типа — опросник 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), предложенный Бостонским институтом здоровья [24, 25].

Валидность и чувствительность данного теста в настоящее время не вызывают сомнений. Он служит эталоном при разработке новых опросников по КЖ [25].

Опросник содержит 8 концепций здоровья, которые наиболее часто измеряются в популяционных исследованиях и которые более всего подвержены влиянию заболевания и лечения. По этим шкалам определяется физическая, психическая и социальная сферы жизнедеятельности человека.

Контрольные параметры: определение физического функционирования (PF), ролевого физического функционирования (RP), ролевого эмоционального функционирования (RE), жизненной активности (VT), психического здоровья (MH), социального функционирования (SF), интенсивности боли (BP), общего здоровья (GH), интегральный показатель физического компонента здоровья (PH), интегральный показатель психологического компонента здоровья (MN).

Интегральные показатели КЖ по опроснику SF-36 — PH и MN рассчитывались путем анализа (суммирования баллов) контрольных параметров, приведенных выше, по существующим «ключам» данного теста [24]. Цифровые результаты исследования КЖ могут колебаться от 0 (максимальное нарушение функции) до 100 (максимальное здоровье).

Заполнение опросника SF-36 производилось пациентами самостоятельно за 1 день перед операцией, на следующий день после перевода из отделения реанимации, перед выпиской из стационара (в среднем на  $20,4 \pm 0,3$  сутки).

Статистическая обработка данных проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с применением t критерия Стьюдента, критерия  $\chi^2$ , при использовании компьютерного пакета SPSS 12,0.

### Результаты и их обсуждение

Положительное влияние лечебных мероприятий на различные параметры КЖ, проводимые в рамках вторичной профилактики у больных ИБС, становится на сегодняшний день одним из определяющих критериев их эффективности [3, 18, 19, 20].

В последнее время произошло осознание того факта, что функциональные параметры являются необходимыми для оценки эффективности методов лечения и прогнозирования исходов заболеваний. Среди этих функциональных параметров показатели КЖ занимают особое место. Соответственно, для характеристики состояния больного, а также эффективности лечения в качестве интегрального показателя предлагается использовать понятие КЖ, включающее физический, эмоциональный и социальный статус больного [25].

Изменение КЖ после перенесенного пациентами ИМ исследовалось многими авторами [6, 14, 18, 20]. Существенное снижение КЖ при ИМ делает актуальным поиск новых лечебных технологий, позволяющих снизить негативные последствия ишемии миокарда, обеспечить раннее восстановление энергетического баланса клеток и, следовательно, большую скорость репаративных процессов [7, 8]. Такими возможностями обладает метод ГБО, изучению которого в последние годы уделяют пристальное внимание [13, 14]. Однако применение ГБО при лечении ИМ и изменение КЖ при этом в литературе не отражено. Поэтому было решено проанализировать такие изменения при хирургическом лечении (АКШ) этой довольно сложной категории больных.

Все 18 пациентов после проведенного АКШ в удовлетворительном состоянии выписаны из стационара на амбулаторный этап реабилитации. Основные параметры исследования показателей КЖ приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение параметров опросника КЖ SF-36 у больных с АКШ при применении ГБО между основной и контрольной группами ( $M \pm m$ )

Параметры КЖ	Интервалы исследования		
	за день до операции, n = 9/9	следующий день за переводом из реанимации, n=9/9	перед выпиской из стационара, n = 9/9
PF (осн.)	28,34± 5,9	32,4 ± 2,2 <sup>1</sup>	56,6 ± 3,1 <sup>1</sup>
PF (контр.)	28,7 ± 1,7	20,7 ± 2,7	40,0 ± 2,2
RP (осн.)	2,8 ± 1,6	24,5 ± 2,9 <sup>1</sup>	30,6 ± 4,4 <sup>1</sup>
RP (контр.)	0,4 ± 0,3	12,7 ± 0,6	17,3 ± 2,4
RE (осн.)	3,7 ± 1,8	29,5 ± 3,6 <sup>1</sup>	40,2 ± 4,7 <sup>1</sup>
RE (контр.)	5,7 ± 2,0	11,3 ± 2,0	27,0 ± 3,6
VT (осн.)	29,2 ± 1,7	43,6 ± 1,8 <sup>1</sup>	48,3 ± 1,8 <sup>1</sup>
VT (контр.)	31,7 ± 1,4	33,1 ± 1,4	36,6 ± 1,9
MH (осн.)	43,5 ± 2,0	56,6 ± 1,6 <sup>1</sup>	59,8 ± 2,0 <sup>1</sup>
MH (контр.)	45,2 ± 1,6	44,8 ± 1,3	46,5 ± 2,1
SF (осн.)	49,8 ± 3,3	43,7 ± 2,2 <sup>1</sup>	66,5 ± 3,0 <sup>1</sup>
SF (контр.)	52,8 ± 2,3	26,5 ± 1,8	44,3 ± 3,0
BP (осн.)	25,4 ± 2,8	50,3 ± 2,2 <sup>1</sup>	70,9 ± 3,3 <sup>1</sup>
BP (контр.)	32,9 ± 2,4	42,8 ± 2,0	47,1 ± 2,4
GH (осн.)	43,6 ± 2,1	45,8 ± 2,1 <sup>1</sup>	58,7 ± 2,7 <sup>1</sup>
GH (контр.)	44,6 ± 2,0	32,0 ± 1,8	40,8 ± 2,1

<sup>1</sup> статистическая достоверность различий между группами  $p < 0,05$

Исходные данные до включения ГБО перед АКШ достоверных различий не имели. Однако в течение мониторинга состояния КЖ у пациентов основной группы уже при переводе из отделения реанимации в кардиохирургическое отделение отмечена статистическая достоверность различий по всем изучаемым параметрам.

Эти данные сгруппированы и представлены в виде интегральных характеристик физического и психического развития в течение периода наблюдения в стационаре, как результирующих шкал для окончательного анализа приведенных данных. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Данные интегрирующих шкал опросника КЖ SF-36 у больных с АКШ при применении ГБО между основной и контрольной группами (M ± m)

Параметры КЖ	Интервалы исследования		
	за день до операции, n = 9/9	следующий день за переводом из реанимации, n = 9/9	перед выпиской из стационара, n = 9/9
Физическое здоровье РН (основная)	26,8 ± 1,6	23,0 ± 1,6*	53,6 ± 3,6* <sup>1</sup>
Физическое здоровье РН (контрольная)	36,1 ± 1,6	16,0 ± 1,2	40,6 ± 1,9 <sup>1</sup>
Психическое здоровье МН (основная)	28,9 ± 1,3	31,0 ± 1,7*	54,2 ± 2,9* <sup>1</sup>
Психическое здоровье МН (контрольная)	31,5 ± 1,6	24,3 ± 1,2	39,6 ± 2,1 <sup>1</sup>

\* статистическая достоверность различий между группами (p<0,05), <sup>1</sup> — статистическая достоверность различий между 2 и 3 интервалами обследования (p < 0,05).

Интегральные показатели физического и психического компонентов здоровья пациентов до и после АКШ за день до операции оказались статистически достоверно не различимы (26,8 ± 1,6 баллов в основной группе, 36,1 ± 1,6 баллов в группе контроля интегрального показателя РН; 28,9 ± 1,3 баллов в основной, 31,5 ± 1,6 баллов в контрольной группе интегрального показателя МН; p > 0,05). При мониторинге исследования отмечено статистически достоверное улучшение интегрального показателя физического компонента здоровья (РН) в

основной группе — 23,0 ± 1,6 баллов при 16,0 ± 1,2 баллов в контрольной группе (p = 0,028) на следующий день после перевода из реанимации в отделение кардиохирургии. При анализе параметров интегрального показателя (МН) психического компонента здоровья за аналогичный период времени отмечены также достоверные различия. Если в группе ГБО терапии этот показатель составил 31,0 ± 1,7 балла, то в группе без применения данной терапии — 24,3 ± 1,2 балла (p = 0,045). Результаты представлены на рисунках 1, 2.

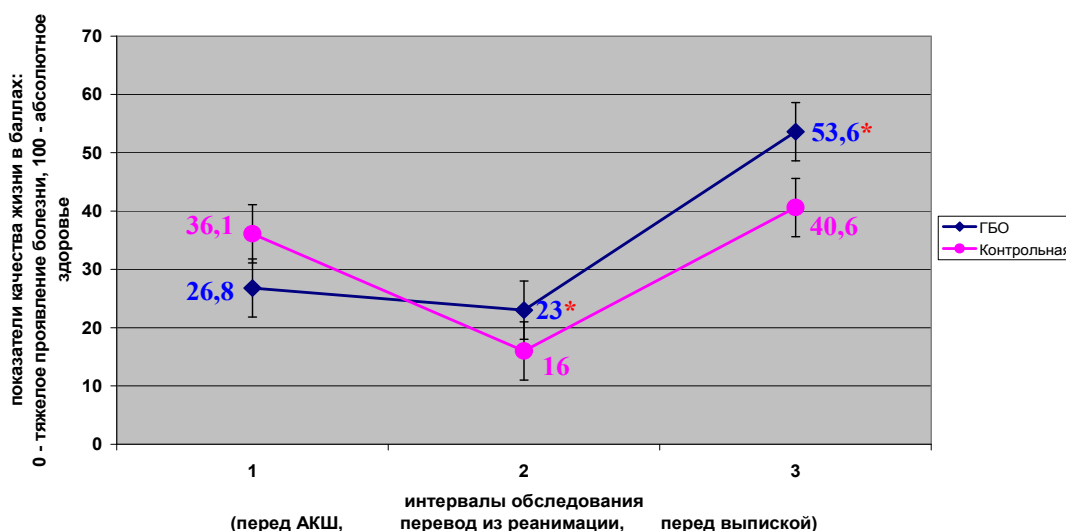


Рисунок 1 — Динамика интегрального показателя физического компонента здоровья (РН) у прооперированных больных ИМ

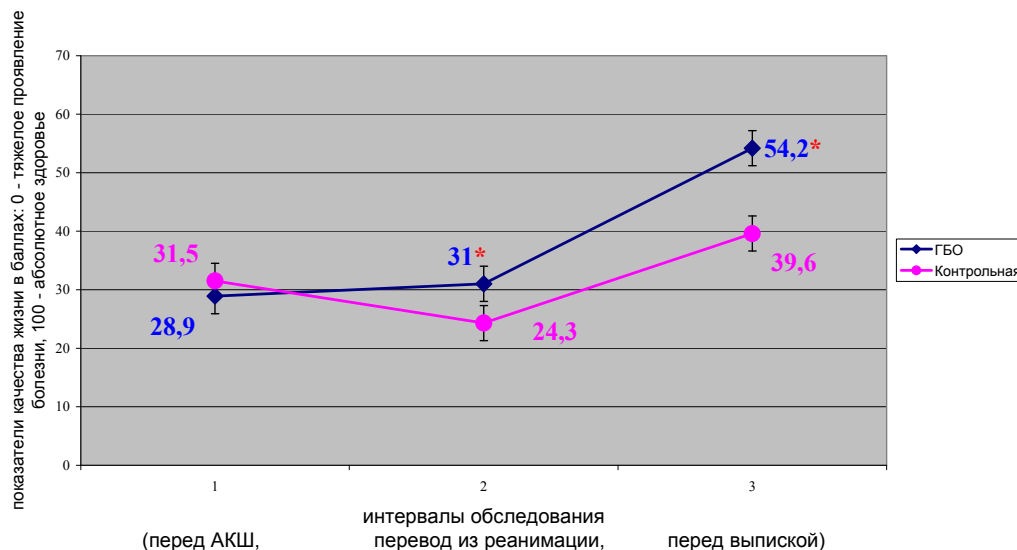
Отмечено статистически недостоверное снижение уровня интегрального показателя РН при переводе из реанимации по сравнению с ис-

ходными данными — 23,0 ± 1,6 баллов против 26,8 ± 1,6 баллов, некоторое увеличение показателей интегрального показателя МН в анало-

гичном временном интервале —  $31,0 \pm 1,7$  баллов против  $28,9 \pm 1,3$  баллов в основной группе,  $p > 0,05$ . В контрольной группе значения интегрального показателя РН составили  $16,0 \pm 1,2$  баллов на 4 сутки исследования, что статистически достоверно ниже исходных значений —  $36,1 \pm 1,6$  баллов,  $p = 0,038$ . Близкими по значению оказались и параметры МН в аналогичном временном интервале —  $24,3 \pm 1,2$  баллов против  $31,5 \pm 1,6$  баллов в контрольной группе,  $p > 0,05$ .

Улучшение параметров КЖ отмечено также и при выписке больных из стационара.

Так, у пациентов после АКШ с применением ГБО зарегистрированы более высокие достоверные параметры интегрального показателя РН  $53,6 \pm 3,6$  баллов по сравнению с контрольной группой —  $40,6 \pm 1,9$  баллов,  $p = 0,037$  (рисунок 1). Более весомыми оказались результаты улучшения интегрального показателя МН у пациентов основной группы —  $54,2 \pm 2,9$  баллов, при более низком значении данного показателя в контрольной группе —  $39,6 \pm 2,1$ ,  $p = 0,017$ . Данные представлены на рисунке 2.



**Рисунок 2** — Динамика интегрального показателя психического компонента здоровья (МН) у прооперированных больных ИМ

Таким образом, при анализе данных, представленных на рисунках 1, 2, применение ГБО у пациентов перед операцией АКШ статистически достоверно приводит к улучшению показателей КЖ уже на 4 сутки после проведенного вмешательства. Но если в основной группе перед выпиской из стационара значения РН статистически достоверно улучшились —  $53,6 \pm 3,6$  баллов при исходных значениях —  $26,8 \pm 1,6$  баллов,  $p = 0,001$ , то в контрольной группе такой зависимости не наблюдалось —  $40,6 \pm 1,9$  баллов и  $36,1 \pm 1,6$  баллов соответственно,  $p > 0,05$ . При анализе показателя МН в аналогичные сроки отмечены достоверные различия при выписке в основной группе ( $54,2 \pm 2,9$  баллов против  $28,9 \pm 1,3$  баллов,  $p = 0,001$ ) и отсутствии достоверных различий в контрольной группе ( $39,6 \pm 2,1$  баллов против  $31,5 \pm 1,6$  баллов,  $p > 0,05$ ).

Возможно, данный результат связан с увеличением парциального насыщения крови кислородом в день операции ( $204,2 \pm 17,6$  мм рт. ст. в основной группе против  $155,7 \pm 19,2$  мм рт. ст.,  $p = 0,086$ ), что естественно при использовании ГБО, и сохранением повышенного насыщения плазмы крови кислородом на следующие сутки

( $83,6 \pm 10,0$  мм рт. ст. в группе ГБО и  $49,4 \pm 11,4$  мм рт. ст. в контрольной группе,  $p = 0,041$ ). Аналогичные данные получены при анализе показателей насыщения артериальной крови кислородом ( $99,7 \pm 0,18$  и  $98,4 \pm 1,08$  мм рт. ст., на следующий день после операции  $93,3 \pm 2,8$  и  $72,1 \pm 6,9$  мм рт. ст. в основной и контрольной группе соответственно,  $p = 0,008$ ). Отмечено достоверное сохранение числа тромбоцитов у пациентов основной группы наряду со снижением уровня последних в контрольной группе на следующий день после операции ( $215,3 \pm 25,2 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $147,2 \pm 12,1 \cdot 10^9/\text{л}$  соответственно,  $p = 0,037$ ). Дальнейшее использование курса ГБО позволило ускорить процессы реабилитации, увеличить толерантность к физической нагрузке, ускорить стабилизацию общего состояния пациентов.

Положительные эффекты применения ГБО связаны с «прямым» антигипоксическим эффектом гипербарического кислорода, наиболее изученным и известным широкой врачебной аудитории. Этот факт позволяет отметить более высокую подготовленность пациентов непосредственно к хирургическому вмешатель-



ству и ускорению репаративных процессов в послеоперационном периоде. «Опосредованный» эффект ГБО в настоящее время изучается многими специалистами, он основан на формировании постепенного адаптационного ответа на кислород и барометрическое давление как таковые. В результате ежедневного применения ГБО наступают постоянные изменения организма по типу «привыкания» к изменяющимся условиям окружающей среды, от нормы к сеансу баротерапии, после сеанса вдыхание воздуха уже опять является новой средой, к которой организму вновь приходится приспосабливаться [6–8, 13, 14]. Этот эффект, возможно, является «гипербарическим прекодиционированием» сродни ишемическому прекодиционированию с противоположным по стимулу знаком [11, 16, 17]. Именно переход от гипоксии или от гипероксии к атмосферному давлению вызывает каскад адаптационно-метаболических реакций, заставляя организм постоянно приспосабливаться от нормы к искусственным состояниям и, наоборот, от гипероксии к норме [7, 8, 13].

Итогом этой работы является четкая организация функционирования метаболических систем в виде синтеза структурных белков, ответственных за адаптивный ответ на стрессовый фактор, что значительно повышает защитные способности организма в целом.

Адаптационная методика А. Н. Леонова положила начало развитию и исследования внутренних средств организма под воздействием избытка кислорода в замкнутом пространстве (барокамере) [8]. Он первым связал ГБО с процессами адаптации. В настоящее время установлена тесная связь компенсаторно-приспособительных процессов, обеспечивающих неспецифическую резистентность организма с устойчивостью его к разнообразным экстремальным воздействиям. Повышение неспецифической резистентности организма, развивающейся при адаптации к гипероксии, может играть важную роль в профилактике и лечении ряда заболеваний, повышении устойчивости к неблагоприятным факторам внешней среды, в том числе к высоким физическим нагрузкам [8].

Один из создателей современной концепции стресса — Ф. З. Меерсон ввел понятие «структурный след адаптации» и выделил главные характеристики этого явления: увеличение мощности антиоксидантных систем; активация митохондриального окисления в печени; увеличение мощности стресслимитирующих систем и увеличение активности белоксинтезирующих механизмов. На сегодняшний день главным является увеличение мощности антиоксидантных механизмов и, соответственно, дозированная активация перекисных процессов, что с позиции наших физиологических

моделей хорошо объясняет остальные благоприятные частные эффекты ГБО [9].

Позитивный эффект ГБО до и после АКШ нам видится в доказанном уменьшении активности симпатoadренальной системы, восстановлении окислительного фосфорилирования, стабилизации электрической и гомогенной структуры миокарда, метаболической кардиоцитопroteкции, что согласуется с литературными данными.

Таким образом, формирование системного структурного следа и устойчивой адаптации осуществляется при необходимом участии стресс-реакции, которая закономерно возникает в ответ на любой элемент новизны за счет широкого спектра гормонов и медиаторов, а также играет важную роль как в формировании самой функциональной системы, составляющей основу адаптации, так и в формировании системного структурного следа, т.е. в превращении срочной адаптации в долговременную.

Авторами многих работ показано эффективное использование ГБО при терапии многих нозологий [6–8, 13–15]. У пациентов после перенесенного ИМ показатели оксигенации крови, толерантность к физической нагрузке значительно снижена, что позволяет патогенетически применять методики ГБО до и после проведенного аортокоронарного шунтирования. Проведение дальнейшего исследования и контроль «твердых» точек (частота развития кардиоваскулярных событий) позволит получить необходимое представление о возможностях ГБО в терапии и реабилитации пациентов, перенесших ИМ и подлежащих АКШ.

#### **Выводы**

1. Применение гипербарической оксигенации в подостром периоде инфаркта миокарда в виде одного сеанса длительностью 60 минут и рабочим давлением 0,03 МПа позволяет статистически достоверно улучшить значения интегрального показателя физического компонента здоровья в основной группе —  $23,0 \pm 1,6$  баллов при уровне в  $16,0 \pm 1,2$  баллов в контрольной группе ( $p = 0,028$ ) и значения интегрального показателя психического компонента здоровья в первые 3 суток после аортокоронарного шунтирования в основной группе —  $31,0 \pm 1,7$  баллов, при значении последних в контрольной группе —  $24,3 \pm 1,2$  баллов ( $p = 0,045$ ).

2. Продолжение курса ГБО терапии после аортокоронарного шунтирования и перевода из отделения реанимации в течение 5 сеансов по одному ежедневно в течение 60 минут при рабочем давлении в 1,3 МПа к 25 суткам привело к статистически достоверному улучшению параметра интегрального показателя физического компонента здоровья в основной группе —  $53,6 \pm 3,6$  баллов по сравнению с контрольной группой —  $40,6 \pm 1,9$  баллов,  $p = 0,037$ . Более

значимыми оказались результаты улучшения значений интегрального показателя психического компонента здоровья у пациентов основной группы  $54,2 \pm 2,9$  баллов при более низком уровне данного показателя в контрольной группе —  $39,6 \pm 2,1$  баллов,  $p = 0,017$ .

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Актуальные вопросы хирургического лечения пациентов с острыми расстройствами коронарного кровообращения / Р. С. Акчурина [и др.] // Кардиология. — 2005. — № 3. — С. 46–52.
2. Алгоритм отбора и ведения больных с острым коронарным синдромом для выполнения экстренных инвазивных диагностических и лечебных манипуляций и аорто-коронарного шунтирования / Ю. П. Островский [и др.] // Инструкция по применению. — Мн., 2003. — 24 с.
3. Андреева, Г.Ф. Изучение качества жизни у больных гипертонической болезнью / Г. Ф. Андреева, Р. Г. Оганов // Терапевтический архив. — 2002. — № 1. — С. 8–16.
4. Бокерия, Л. А. Методы реваскуляризации при стабильном течении стенокардии (сравнение выживаемости, частоты развития инфаркта миокарда, повторных реваскуляризации, облегчения симптомов стенокардии) / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, И. В. Самородская // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2005. — № 5. — С. 44–56.
5. Грацианский, Н. А. Риск инфаркта миокарда определяется девятью хорошо известными (традиционными) факторами, причем одинаково во всем мире / Н. А. Грацианский // Кардиология. — 2004. — № 10. — С. 79–81.
6. Ефун, С. Н. Руководство по гипербарической оксигенации. — М.: Медицина, 1986. — 415 с.
7. Киселев, С. О. Новая версия саногенеза оксигенобаротерапии / С. О. Киселев // Гипербарическая физиология и медицина. — 1998. — № 2. — С. 3–14.
8. Леонов, А. Н. Гипероксия. Адаптационно-метаболическая концепция саногенеза / А. Н. Леонов // Бюллетень гипербарической биологии и медицины. — 1994. — № 1. — С. 51–75.
9. Меерсон, Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф. З. Меерсон. — М.: Нурохиа Medical Lxd., 1993. — 331 с.
10. Оганов, Р. Ф. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике / Р. Ф. Оганов // Кардиология. — 1999. — № 2. — С. 4–10.
11. Островский, Ю. П. Хирургия сердца / Ю. П. Островский. — М.: Мед. лит., 2007. — 576 с.
12. Показания для выполнения коронарографии, ангиопластики, стентирования и шунтирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца / А. К. Цыбин [и др.] // Инструкция по применению. — Мн., 2003. — 36 с.
13. 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.
14. Саливончик, Д. П. Влияние гипербарической оксигенации на частоту повторного инфаркта миокарда и двухлетнюю выживаемость больных острым инфарктом миокарда / Д. П. Саливончик, Э. А. Доценко // Белорусский медицинский журнал. — 2006. — № 4. — С. 77–79.
15. Саливончик, Д. П. Качество жизни после лечения инфаркта миокарда методом гипербарической оксигенации // Биохимия здорового образа жизни: сб. науч. ст. / Д. П. Саливончик, Э. А. Доценко; под ред. А. А. Чиркина, В. С. Улащика. — Витебск: Изд-во УО «ВГУ им П. М. Машерова», 2005. — С. 152–157.
16. Сидоренко, Г. И. Вопросы адаптации в клинической кардиологии (количественная оценка резервов адаптации по данным преколонизирования) / Г. И. Сидоренко, С. М. Комисарова, Ю. П. Островский // Кардиология. — 2006. — № 3. — С. 19–24.
17. Сидоренко, Г. И. Проблема защиты миокарда при неотложных состояниях / Г. И. Сидоренко // Мед. панорама. — 2000. — № 4. — С. 14–16.
18. Степура, О.Б. Качество жизни у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (по материалам XVI, XVII, XVIII и XIX конгрессов Европейского общества кардиологов) / О.Б. Степура, Л.С. Пак, Е.В. Акатова // Кардиология. — 1998. — № 10. — С. 62–65.
19. Сыркин, А. Л. Определение качества жизни у больных ишемической болезнью сердца — стабильной стенокардией напряжения / А. Л. Сыркин, Е. А. Печорина, С. В. Дриницына // Клини. мед. — 1998. — № 6. — С. 52–58.
20. Коц, Я. И. Качество жизни у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / Я. И. Коц, Р. А. Либис // Кардиология. — 1993. — Т. 33, № 5. — С. 66–72.
21. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population / J. K. Jones [et al.] // B. M. J. — 1995. — Vol. 311. — P. 293–295.
22. Jenkinson, C. Short form 36 (SF-36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age / C. Jenkinson, A. Coulter, L. Wright // Br. Med. J. — 1993. — Vol. 306. — P. 1437–1440.
23. The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined — A consensus document of the Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefined of Myocardial Infarction // J. Am. Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — P. 959–969.
24. Ware, J. E. The Mos 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). I Conceptual framework and item selection Medical Care 30(6) / J. E. Ware, C. D. Shubouene // B. M. J. — 1992. — P. 473–483.
25. Ware, J. E. SF-36 Health survey: Manual and interpretation guide / J. E. Ware. — Boston: The Health Institute, 1992.

Поступила 20.10.2008

УДК 616.12-009.72 : 616.379-008.64

## ОЦЕНКА ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

К. Ф. Лешкевич<sup>1</sup>, Е. В. Ковш<sup>1</sup>, Г. А. Сергеев<sup>2</sup>,  
А. В. Максимчик<sup>2</sup>, Д. Н. Бонцевич<sup>3</sup>, И. Э. Адзерихо<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск

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

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

**Цель исследования** — провести сравнительную оценку использования стентов с медикаментозным покрытием сиролимусом и без покрытия исходно и через год у больных с нестабильной стенокардией и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, нестабильная стенокардия, рестеноз, стенты без медикаментозного покрытия, стенты с медикаментозным покрытием сиролимусом.

## ASSESSMENT OF INTERVENTION TREATMENT OF UNSTABLE ANGINA OF PATIENTS OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

Ch. F. Leshkevich<sup>1</sup>, E. V. Kovsh<sup>1</sup>, G. A. Sergeev<sup>2</sup>,  
A. B. Maximchik<sup>2</sup>, D. N. Boncevich<sup>3</sup>, I. E. Adzerikho<sup>2</sup><sup>1</sup>Republican Research-Practical Centre of Cardiology, Minsk<sup>2</sup>BelMAP, Minsk<sup>3</sup>Gomel State Medical University

The purpose of the study is a comparative assessment of the immediate and long-term results using Sirolimus — Eluting Stents (SES) and Bare-Metal Stent (BMS) in patients with unstable angina and diabetes mellitus type 2.

**Key words:** diabetes mellitus, unstable angina, restenosis, bare-metal stent (BMS), drug-eluting stent of Sirolimus (DES).

Интервенционные методы лечения миокарда широко используются в лечении больных со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий и сахарным диабетом (СД). Доказано, что СД оказывает неблагоприятное влияние на возникновение и прогрессирование атеросклеротического процесса. А поскольку в большинстве стран мира постоянно увеличивается количество больных диабетом, непрерывно возрастает и число кандидатов для проведения интервенционных методов лечения. Так, если в 2000 г. количество зарегистрированных во всем мире больных СД составило около 160 миллионов [1], то к 2025 году прогнозируемое число этих больных может превысить 300 миллионов. Уже сейчас более 25 % всех процедур реваскуляризации проводятся у пациентов, страдающих СД [2].

Пациенты со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий и сопутствующим СД представляют группу высокого риска неблагоприятных исходов, что связано с частым вовлечением в патологический процесс сосудов малого диаметра (дистальный тип поражения), многососудистым поражением коронарных артерий, преобладанием окклюзирующих и гемодинамически значимых (субкритических, критических) стенозов, а также большей частотой развития рестенозов [3]. Но наиболее тревожным является факт существенно более высокой частоты повторных стенозов коронарных артерий после ЧТКА и стентирования у больных СД, которым имплантировались стенты без медикаментозного покрытия.

Результаты крупных исследований показали, что процент рестеноза доходит при наличии СД до 45 %, в то время как у больных без диабета частота рестеноза, как правило, не превышает 35,5 %. Неблагоприятное влияние СД на увеличение риска развития рестеноза обусловлено тремя основными факторами: нарушением упруго-эластических свойств артерий, гиперплазией интимы с неблагоприятным ремоделированием сосудистой стенки в ре-

зультате миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, а также высокой активностью факторов воспаления в сосудистой стенке [4]. С целью подавления этих процессов и уменьшения риска рестеноза было предложено использование стентов с медикаментозным покрытием. В качестве покрытия используются фармакологические вещества, обладающие цитостатическим, антипролиферативным и противовоспалительным действием (например, рапамицин). Технологически слой препарата на стенте покрывается полимерной основой, обеспечивающей медленное (около 1 месяца) и равномерное высвобождение лекарственного вещества в направлении стенки артерии.

Однако на сегодняшний день не проводилась сравнительная оценка клинических и ангиографических параметров интервенционного лечения в динамике у больных с нестабильной стенокардией и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

**Цель исследования:** провести сравнительную оценку использования стентов с медикаментозным покрытием сиролимусом и без покрытия исходно и через год у больных с нестабильной стенокардией и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

**Материал и метод**

В исследование были включены 77 больных (от 30 до 60 лет) со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа после коронарного стентирования. У 45 больных (36 мужчин, 9 женщин) применялись стенты без покрытия (группа 1), у 32 пациентов (22 мужчины, 10 женщин) — стенты с медикаментозным покрытием сиролимусом (группа 2). Характеристика основных клинических показателей в обеих группах пациентов приведена в таблице 1.

Показанием к эндоваскулярному стентированию являлся стеноз, занимающий более 50 % просвета сосудов, в сочетании с нестабильной стенокардией (CCS — Canadian Cardiac Society).

На госпитальном этапе всем пациентам выполнялась коронароангиография с проведением количественного анализа коронарных артерий. Показа-

нием к повторной коронарографии в динамике через год являлось рецидивирование приступов стенокардии, наличие на ЭКГ признаков ишемии.

Таблица 1 — Общая и клиническая характеристики обследуемых пациентов

Показатели	Стенты без лекарственного покрытия (n = 45)	Стенты с лекарственным покрытием (n = 32)	P <sub>1-2</sub>
Мужчины, n (%)	36 (80)	22 (68,7)	0,19
Женщины, n (%)	9 (20)	10 (31,3)	0,19
Курение, n (%)	34 (75,6)	20 (62,5)	0,16
Нестабильная стенокардия, n (%)	45 (100)	32 (100)	—
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	21 (46,7)	10 (31,3)	0,13
Стентирование в анамнезе, n (%)	3 (6,7)	3 (9,4)	0,48
Перенесенная операция АКШ, n (%)	7 (15,6)	3 (9,4)	0,32
Фракция левого желудочка <40%, n (%)	5 (11,1)	4 (12,5)	0,56
Артериальная гипертензия, n (%)	43 (95,6)	31 (96,9)	0,62
Сахарный диабет 2 тип, n (%)	45 (100)	32 (100)	—

Коронарографию проводили на цифровых ангиографических аппаратах GE Innova 2000, GE Innova 3100 (США) трансфеморальным доступом по общепринятой методике (Judkins). Коронарографию выполняли обычно в 6–9 проекциях. Для конечной обработки выбирался диастолический кадр с наличием максимального стенозирования. В качестве калибровочного стандарта использовали кончик направляющего катетера без контрастного вещества.

Запись ангиографической картины, полученной на ангиографическом комплексе GE Innova 2000, GE Innova 3100, осуществляли на компьютере фирмы Dell с операционной системой Windows 2000 и Dell (США) с операционной системой UNIX. Предварительный анализ цифрового ангиографического изображения производили с помощью компьютерных программ AI 1000 и ADW 4.3 (США), а анализ в одинаковых проекциях — в вычислительной системе обработки и оценки изображения AI 1000 и ADW 4.3 (США).

С помощью установленной системы для количественного анализа коронарных артерий (quantitative coronary analysis-QCA) выполняли ангиометрию. Компьютерная система позволила получить увеличенное изображение любого сегмента коронарных артерий и шунтов. При ангиометрии определяли размер артерии, а также количественные характеристики стенозирующего участка артерии.

Пациентам производили установку стентов с медикаментозным покрытием сиролimus «Cypher» фирмы «Cordis J&J» (США), а также стенты без покрытия S670, S7 фирмы «Medtronic» (США). Диаметр и длину стентов подбирали по результатам количественного анализа ангиограмм. Диаметр коронарных артерий находился в пределах 2,5–3,5 мм, а длина стеноза составляла 12–25 мм. Размер баллонного катетера и стента подбирали с учетом среднего

диаметра неповрежденных участков, примыкающих к месту стеноза. При одно- и многосудистых стенозах коронарных артерий чрезкожную транслюминальную коронарную ангиопластику и стентирование проводили до устранения гемодинамически значимых стенозов. Имплантация стента выполнялась в течение 20–25 с при давлении 10–11 атм. Отношение диаметра стента к должному диаметру сосуда 1:1 достигалось путем последующих дилатаций стента под давлением от 12 до 20 атм. В процессе исследования проводилась ангиографическая оценка степени кровотока в коронарных артериях до и после стентирования в соответствии с классификационной шкалой характера кровотока TIMI [5].

Для прогнозирования результатов ангиопластики и дифференцированного подхода к пациентам с различными особенностями коронарного атеросклероза была использована классификация стенозов по степени риска осложнений А, В, С Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов (ACC/ANA) [6, 7].

Анализ результатов включал клиническую и ангиографическую оценки эффективности стентирования. Оценка эффективности эндоваскулярных вмешательств включала ангиографические и клинические параметры. Ангиографический результат считался хорошим, если: остаточный стеноз менее 30 %; отсутствует диссекция артерии; отсутствует тромбоз или эмболия дистального русла коронарной артерии; нет перфорации артерии; рентгеноконтрастное вещество полностью вымывается из дистального русла. Хорошим клиническим эффектом считалось: отсутствие кардиальных интра- и послеоперационных осложнений; субъективные признаки: уменьшение или исчезновение приступов стенокардии при прежних нагрузках; объективные признаки: уменьшение степени тяжести стенокардии минимум на один функ-

циональный класс (по классификации Канадского кардиологического общества — CCS).

Всем пациентам с момента поступления в клинику назначался аспирин в дозе 75 мг/сут, аторвостатин (20 мг/сут) и престариум (8 мг/сут). Клопидогрель (плавикс) больные получали за 2 сут. до стентирования в дозе 75 мг или за 6 ч. перед процедурой в дозе 300 мг, после имплантации стентов — в течение 12 мес. в дозе 75 мг/сут.

Полученные цифровые результаты исследований обрабатывались с помощью статистического пакета S (Stat Soft Inc., США, версия 6,0). Оценка статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок проводилась с использованием двухвыборочно-

го t-теста Стьюдента с различными дисперсиями при нормальном распределении величин.

#### Результаты исследования

Окончательному анализу подверглись результаты стентирования коронарных артерий больных нестабильной стенокардией и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, соотношению курящих, некурящих и др. показателям. Одинаковое количество пациентов обеих групп имели постинфарктный кардиосклероз, артериальную гипертензию, перенесенное стентирование и АКШ в анамнезе. Клиническая и ангиографическая характеристика больных, вошедших в исследование, представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 2 — Сравнительная характеристика исходных ангиографических показателей

Показатели		Стенты без лекарственного покрытия (n = 45)	Стенты с лекарственным покрытием (n = 32)
Общее количество пораженных коронарных артерий, n (%)		66 (100)	48 (100)
Из них поражение:	1 артерий, n (%)	29 (43,9)	20 (41,6)
	2 артерий, n (%)	28 (42,4)	18 (37,5)
	3 артерий, n (%)	9 (13,6)	6 (12,5)
	4 артерий, n (%)	0 (0)	4 (8,3)
Общее количество имплантированных стентов, n (%)		66 (100)	48 (100)
Из них стентирование:	1 артерий, n (%)	29 (43,9)	20 (41,6)
	2 артерий, n (%)	14 (21,2)	9 (18,7)
	3 артерий, n (%)	2 (3,0)	2 (3,0)
	4 артерий, n (%)	0 (0)	1 (2,0)
Локализации:	ПМЖВ, n (%)	38 (57,5)	32 (66,6)
	ПКА, n (%)	20 (30,3)	10 (20,8)
	ОВ/ВТК, n (%)	8 (12,2)	6 (12,5)
Тип стеноза, %:	A	56,7	66,7
	B	20,2	22,4
	C	23,1	11,1
Средняя протяженность стеноза, мм		19±1,4	19±3,6
Референтный диаметр (средний) коронарных артерий, мм		3,2±0,1	3,3±0,5
Средний диаметр сосудов в области стеноза, мм		0,31±0,1	0,35±0,4
Степень стенозирования (средняя) до процедуры, %		95,2±1,6	97,4±1,42
Максимальное дилатационное давление, атм.		14,5±3,1	15,0±3,4
Максимальное время раскрытия баллона, с		40	30

Адекватный дистальный кровоток был достигнут в 100 % при проведении ангиопластики и стентирования у пациентов с нестабильной стенокардией и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (таблицы 2, 3).

По данным ангиографии адекватный дистальный кровоток сохранялся в 100 % случаев через 12 месяцев у пациентов которым имплантировались стенты с медикаментозным покрытием (группа 2), что достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в группе 1 (89,6 %).

При стентировании средний диаметр сосудов в области стенозирования в обеих группах достоверно ( $p > 0,05$ ) не различался и составлял 0,31 ± 0,1 мм и 0,35 ± 0,4 мм соответственно (табли-

цы 2, 3). Основные типы стенозов при стентировании характеризовались как А и В типы.

Сравнительная оценка ангиографических данных убедительно продемонстрировала преимущество данного вида стентирования с использованием стентов с медикаментозным покрытием. В целом рестеноз в группе 1 был достоверно ( $p > 0,05$ ) больше в сравнении с второй группой — 17,8 и 0 % соответственно. Преимущественная локализация рестеноза указана в таблице 3.

Была выполнена повторная реваскуляризация стентированной артерии с выявленным при контрольной ангиографии рестенозом 8 больным первой группы. Одному из пациентов было проведено аортокоронарное шунтирование ПМЖВ.

Таблица 3 — Результаты стентирования по данным коронароангиографии

Ангиографические показатели сразу после вмешательства и через 12 месяцев после стентирования		Стенты без лекарственного покрытия (n = 45)	Стенты с лекарственным покрытием (n = 32)
Ангиографический рестеноз, n (%)		8 (17,8)	0
Вид рестеноза, n (%)	локальный внутри стента	2 (4,4)	0
	локальный внутри сегмента	1 (2,2)	0
	по проксимальному краю	2 (4,4)	0
	по дистальному краю	3 (6,6)	0
Повторная реваскуляризация миокарда, n (%)		8 (17,8)	0
TIMI	до стентирования	I — 6,3%; II — 93,7%	I — 12,5%; II — 87,5%
	после стентирования	III — 100%	III — 100%
	через 12 месяцев после вмешательства	II — 10,6%; III — 89,6%*	III — 100%*
Степень стенозирования (средняя) после процедуры, %		5,1 ± 4,1	5,0 ± 3,6
% стеноза через 12 месяцев		26 ± 18*	5,0 ± 4,1*
Референтный диаметр (средний) коронарных артерий через 12 месяцев после стентирования, мм		2,6 ± 0,1*	3,06 ± 0,09*

\* указывает на достоверное отличие показателей до и через 12 месяцев после стентирования ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4 — Характеристика осложнений

Показатели	Стенты без лекарственного покрытия (n = 45)	Стенты с лекарственным покрытием (n = 32)
Госпитальный период		
Тромбоз стента, острый/подострый, n (%)	0	0
Инфаркт миокарда:		
— без Q, n (%)	0	0
— с Q, n (%)	0	0
Смерть, n	0	0
Диссекции коронарных артерий, n (%)	0	0
Перфорация коронарной артерии, n (%)	0	0
Сложные нарушения ритма, n (%)	0	0
Ложная аневризма в месте пункции, n (%)	2 (4,4)	1 (3,1)
Отдаленный период		
Тромбоз стента, острый/подострый, n (%)	2 (4,4)	0
Инфаркт миокарда:		
— без Q, n (%)	0	0
— с Q, n (%)	2 (4,4)	0
Возвратная стенокардия, n (%)	4 (8,8)	0
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	1 (2,2)	0
Смерть, n	0	0
Общая частота осложнений (кардиальных и некардиальных), n (%)	11 (24,4)	1 (3,1)

Среди пациентов первой группы стенокардия, по данным годового наблюдения, возобновилась у 4 (8,8%) больных, 2 (4,4%) пациента перенесли инфаркт миокарда с Q зубцом, 8 (17,8%) — подверглись повторной реваскуляризации миокарда (таблица 4). Летальных исходов не было. Данные неблагоприятные исходы были связаны как с развитием рестеноза, так и с прогрессированием коронарного атеросклероза в виде образования новых стенозов (один пациент).

Среди пациентов, которым имплантированы стенты с медикаментозным покрытием, серьезных сердечно-сосудистых осложнений (летальный исход, инфаркт миокарда, острое нару-

шение мозгового кровообращения, необходимость проведения коронарного шунтирования, повторной реваскуляризации) непосредственно при проведении эндоваскулярного вмешательства и на госпитальном этапе не было отмечено. Через один год после стентирования клиническая картина у пациентов, которым проводили эндоваскулярную имплантацию стентов с лекарственным покрытием, значительно отличалась снижением количества приступов стенокардии.

#### Обсуждение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность использования стентов с медикаментоз-

ным покрытием сиролимус у больных с нестабильной стенокардией и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в отдаленном периоде.

Согласно результатам настоящего исследования, за весь период наблюдения во 2 группе не было зафиксировано ни одного отдаленного неблагоприятного клинического исхода. Применение покрытых сиролимусом стентов у больных с НС и сопутствующим СД 2 типа в сравнении со стентами без лекарственного покрытия позволяет избежать развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений в течение первых 12 месяцев после эндоваскулярного вмешательства.

Повторное проведение коронароангиографии в группе пациентов, которым имплантировались стенты без покрытия, подтвердило наличие двух причин возникновения неблагоприятных событий у больных СД, подвергшихся эндоваскулярному вмешательству: появление рестеноза в месте имплантации стента и прогрессирование коронарного атеросклероза.

По результатам проведенного исследования степень рестеноза при использовании стентов, покрытых сиролимусом, составила 0 %. В то же время степень рестеноза при использовании традиционных стентов составила 17,8%. Результаты снижения частоты рестенозов согласуются с данными исследований BASKET (Basel Stent Cost Effectiveness Trial) [4], SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry) [6], SIRIUS (Sirolimus-coated Bx Velocity balloon — Expandable Stent in the Treatment of Patients with De Novo Native Coronary Lesions) [7] и RAVEL (Randomized Study with the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with De Novo Native Coronary Lesions) [3], а также крупного метаанализа, включившего в себя 17 исследований.

Наше исследование показало отсутствие позднего тромбоза у пациентов, которым имплантировались стенты с медикаментозным покрытием. Это в первую очередь связано с длительным и регулярным приемом клопидогреля (не менее 12 месяцев) в комбинации с аспирином. В рамках исследования больным было выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), которое продемонстрировало отсутствие адекватной эндотелизации стентов с сиролимусом через год после имплантации. Отмена клопидогреля у таких пациентов может способствовать возникновению тромбоза.

По нашему мнению, продление сроков приема антитромботических препаратов (аспирин и клопидогрель) на срок до 1,5–2 лет (т. е. до полной эндотелизации стента) позволит снизить до минимума риск развития поздних тромбозов.

Для того, чтобы уменьшить риск развития поздних тромбозов у больных с сочетанной патологией, необходимо пересмотреть длительность приема антиагрегантов.

### Выводы

Результаты коронарного стентирования в динамике показали, что при имплантации стентов с медикаментозным покрытием у пациентов с нестабильной стенокардией и сопутствующим сахарным диабетом рестеноз в раннем и отдаленном периодах отсутствовал, что доказывает высокую эффективность использования стентов, покрытых сиролимусом, при эндоваскулярном лечении.

Применение стентов, покрытых препаратом сиролимус, у пациентов при стенозировании коронарных артерий значительно повышает эффективность интервенционного лечения по сравнению с группами, где применяли стенты без медикаментозного покрытия. При этом в группах, где использовали стенты, покрытые сиролимусом, наблюдалась полная реваскуляризация и отсутствие симптомов стенокардии и рестеноза через 12 месяцев после имплантации у 100 % пациентов. Применение стентов без медикаментозного покрытия приводит к формированию рестеноза внутри стента после стентирования у 17,8% пациентов.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Батыралиев, Т. А. Обзор клинических исследований по ишемической болезни сердца и ее инвазивному лечению / Т. А. Батыралиев, И. В. Першуков // Кардиология. — 2002. — № 5. — С. 68–70.
2. Козлов, С. Г. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных сахарным диабетом / С. Г. Козлов, К. Н. Петрова // Кардиология. — 2006. — № 9. — С. 57–66.
3. Abizaid, A. Sirolimus / A. Abizaid, M. B. Costa. — Eluting Stents Inhibit Neointimal Hyperplasia in Diabetic Patients. Insights from the RAVEL Trial // Eur Haert J. — 2004. — Vol. 25. — P. 107–112.
4. Kaiser, C. Target stent use in clinical practice based on evidence from the Basel Stent Cost Effectiveness Trial (BASKET) / C. Kaiser, M. Pfisterer // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 28. — P. 719–725.
5. Bonow, R. O. The diabetes epidemic: a national and global crisis / R. O. Bonow, M. Gheorghiadu // Am J Med. — 2004. — Vol. 116, № 5. — P. 2–10.
6. Lagerqvist, B. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden / B. Lagerqvist, S. K. James, U. Stenstrand // N Engl. J Med. — Vol. 356. — P. 1009–1019.
7. Moussa, K. Impact of Sirolimus — Eluting Stents on Outcome in Diabetic Patients. A SIRIUS (Sirolimus-coated Bx Velocity balloon — expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) Substudy / K. Moussa, M. B. Leon, D. S. Baim // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 2273–2278.
8. Sheehan, F. H. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue — type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI phase I) Trial / F. H. Sheehan, E. Braunwald, P. Conner // Circulation. — 1987. — Vol. 75. — P. 817–829.
9. Smith, S. C. Diabetes and cardiovascular disease writing group VI: revascularization in diabetic patients / S. C. Smith, R. O. Bonow, D. Faxon // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 165–169.
10. Ryan, T. J. Guidelines for Percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the ACC/AHA Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures / T. J. Ryan, W. B. Bauman, J. W. Kennedy // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1993. — Vol. 22. — P. 2033–2054.
11. Ryan, T. J. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty / T. J. Ryan, D. P. Faxon, R. M. Gunnar // Circulation. — 1998. — Vol. 78. — P. 486–502.

УДК 616.713:616.12-089

**ПРОБЛЕМЫ СТАБИЛЬНОСТИ ГРУДИНЫ У ПАЦИЕНТОВ,  
ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИИ НА СЕРДЦЕ****С. В. Шилько<sup>1</sup>, В. Ф. Хиженок<sup>1</sup>, С. П. Саливончик<sup>2</sup>, В. В. Аничкин<sup>3</sup>**<sup>1</sup>ИММС НАНБ им. В. А. Белого, Гомель<sup>2</sup>Гомельский областной клинический кардиологический диспансер<sup>3</sup>Гомельский государственный медицинский университет

В данной статье проанализированы факторы, влияющие на стабильность грудины в послеоперационном периоде, рассмотрены вопросы улучшения ее стабилизации.

Ключевые слова: грудина, стабильность, профилактические факторы, стальная проволока.

**THE PROBLEMS OF STERNUM STABILITY IN THE PATIENTS,  
AFTER HEART SURGERY****S. V. Shilko<sup>1</sup>, V. F. Hizenok<sup>1</sup>, S. P. Salivonchik<sup>2</sup>, V. V. Anichkin<sup>3</sup>**<sup>1</sup>The MPSI named after V. A. Belyi of Belarus NAC, Gomel<sup>2</sup>Gomel's Regional Clinical Cardiological Dispensary<sup>3</sup>Gomel State Medical University

The factors influencing on the stability of a breast in post operative period are analyzed in this article, questions of improvement of its stabilization are considered.

Key words: sternum, stability, preventive factors, steel wire.

Длительный период накопления знаний и экспериментов на животных, а также углубленное изучение анатомии и физиологии человека предшествовали началу выполнения операций на сердце с хорошими отдаленными результатами. Клинический опыт и научные данные показывают, что в разные времена хирурги всех стран пытались выполнять различные доступы к сердцу с целью минимизации операционной травмы и ускорения времени заживления раны, а также раннего восстановления пациентов после операций и возвращения их к труду. По мнению многих хирургов, лучшим доступом к сердцу при операциях с искусственным кровообращением является срединная стернотомия, т. е. продольное рассечение грудины различными инструментами. Продольная стернотомия дает ряд весомых преимуществ. К ним относятся: быстрота выполнения, легкость канюляции полых вен, возможность проведения любого объема операции и применение адекватных методов защиты миокарда, благоприятные предпосылки для функционирования легких после операции.

Несмотря на значительный научно-технический прогресс и успехи медицины, проблема укрепления грудины после операции на сердце человека остается актуальной и сегодня. Существующие материалы для укрепления грудины имеют свои преимущества и недостатки, но пока не являются идеальными. Практический опыт работы в учреждении «Гомельский областной кли-

нический кардиологический диспансер» показал, что применение нитей и проволоки различных производителей в ряде случаев сопровождается развитием специфических осложнений, что значительно ухудшает прогноз заболевания и снижает качество жизни больных. Это особенно важно для категории больных, поступающих в операционную по экстренным, жизненным показаниям с признаками выраженной сердечной недостаточности, а особенно, при повторных операциях.

В каждой конкретной ситуации хирург должен выбирать оптимальный метод укрепления грудины. В зависимости от различных факторов процент патологической подвижности или нестабильности грудины может широко варьировать.

Факторы, влияющие на хорошую стабилизацию грудины и профилактику медиастинита:

1. Индивидуальные особенности организма:

- возраст;
- пол;
- длина и толщина грудины, ее прочность;
- особенности обмена веществ, и в первую очередь, обмен кальция.

2. Заболевание, вызвавшее необходимость операции.

3. Наличие сопутствующих заболеваний, особенно хронических обструктивных заболеваний легких, рак различных локализаций.

4. Активность воспалительного процесса в организме (инфекционный эндокардит, гепатит «С», ВИЧ-инфекция и СПИД).



5. Активность воспалительного процесса в зоне соприкосновения частей грудины и прокалывания иглами с нитями или проволокой.

6. Длительность операции (длительность вентиляции легких, режимы вентиляции, тип наркозно-дыхательного аппарата, длительность искусственного кровообращения, выполнение гемотрансфузий, использование 2 внутренних грудных артерий, наличие почечной недостаточности).

7. Подбор шовного материала, наличие аллергических реакций на использованные во время операции материалы.

8. Правильная подготовка операционного поля и бритье.

9. Правильная подготовка анестезиологического пособия: наркоз, установка и обработка центральной вены, артерии, установка мочевого катетера и т.д.

10. Правильный подбор стерильного ранырасширителя.

11. Использование качественного костного воска.

12. Качество электрокоагуляции, длительность ее использования и выбор правильных режимов коагуляции.

13. Использование антисептиков и антибиотиков, пленок с бактерицидными свойствами.

14. Качество перчаток и кратность их обработки антисептиками или кратность замены по ходу операции.

15. Квалификация операционной бригады.

16. Рациональность последовательности действий в операционной.

17. Наличие ламинарных потоков в операционной.

18. Количество перекладываний пациента с операционного стола на кровать и с кровати на кровать, а также саму систему перекладывания пациентов, так как в настоящее время много тучных пациентов и редко есть специальные механизмы для перекладывания пациентов.

19. Адекватное дренирование операционной раны и своевременность перевязок.

20. Общее состояние пациента и наличие сопутствующих факторов риска, таких как:

- ожирение;
- курение и его длительность;
- психологический статус пациента;
- рабочая специальность.

21. Адекватность ведения пациента медицинским персоналом, т. е. своевременное назначение антибиотиков, перевязки и т. д.

22. Правильный учет всех дооперационных факторов.

23. Соблюдение пациентом рекомендаций и назначений в реанимации, кардиохирургическом отделении, реабилитации, УЗИ отделении, а также после выписки из стационара.

24. Другие факторы, например, отсутствие чувствительности микрофлоры пациента к назна-

ченным антибиотикам, использование вспомогательной аппаратуры и т. д.

Из всего вышеперечисленного легко понять, что есть факторы, на которые невозможно повлиять (возраст, пол и т. д.), и те, что необходимо учитывать в работе с индивидуальным пациентом, особенно в технике ушивания операционной раны и выборе шовного материала.

Важно проанализировать различные материалы, используемые в операционных, так как ряд пациентов даже при хорошем эффекте от выполненной операции по поводу основного заболевания могут страдать физически и морально от патологической подвижности грудины, что снижает качество их жизни.

Наиболее распространенным материалом ушивания грудины после кардиохирургических операций является стальная проволока. Хирургическая стальная проволока из нержавеющей стали чаще всего является моноволоконной. Материалы из нержавеющей стали вызывают минимальную воспалительную реакцию в ткани и не рассасываются, являются прочными и гибкими. Ограничивающим фактором является повышенная чувствительность или аллергическая реакция на нержавеющую сталь или составляющие ее элементы, такие как хром и никель. У больных с шовным материалом из нержавеющей стали изображение, получаемое при проведении ЯМР-томографии, может быть искажено. В ряде случаев проволока вызывает прорезывание частей грудины, так как она является более прочной по сравнению с пористой грудиной. При неправильном рассечении грудины стернотомом, при остеопорозе, пожилом возрасте и сахарном диабете вероятность прорезывания грудины проволокой весьма высока. Частота такого осложнения увеличивается при кашле, чихании и неадекватном поведении пациента в раннем послеоперационном периоде.

Необходимо учитывать, что грудная клетка постоянно участвует в дыхании, изменяя напряжение на различные отделы грудины, сопоставленные проволокой. Нарушение целостности частей грудины при ее прорезывании проволокой может вызывать выраженную болевую реакцию и в дальнейшем способствовать неадекватному сращению грудины либо развитию патологической подвижности ее частей, «щелканию» при определенных положениях, либо развитию медиастинита. Предполагается, что процесс начинается локально, когда при выделении грудины создаются предпосылки к развитию остеомиелита. Другим фактором является нестабильность грудины, когда микроорганизмы мигрируют в глубже расположенные ткани по шовному материалу. Неадекватное дренирование средостения во время операции также может способствовать формированию фокуса воспаления в

средостении. Непосредственными источниками инфекции являются флора кожных покровов самого больного и флора окружающей среды, инфицировавшая рану во время операции.

Альтернативой использования проволоки при ушивании грудины остаются прочные моно- или полифиламентные синтетические нити, такие как капрон, лавсан, терилон и т. д. Нити позволяют надежно и мягко сопоставлять части грудины, однако иногда нити рвутся из-за прорезывания о края грудины или через место прокола. При этом в отличие от проволоки нити создают меньшую жесткость грудной клетки, однако порождают и большую вероятность нестабильности грудины в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. Любая нить также обладает фитильными свойствами, что усиливает вероятность инфицирования тканей и развития медиастинита.



Рисунок 1 — Фиксация грудины

Круг медико-биологических материалов, сумевших достичь уровня клинической реализации, неуклонно расширяется. В последнее время пристальное внимание исследователей и клиницистов привлекают сверхэластичные сплавы с эффектом памяти формы и особенно лучший их представитель — никелид титана (нитинол). Особые физико-механические свойства NiTi и высокая биосовместимость с тканями организма обеспечили ему ведущее место среди новых медицинских материалов. Разработки в данном направлении лежат в смежных областях различных наук на стыке медицины и техники и затрагивают интересы представителей разных специальностей — от физиков и инженеров до практикующих врачей. Спектр клинического применения сверхэластичных никель-титановых сплавов с памятью сегодня чрезвычайно широк и можно прогнозировать дальнейшее его расширение.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПРАВОЧНИК

1. Островский, Ю. П. Хирургия сердца / Ю. П. Островский. — М.: Мед. лит., 2007. — 576 с.
2. Abboud, C. S. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery / S. C. Abboud, S. B. Wey, V. T. Baltar // *Ann. Thorac. Surg.* — 2004. — Vol. 77, № 2. — P. 676–683.
3. Sternal puncture allows an early diagnosis of poststernotomy mediastinitis / S. Benlolo [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2003. — Vol. 125, № 3. — P. 611–617.

Анализ литературы, включающий обзоры по изданиям «Грудная и сердечно-сосудистая хирургия», «European Journal of Cardio-Thoracic Surgery» и «Russian Journal of Biomechanics» и т. д., показывает, что хорошие результаты достигнуты за счет использования новых конструкций и материаловедческих решений.

В связи с наличием осложнений при использовании проволоки применяются и другие конструкции (фиксаторы) из различных материалов, чаще металлов (рисунок 1). Применение фиксаторов позволяет сократить время операции, упростить технологию скрепления грудины, исключить риск повреждения внутренних органов, сократить сроки реабилитации, исключить повреждения костной ткани в местах контакта грудины с фиксатором, обеспечить дозированный уровень компрессии при воздействии внешних нагрузок в период срастания грудины.

4. Comparison between closed drainage techniques for the treatment of postoperative mediastinitis / H. F. Berg. [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2000. — Vol. 70, № 3. — P. 924–929.
5. Bitkover, C. Y. Mediastinitis after cardiovascular operations: a case-control study of risk factors / C. Y. Bitkover, B. Gardlund // *Ann. Thorac. Surg.* — 1998. — Vol. 65, № 1. — P. 36–40.
6. Guideline of surgical management based on diffusion of descending necrotizing mediastinitis / S. Endo [et al.] // *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1999. — Vol. 47, № 1. — P. 14–19.
7. Comparison and evaluation of experimental mediastinitis models: Precolonized foreign body implants and bacterial suspension inoculation seems promising / G. Ersoz [et al.] // *BMC Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 25, № 6. — P. 67–76.
8. Clinical outcome of patients with deep sternal wound infection managed by vacuum-assisted closure compared to conventional therapy with open packing: a retrospective analysis / U. Fuchs [et al.] // *Ann Thorac Surg.* — 2005. — Vol. 79, № 2. — P. 526–531.
9. Gardlund, B. Postoperative mediastinitis in cardiac surgery-microbiology and pathogenesis / B. Gardlund, C.Y. Bitkover, J. Vaage // *Eur J. Cardiothorac Surg.* — 2002. — Vol. 21, № 5. — P. 825–830.
10. Early results of off-pump coronary artery bypass: retrospective consecutive comparative study / M. Imamaki [et al.] // *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2005. — Vol. 53, № 5. — P. 244–250.
11. Michael, J. D. Mediastinitis / J. D. Michael // *J. Thoracic Surgery.* — 2004. — Vol. 19, № 2. — P. 212–216.
12. El Oakley, R. M. Postoperative mediastinitis: classification and management / R. M. El. Oakley, J. E. Wright // *Ann. Thorac. Surg.* — 1996. — Vol. 61, № 3. — P. 1030–1036.
13. The impact of vacuum-assisted closure on long-term survival after post-sternotomy mediastinitis / J. Sjogren [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2005. — Vol. 80, № 4. — P. 1270–1275.
14. Bilateral pedicled internal thoracic artery grafting / M. Ura [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2002. — Vol. 21, № 6. — P. 1015–1019.

УДК 616.12-008.331.1-053.2

**ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ АКТИВНОЙ КЛИНООРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ И УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Н. А. Скуратова

Гомельский государственный медицинский университет

В работе отражены результаты исследования 56 детей кардиологического отделения, обследовавшихся по поводу повышенного артериального давления. Пациентам проводилась клиноортостатическая проба во время проведения суточного мониторирования артериального давления и психологическое тестирование для оценки уровня тревожности. Выявлено, что у большинства детей с артериальной гипертензией отсутствует снижение артериального давления в ночное время, у данной группы пациентов зарегистрированы патологические варианты вегетативного обеспечения. Тест Спилберга выявил умеренную и высокую тревожность у обследуемых детей.

**Ключевые слова:** суточное мониторирование артериального давления, артериальная гипертензия, клиноортостатическая проба, тревожность.

**ESTIMATION OF RESULTS OF ACTIVE ORTHOSTATIC TEST AND LEVEL OF UNEASINESS AT CARRYING OUT OF THE DAILY MONITORING OF ARTERIAL PRESSURE AT CHILDREN WITH THE ARTERIAL HYPERTENSION**

N. A. Skuratova

Gomel State Medical University

In work a findings of investigation of 56 children of the cardiological department examined in connection with raised arterial pressure are submitted. The patients were carried out of orthostatic test and daily monitoring of arterial pressure and psychologic testing for an estimation of a level of uneasiness. It is revealed, that the majority of children with an arterial hypertension does not have downstroke of arterial pressure at night, at this group of patients pathological variants of vegetative maintenance are registered. Spilberg test has revealed moderate and high uneasiness at examined children.

**Key words:** a daily monitoring of arterial pressure, an arterial hypertension, orthostatic test, uneasiness.

**Введение**

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) — это функциональная методика автоматического неинвазивного много часового динамического контроля за уровнем артериального давления (АД) с помощью использования носимых программируемых регистраторов в условиях повседневной жизнедеятельности человека [8]. Клинический опыт свидетельствует, что традиционные разовые измерения артериального давления не всегда отражают его истинную динамику [7, 10]. В раздражитель, обуславливающий повышение АД, у некоторых детей может превращаться сам процесс наложения манжеты вследствие тревожной реакции больного. Данный феномен известен под названием «гипертония на белый халат» [5]. Метод суточного мониторирования АД позволяет определить характер суточной динамики АД и выделить клинические варианты артериальной гипертензии (АГ) у детей [4].

Основными параметрами при анализе суточного мониторирования АД являются:

1. *Средние значения АД* за день и ночь, которые наиболее четко отражают форму АГ в сравнении с однократными измерениями. Учитывая, что показатели АД больше коррелируют с длиной тела, чем с возрастом, центили АД

даются с учетом роста ребенка в таблицах (по данным Soergel et al., 1977).

2. *Индекс времени гипертензии* — процент измерений, превышающих нормальные показатели АД за 24 часа. Индекс времени гипертензии, превышающий 25% для систолического артериального давления, однозначно рассматривается как патологический. При лабильной артериальной гипертензии индекс времени гипертензии составляет 25–50 %, при стабильной артериальной гипертензии — более 50 %.

3. *Суточный индекс* характеризует циркадную организацию суточного профиля АД. Рассчитывается как разность между средним дневным и средним ночным значением АД в процентах от средней дневной величины. Для большинства здоровых детей характерно ночное снижение АД на 10–20 % по сравнению с дневными показателями [5]. По величине выделяют 4 группы пациентов:

- пациенты с нормальным снижением АД в ночное время: суточный индекс колеблется от 10 до 20 % (в англоязычной литературе такие лица относятся к категории «dippers»);

- пациенты с отсутствием снижения АД в ночное время: суточный индекс составляет менее 10% (такие лица обозначаются как «non-dippers»). Доказано, что именно отсутствие

ночного снижения АД является причиной поражения органов-мишеней;

- пациенты с избыточным снижением АД в ночное время: суточный индекс составляет более 20 % («over-dippers»). Слишком низкий уровень ночного АД особенно опасен у пожилых лиц при наличии сопутствующей коронарной патологии и атеросклеротического поражения сонных артерий;

- пациенты с устойчивым повышением ночного АД, когда АД во время сна становится выше его дневного уровня. Суточный индекс составляет менее 0% («night-peakers») [5, 6].

В норме не встречаются дети с ночным АД, превышающим средние дневные величины («night-peaker»). Такой суточный профиль характерен для лиц с симптоматической артериальной гипертензией [5].

Из расчетных параметров также может оцениваться вариабельность АД за сутки, величина утреннего подъема АД и другие показатели [8].

Проведение активной клиноортостатической пробы (КОП) при суточном мониторинге артериального давления позволяет выявлять у детей различные типы вегетативного обеспечения. *Вегетативное обеспечение деятельности* — это показатели вегетативного обеспечения различных форм деятельности (умственной, эмоциональной, физической) организма в целом и его систем в процессе выполнения той или иной нагрузки. Генетико-статистический анализ показателей АД и ЧСС при КОП в семьях, отягощенных по АГ, доказал генетическую детерминированность характера ответа вегетативной нервной системы на проведение КОП. Проба отличается физиологичностью, простотой выполнения, сочетающейся с высокой информативностью [1, 2, 5].

Чувствительность сердечно-сосудистой системы подростков к эмоциональным воздействиям определяется конституционально-типологическими и личностными особенностями. Известна связь между АГ и состоянием тревожности. Тревога — это психическое состояние, детерминирующим фактором в котором является условие неопределенности (Б.Д. Карвасарский) [5]. Состояние тревожности определяется путем психологического тестирования. Тест Спилберга является надежным и информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека). Личностная тревожность характеризует устойчивую склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающих, реагировать на них состоянием тревоги. Высокая личностная тревожность прямо коррелирует с психосоматическими заболеваниями и с эмоциональными срывами. Реактив-

ная тревожность — уровень тревожности в данный момент, характеризуется напряжением, беспокойством. Высокая реактивная тревожность вызывает нарушения тонкой координации, внимания. Низкая реактивная тревожность иногда является результатом активного вытеснения личностью высокой тревожности с целью показать себя в «лучшем свете» [3, 9].

Таким образом, для более полной оценки деятельности сердечно-сосудистой системы у детей с повышенным АД необходимо проведение суточного мониторинга АД с исследованием вегетативного обеспечения с использованием КОП и уровня тревожности по тесту Спилберга.

**Цель работы:** исследовать типы вегетативного обеспечения с использованием КОП и уровня тревожности по тесту Спилберга при проведении суточного мониторинга АД у детей с повышенным АД.

#### **Материал и метод**

Обследовано 56 детей в возрасте от 9 до 17 лет, находившихся на лечении в кардиологическом отделении Гомельской областной детской клинической больницы. Из них 26 (46 %) мальчиков и 30 (54 %) девочек. Средний возраст детей составил 13,5 лет. Дети поступали с целью дообследования по поводу повышенного АД, выявленного на амбулаторном этапе или в стационаре. Следует отметить, что в процессе обследования в стационаре исключалась симптоматическая АГ при органических заболеваниях сердца, почек и другой патологии.

Пациентам проводилось СМАД на аппарате «Oskar 2» фирмы Oxford (Англия). Перед проведением обследования подбирался индивидуальный размер манжеты в зависимости от окружности плеча, проводился инструктаж пациента и контрольные измерения исходного артериального давления на обеих руках для оценки наличия и степени асимметрии его величин. При отсутствии значимой разницы в усредненных величинах АД (до 5 мм рт.ст.) манжету накладывали на левую руку у «правшей», на правую руку у «левшей». При асимметрии АД более 5 мм рт.ст. манжета устанавливалась на руке с более высокими величинами АД. Частота автоматической регистрации АД в дневное время составляла 1 измерение в 20 минут, ночью — 1 раз в 90 минут. За сутки регистрировалось не менее 40 измерений.

В процессе СМАД детям проводилась активная КОП. У ребенка в положении лежа определяли частоту сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление. Эти же параметры определяли при переходе в вертикальное положение, а также ежеминутно в течение 10 минут ортостаза [11]. Оценка показателей клиноортостатической пробы зависела

от исходных значений частоты сердечных сокращений и артериального давления. Полученные данные оценивали как нормальное, избыточное и недостаточное вегетативное обеспечение. Интерпретация результатов пробы проводилась согласно методике Н. А. Белоконь и М. Б. Кубергер (1987) [11]. Оценивалась также реакция на проведение КОП: удовлетворительная — при отсутствии жалоб и нормальном самочувствии ребенка; неудовлетворительная — при появлении головокружения, слабости или потемнения в глазах.

Оценка уровня тревожности проводилась путем проведения психологического теста

Спилберга, адаптированного для детского возраста. Детям предлагалось ответить на 40 вопросов. Интерпретация результатов проводилась согласно инструкции.

**Результаты и обсуждение**

При анализе результатов суточного мониторирования артериального давления нормотензия зарегистрирована у 20 детей (36%), что свидетельствует о наличии у них феномена «гипертонии белого халата» и специфической тревожной реакции на осмотр врачом. Лабильная АГ выявлена у 21 человека (37%), стабильная АГ — 15 детей, что составило 27% (рисунок 1). Ночная АГ не зарегистрирована ни у одного пациента.

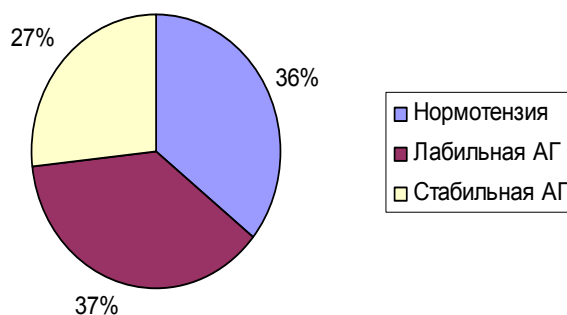


Рисунок 1 — Структура больных по результатам суточного мониторирования АД

Результаты суточного индекса были следующие: дипперы составили 19 человек (34%), нон-дипперы — 37 человек (66%), детей с избыточным снижением АД в ночное время не выявлено.

У 29 (81%) детей с артериальной гипертензией отсутствовало снижение артериального давления в ночное время (нон-дипперы), пациенты с нормальным снижением артери-

ального давления (дипперы) составили 7 человек (19%). В группе детей с нормотензией дипперов было 12 человек, что составило 60%, нон-дипперов — 8 пациентов (рисунок 2). Таким образом, в группе детей с выявленной АГ нон-дипперов было статистически значимо больше, чем среди детей с нормотензией ( $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни).

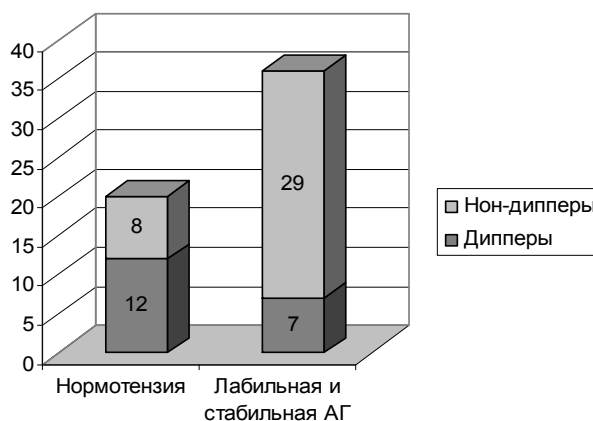


Рисунок 2 — Суточный индекс у детей с повышенным АД

По результатам КОП удовлетворительная реакция в виде отсутствия жалоб наблюдалась у 37 детей (66%), неудовлетворительная реакция — у 19 детей (34%), которая сопровождалась вегетативными расстройствами (головокружением, потемнением в глазах, слабо-

стью). Нормальное ВО зарегистрировано у 22 пациентов (40%), избыточное ВО — у 26 человек (46%), недостаточное ВО — у 8 детей (14%). В группе детей с выявленной АГ (рисунок 3) 16 пациентов (45%) при проведении активной КОП имели избыточное ВО, недос-

таточное ВО имели 8 детей (22%), нормальное ВО — 12 человек (33%). Среди детей с нормотонзией избыточное ВО зарегистрировано у 12 человек (60%), нормальное ВО — у 8 человек (40%).

Тест Спилберга выявил высокую личностную тревожность (ЛТ) у 23 человек (41%), умеренную ЛТ — у 32 детей (57%), низкую ЛТ — у 1 ребенка (2%). Высокая реактивная тревож-

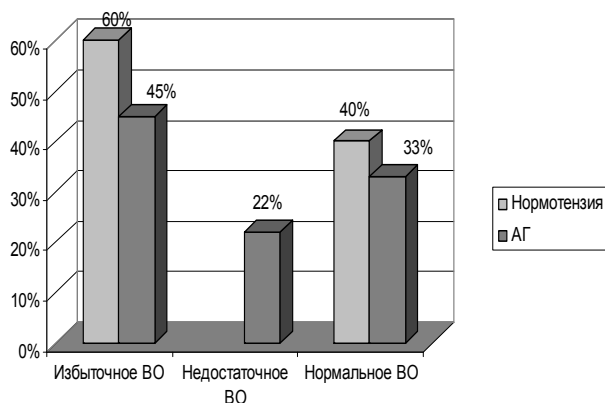


Рисунок 3 — Типы вегетативного обеспечения у детей

Среди детей с нормотонзией высокая ЛТ выявлена у 5 человек (25%), умеренная ЛТ — у 15 человек (75%). Высокая РТ зарегистрирована у 3 детей (15%), низкая РТ — у 10 человек (50%), умеренная РТ — у 7 пациентов (35%).

#### Выводы

1. Метод суточного мониторинга АД убедительно демонстрирует преимущества перед однократными методами контроля АД. При этом возможно дифференцировать артериальную гипертензию с феноменом «гипертонии белого халата» и специфической тревожной реакцией ребенка на осмотр врачом.

2. Показатели суточного индекса различаются у детей с гипертензией и с нормотонзией. Так, в группе детей с выявленной АГ нон-дипперов было статистически значимо больше, чем среди детей с нормотонзией ( $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни). Детей нон-дипперов необходимо выделять в отдельную группу наблюдения, так как именно отсутствие ночного снижения АД является причиной поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии.

3. Клиноортостатическая проба при проведении суточного мониторинга АД выявила различные типы вегетативного обеспечения, причем большинство детей с лабильной и стабильной АГ имели патологические типы вегетативного обеспечения.

4. По результатам теста Спилберга у большинства детей зарегистрирована умеренная лич-

ность (РТ) выявлена у 8 пациентов (14%), умеренная РТ — у 17 человек (31%), низкая РТ — у 31 пациента (55%).

Среди детей с лабильной и стабильной формами АГ высокая ЛТ выявлена у 18 детей (50%), умеренная ЛТ — у 17 детей (47%), низкая ЛТ — у 2 человек (3%). Высокая РТ выявлена у 5 детей (14%), низкая РТ — у 21 человека (58%), умеренная РТ — у 10 человек (28%).

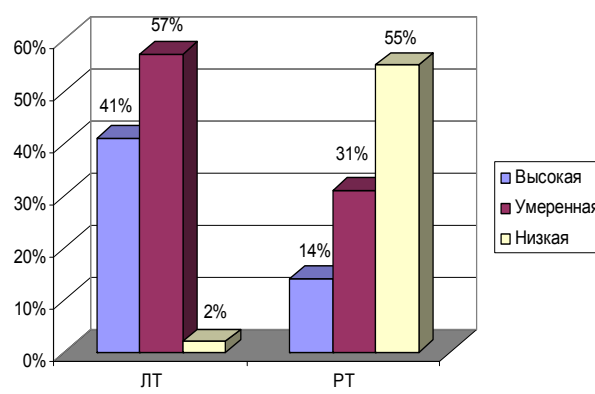


Рисунок 4 — Уровень тревожности у детей с повышенным АД

ностная тревожность и низкая реактивная тревожность. Тест на тревожность целесообразно включать в план обследования детей с артериальной гипертензией для адекватной коррекции психосоматического статуса.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белокоп, Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей. 2 т. / Н. А. Белокоп, М. Б. Кубергер. — М.: Медицина, 1987. — С. 136–190.
2. Беляева, Л. М. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева. — Мн.: Выш. шк., 2003. — 365 с.
3. Елисеев, О. П. Практикум по психологии личности / О. П. Елисеев. — СПб.: Изд-во «Питер», 2000. — С. 214–218.
4. Леонтьева, И. В. Артериальная гипертензия у детей и подростков: Лекция. Приложение к Российскому вестнику перинатологии и педиатрии / И. В. Леонтьева. — М., 2000. — 60 с.
5. Леонтьева, И. В. Лекции по кардиологии детского возраста / И. В. Леонтьева. — М.: Медпрактика-М, 2005. — 536 с.
6. Оценка суточного ритма артериального давления у подростков: учеб. пособие для врачей / И. В. Леонтьева [и др.]. — М., 1999 — 178 с.
7. Манак, Н. А. Руководство по кардиологии / Н. А. Манак [и др.] — Мн.: Беларусь, 2003. — 624 с.
8. Пшеницин, А. И. Суточное мониторирование артериального давления / А. И. Пшеницин, Н. А. Мазур. — М.: ИД «Медпрактика-М», 2007 — 216 с.
9. Райгородский, Д. Я. Практическая психодиагностика / Д. Я. Райгородский. — Самара: Изд. дом «БАХРАХ-М», 2000. — С. 59–63.
10. Рогоза, А. Н. К вопросу о точности измерения артериального давления автоматическими приборами / А. Н. Рогоза // Функциональная диагностика. — 2003. — № 1. — С. 2–10.
11. Серeda, Ю. В. Электрокардиография в педиатрии: учеб. пособие / Ю. В. Серeda. — СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2005. — 101 с.

УДК 616.65-006:616.379-008.64  
УРОВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АНДРОГЕННОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ

О. Н. Василькова

Гомельский государственный медицинский университет

Метаболический синдром в последние годы привлекает пристальное внимание эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. На базе ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (РНПЦ РМ и ЭЧ) обследовано 78 пациентов мужского пола с сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 45 до 60 лет (средний возраст —  $53,69 \pm 4,88$ ). Стаж диабета составил  $8,34 \pm 6,26$  лет (от 1 мес до 20 лет). В качестве контроля обследовано 25 здоровых мужчин такого же возраста.

Полученные нами данные подтверждают существенную взаимосвязь между андрогенным дефицитом и инсулинорезистентностью и указывают на значимость сочетанных нарушений, наблюдаемых у больных с абдоминальным ожирением в рамках синдрома инсулинорезистентности, а именно: инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушений обмена глюкозы и липидов в развитии артериальной гипертензии, СД 2 и атеросклероза.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, возрастной андрогенный дефицит, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, С-реактивный белок.

LEVEL OF THE C-REACTIVE PROTEIN AT MEN WITH A DIABETES TYPE 2  
DEPENDING ON THE ANDROGEN'S CONCENTRATION

O. N. Vasilkova

Gomel State Medical University

The metabolic syndrome last years draws steadfast attention endocrinologists, cardiologists, general practitioners. 78 patients of a male with a diabetes 2 types in the age of 45–60 years (mean age  $53,69 \pm 4,88$ ) are surveyed. The mean duration of diabetes was  $8,34 \pm 6,26$  years (1 month – 20 years). The control group consisted of 25 men without the specified diseases and were of similar age group. Data obtained by us confirm essential interrelation between androgen deficiency and insulin resistance, that low testosterone levels are an independent risk factor for the subsequent development of metabolic syndrome and diabetes type 2, independent of obesity. Low circulating testosterone levels positively correlate with several well-known cardiovascular risk factors.

**Key words:** metabolic syndrome, anrogen deficiency, diabetes type 2, insulin resistance, C-reactive protein.

**Введение**

Метаболический синдром в последние годы привлекает пристальное внимание эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. Выделение метаболического синдрома имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, т. е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой — оно предшествует возникновению таких болезней, как сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) и атеросклероз, являющихся в настоящее время основными причинами повышенной смертности.

Основанием для выделения метаболического синдрома послужили исследования, показавшие наличие патогенетической связи и частого сочетания центрального ожирения, эссенциальной гипертензии, инсулинорезистентности, нарушения липидного обмена.

Основным компонентом метаболического синдрома является инсулинорезистентность (ИР). ИР — полигенная патология, в развитии

которой могут иметь значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора (IRS-1 и IRS-2),  $\beta$ 3-адренорецепторов, разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков сигнального пути инсулина (глюкозные транспортеры). Особую роль играет снижение чувствительности к инсулину в мышечной, жировой и печеночной тканях, а также в надпочечниках. Ведущую роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности играет жировая ткань абдоминальной области. Особенностью висцеральных адипоцитов является высокая чувствительность к липолитическому действию катехоламинов и низкая — к антилиполитическому действию инсулина [1].

Висцеральная жировая ткань участвует в продукции острофазных белков и других маркеров воспаления (CRP, PAI-1, сывороточного амилоида А, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10), гормонально-активных веществ, оказывающих влияние на энергетический баланс организма (адипонектин, лептин, резистин, висфатин), тканевых факторов, ассоциированных с активностью фибринолиза, регуляцией сосудистого

тонуса (ангиотензиноген, VEGF), факторами, влияющими на липидный профиль крови (АроЕ, свободные жирные кислоты, липопротеиды). Кроме того, висцеральная жировая ткань является местом конверсии кортизона в кортизол и андрогенов в эстрогены [2].

В последние годы выявлена прямая связь между метаболическим синдромом и снижением уровня общего и свободного тестостерона у мужчин вне зависимости от возрастной группы. Как правило, на этом фоне отмечается сохранение, а иногда и повышение уровня глобулина, связывающего половые стероиды (SHBG) [3]. Ряд авторов предлагают рассматривать низкий уровень общего или свободного тестостерона в качестве предвестника метаболического синдрома и сахарного диабета (СД) у мужчин среднего возраста [4].

CRP (С-реактивный белок) — острофазовый белок, который продуцируется печенью и традиционно использовался для диагностики и контроля острого воспаления. В настоящее время получены убедительные данные, что CRP является значимым маркером повышения сердечно-сосудистого риска как у мужчин, так и у женщин [5]. Также доказано, что повышенные уровни CRP являются предвестниками развития СД 2 типа [6].

Таким образом, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия при метаболическом синдроме самостоятельно или опосредованно (через сопутствующие метаболические нарушения), оказывая патологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему, в конечном итоге ускоряют развитие атеросклеротических сосудистых заболеваний.

При этом низкая концентрация свободного тестостерона, приводя к повышению маркеров воспаления, способствует развитию и прогрессированию ожирения и атеросклероза, многократно повышая кардиоваскулярный риск и тем самым замыкая порочный круг. В последние годы актуальность проблемы возрастного андрогенного дефицита (ВАД) привлекает внимание врачей различных специальностей, так как спектр негативных ее влияний ассоциирован с повышенным риском ожирения и других проявлений метаболического синдрома, в том числе сахарного диабета типа 2.

### Результаты и обсуждение

Таблица 1 — Характеристика исследуемой и контрольной группы пациентов

Показатель	Исследуемая группа (n = 78)		Контрольная группа (n = 25)	
	М ± σ	ранговый предел	М ± σ	ранговый предел
Возраст, годы	53,69 ± 4,88	45–60	52,45 ± 4,23	45–60
Общий тестостерон, нмоль/л <sup>а</sup>	10,7 ± 6,8	1,8–35,4	16,27 ± 6,67	5,4–28,6
SHBG, нмоль/л	36,4 ± 19,3	6,5–87,9	36,97 ± 11,9	6,7–73,4
бТ, нмоль/л <sup>а</sup>	5,85 ± 3,61	0,2–14,2	6 ± 9,15	0,27–16,2
fТ, нмоль/л	0,46 ± 0,98	0,04–4,81	0,5 ± 0,68	0,05–5,63

**Целью** настоящего исследования являлась оценка наличия или отсутствия взаимосвязи между андрогенной обеспеченностью и уровнем CRP у мужчин с СД типа 2.

### Материал и метод

На базе РНПЦ РМ и ЭЧ обследовано 78 пациентов мужского пола с сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 45 до 60 лет (средний возраст составил 53,69 ± 4,88). Стаж диабета — 8,34 ± 6,26 лет (от 1 мес до 20 лет). В качестве контроля обследовано 25 здоровых мужчин такого же возраста.

Всем пациентам проводилось анкетирование и осмотр с антропометрическими измерениями (рост, вес, ИМТ, ОТ, ОБ, Т/Б) и для верификации осложнений — ретинопатии, нейропатии, нефропатии, сердечно-сосудистых заболеваний исследовались уровни общего тестостерона (ОТ), SHBG (глобулин, связывающий половые стероиды), свободного тестостерона (свТ), иммуно-реактивного инсулина (ИРИ) и С-реактивного белка (CRP). Определение концентрации половых гормонов тестостерона осуществлялось с помощью автоматического гамма-счетчика «1470 WIZARDTM», Wallac, Финляндия. Уровень свободного и биодоступного тестостерона (бТ) определялся расчетным методом с помощью ОТ и SHBG по методу Vermeulen et al. с использованием специальной компьютерной программы и веб-сайта (<http://www.solvay-pharma.ru>).

Статистическая обработка материала, построение графиков и таблиц производились с использованием StatSoft «Statistica» 7,0 для «Windows». Статистическую значимость результатов исследования оценивали методами параметрической и непараметрической статистики. Тест Mann Whitney использовался для сравнения непараметрических данных и проверки гипотезы о различии в независимых выборках. Fisher exact test или  $\chi^2$  test использовался также для сравнения соответствующих групп при анализе таблиц сопряженности. Для выявления корреляций использовалась корреляция Спирмена (для непараметрических данных). Множественный регрессионный анализ использовался в том случае, если был один независимый признак. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Данные представлены как средние и стандартные отклонения.



Окончание таблицы 1

Показатель	Исследуемая группа (n = 78)		Контрольная группа (n = 25)	
	М ± σ	ранговый предел		М ± σ
Хн, нмоль/л <sup>a</sup>	5,6 ± 1,5	3–12	4,9 ± 1,3	2,9–10,9
ТГ, ммоль/л	3,2 ± 3,5	0,73–20,3	3,0 ± 2,9	0,56–18,3
ЛПВП, нмоль/л	1,21 ± 0,31	0,63–2,09	1,2 ± 1,1	0,7–2,34
ЛПОНП, ммоль/л	4,06 ± 17,1	0,35–4,11	3,9 ± 14,6	0,29–3,91
ЛПНП, нмоль/л	5,9 ± 16,8	0,95–7,08	5,3 ± 10,4	0,78–5,23
CRP, мг/л <sup>a</sup>	3,45 ± 2,99	0,2–11,5	2,11 ± 1,54	0,2–7,87
ИМТ <sup>a</sup>	30,9 ± 5,18	18,5–45	28,1 ± 4,78	19–38
ОТ, см	105,6 ± 14,9	60–138	93,4 ± 10,3	62–120
НbA1c, %	8,4 ± 1,7	5,1–12,4	7,8 ± 1,9	5,6–12,1
ИРИ, uU/ml <sup>a</sup>	14,1 ± 14,6	0,8–63,8	12,5 ± 11,7	0,4–53,2

Примечание. Статистическая значимость различий: <sup>a</sup> p < 0,05 при сравнении между группами

Из таблицы видно, что уровень общего тестостерона составил  $10,7 \pm 6,8$  нмоль/л, что по сравнению с группой контроля значительно ниже, где уровень ОТ —  $16,3 \pm 6,7$  нмоль/л. При этом у 68% мужчин в исследуемой группе уровень ОТ был < 12 нмоль/л, тогда как в контрольной группе — только у 32%.

При сравнении исследуемой и контрольной групп между собой получены достоверные значения по следующим показателям: уровню общего тестостерона, биодоступного тестостерона, Хн, CRP, ИМТ, ИРИ (p < 0,05). Не была выявлена корреляция между уровнем SHBG, FT, ТГ, ЛПВП, ЛПОНП, ЛПНП, ОТ, НbA1c.

Все пациенты были разделены на 2 группы по основному критерию ВАД — уровню ОТ (1 группа — с ВАД, т. е. уровень ОТ < 12 нмоль/л и 2 группа — без ВАД (ОТ > 12 нмоль/л). В первой группе (n = 45) уровень CRP составил  $5,3 \pm 2,8$  мг/л, а во 2 группе (n = 26) —  $2,7 \pm 2,9$  мг/л. В группе контроля уровень CRP —  $2,11 \pm 1,54$  мг/л. Отмечалась статистическая значимость разли-

чий при сравнении между 1 группой и контролем (p < 0,05) и отсутствие статистической значимости между 2 группой и группой контроля (p > 0,05).

Попарное сравнение 2 независимых групп с помощью теста Манна-Уитни, где в качестве независимого признака был уровень ОТ, а группирующим признаком — CRP, показало достоверные различия (U = 56,000, p = 0,0001).

Уровень CRP составил  $4,17 \pm 3,08$  мг/л, при этом у 39,6% отмечался уровень CRP больше 3 мг/л. Как указано выше, уровень CRP в группе контроля был достоверно ниже ( $2,11 \pm 1,54$  мг/л).

Как известно, по данным Health Professionals Follow-up study, концентрация CRP выше 3 мг/л ассоциируется с увеличением риска ИБС в 1,8 раза [7]. Именно это значение и стало отправной точкой для дифференцировки групп с высоким и низким сердечно-сосудистым риском. Обследованные пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня CRP. Результаты обследования приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Гормональные и метаболические показатели у пациентов с СД 2 типа в зависимости от уровня CRP (М ± σ)

Показатель	CRP < 3 мг/л (n=23)	CRP > 3 мг/л (n=32)	Группа контроля (n=25)
ИРИ, uU/ml	14,4 ± 19,1	13,7 ± 7,9 <sup>b</sup>	12,5 ± 11,7
НbA1c, %	8,86 ± 1,79 <sup>b</sup>	8,28 ± 1,72 <sup>b</sup>	7,8 ± 1,9
ТГ, ммоль/л <sup>a</sup>	2,23 ± 2,03	3,68 ± 3,89	3,0 ± 2,9
Хс, ммоль/л	5,1 ± 1,11	5,88 ± 1,71	4,9 ± 1,3
ЛПВП, нмоль/л	1,42 ± 0,38	1,11 ± 0,22	1,2 ± 1,1
ЛПОНП, ммоль/л <sup>a</sup>	0,78 ± 0,51	1,31 ± 0,85	3,9 ± 14,6
ЛПНП, нмоль/л	3,07 ± 0,99	3,05 ± 1,34	5,3 ± 10,4
Общий тестостерон, нмоль/л	16,02 ± 7,03	7,86 ± 4,66 <sup>b</sup>	16,27 ± 6,67
SHBG, нмоль/л	42,9 ± 24,2	29,8 ± 10,2 <sup>b</sup>	36,97 ± 11,9
bT, нмоль/л	6,99 ± 2,58	4,48 ± 4,29	6 ± 9,15
FT, нмоль/л	0,3 ± 0,1	0,67 ± 1,46	0,5 ± 0,68

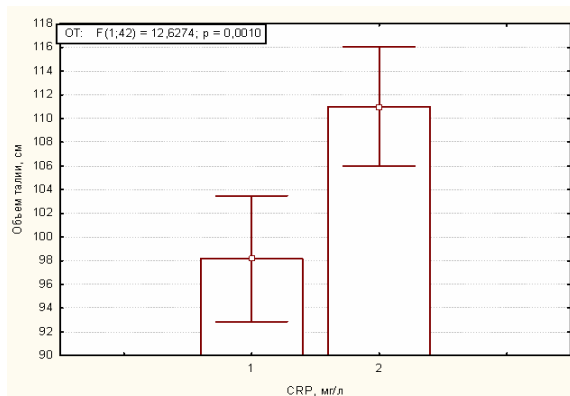
Примечание. Статистическая значимость различий: <sup>a</sup> p < 0,02 при сравнении между группами, <sup>b</sup> p < 0,05 при сравнении с группой контроля.

Как видно из приведенных результатов, уровень ТГ был достоверно выше в группе больных СД с высоким уровнем CRP ( $2,23 \pm 2,03$  против  $3,68 \pm 3,89$  ммоль/л) и ЛПОНП ( $0,78 \pm 0,51$  против  $1,31 \pm 0,85$  ммоль/л).

Установлена четкая корреляция между степенью развития висцеральной жировой ткани и величиной окружности талии (ОТ). Как известно, объем талии больше 102 см у мужчин уже говорит о наличии абдоминального ожирения.

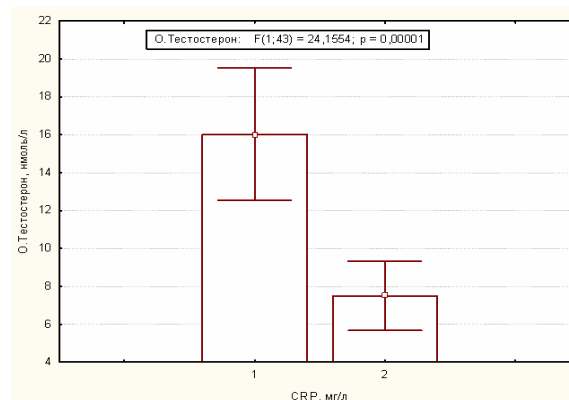
А висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, играет важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности. Так, в первой группе (CRP < 3 мг/л) объем талии составил  $98,17 \pm 10,69$  см, а во второй группе (CRP > 3 мг/л) —  $109,69 \pm 15,52$  см. Уровень ОТ в 1 группе составил  $16,02 \pm 7,02$  нмоль/л, во 2 группе —  $7,86 \pm 4,66$  нмоль/л, что полностью подтверждает метаболическую связь между инсулинорезистентностью и СД 2 типа с одной стороны и андрогенного дефицита с другой (рисунки 1 и 2).

При поведении корреляционного анализа выявлена положительная корреляция между

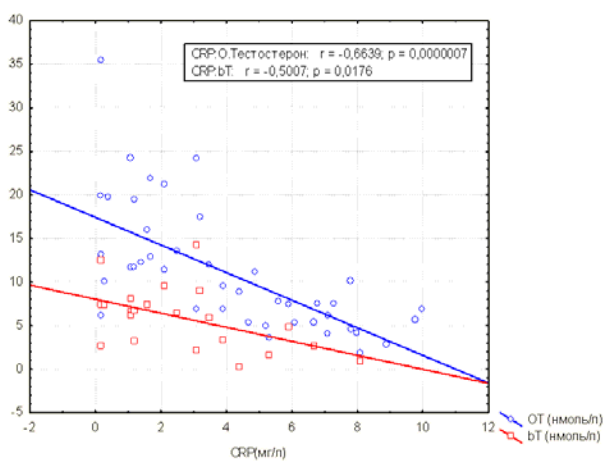


**Рисунок 1 — Зависимость между окружностью талии и уровнем CRP**

уровнем CRP и окружностью талии ( $r = 0,36, p < 0,05$ ), между уровнем CRP и уровнем холестерина и ТГ ( $r = 0,42, p < 0,05$  и  $r = 0,36, p < 0,05$ ) соответственно. С ИМТ CRP положительно коррелировал в значении  $r = 0,41$  при  $p < 0,05$ . Также положительная корреляция наблюдалась между CRP и ЛПОНП и ИРИ ( $r = 0,47, p < 0,05$  и  $r = 0,38, p < 0,05$ ). Отрицательная корреляция была между ОТ и bT ( $r = -0,73, p < 0,05$  и  $r = -0,54, p < 0,05$ ) и SHBG ( $r = -0,41, p < 0,05$ ). Однако не было получено достоверно значимых различий между Т/Б, уровнем свободного тестостерона, уровнем ЛПНП, ЛПВП и HbA1c (рисунки 3, 4).



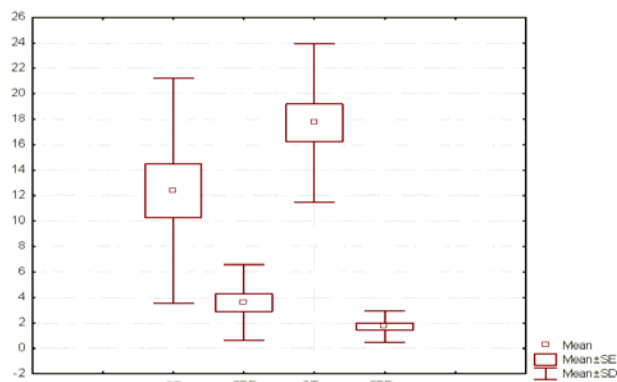
**Рисунок 2 — Зависимость между уровнем общего тестостерона и уровнем CRP**



**Рисунок 3 — Корреляционная связь между уровнем CRP и уровнем общего и биодоступного тестостерона**

Приведенные выше данные по различиям уровня CRP в зависимости от андрогенной обеспеченности инициировали проведение корреляционного анализа между указанными параметрами. Как видно из рисунка 3, между уровнем CRP и уровнями общего и биодоступного тестостерона выявлена отрицательная корреляция ( $r = -0,6639$  и  $r = -0,5007$  соответственно).

Выявлена отрицательная корреляция между уровнем CRP и общим тестостероном в ис-



**Рисунок 4 — Зависимость между уровнями общего тестостерона и CRP в исследуемой и контрольной группах**

следуемой и контрольной группе ( $r = -0,53, p < 0,05$  и  $r = -0,7, p < 0,05$  соответственно).

Таким образом, полученные нами данные подтверждают существенную взаимосвязь между андрогенным дефицитом и инсулинорезистентностью и указывают на значимость сочетанных нарушений, наблюдаемых у больных с абдоминальным ожирением в рамках синдрома инсулинорезистентности, а именно: инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, наруше-

ний обмена глюкозы и липидов в развитии артериальной гипертонии, СД 2 и атеросклероза.

#### **Выводы**

Отмечено повышение уровня CRP у мужчин с низким уровнем тестостерона при СД 2 типа.

1. Уровни ТГ и ЛПОНП были достоверно выше в группе больных СД типа 2 с высоким уровнем CRP ( $2,23 \pm 2,03$  против  $3,68 \pm 3,89$  ммоль/л и  $0,78 \pm 0,51$  против  $1,31 \pm 0,85$  ммоль/л соответственно). Выявлена положительная корреляция между уровнями CRP и ЛПОНП и ИРИ ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,05$  и  $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ).

2. При поведении корреляционного анализа выявлена положительная корреляция между уровнем CRP и окружностью талии ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ), между уровнем CRP и уровнем холестерина и ТГ ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$  и  $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ) и ИМТ ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ).

3. Выявлена отрицательная корреляция между уровнями CRP и общего тестостерона ( $r = -0,53$ ,

$p < 0,05$  и  $r = -0,7$ ,  $p < 0,05$  соответственно); ОТ и bT ( $r = -0,73$ ,  $p < 0,05$ ) и SHBG ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,05$ ).

4. Высокий уровень CRP у мужчин с СД 2 типа и ВАД свидетельствует о негативизации сердечно-сосудистого прогноза у этой категории больных.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. *Makhsida, N. [et al.] // J Urol. — 2005. — Vol. 174, № 3. — P. 827–834.*
2. *Filer, J. S. Leptin resistance and obesity. Presented at the 60 th scientific sessions of the American diabetes association. — San-Antonio, Texas, 2000.*
3. *Daily variations in delivered doses in patients treated with radiotherapy for localized prostate cancer / P. A. Kupelian [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. — 2006. — Vol. 66, № 3. — P. 876–882.*
4. *Low Levels of Leisure-Time Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness Predict Development of the Metabolic Syndrome / D. E. Laaksonen [et al.] // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, № 5. — P. 1036–1041.*
5. *Rifai, N. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary disease / N. Rifai, P. M. Ridker // Clinical Chemistry. — 2001. — № 47. — P. 403–411.*
6. *C-reactive protein, interleukin-6 and risk of developing type 2 diabetes / A. D. Pradhan [et al.] // JAMA. — 2001. — Vol. 286. — P. 327–334.*

*Поступила 19.09.2008*

УДК 616.136.43 – 007.61 : 616.12 – 008.331.172.4

### **КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКГ-ПРИЗНАКИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

**А. М. Решецкая, Е. О. Моисеенко, М. Е. Нешитая, Т. Л. Горохова,  
Н. С. Лапушкин, А. В. Звенигородская, О. С. Шашкова, Н. Н. Сиянко**

**Гомельский государственный медицинский университет**

Проведено обследование 50 пациентов с артериальной гипертонией (АГ). Клинические признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) имели место у 40 (80%) пациентов. Наиболее распространенными физикальными признаками гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) были увеличение поперечника относительной тупости сердца (16 (32%)), приглушение тонов сердца (17 (34%)), ослабление I тона на верхушке сердца (14 (28%)). ГЛЖ по данным электрокардиографии (ЭКГ) имела место у 30 (60%) пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертония (АГ), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ).

### **CLINICAL SIGNS OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

**A. M. Reshetskaya, E. O. Moiseenko, M. E. Neshitaya, T. L. Gorokhova,  
N. S. Lapushkin, A. V. Zvenigorodskaya, O. S. Shashkova, N. N. Siyanko**

**Gomel State Medical University**

Were observed 50 patients with arterial hypertension (AH). Clinical sings of left ventricular hypertrophy were revealed in 40 (80%) patients. The most advanced sings of left ventricular hypertrophy were increase of transversal of relative dullness of card (16 (32%)), abatement of tone of card (17 (34%)), abatement of 1–st tone of card (14 (28%)). Left ventricular hypertrophy on ECG were in 30 (60%) patients.

Key words: arterial hypertension (AH), left ventricular hypertrophy (LVH).

#### **Введение**

Известно, что артериальная гипертония (АГ) ведет к поражению ряда органов-мишеней. Поражение сердца при АГ называется гипертоническое сердце или гипертоническая болезнь сердца, которая характеризуется, прежде всего, наличием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Распространенность ГЛЖ в об-

щей популяции составляет 2,1 %. У больных с АГ частота встречаемости ГЛЖ составляет 50–70 % (Cooper и соавт., 1990; Ostrzega и соавт., 1989), 60,4 % (J. Lopez – Sendon, 1996).

Развитие ГЛЖ при АГ на первых этапах является компенсаторно-приспособительной реакцией в ответ на увеличение общего периферического сосудистого сопротивления. По мере

прогрессирования ГЛЖ возникает несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока (гипоксия), снижается сократительная способность миокарда, происходит накопление кальция в кардиомиоцитах, уменьшение числа  $\beta_1$ -адренорецепторов, что ведет к развитию ряда сердечно-сосудистых осложнений [3]. И в настоящее время ГЛЖ рассматривается как независимый фактор прогноза. Наличие ЭКГ-признаков ГЛЖ увеличивает риск развития ИБС, инсультов, сердечной недостаточности, перемежающейся хромоты в 3 раза, аритмии сердца и внезапной смерти — в 5–6 раз, инфаркта миокарда и общей летальности — в 7 раз (Шляхто Е. В., 2000). Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и ГЛЖ составляет 2,08 (MAVI). Пятилетняя летальность больных с АГ и ГЛЖ достигает 35 % у мужчин, 20 % — у женщин в возрасте 35–64 лет, а в более старших возрастных группах эти показатели составляют 50 и 35 % соответственно (W. Kannel и соавт., 1970). Также установлено, что масса миокарда левого желудочка зависит от эффективности принимаемой антигипертензивной терапии [10] и частота сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ становится достоверно ниже при уменьшении массы миокарда (P. Verdecchia, 1998).

Частота выявляемости ГЛЖ определяется состоянием миокарда левого желудочка, используемых методов для ее диагностики (физикальных, инструментальных), эффективности принимаемой антигипертензивной терапии. Однако в настоящее время недостаточно данных о частоте встречаемости отдельных клинических признаков ГЛЖ у больных с АГ, их связи с ЭКГ-признаками ГЛЖ, принимаемой антигипертензивной терапией, что представляет определенный практический и академический интерес.

**Цель** исследования: изучить частоту встречаемости клинических признаков ГЛЖ у пациентов с АГ, уточнить их связь с ЭКГ-данными, принимаемой антигипертензивной фармакотерапией.

#### **Материалы и методы исследования**

Обследовано 50 пациентов с АГ, проходивших стационарное лечение с октября 2007 года по март 2008 года на базе Гомельского областного клинического госпиталя инвалидов Отечественной войны. Среди них 45 (90 %) человек были с АГ 2 степени и 5 (10 %) — АГ 3 степени. Из них — 8 (16 %) женщин и 42 (84 %) мужчины. Средний возраст обследуемых составил  $56,5 \pm 9,7$  лет. У всех больных уточнялись

анамнестические сведения о длительности заболевания, производилось измерение роста и веса, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). Измерение артериального давления (АД) производилось по методу Н. С. Короткова [3, 6]. Физикальное обследование области сердца включало осмотр области сердца (оценку локализации верхушечного толчка), пальпацию (определение свойств верхушечного толчка), перкуссию (определение правой, левой и верхней границ сердца) и аускультацию области сердца (оценку тонов сердца, выявление шумов сердца) по описанной методике [3]. Всем больным проводилась ЭКГ в 12 отведениях на аппаратах Fukuda и Bioset. ГЛЖ оценивалась по наличию качественных и количественных критериев [9]. Особенности антигипертензивной фармакотерапии уточнялись путем анкетирования (принимали антигипертензивные препараты (да / нет), длительность антигипертензивного лечения (годы), регулярный прием антигипертензивных препаратов (да/нет), принимаемые препараты (названия)). Статистическая обработка данных выполнялась при помощи пакета прикладных программ «Statistica» 6.0. Связь клинических признаков ГЛЖ с обследуемой группой лиц оценивалась при помощи кластерного древовидного анализа. Изучение связи клинических признаков ГЛЖ с ЭКГ-данными и принимаемой антигипертензивной фармакотерапией производилось при помощи непараметрического корреляционного анализа с использованием критерия Спирмена ( $r$ ). Степень связи расценивалась как слабая при  $r < 0,3$ , средняя —  $0,3 \leq r \leq 0,7$ , достоверность связи — при  $p < 0,05$ . Средние значения приведены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — среднее значение,  $\sigma$  — стандартное отклонение.

#### **Результаты исследования и обсуждение**

Клинические признаки ГЛЖ имели место у 40 (80 %) обследуемых пациентов с АГ [4, 5]. Из них наиболее распространенными были увеличение поперечника относительной тупости сердца (16 (32 %)), смещение левой границы сердца влево (9 (18 %)), смещение верхушечного толчка влево (9 (18 %)), приглушение тонов сердца (17 (34 %)), ослабление I тона на верхушке сердца (14 (28 %)), наличие резистентного верхушечного толчка (6 (12 %)) (таблица 1).

Кластерный анализ данных физикального обследования области сердца показал, что все полученные результаты обследования наиболее характерны для пациентов с АГ (расстояние связи (d) менее 3,3) (рисунок 1).

Таблица 1 — Результаты физикального обследования области сердца пациентов с АГ (п, %)

Осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация области сердца	Распространенность (п, %)
1. Осмотр области сердца.	
1.1. Верхушечный толчок локализуется в 5 межреберье на 1–2 см кнутри от левой срединно-ключичной линии	32 (64%)
1.2. Верхушечный толчок смещен влево	9 (18%)

Окончание таблицы 1

Осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация области сердца	Распространенность (п, %)
2. Пальпация области сердца.	
2.1. Локализация верхушечного толчка: — в 5 межреберье на 1–2 см кнутри от левой срединно-ключичной линии — смещен влево	32 (64%) 9 (18%)
2.2. Площадь верхушечного толчка: — нормальная (1–2 см <sup>2</sup> ) — разлитой (более 2 см <sup>2</sup> )	32 (64%) 4 (8%)
2.3. Высота верхушечного толчка: — умеренной высоты — высокий — низкий	30 (60%) 3 (6%) 3 (6%)
2.4. Сила верхушечного толчка: — умеренной силы — слабый — сильный	30 (60%) 7 (14%) 2 (4%)
2.5. Резистентность верхушечного толчка: — малорезистентный — резистентный	25 (50%) 6 (12%)
3. Перкуссия области сердца.	
3.1. Правая граница сердца на 1–2 см кнаружи от правого края грудины в 4 межреберье	44 (88%)
3.2. Левая граница сердца: — на 1–2 см кнутри от левой срединно-ключичной линии в 5 межреберье — смещена влево	41 (82%) 2 (4%)
3.3. Верхняя граница сердца по верхнему краю 3 ребра	44 (88%)
3.4. Поперечник относительной тупости сердца: — в норме (11–13 см) — увеличен (более 13 см)	34 (68%) 5 (10%)
4. Аускультация области сердца.	
4.1. Тоны сердца приглушены	17 (34%)
4.2. Ослабление I тона на верхушке сердца	14 (28%)
4.3. Акцент II тона на аорте	12 (24%)

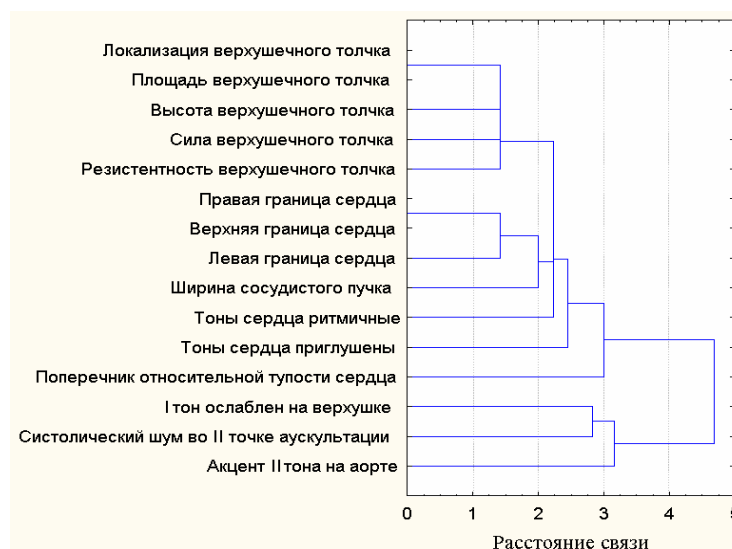


Рисунок 1 — Кластерный анализ результатов физикального обследования области сердца пациентов с АГ ( $d < 3,3$ )

Согласно литературным данным, частота развития ГЛЖ зависит от тяжести и длительности АГ, возраста, пола, массы тела больного [9]. Среди обследуемых нами пациентов АГ длительность заболевания составила  $8,64 \pm 9,04$  лет.

Среднее значение систолического артериального давления (АД) колебалось в пределах  $128,30 \pm 15,28$  мм рт.ст., диастолического —  $77,93 \pm 12,45$  мм рт.ст., максимальное систолическое АД в анамнезе —  $184,27 \pm 31,37$  мм рт. ст.,

максимальное диастолическое АД в анамнезе —  $111,44 \pm 23,89$  мм рт. ст. Средний рост составил  $170,14 \pm 6,26$  см, вес —  $81,73 \pm 15,26$  кг. Индекс массы тела (ИМТ) составил  $28,24 \pm 5,39$  кг/м<sup>2</sup>. Ожирение 1 степени (ИМТ —  $30,3$ – $34,9$  кг/м<sup>2</sup>) имело место у 15 (30 %) человек, 2 степени (ИМТ —  $35,0$ – $39,9$  кг/м<sup>2</sup>) — 1 человека, 3 степени (ИМТ >  $40,0$  кг/м<sup>2</sup>) — 1 человека. У обследуемой группы пациентов не была зарегистрирована связь возраста, пола, роста, веса, степени АГ и длительности заболевания с результатами физикального обследования области сердца ( $p > 0,05$ ). Максимальные значения систолического и диастолического АД в анамнезе коррелировали с расположением левой границы сердца ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,026$  и  $r = -0,32$ ,  $p = 0,048$  соответственно).

Установлено, что частота встречаемости ГЛЖ зависит от метода ее диагностирования. При этом основными инструментальными методами являются электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (скопия), контрастная вентрикулография, компьютерная томография, ядерно-магнитный резонанс. Из них наиболее широко для выявления ГЛЖ используются ЭКГ и эхокардиоскопия. Рентгенография органов грудной клетки в настоящее время не имеет большого значения в диагностике ГЛЖ из-за низкой чувствительности метода [9].

В литературе описаны 2 группы ЭКГ-критериев ГЛЖ: качественные критерии оценки комплекса QRS (возможная ГЛЖ) и количественные вольтажные критерии (определенная ГЛЖ). К количественным критериям относятся критерий Соколова-Лайона ( $S V_1 + R V_5$  или  $V_6 > 35$  мм, чувствительность 22 %, специфичность 100 %), Корнелла ( $R aVL + S V_3 > 28$  мм у мужчин и  $> 20$  мм у женщин, чувствительность 42 %, специфичность 96 %), признак Губнера — Унгейлейдера ( $R I + S III > 25$  мм), амплитуда зубца  $R aVL > 11$  мм, амплитуда зубца  $R V_5$ – $V_6 > 27$  мм [6, 8, 9]. Следует отметить, что с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений сочетается ГЛЖ с наличием изменения сегмента ST и зубца T в левых грудных отведениях [10].

Среди обследуемых нами пациентов с АГ ЭКГ-признаки ГЛЖ имели место в 30 (60 %) случаях. Из них у 28 (56 %) пациентов были в том числе и физикальные признаки ГЛЖ. Изучение связи клинических и ЭКГ-признаков ГЛЖ показало, что с ЭКГ-данными ГЛЖ коррелировало увеличение поперечника относительной тупости сердца ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,036$ ), наличие резистентного верхушечного толчка ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,041$ ), смещение левой границы сердца влево ( $r = 0,61$ ,  $p = 0,009$ ), ослабление I тона на верхушке сердца ( $r = 0,50$ ,  $p = 0,028$ ).

Следует отметить, что эхокардиография примерно в 2–10 раз более чувствительный метод

диагностики ГЛЖ, чем ЭКГ. Это связано с тем, что развитию ГЛЖ предшествуют более ранние изменения геометрии и структуры левого желудочка, включающие растяжение миоцитов, миокардиофиброз, уменьшение числа коронарных капилляров, которые не всегда сопровождаются изменением толщины стенок [4]. Частота ГЛЖ по данным эхокардиоскопии в общей популяции составляет 16 % среди мужчин и 19 % среди женщин, а среди больных с АГ старше 40 лет — 13–62% в зависимости от возраста и пола (W. Kannel и соавт., 1987, 1998; D. Levy и соавт., 1988). Следует отметить, что с каждым увеличением массы миокарда левого желудочка на  $39$  кг/м<sup>2</sup> вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ возрастает на 40%. Увеличение массы левого желудочка на  $50$  г на  $1$  м<sup>2</sup> поверхности тела сопровождается увеличением 4-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений в 2,2 раза среди женщин и в 1,7 раза среди мужчин (P. Verdecchia и соавт., 2001). Наименьшая частота осложнений у лиц с концентрической и эксцентрической ГЛЖ. Больные с концентрической ГЛЖ занимают промежуточное значение (M. Koren, 1991).

Более точным методом диагностики ГЛЖ по сравнению с эхокардиоскопией является магнитно-резонансная томография. Так, масса миокарда левого желудочка при повторных эхокардиографических исследованиях может различаться на 8–15 % (C. Stollberger, 1996). Эхокардиоскопия по сравнению с магнитно-резонансной томографией дает завышенные значения массы миокарда левого желудочка на 18–39 % (C. Misouris и соавт., 1996).

Таким образом, пациентам с АГ и другими клиническими признаками ГЛЖ (смещение локализации верхушечного толчка влево, увеличение площади верхушечного толчка, изменение его высоты и силы, приглушение тонов сердца) при отсутствии ЭКГ-признаков ГЛЖ для ее установления необходимо применение других инструментальных методов диагностики.

Результаты анкетирования пациентов с АГ показали, что только 33 (66%) пациента принимали антигипертензивную фармакотерапию. Из них постоянное лечение было у 26 (52 %) человек. Это сопоставимо с результатами исследования РОСА, где антигипертензивные препараты принимали 76,4 % пациентов [1]. Средняя длительность антигипертензивной терапии обследуемых пациентов составила  $3,37 \pm 5,30$  лет, длительность постоянного приема антигипертензивных препаратов —  $2,67 \pm 4,48$  лет.

Известно, что монотерапия различными классами антигипертензивных препаратов эффективна лишь у 31,6 % пациентов с АГ. Комбинированная антигипертензивная терапия в настоя-

шее время является одним из наиболее эффективных способов контроля повышенного артериального давления, она необходима всем лицам с артериальным давлением свыше 160/100 мм рт. ст. [6]. Полученные нами результаты показали, что монотерапию принимали 17 (34 %) обследуемых пациентов с АГ, 2-компонентную терапию — 9 (18 %), 3-компонентную — 4 (8 %).

Изучение структуры антигипертензивной терапии показало, что 15 (30 %) пациентов использовали в лечении бета-адреноблокаторы, из них 5 (10%) пациентов принимали метопролол, 3 (6%) — атенолол, 11 (22 %) — пропранолол, 17 (34 %) пациентов принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл), 8 (16 %) — блокаторы кальциевых каналов (5 (10 %) — амлодипин, 3 (6 %) — нифедипин), 6 (12%) — диуретики (гидрохлоротиазид). Следует отметить, что согласно исследованию РОСА

(2003), ингибиторы АПФ применяют 37 % пациентов с АГ, блокаторы кальциевых каналов — 22,3 %, диуретики — 17,4 %, бета-адреноблокаторы — 19,2 %, адельфан — 17,2 %, прочие — 6,8 % [1]. Опрос ПИФАГОР II (2004) показал, что в лечении АГ ингибиторы АПФ используют 40,01 % пациентов, бета-адрено-блокаторы — 18,61%, диуретики — 17,51 %, БКК — 12,5 %, препараты центрального действия — 7,7 %, антагонисты рецепторов ангиотензина 2 — 0,2 %, альфа-блокаторы — 0,07 %, комбинированные препараты — 3,4 % [2]. Таким образом, полученные результаты указывают на недостаточное использование на амбулаторном этапе диуретиков (гидрохлортиазида).

Результаты кластерного анализа антигипертензивной фармакотерапии показали, что выше указанная антигипертензивная терапия наиболее характерна для обследуемой группы лиц с АГ ( $d < 4,0$ ) (рисунок 2).

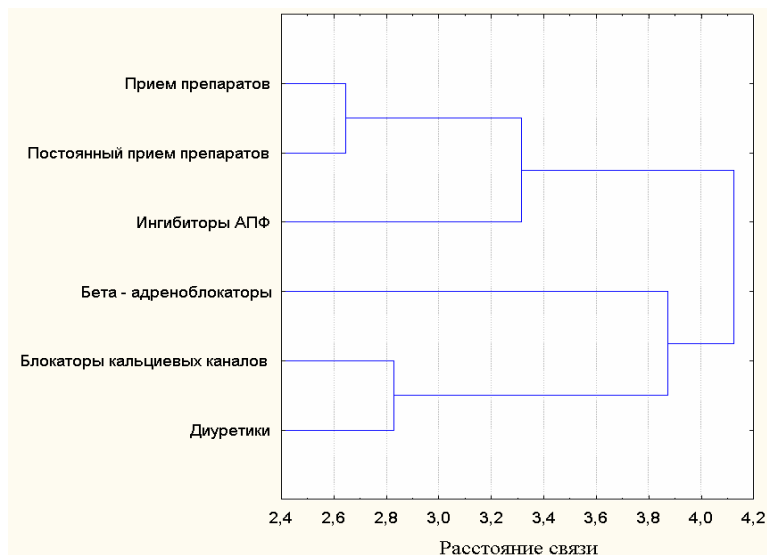


Рисунок 2 — Кластерный анализ антигипертензивной фармакотерапии (d)

Установлено, что на регресс ГЛЖ достоверно влияет эффективность снижения уровня АД. Так, среди неэффективно леченых больных с АГ ГЛЖ встречается в 29 % случаев, а у больных с контролируемой АГ — 19 % (АД ниже 140/90 мм рт. ст.) (G. Mancía и соавт., 2002). Следует отметить, что для оценки влияния терапии различными антигипертензивными препаратами необходимо наблюдение не менее чем за 300–400 пациентами и не менее 1 года. Регресс ГЛЖ устанавливается при изменении массы миокарда левого желудочка на 10–15–18 % по сравнению с исходными данными (G. Jennings, 1998; R. Devereux, 1996). Влияние отдельных антигипертензивных препаратов на регресс ГЛЖ изучалось в ряде исследований. Так, индапамид более эффективно влиял на регресс ГЛЖ, чем эналаприл (LIFE), лизиноприл равен по эффективности амлодипину (ELVERA), энала-

прил равен по эффективности нифедипину (PRE-SERVE), фозиноприл равен по эффективности амлодипину (FOAM), кандесартан равен по эффективности эналаприлу (CATCH), лосартан превзошел атенолол (LIFE и REGAAL) [6]. Среди обследованных нами пациентов с АГ принимаемая антигипертензивная терапия не имела статистически значимой связи с клиническими и ЭКГ-признаками ГЛЖ ( $p > 0,05$ ).

#### Заключение

Физикальные признаки ГЛЖ имели место у 40 (80 %) пациентов с АГ. Из них наиболее частыми были приглушение тонов сердца (17 (34 %)), ослабление 1 тона на верхушке сердца (14 (28 %)), увеличение поперечника относительной тупости сердца (16 (32 %)), смещение верхушечного толчка влево (9 (18 %)), смещение левой границы сердца влево (9 (18 %)), наличие резистентного верхушечного толчка (6

(12 %)). ЭКГ-признаки ГЛЖ имели место у 30 (60 %) пациентов. ЭКГ-признаки ГЛЖ коррелировали с увеличением поперечника относительной тупости сердца ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,036$ ), наличием резистентного верхушечного толчка ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,041$ ), смещением левой границы сердца влево ( $r = 0,61$ ,  $p = 0,009$ ), ослаблением I тона на верхушке сердца ( $r = 0,50$ ,  $p = 0,028$ ). Пациентам с АГ и другими клиническими признаками ГЛЖ (смещение локализации верхушечного толчка влево, увеличение площади верхушечного толчка, изменение его высоты и силы, приглушение тонов сердца) при отсутствии ЭКГ-признаков ГЛЖ для ее установления необходимо применение других инструментальных методов диагностики (эхокардиоскопии).

Среди обследованной группы пациентов с АГ 2 и 3 степени была высокая частота монотерапии (17 (34 %)) на амбулаторном этапе, низкая частота использования диуретиков (6 (12%)). Принимаемая антигипертензивная терапия не имела статистически значимой связи с клиническими и ЭКГ-признаками ГЛЖ.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПРАВОЧНИК

1. Беленков, Ю. Н. Первое российское национальное многоцентровое исследование — РОСА (Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления) / Ю. Н. Беленков, И. Е. Чазова // Артериальная гипертензия. — 2003. — Т. 9, № 5. — С. 151–154.
2. Окончательные результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в РФ от имени аналитической группы исследования ПИФАГОР / Ю. Б. Белоусов [и др.] // Consilium medicum. — 2004. — Т. 10, № 4.

3. Белоусов, Ю. Б. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии / Ю. Б. Белоусов // Терапевтический архив. — 1997. — № 8. — С. 73–75.

4. Ивашкин, В. Т. Пропедевтика внутренних болезней / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин. — М.: «МЕДпресс-информ». — 2005. — С. 82–105.

5. Карпов, Р. С. Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка / Р. С. Карпов, К. В. Пузырев // Кардиология. — 2001. — № 6. — С. 25–30.

6. Кобалава, Ж. Д. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы / Ж. Д. Кобалава, К. М. Гудков. — М., 2004. — С. 77–154, 175–176.

7. Окорочков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. Окорочков. — М.: Медицинская литература, 2003. — С. 97–123.

8. Орлов, В. Н. Руководство по электрокардиографии / В. Н. Орлов. — М.: МИА, 2006. — С. 116–126.

9. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть II. Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка / А. В. Прображенский [и др.] // Кардиология. — 2003. — № 10. — С. 99–104.

10. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть II. Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка / А. В. Прображенский [и др.] // Кардиология. — 2003. — № 11. — С. 98–101.

11. Arnold, L. Изменение массы миокарда левого желудочка может служить важным показателем прогноза / L., Arnold / В кн.: Международные направления в исследовании артериальной гипертензии. — М., 2000. — Вып. 12. — С. 14–17.

12. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study / C. Cuspidi [et al.] // J. Hypertens. — 2002. — № 20. — P. 2293–2300.

13. Cardiovascular morbidity and in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / B. Dahlöf [et al.] // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 995–1003.

14. Kannel, W. B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension / W. B. Kannel // Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 13 (Suppl. D). — P. 82–88.

Поступила 26.08.2008

УДК 618.19-006.6-071

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Э. А. Надыров

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

Проведен анализ 196 случаев рака молочной железы с различным клиническим течением. Определены параметры неблагоприятного прогноза рака молочной железы (рецидив заболевания в течение 3 лет после операции). Факторами, достоверно ухудшающими прогноз течения заболевания и свидетельствующими о потенциальной возможности прогрессирования, являются наличие регионарных метастазов, а также размер и степень злокачественности опухоли.

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

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CLINICAL, MORPHOLOGICAL, AND IMMUNOHISTOCHEMICAL PARAMETERS FOR PATIENTS WITH BREAST CANCER

E. A. Nadyrov

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The analysis of 196 cases of breast cancer with different clinical course has been performed. The parameters of unfavorable prognosis for breast cancer have been defined (recurrence of the disease during the first three years after the operation). The factors reliably impairing the prognosis of clinical course and testifying to the potential possibility of disease progression are regional metastases, the size and grade of tumor malignancy.

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



### **Введение**

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения во всех экономически развитых странах и является основной причиной смерти женщин в возрасте от 40 до 55 лет [1, 2]. Заболевание возникает в любом возрасте, но чаще в возрасте от 45 до 65 лет, у женщин моложе 40 лет встречается редко. Частота РМЖ имеет два пика: первый приходится на возрастную группу 40–45 лет (предменопаузальный РМЖ), а второй — после 50–55 лет (постменопаузальный РМЖ). Онкопатология молочной железы у женщин до 50 лет развивается на фоне менструальной функции и отличается реакцией на эстрогены. В группе старше 50 лет патогенетические моменты развития онкопатологии молочной железы имеют другие особенности [3].

Большое значение в клинической практике онколога имеет определение особенностей дальнейшего течения заболевания, т. е. выживаемость, вероятность возникновения рецидива, ответ на специфическую терапию. Многофакторный анализ, проведенный М. В. Шомовой (1999) для местнораспространенного РМЖ, показал прогностическую значимость таких показателей как: размер опухоли, уровень рецепторов эстрогена (РЭ) до лечения и количества пораженных метастазами лимфатических узлов. Прогноз ухудшался при увеличении размера опухоли, увеличении количества пораженных метастазами лимфатических узлов, а также при снижении экспрессии РЭ [4]. При РМЖ стадии T2N1M0 более высокие показатели выживаемости наблюдались у больных, опухоли которых содержали рецепторы прогестерона (РП). В то же время возникновение местных рецидивов было наиболее характерно для опухолей с РЭ-статусом, при этом зависимости от РП не наблюдалось. Отмечено, что при РЭ-, РП-статусе достоверно более часто возникали органые метастазы, причем прогрессирование чаще всего возникало в сроке до 3 лет, в то время как рецепторположительные опухоли одинаково часто прогрессировали позже 3-летнего интервала. Среди значимых прогностических факторов отмечены возраст, который прямо коррелирует с благоприятным прогнозом, степень злокачественности (G), гистологический тип опухоли, размер опухолевого узла, количество пораженных метастазами лимфатических узлов, РП-статус и уровень маркера СА 15–3 до лечения [5]. На значимость показателей G указывают и работы других авторов. По мнению Н. Н. Волченко (1998), G опухоли отражается на частоте регионарного и отдаленного метастазирования. Этот показатель имеет также взаимосвязь и с рецепторным статусом опухоли [6]. Так, при РЭ-отрицательных опухолях высокая G наблюдалась в 2 раза чаще, чем в РЭ+ опухолях (30 и 14 % соответственно).

**Цель** исследования: определить наиболее информативные факторы прогноза РМЖ в качестве критериев риска раннего прогрессирования (до 3 лет) заболевания.

### **Материал и метод исследования**

Для исследований была определена выборка 196 пациенток в возрасте от 27 до 65 лет, проживающих на территории Гомельской области. Все больные были разделены на 2 группы: без прогрессирования заболевания к окончанию срока наблюдения и с развившимся ранним (рецидив в течение 3 лет) прогрессированием РМЖ. Все больные подвергались комплексному клинико-лабораторному обследованию. Придавалось значение данным анамнеза, где обращалось внимание на давность обнаружения опухоли, менструальный статус пациентки, сопутствующие гинекологические заболевания, наследственный фактор (наличие в роду опухолей молочной железы и (или) женской половой сферы), возраст прекращения менструаций (для постменопаузальных больных). Физикальное обследование включало в себя осмотр и пальпацию молочных желез и регионарных лимфатических узлов по общепринятой методике. При наличии опухолевого узла выполнялась пункционная биопсия опухоли (при необходимости — под УЗИ-контролем) с цитологическим исследованием. Лабораторное обследование включало выполнение всех общеклинических анализов. Из инструментальных методов обследования выполнялась лучевая диагностика, причем больным до 40–45 лет преимущественно назначалось УЗИ молочной железы, более старшим пациенткам — маммография в двух проекциях. При отсутствии верификации диагноза на этапе поликлинического обследования первым этапом хирургического вмешательства выполнялась диагностическая секторальная резекция молочной железы со срочным гистологическим исследованием, при наличии гистологического подтверждения диагноза РМЖ объем операции расширялся до радикальной (радикальная резекция молочной железы или мастэктомия).

Для исследования были использованы следующие показатели: G, размер опухоли (T), наличие регионарных метастазов (N), экспрессия рецепторов РЭ и РП. Определение гормональной чувствительности опухоли проводилось иммуногистохимически [7].

Статистический анализ проводился с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$  в таблицах 2×2 в пакете программ «Statistica» 6.0 [8].

### **Результаты исследования**

Клинико-морфологические и иммуногистохимические показатели у пациентов с различным исходом заболевания представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, пациентки с G1 в группах наблюдения не встречались. В группе

пациенток без прогрессирования заболевания на момент завершения наблюдения G3 была выявлена в 99 случаях, что составило 65,56 %, G2 — в 52 случаях (34,44 %). В группе пациен-

ток с ранним прогрессированием заболевания G3 наблюдалась в 30 случаях (85,71 %), G2 — в 5 случаях (14,29 %). Прогрессия заболевания характеризовалась большей частотой G3 ( $p = 0,019$ ).

Таблица 1 — Клинико-морфологические и иммуногистохимические показатели у пациенток с различным исходом заболевания

Показатели		Прогрессия заболевания	Без прогрессии заболевания	$\chi^2$ (p)
G	1	—	—	0,019
	2	5 (14,29%)	52 (34,44%)	
	3	30 (85,71%)	99 (65,56%)	
T	< 2 см	6 (17,14%)	65 (43,04%)	0,004
	> 2 см	29 (82,86%)	86 (56,96%)	
N	0	6 (17,14%)	75 (49,67%)	0,001
	1	29 (82,86%)	76 (50,33%)	
РЭ	+	30 (85,71%)	135 (89,4%)	0,534
	–	5 (14,29%)	16 (10,6%)	
РП	+	25 (71,43%)	122 (80,79%)	0,293
	–	10 (28,57%)	29 (19,21%)	

В группе больных без прогрессирования заболевания опухоли размером до 2 см встречались в 65 случаях (43,04 %), более 2 см — в 86 случаях (56,96 %). В группе пациенток с прогрессированием заболевания размер опухоли до 2 см определялся только в 6 случаях (17,14 %), более 2 см — в 29 случаях (82,86 %). Следует отметить, что размер опухоли более 2 см значительно чаще определялся у пациенток с развившимся ранним рецидивом ( $p = 0,008$ ).

При изучении характера метастазирования показано, что в группе пациенток без прогрессирования заболевания отсутствие регионарных метастазов (N0) наблюдалось в 75 случаях (49,67 %), наличие регионарных метастазов (N1) — в 76 случаях (50,33 %). В группе пациенток с прогрессированием РМЖ N0 встречалось в 6 случаях (17,14 %), N1 — в 29 случаях (82,86 %). При сравнении частоты прогрессирования установлена прогностическая значимость регионарного метастазирования для неблагоприятного варианта течения заболевания (рецидив) ( $p = 0,001$ ).

Особый интерес представляло изучение рецепторного статуса пациенток, так как в ряде публикаций была показана значимость экспрессии половых гормонов для определения

прогноза. В группе пациенток без прогрессирования заболевания РЭ+ статус наблюдался в 135 случаях, что составило 89,4 %, а РЭ– статус — в 16 случаях (10,6 %). В группе пациенток с прогрессированием РМЖ РЭ+ статус был выявлен в 30 случаях (85,71 %), РЭ– статус — в 5 случаях (14,29 %). РП+ статус в группе пациенток без прогрессирования заболевания наблюдался в 122 случаях, что составило 80,79 %, а РП– статус — в 29 случаях (19,21 %). При прогрессировании РМЖ РП+ статус был выявлен в 25 случаях (71,43 %), в то же время РП– статус — в 10 случаях (28,57 %). Проведенный сравнительный анализ частот встречаемости анализируемых параметров показал отсутствие статистической значимости для определения раннего рецидива заболевания. Однако при этом следует отметить преобладание отрицательного рецепторного статуса при неблагоприятном течении заболевания.

Известно, что прогрессия заболевания может коррелировать с высокой степенью злокачественности и в комплексе с другими параметрами служить критерием неблагоприятного прогноза [9, 10]. Показатели экспрессии РЭ и РП в зависимости от G, T и N представлены в таблицах 2, 3.

Таблица 2 — Клинико-морфологические и иммуногистохимические показатели у пациенток с прогрессией заболевания

Показатели		РЭ+	РЭ–	$\chi^2$ (p) (РЭ)	РП+	РП–	$\chi^2$ (p) (РП)
G	2	6 (12,22%)	0 (0%)	0,221	9 (20,03%)	0 (0%)	<b>0,029</b>
	3	31 (83,78%)	8 (100%)		22 (70,97%)	13 (100%)	
T	< 2 см	8 (18,18%)	1 (12,5%)	0,711	7 (21,87%)	2 (15,38%)	0,621
	> 2 см	36 (81,82%)	7 (87,5%)		25 (78,13%)	11 (84,62%)	
N	0	6 (16,66%)	0 (0%)	0,653	4 (12,5%)	4 (30,77%)	0,936
	1	30 (83,33%)	1 (100%)		28 (87,5%)	9 (69,23%)	

Таблица 3 — Клинико-морфологические и иммуногистохимические показатели у пациентов без прогрессии заболевания

Показатели		РЭ+	РЭ–	$\chi^2$ (p) (РЭ)	РП+	РП–	$\chi^2$ (p) (РП)
G	2	45 (33,33%)	2 (12,5%)	0,095	44 (36,36%)	3 (10,34%)	0,006
	3	90 (67,67%)	14 (87,5%)		77 (63,64%)	26 (89,66%)	
T	< 2 см	58 (24,78%)	6 (37,5%)	0,652	51 (44,73%)	6 (30,0%)	0,218
	> 2 см	76 (85,22%)	10 (62,5%)		63 (55,26%)	14 (70,0%)	
N	0	62 (41,33%)	1 (100%)	0,239	55 (48,24%)	8 (40,0%)	0,495
	1	88 (59,67%)	0 (0%)		59 (51,76%)	12 (60,0%)	

Анализ представленных параметров (таблица 2) показал, что у пациентов с прогрессией заболевания показатели G, T и N в зависимости от экспрессии РЭ статистической значимости не имели. В то же время при анализе аналогичных показателей по РП статусу было показано, что опухоли с РП– значимо чаще встречаются при высокой степени злокачественности (G3) ( $p = 0,029$ ). При этом размеры опухолевых образований и особенности метастазирования не зависели от положительной или отрицательной экспрессии РР.

У пациентов без прогрессии заболевания (таблица 3) нарастание степени злокачественности (G2 в сравнении с G3) характеризовалось РЭ– статусом, однако при анализе частот встречаемости с использованием критерия  $\chi^2$  значимость различий этих показателей определялась только на уровне тенденций ( $p = 0,095$ ). Показатели G, T и N в зависимости от экспрессии РЭ значимых различий не имели. Опухоли с РП–статусом чаще определялись при G3 ( $p = 0,006$ ). Другие параметры (T, N) не имели какой-либо зависимости от экспрессии РР.

#### Заключение

Таким образом, с высокой степенью вероятности можно говорить о том, что факторами, достоверно ухудшающими прогноз течения заболевания и свидетельствующими о потенциальной возможности раннего прогрессирования, являются наличие регионарных метастазов, размер опухолевого узла и степень злокачественности. В ходе исследования не было выявлено значимости изолированной экспрессии рецепторов прогестерона эстрогена в качестве маркеров прогрессии заболевания, однако принимая во внимание

значение значимости отрицательного рецепторного статуса для РР и высокой степени злокачественности, такое сочетание параметров с определенной долей вероятности можно отнести к факторам неблагоприятного прогноза.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Трапезников, Н. Н. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ / Н. Н. Трапезников, Е. М. Аксель. — М., 2001. — 72 с.
2. Soudik, E. J. Breast cancer trends: incidence, mortality and survival / E. J. Soudik // Cancer. — 1994. — № 74. — P. 995–999.
3. Дильман, В. М. Эндокринологическая онкология: руководство для врачей / В. М. Дильман. — Л.: Медицина. — 1983. — 408 с.
4. Шомова, М. В. Местнораспространенный рак молочной железы (лечение и факторы прогноза): автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.14 / М. В. Шомова. — М., 1999. — 45 с.
5. Погодина, Е. М. Лечение и факторы прогноза при раке молочной железы II Б стадии: автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.14 / Е. М. Погодина. — М., 2001. — 45 с.
6. Волченко, Н. Н. Морфологические факторы прогноза при раке молочной железы: автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.14 / Н. Н. Волченко. — М., 1998. — 39 с.
7. Петров, С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей / С. В. Петров; под ред. С. В. Петрова, Н. Т. Райхлина — 3-е изд. — Казань, 2004. — 324 с.
8. Боровиков, В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. — 2-е изд. (+ CD). — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.
9. Взаимоотношения между рецепторами стероидных гормонов, плоидностью опухоли, показателями клеточной пролиферации при различных гистологических вариантах рака молочной железы / Г. Н. Зубрихина [и др.] // Арх. пат. — 1989. — Вып. 3. — С. 10–16.
10. Рецепторы стероидных гормонов и пролиферативная активность клеток рака молочной железы (иммуногистохимическое исследование) / К. М. Пожариский [и др.] // Актуальные проблемы пато- и морфогенеза. Системные аспекты патологии и вопросы преподавания патологической анатомии: сборник трудов научной конференции, посвященной 100-летию кафедры патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова / под ред. М. Г. Рыбаковой. — СПб: Изд-во СПбГМУ, 1999. — С. 57–58.

Поступила 20.10.2008

УДК 616.33-006.6

### ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

А. К. Аль-Яхири<sup>1,2</sup>

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

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

Проанализированы закономерности развития рецидивов и метастазов у 110 больных местнораспространенным раком желудка (МРРЖ) после хирургического и комплексного лечения. Основным проявлением ге-

нерализации опухоли была перитонеальная диссеминация. Лимфогенное метастазирование наблюдалось также достаточно часто, в большинстве случаев сочетаясь с канцероматозом брюшины. Локарегионарный рецидив часто выявляется у больных с местнораспространенным РЖ IV стадией (T4N1-3M0), он возник у 42 % пациентов. Местный рецидив чаще всего развивается в области пищеводно-кишечного соустья — в 67 % (8/12) пациентов после выполнения гастрэктомии. Проведение послеоперационной химиолучевой терапии (ХЛЛ) у больных местнораспространенными формами РЖ обеспечивает высокую степень локального контроля опухолевого процесса, появление местного рецидива у этих больных не наблюдалось, тогда как в группах сравнения было выявлено у 12 % (5/41) и у 21 % (7/33) пациентов соответственно.

Ключевые слова: рак желудка, местнораспространенный, рецидивирование.

## THE DEVELOPMENT OF RELAPSE REGULARITY OF STOMACH CANCER SPREAD LOCALY

A. K. Al-Yahairi<sup>1,2</sup>

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

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

Conformities to the law of development relapses and metastases are analysed at 110 patients by the locally widespread gastric cancer (LWGC) after surgical and complex treatment. The basic display of generalization the tumour was peritoneal dissemination. Lymphatic metastasis was observed also often enough, in most cases combining with peritoneal dissemination. Local relapse often comes to light at patients with LWGC IV stage (T4N1-3M0), he arose up for 42 % patients. Local relapse at patients with LWGC stage IV more frequent than all develops the stage (T4N1-3M0) in area of esophago-enterostomy in 67 % (8/12) patients after implementation of gastrectomy. Conducting adjuvant chemo-radiotherapy (ACRT) at that patients provides the high degree of local control the tumour process, appearance of local relapse for these patients was not observed, then, as in the comparison groups it was exposed at 12 % (5/41) and 21 % (7/33) patients accordingly from the studied localization of relapse.

Key words: gastric cancer, locally-widespread, relaps.

Рак желудка (РЖ) — одно из наиболее распространенных в мире злокачественных новообразований. С увеличением стадии опухоли закономерно возрастает частота и сокращаются сроки до развития рецидива. Многообразие форм и путей развития рецидива, возможность одновременного его возникновения в нескольких анатомических областях, рефрактерность рака желудка к терапевтическим агентам ограничивают клинические возможности его ранней диагностики и эффективного лечения. Вместе с тем очевидно, что знание закономерностей развития рецидива, связи между клинико-морфологическими факторами и особенностями его проявления необходимо для правильного выбора лечебной тактики, включая объем оперативного вмешательства, использование адъювантной терапии, методов динамического наблюдения за больным после лечения. В мировой литературе имеется крайне ограниченное количество работ [1–4], посвященных детальному изучению закономерностей развития рецидивов местнораспространенного рака желудка (МРРЖ).

**Целью** настоящего исследования явился ретроспективный анализ закономерностей развития рецидивов и метастазов после хирургического и комплексного лечения МРРЖ.

### **Материалы и методы**

Объектом исследования стали 328 больных с местнораспространенным РЖ (pT4N1-3M0), получавшие лечение в Гомельском обла-

стном клиническом онкологическом диспансере в период с 1998 по 2007 гг. В исследование не включались больные после паллиативных вмешательств (с наличием опухолевых клеток по линиям резекции или другой резидуальной опухоли). Также не включались больные с первично-множественным синхронным и метасинхронным раком и больные, умершие в раннем послеоперационном периоде. Всем находившимся под наблюдением в рамках нашего исследования 328 больным было выполнено оперативное вмешательство в объеме субтотальной резекции желудка или гастрэктомии с лимфодиссекцией (ЛД) в объеме D2. При гастрэктомии в ряде случаев объем ЛД был уменьшен до D1 за счет сохранения визуально неизмененных лимфоузлов ворот селезенки (№ 10) при локализации опухоли по малой кривизне желудка. Больные были разделены на 3 группы. I группу составили 117 пациентов, получившие хирургическое лечение, II группа — 132 больных, получивших комплексное лечение с использованием послеоперационной химиотерапии (ХТ), III группу — 79 больных, которым проведено комплексное лечение с послеоперационной химиолучевой терапией (ХЛТ). III группа была основной, а I и II — группы сравнения.

Из 328 прослеженных больных от прогрессирования опухолевого процесса умерли

212 (64,63 %). Из них в 102 случаях причина смерти от рецидива РЖ с различной степенью доказательности установлена в лечебных учреждениях по месту жительства больных, без обследования в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере (ГОКОД). Детальный анализ характера рецидива был проведен нами у 110 больных, у которых прогрессирование опухолевого процесса было выявлено при обследовании в ГОКОД. Диагностика рецидива осуществлялась с помощью методов визуализации (УЗИ, КТ, фиброгастроскопия, биопсия, различные рентгенологические и радионуклидные методы).

**Материалом исследования** послужили протоколы операций, истории болезни и амбулаторные карты оперированных больных. Все имеющиеся истории были стратифицированы по признаку наличия или отсутствия ХЛТ и внутри каждой группы подсчитано количество больных с рецидивами и без рецидива. В результате была получена четырехпольная таблица сопряженности, по которой были рассчитаны: частота рецидивов и ее 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) в группе ХЛТ, частота рецидива и ее 95 % ДИ в группах сравнения, шансы в обеих группах, отношение шансов, относительный риск и его 95 % ДИ, относительное увеличение риска, абсолютное увеличение риска (атрибутивный риск), а также показатель NNT (Number Need to Treat — число больных, которых необходимо пролечить или подвергнуть фактору, он показывает, какое количество больных необходимо пролечить для достижения одного хорошего результата или предотвращения нежелательного) для исследуемого фактора риска.

У пациентов III группы лучевая терапия (ЛТ) в суммарной очаговой дозе 50 Гр проводилась в режиме классического фракционирования, разовой очаговой дозой 2 Гр 5 раз в неделю, на линейном ускорителе «Mevatron». Поле ЛТ у всех больных включало ложе опухоли, зону анастомоза, область ретропанкреатических и парааортальных лимфоузлов (от ножек диафрагмы до нижнего края поджелудочной желе-

зы), которая интраоперационно размечалась металлическими скрепками, а также зону вероятно, с учетом данных интраоперационной ревизии, срочного и планового гистологического исследования, лимфогенного распространения РЖ. При проксимальной локализации опухоли в поле ЛТ были включены нижние параэзофагальные лимфоузлы, при дистальной — область гепатодуоденальной связки и лимфоузлы корня брыжейки. Первый курс ХТ всем больным проводили через 1 месяц после окончания курса ЛТ. Всего проведено шесть 5-дневных курсов полихимиотерапии (ПХТ) 5-фторурацилом и лейковорином.

При оценке результатов лечения к *локальному рецидиву* относили рецидив в культе желудка либо в зоне пищеводно-желудочного и пищеводно-кишечного анастомозов, к *регионарному* — рецидив в области «ложа» опухоли (непосредственно прилегающих к желудку органам и тканям) и в лимфатических узлах регионарной зоны. К *отдаленным метастазам* мы относили лимфогенные метастазы вне регионарной зоны, перитонеальные метастазы и гематогенное поражение органов в брюшной полости и вне ее.

#### Результаты и обсуждение

Из 110 больных, у которых было проведено детальное изучение характера прогрессирования РЖ, локальный рецидив развился у 12 больных, что составило 10,9 %, причем в 9 (8,2 %) случаях он был единственным проявлением прогрессирования опухолевого процесса. Регионарный рецидив выявлен у 34 больных (30,9 %), отдаленные метастазы — у 64 больных (58,2 %).

**Локальный рецидив.** Его структура у больных с прогрессированием РЖ в зависимости от характера проведенного лечения приведена в таблице 1. Местный рецидив наиболее часто выявлялся у пациентов, получивших хирургическое лечение. При этом изолированный локальный рецидив наблюдали в 9 случаях, из них у 2 пациентов II группы и у всех 7 пациентов I группы. У больных, получивших после операции адьювантную ХЛТ (III группа), местного рецидива выявлено не было ( $p = 0,01$ ).

Таблица 1 — Частота развития местного рецидива у больных исследуемых групп

Группы больных	Общее количество больных с прогрессированием РЖ (n = 110)	Удельный вес больных с местным рецидивом	
		n	%
I	33	7	21,2
II	41	5 (3)	12,2 (7,3)
III	36	нет	нет

Примечание: в скобках — местный рецидив в сочетании с отдаленными метастазами.

У пациентов I группы локальный рецидив фиксировался чаще (7 случаев, 21,2 %) по сравнению с больными II группы, у которых

данный вид прогрессирования выявлен в 5 (12,2 %) случаях. У пациентов III группы местный рецидив не выявлен ( $p = 0,01$ ).

Частота развития местных рецидивов в зависимости от количества пораженных регионарных лимфатических узлов была выше у больных с поражением лимфатических узлов N1 (таблица 2). У больных с N3 местного рецидива не было, что можно объяснить ранней манифестацией отдаленных метастазов.

В структуре местного рецидива преобладали пациенты, перенесшие гастрэктомию (8 из 12 больных, 67%). Это может объясняться доминированием у них прогностически неблагоприятных эндофитных форм РЖ.

Продолжительность безрецидивного периода не зависела от характера оперативного вмешательства и составила в среднем 16 мес после гаст-

рэктомии и 18 мес после субтотальной резекции. У 5 (42 %) больных рецидив диагностировали в течение первого года после лечения, у 4 (33 %) больных — в течение второго года, у 2 (17 %) — в течение третьего года и лишь у 1 (8 %) пациента местный рецидив развился через 3 года.

Оперативное вмешательство по поводу локального рецидива было проведено 1 больному. Трем больным в связи с распространенным местным рецидивом проводилась ЛТ с паллиативной целью, 2 пациентам проводилась химиотерапия. У 6 больных в связи с наличием противопоказаний к специальному лечению проводилось только симптоматическое лечение.

Таблица 2 — Частота развития местных рецидивов в исследуемых группах в зависимости от степени поражения лимфатических узлов

N	Количество локального рецидива			
	I хир.	II хир.+хт	III хир.+хлт	Всего
pN1	5	4	нет	9
pN2	2	1	нет	3
pN3	нет	нет	нет	нет

Продолжительность жизни больных после развития рецидива крайне низка и исчисляется несколькими месяцами. Возможности хирургического лечения локального рецидива весьма ограничены, даже после радикальной операции по поводу рецидивного рака культи желудка — экстирпации культи желудка, что была выполнена двум пациентам, их трехлетняя выживаемость равна нулю.

**Регионарный рецидив**, т. е. рецидив в области «ложа» опухоли, окружающих и непо-

средственно прилегающих к желудку органам и тканях, а также в лимфатических узлах этой зоны, был диагностирован у 34 больных, что составило 31 %. Структура рецидива у больных с прогрессированием РЖ в зависимости от характера проведенного лечения приведена в таблице 3.

Изолированный регионарный рецидив наблюдался в 20 случаях. У 14 больных он сочетался с отдаленными метастазами, в том числе у 4 больных — с перитонеальной диссеминацией.

Таблица 3 — Частота развития регионарного рецидива у больных исследуемых групп

Группы больных	Общее количество больных с прогрессированием РЖ (n = 110)	Удельный вес больных с регионарным рецидивом	
		n	%
I	33	15	45,46
II	41	17	41,46
III	36	2	5,56

Учитывая, что все больные исследуемых групп были со степенью распространенности опухолевого процесса, соответствующей pT4, мы проанализировали частоту развития регионарного рецидива в зависимости от характера вовлеченных в опухолевый процесс органов и структур. Нами не выявлено различий в развитии рецидива в зависимости от характера вовлеченных в опухолевый процесс органов и структур.

Частота развития регионарного рецидива в зависимости от количества пораженных регионарных лимфатических узлов изучена у

всех пациентов с регионарным рецидивом и составила: 75 % (26/34) пациентов с N1, 15 % (5/34) пациентов с N2 и 9 % (3/34) пациента были с N3 (таблица 4).

Изолированный регионарный рецидив у больных с N1 выявлен в 17 случаях и у 2 больных с N2 и лишь у одного больного с N3. Хотим заметить, что изолированный регионарный рецидив у больных с N1, получивших комплексное лечение с применением послеоперационной лучевой терапии, наблюдался лишь у одного пациента, а с N2 и N3 — не наблюдался.

Таблица 4 — Частота развития регионарного рецидива в исследуемых группах в зависимости от стадии поражения лимфатических узлов

N	Количество локального рецидива			
	I хир.	II хир.+хт	III хир.+хлт	Всего
pN1	9	15	2	26
pN2	1	4	нет	5
pN3	2	1	нет	3

**Отдаленные метастазы** были наиболее частым видом прогрессирования опухолевого процесса у наблюдавшихся нами больных. Они выявлены у 64 (58,18%) больных с изученным характером рецидива. Отдаленные метастазы у больных с N1 выявлены в 37 случаях, у 18 больных с N2 и у 9 пациентов с N3.

**Перитонеальная диссеминация** была преобладающей формой метастатического процесса и имела место у 40 (63 %) больных с отдаленными метастазами. В 48,43 % (31 больной) случаев перитонеальная диссеминация была единственным проявлением метастатического процесса. Сочетание перитонеальной диссеминации с метастазом Вирхова выявлено у 3 больных, с метастазами в печени — у 1 пациента.

В то же время лишь в 2 случаях наблюдали сочетание канцероматоза брюшины и гематогенных метастазов. Сочетание регионарного рецидива с перитонеальной диссеминацией выявлено у 4 пациентов.

Определенным фактором развития перитонеальной диссеминации является наличие эндофитной макроскопической формы РЖ. Так, у 80 % (32/40) больных с перитонеальной диссеминацией были инфильтративно-язвенные и диффузно-инфильтративные опухоли, тогда как доля данных макроскопических форм у наблюдавшихся нами больных составила 20 %.

Неблагоприятные локализации опухоли, такие как верхняя, средняя треть и тотальное поражение стенки желудка встречались у 68 % (27/40) с перитонеальной диссеминацией.

Таблица 5 — Временной интервал до развития канцероматоза брюшины больных с рецидивами в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Число больных с перитонеальными метастазами	Время до развития перитонеальных МТС, мес	Общая продолжительность жизни, мес
		медиана	медиана
ХИР. I	11	9	16
ХИР.+ХТ II	19	8	16
ХИР.+ХЛТ III	34	10	12

Продолжительность жизни у этой группы больных существенно не различалась в зависимости от метода лечения (таблица 5) и это объясняется, скорее всего, тем, что ХЛТ проводилась на фоне скрытой диссеминации.

**Поражение отдаленных лимфатических узлов** как проявление метастазирования наблюдалось у 22% (24/110) больных с рецидивами.

Метастазами поражались практически все группы лимфатических узлов ниже и выше

диафрагмы, преобладало поражение лимфатических узлов брыжек тонкой и толстой кишок, парааортальных, средостения, левых надключичных. Изолированное поражение отдаленных групп лимфатических узлов как проявление отдаленного метастазирования наблюдалось у 6,36% (7/110) больных.

Временной интервал до развития лимфогенных метастазов больных с рецидивами в зависимости от метода лечения представлен в таблице 6.

Таблица 6 — Временной интервал до развития лимфогенных метастазов больных с рецидивами в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Число больных с лимфатическими метастазами	Время до развития лимфатического МТС, мес	Общая продолжительность жизни, мес
		медиана	медиана
ХИР. I	8	8	12
ХИР.+ХТ II	10	10	15
ХИР.+ХЛТ III	4	11	15

**Гематогенные метастазы** были выявлены у 18 % (20/110) больных с рецидивами. Полученные данные в 2 раза превышают цифры, приводимые другими авторами [6], что может быть связано с использованием различных диагностических методов. Наиболее часто имело место метастатическое поражение печени, оно встречалось в 23,44 % (15/64), из них у 2 пациентов поражение печени сочеталось с метастазами в кости, у 1 больного — с диссеминацией по брюшине. У 1 больного были метастазы в кости. У 3 больных имелись метастазы в переднюю брюшную стенку, у 4 пациентов — в легкие.

Точная оценка частоты развития различных видов рецидива в изучаемых группах больных невозможна, так как у 102 из 212 пациентов характер прогрессирования опухолевого процесса

не уточнен. Однако соотношение частоты различных видов рецидива в исследуемых группах представляется информативным, поскольку доля больных с неточным характером прогрессирования в них примерно одинакова.

С целью проверки предположения о том, что применение ХЛТ уменьшает риск возникновения рецидива МРРЖ, применяли статистические методы. Была рассчитана частота рецидивов и ее 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) в группе ХЛТ, частота рецидива и ее 95 % ДИ в группах сравнения, шансов в обеих группах, отношение шансов, относительный риск и его 95 % ДИ, относительное увеличение риска, абсолютное увеличение риска (атрибутивный риск) [5, 6], а также показатель NNT для исследуемого фактора риска (таблица 7).

Таблица 7 — Расчетные показатели риска развития прогрессирования и рецидива у больных с МРРЖ

Показатель	Риск прогрессирования МРРЖ по отношению к группам сравнения		Риск развития локо-регионарного рецидива по отношению к группам сравнения	
	значение	95 % CI	значение	95 % CI
RR	1,9	1,5–2,6	6,98	4,21–7,23
OR	3,01	1,78–5,09	8,26	1,96–34,92
AR (RD)	0,26	0,20–0,31	0,15	—
ARR	0,26	—	0,15	—
RBI	0,36	—	0,86	—
RRR	0,49	—	0,16	—
NNT	3,88	—	6,61	—

Примечание. RR — Relative Risk (относительный риск); OR — odds ratio (соотношение шансов); 95 % CI — confidence interval (доверительный интервал); AR (RD) — Rate Difference (атрибутивный риск); ARR — снижение абсолютного риска; RRR — увеличение относительного риска; NNT (Number Need to Treat) — число больных, которых необходимо пролечить или подвергнуть факторному анализу, он показывает, какое количество больных необходимо пролечить для достижения одного хорошего результата (или предотвращения нежелательного).

Таким образом, отношение шансов (OR) прогрессирования МРРЖ составило 3,01 с 95 % доверительным интервалом от 1,78 до 5,09, а относительный риск (RR) равен 1,9 с 95 % доверительным интервалом от 1,5 до 2,6. Значение RR показывает, что частота развития рецидива в группах сравнения в 2 раза больше, чем в группе ХЛТ. Поскольку 1 не входит в этот интервал, мы можем утверждать, что значение относительного риска статистически значимо отличается от 1. Иными словами, тот факт, что полученное значение относительного риска не равно 1, является свойствами исследуемой популяции, а не случайными факторами, обусловленными нашей выборкой. Поскольку относительный риск в популяции отличается от 1, то мы можем утверждать (с вероятностью ошибки менее 5 %), что ХЛТ действительно влияет на частоту возникновения рецидива. OR развития локо-регионарного рецидива (ЛРР) составило 8,26 с 95 % доверительным интервалом от 1,96 до 34,92, а относительный риск (RR) равен 6,98 с 95 % довери-

тельным интервалом от 4,21 до 7,23, т. е. частота развития локо-регионарного рецидива в группах сравнения в 7 раз больше, чем частота его в группе ХЛТ.

Увеличение относительного риска (RRR) прогрессирования МРРЖ составило 149 %, что означает, что частота рецидива МРРЖ без применения ХЛТ увеличилась на 49 процентов, если за 100 % взять частоту рецидива в основной группе. Увеличение относительного риска (RRR) локо-регионарного рецидива составило 160 %, что означает, что частота локо-регионарного рецидива МРРЖ без применения ХЛТ увеличилась на 60 процентов, если за 100 % взять частоту рецидива в основной группе.

Использование данных систематизированных обзоров по профилактике также должно включать в себя оценку исходного риска (риска неблагоприятного исхода без лечения), но для профилактических вмешательств эта оценка еще более важна, чем для лечебных, поскольку при очень низком первоначальном риске неблагоприятного исхода целесообраз-



ность профилактики обосновать очень сложно. Порой врачу приходится решать этот вопрос самостоятельно, а впоследствии оценивать риск, взвешивать плюсы и минусы на основании своего опыта, хотя зачастую он может использовать опыт других.

При расчете индекса NNT установлено, что число больных МРРЖ, которых нужно лечить с применением ХЛТ, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить прогрессирования МРРЖ, у больных групп сравнения равняется четырем, а чтобы предотвратить развитие ЛРР МРРЖ у этих же больных — семи. Данные значения индекса NNT свидетельствуют о целесообразности применения ХЛТ в терапии больных МРРЖ и характеризуют данный метод лечения как рекомендуемый для использования в клинической практике.

Таким образом, выполненный анализ вероятности риска рецидива позволил выделить характер лечения как фактор, способный оказать воздействие на развитие рецидива.

#### **Выводы**

1. Лока-регионарный рецидив часто выявляется у больных с местнораспространенным РЖ IV стадией (T4N1-3M0), он возник у 42 % пациентов.

2. Проведение послеоперационного ХЛЛ у больных местнораспространенными формами РЖ обеспечивает высокую степень локального контроля опухолевого процесса. Появление местного рецидива у больных III группы не наблюдалось, тогда как во II группе он был выявлен у 12 % пациентов и в I группе — у 21 % с изученной локализацией рецидива. ХЛТ уменьшает риск развития ЛРР в 8,3 раза по отношению к группам сравнения (RR — 6,98, OR — 8,26).

У больных с массивным (N3) лимфогенным распространением не развился местный рецидив из-за того, что у них гораздо раньше

происходила манифестация отдаленных метастазов, они выявлены у 75 % пациентов.

3. Местный рецидив у больных с местнораспространенным РЖ IV стадии (T4N1-3M0) чаще всего развивается в области пищеводно-кишечного соустья — у 67% пациентов после выполнения гастрэктомии.

4. Продолжительность жизни больных с ЛРР после развития рецидива крайне низка и исчисляется несколькими месяцами.

5. У 68 % пациентов регионарный рецидив развивается при опухолях верхней, средней трети и при субтотальном поражении желудка.

6. Значение индекса NNT установило, что число больных МРРЖ, которых нужно лечить с применением ХЛТ (чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный) у больных II группы равняется четырем, а у больных I группы — шести. Это свидетельствует о целесообразности применения ХЛТ в терапии больных МРРЖ и характеризует данный метод лечения как рекомендуемый для использования в клинической практике.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Clinicopathological analysis for recurrence of early gastric cancer / Lee Hyuk-Joon [et al.] // Japanese Journal of Clinical Oncology. — 2003. — Vol. 33. — P. 209–214.
2. Outcome of gastric cancer patients after successful gastrectomy: influence of the type of recurrence and histology on survival / P. R. Rohatgi [et al.] // Ibid. — 2006. — Vol. 107. — P. 2576–2580.
3. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma / C. H. Yoo [et al.] // Br J Surg. — 2000. — Vol. 87. — P. 236–242.
4. *Неред, С. Н.* Хирургическое лечение рака желудка с высоким риском имплантационного метастазирования / С. Н. Неред, А. А. Клименков // Вопр. онкол. — 2005. — Т. 51. — С. 75–80.
5. *Флетчер, Р.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 352 с.
6. *McQuay, H. J.* Using numerical results from systematic reviews in clinical practice / H. J. McQuay, R. A. Moore // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126, № 9. — P. 712–720.

Поступила 03.09.2008

УДК 616.155.294:616-053.2

## **ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВАРИАНТА ТЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ У ДЕТЕЙ**

**С. А. Ходулева<sup>1</sup>, И. П. Ромашевская<sup>2</sup>**

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

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

Проведено комплексное клинико-иммунологическое обследование 109 детей, больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), в возрасте от 2 месяцев до 15 лет. При верификации диагноза с целью оценки тромбоцитопоза использован метод проточной цитометрии для определения уровня молодых форм тромбоцитов, меченных тиазол-оранжем. Установлен дисбаланс в иммунном статусе при ИТП у детей, характеризующийся супрессией Т-клеточного звена (CD3+) за счет Т-хелперов (CD4+) и Т-активных лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) и избыточной активацией В-клеточного звена (CD19+). Острое течение ИТП наблюдалось в 65 % случаев, хроническое — в 35 %. Определены возможные прогностические клинико-иммунологические критерии варианта течения ИТП.

**Ключевые слова:** идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), дети, геморрагический синдром, иммунный статус.

## POSSIBILITIES OF FORECASTING OF CHILD IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA VARIANT

S. A. Hoduleva<sup>1</sup>, I. P. Romashevskaya<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University<sup>2</sup>Republican Research Centre of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The clinico-immunological survey of 109 children at the age of from 2 months to 15 years suffered from idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) has been conducted. In the course of verification of the diagnosis, in order to evaluate thrombocytopoiesis, the method of flow cytometry was used to detect the level of young forms of platelets marked with thiazole-orange. The misbalance of immune status at child ITP was detected which is characterized by T-cell link suppression (CD3+) due to T-helpers (CD4+) and T-active lymphocytes (CD3+HLA-DR+) and excessive activation of B-cell link (CD19+). Acute ITP presented in 65 % of cases, chronic one — in 35 %. Possible prognostic clinico-immunological criteria of ITP variant have been detected.

**Key words:** idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), children, hemorrhagic syndrome, immune status.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура представляет собой актуальную проблему современной педиатрии и гематологии, являясь одним из распространенных заболеваний среди геморрагических диатезов. Частота ИТП колеблется от 2,68 до 5,3 первичного случая на 100 тыс. детского населения в год, при этом в Гомельской области, по данным проведенных нами ранее эпидемиологических исследований, уровень заболеваемости ИТП у детей составил 5,33 на 100 тыс. [1]. Прогноз и исход болезни зависят от варианта течения. Так, у 20–40 % больных заболевание принимает хроническое течение, что требует постоянного лечения и динамического наблюдения за пациентами и значительно ухудшает качество жизни больных [2, 3, 4]. В последнее годы учеными предпринимались попытки определения прогностически значимых факторов для выявления особенностей течения заболевания [4]. Однако пока не удается найти четких связей между предполагаемыми прогностическими факторами и последующим течением заболевания.

Поскольку ИТП является аутоиммунным заболеванием, для установления возможных нарушений иммунной системы и степени их поражения при данном заболевании исследуют иммунокомпетентные клетки крови. В проведенных ранее работах указывалось на наличие изменений со стороны иммунного статуса при ИТП у детей, которые были расценены как неспецифические в результате перераспределения пулов лимфоцитов периферической крови и селезенки. С внедрением современных технологий в гематологию появились новые результаты, свидетельствующие о специфических, патогенетически обусловленных нарушениях в состоянии иммунного статуса у детей при ИТП [2, 4, 5]. Однако имеющиеся данные носят противоречивый характер как в отношении трактовки иммунных показателей, так и в отношении роли иммунных нарушений в генезе ИТП.

**Целью** нашей работы явилось проведение комплексного исследования клинко-иммунологических характеристик у детей с ИТП и определение критериев прогноза варианта течения заболевания, которые могут позволить улучшить диагностику, определить течение и тактику ведения больных с данной патологией.

**Материал и метод**

Под наблюдением в гематологическом отделении для детей Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека (РНПЦ РМ и ЭЧ) г. Гомеля находилось 109 детей с впервые выявленными случаями ИТП (55 девочек и 54 мальчика) в возрасте от 2 месяцев до 15 лет. Согласно существующей классификации ИТП, все больные в зависимости от варианта течения заболевания были разделены на две группы: 1 — дети с острым течением (n = 71) и 2 — дети с хроническим течением (n = 38) [2]. В данных группах проведен анализ клинических, анамнестических и лабораторных данных. Общеклинические анализы крови и оценка морфометрических показателей тромбоцитов выполнялись на гематологическом автоматическом анализаторе крови «Micros» фирмы «ABL» (Австрия). При верификации диагноза ИТП и определения состояния тромбоцитопоза определялся уровень молодых форм тромбоцитов в периферической крови путем измерения процента окрашенных тиазол-оранжем тромбоцитов методом проточной цитометрии [6]. Субпопуляционный состав лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии на аппарате FACScan («Partek», Германия) с использованием моноклональных антител («Becton Dickinson», США). Были оценены следующие мембранные маркеры лимфоцитов: CD3+ (зрелые Т-лимфоциты), CD3+HLA-DR+ (Т-активные лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (Т-супрессоры/цитотоксические), CD19+ (В-лимфоциты), CD16+ CD56+ (натуральные киллеры). Для оценки иммунного статуса детей с ИТП использовали показа-

тели контрольной группы детей в возрасте 6–14 лет ( $n = 15$ ). Статистическая обработка результатов клинико-лабораторных исследований проводилась с использованием прикладной программы для персонального компьютера Гланца С. А. «Медико-биологическая статистика. Версия 4.03». Использовались методы вариационной статистики, непараметрической статистики и корреляционного анализа. Оценка достоверности различий по средним и медианам проводилась с помощью критерия Стьюдента ( $t$ ). Сведения считали достоверными, если вероятность различий ( $p$ ) оказывалась менее 0,05. Количественная оценка связи между различными исследуемыми показателями определялась с помощью коэффициента корреляции ( $r$ ).

### **Результаты и обсуждение**

С целью выявления прогностических критериев хронизации патологического процесса сопоставлены анамнестические данные и клиническая картина острого и хронического вариантов течения ИТП (1 и 2 группа). Острое течение болезни наблюдалось в 65 % исследуемых случаев, хроническое — в 35 %. В 1 группе больных в возрастной структуре наибольший удельный вес пришелся на возрастную группу 0–4 года (57,7 %) по отношению к возрастным группам 5–9 лет (29,6 %) и 10–14 лет (12,7 %). Во 2 группе больных с хроническим течением распределение детей было практически одинаковым во всех анализируемых возрастных группах, но с небольшим преобладанием случаев заболевания в возрастной группе 10–14 лет (34,2, 28,9 и 36,9 % соответственно). В 1 группе детей с острым течением болезни преобладали девочки в возрастной группе 0–4 года (32,4 против 25,4 %) и мальчики (21,1 против 8,5 %) в возрастной группе 5–9 лет по отношению к анализируемой группе 10–14 лет (5,6 % — мальчики и 7 % — девочки). Во 2 группе больных отмечено преимущество девочек как в возрастной группе 5–9 лет (18,4 против 10,5 %), так и в возрастной группе 10–14 лет (23,7 против 13,2 %). В то же время мальчиков было больше в возрастной группе 0–4 года (21 против 13,2 %).

Додиагностический период в 1 группе детей с острым течением заболевания составил в среднем  $7,9 \pm 1,22$  дней. У большинства детей этой группы (81,7 %) диагноз ИТП был выставлен не позднее 2 недель от момента появления первых геморрагических проявлений. Средний додиагностический период у детей с хроническим течением заболевания составил  $17,7 \pm 4,4$  дней и был достоверно выше, чем у детей с острым течением. Анализ сезонности выявления первичных случаев ИТП показал, что у детей 1 группы дебют болезни чаще наблюдался летом — 33,8 % (зимой — 18,1 %, весной — 26,4 %, осенью — 20,8 %), а у детей

2 группы чаще зимой — 34,2 % (весной — 24,3 %, летом — 27,0 %, осенью — 16,2%). Возможные этиологические факторы у детей 1 группы выявлены в 66,2 % случаев, у детей 2 группы — в 31,6 %. Наиболее частыми триггерами в обеих группах наблюдения были острые вирусные инфекции (ОРВИ, ветряная оспа, краснуха, грипп, аденовирусная инфекция). Вакцинация как индуцирующий фактор с одинаковой частотой отмечена в обеих группах (17 и 16,8 % соответственно), а прием лекарственных препаратов в 6,4 % выявлен только при остром течении ИТП.

При хроническом течении ИТП в половине случаев (50 %) по сравнению с острым течением (18,3 %) заболевание дебютировало с минимальной кожной пурпуры. При остром течении болезни преобладал геморрагический синдром средней степени тяжести (60,6 %). Тяжелый геморрагический синдром был более характерен для детей 1 группы (21,1 %) по сравнению со 2 группой (4 %). Влажная форма заболевания была диагностирована значительно чаще у детей 2 группы с хроническим течением, чем у детей 1 группы с острым течением (44,7 и 25,4 % соответственно). Получена корреляционная зависимость между продолжительностью заболевания более 6 месяцев и его влажной формой ( $r = +0,813$ ,  $p < 0,001$ ). При остром течении болезни во всех возрастных группах преобладала сухая форма ИТП с наибольшей частотой у девочек возрастной группы 0–4 года (43,6 %) и у мальчиков возрастной группы 5–9 лет (23,9 %). При хроническом течении болезни сухая форма превалировала у мальчиков возрастной группы 0–4 года (21,1 %). В возрастной группе 10–14 лет у девочек 2 группы влажная форма встречалась в 20,9 % случаев, в то время как сухая форма заболевания — 15,8 %.

Среднее содержание тромбоцитов в периферической крови у детей с острым и хроническим течением составило, соответственно,  $16,34 \pm 2,32 \times 10^9/\text{л}$  и  $23,47 \pm 4,2 \times 10^9/\text{л}$  ( $p > 0,05$ ). При сопоставлении числа тромбоцитов и длительностью заболевания более 6 месяцев получена прямая корреляционная связь ( $r = +0,815$ ,  $p < 0,001$ ). С целью оценки сохранности тромбоцитопоэза изучались показатели среднего объема тромбоцитов (MPV) и содержание в периферической крови молодых форм тромбоцитов, меченных тиазол-оранжем (ТО-Тг). Среднее значение MPV ( $n = 68$ ) составило  $11,2 \pm 0,9$  fl, что достоверно превышало значения данного показателя в контроле —  $8,6 \pm 0,2$  fl. Уровень ТО-Тг в крови больных детей ( $n = 12$ ) во всех случаях достоверно превышал контрольный (2,8 ± 0,6 %) и составил в среднем  $12,8 \pm 1,6$  % (от 5,8 до 25 %). Зависимость доли ТО-Тг от степени тяжести тромбоцитопении не была выявлена.

Анализ гемограмм показал, что при остром течении достоверно чаще, чем при хроническом отмечался лимфоцитоз (31 и 15,8 % соответственно). Характерной особенностью миелограмм у 64,2 % обследованных детей было повышенное содержание клеток лимфоидного ряда. В 71,8 % случаев лимфоцитоз в костном мозге отмечался у детей с острым течением, в то время как при хроническом течении заболевания достоверно реже — у 39,5 % пациентов. Сопоставление содержания лимфоидных клеток в периферической крови и пунктате костного мозга подтверждает единую закономерность наличия лимфоцитоза при остром течении ИТП у детей.

Для детального и комплексного изучения иммунного статуса детей с ИТП выполнено определение различных популяций лимфоци-

тов периферической крови с помощью антилимфоцитарных моноклональных антител. Обследовано 40 детей, больных ИТП (Д-19, М-21) в возрасте 6–14 лет. В основной группе были выделены также две подгруппы: 1 подгруппа (n = 18) — дети с острым течением и 2 (n = 22) — дети с хроническим течением. Структура циркулирующего лимфоидного пула представлена в таблице 1. Полученные данные свидетельствуют о некотором перераспределении в составе иммунорегуляторных клеток у детей с ИТП по сравнению с контрольными значениями. В основной группе выявлено повышение относительного содержания клеток с экспрессией мембранного маркера CD19, уменьшение популяции лимфоцитов с маркером CD3+ за счет субпопуляций Т-лимфоцитов с мембранными маркерами CD4+ и CD3+HLA-DR+ (p < 0,05).

Таблица 1 — Структура циркулирующего лимфоидного пула у детей с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой

Показатели периферической крови	Контрольная группа (n = 15)	Группы детей с ИТП		
		I (n = 40)	подгруппы	
			1 (n=18)	2 (n = 22)
CD3+ (Т-лимфоциты), %	67,49±3,4	48,45±2,89*	48,74±3,1*	48,22±2,9*
CD3+HLA-DR+ (Т-лимфоциты активные), %	11,97±1,08	8,66±0,78*	9,33±0,83*	8,12±0,83*
CD4+ (Т-хелперы), %	46,23±2,73	32,89±1,92*	29,22±1,4* **	35,04±1,09* **
CD8+ (Т-супрессоры/ цитотоксические), %	23,68±1,26	25,01±2,3	28,49±1,3* **	23,14±1,8**
CD4/CD8, %	1,48±0,6	1,66±0,99	1,57±0,99	1,75±0,85
CD16+CD56+ (естественные киллеры), %	9,86±1,5	9,81±1,6	10,72±1,23	8,84±1,26
CD19+ (В-лимфоциты), %	11,26±1,61	18,26±2,1*	22,26±1,8* **	16,53±1,15* **

Примечания: показатели получены методом иммунофенотипирования; \* достоверность различий с контролем (p < 0,05); \*\* достоверность различий между 1 и 2 подгруппами (p < 0,05)

В субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови у детей 1 и 2 подгрупп выявлены некоторые различия. Так, у детей с острым течением установлено достоверное увеличение по сравнению с контролем содержания клеток с поверхностным маркером CD8+ (28,49 ± 1,3 против 23,68 ± 1,26 % в контроле), обладающих цитотоксическими и супрессорными свойствами. Аналогичный показатель у детей с хроническим течением не имел достоверных различий с контролем. Сравнительный анализ субпопуляционного состава лимфоцитов у больных позволил установить, что в 1 подгруппе содержание Т-клеток с хелперными свойствами (CD4+) ниже (p < 0,05), чем во 2 подгруппе (29,22 ± 1,4 и 35,04 ± 3,09 % соответственно). Содержание клеток с экспрессией маркера CD8+ было достоверно большим при остром, чем при хроническом течении болезни (28,49 ± 1,3 и 23,14 ± 1,8% соответственно). Установлена прямая корреляция между уровнем Т-клеток с мембранным маркером CD8+,

острым течением и уровнем Тг в периферической крови менее 10×10<sup>9</sup>/л (r<sub>1</sub> = +0,824, p < 0,001; r<sub>2</sub> = +0,697, p < 0,001). В то же время при хроническом течении выявлена обратная корреляционная зависимость с уровнем клеток с экспрессией маркера CD8+ (r = -0,868, p < 0,001). Уровень В-лимфоцитов (CD19+) у детей 1 подгруппы достоверно более высокий по сравнению с аналогичным показателем во 2 подгруппе (22,26 ± 1,8 и 16,53 ± 1,15% соответственно). Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем в периферической крови клеток с экспрессией маркера CD19+ и острым течением ИТП (r = +0,658, p < 0,001). По-нашему мнению, достаточно высокая активность В-системы иммунитета, а также высокая супрессорная и цитотоксическая активность Т-клеток при остром течении ИТП обеспечивает кратковременность иммунного разрушения тромбоцитов и глубину тромбоцитопении.

Выявленные изменения в состоянии иммунного статуса могут служить дополнитель-

ными диагностическими критериями. Состояние иммунной системы при ИТП характеризуется высокой разбалансированностью ее звеньев. Полученные нами данные об изменении в структуре циркулирующих Т- и В-лимфоцитов периферической крови у детей с ИТП косвенно подтверждают аутоиммунную природу заболевания. Выраженное снижение Т-хелперов может свидетельствовать о наличии вторичного иммунодефицита, на фоне которого и развилась ИТП. Более чем вероятно, что изначально этиологическим фактором в развитии ИТП являлась та или иная распознанная или нераспознанная вирусная или бактериальная инфекция, которую иммунная система не сумела санировать, и со временем установились «порочные» круги, приводящие к альтерации собственных тромбоцитов иммунными механизмами. Полученные данные имеют теоретическое и практическое значение, поскольку, с одной стороны, в определенной мере расшифровывают патогенез заболевания, а с другой — в определенной мере уточняют диагностирование заболевания и предполагают разработку направленной иммунокоррекции.

Результаты проведенных клинического и лабораторного исследований ИТП у детей и их систематизация позволили сформулировать следующие выводы.

Состояние иммунной системы при ИТП у детей характеризуется патогенетически обусловленным дисбалансом ее звеньев: супрессией Т-клеточного звена (CD3+) за счет Т-хелперов (CD4+) и Т-активных лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) и избыточной активацией В-клеточного звена (CD19+).

Острое течение заболевания у детей с ИТП наблюдается в 65 % случаев. Наиболее информативными прогностическими клинико-иммунологическими критериями являются: длительность додиагностического периода  $7,9 \pm 1,22$  дня, сезонность — лето, наличие возможного этиологического фактора (68 %), геморрагический синдром средней и тяжелой степени тяжести, сухая форма заболевания у девочек в возрасте 0–4 года и мальчиков в возрасте 5–9 лет, уровень тромбоцитов в периферической крови менее  $16,34 \pm 2,32 \times 10^9$ /л, наличие лимфоцитоза в

костном мозге (71,8 %), повышенное содержание в периферической крови Т-лимфоцитов с супрессорными и цитотоксическими функциями (CD8+). Установлена корреляция между содержанием Т-супрессоров/цитотоксических (CD8+), уровнем В-лимфоцитов (CD19+) периферической крови, содержанием сывороточного иммунного глобулина А и длительностью заболевания менее 6 месяцев ( $r_1 = +0,824$ ,  $p < 0,001$ ,  $r_2 = +0,658$ ,  $p < 0,001$  и  $r_3 = -0,748$ ,  $p < 0,001$  соответственно).

Хроническое течение заболевания у детей с ИТП развивается в 35 % случаев. Наиболее информативными прогностическими клинико-иммунологическими критериями хронизации процесса при ИТП являются: длительность додиагностического периода  $17,4 \pm 4,4$  дня, сезонность — зима, отсутствие возможного этиологического фактора (68,4 %), геморрагический синдром легкой степени тяжести, влажная форма заболевания у девочек в возрасте 10–14 лет и сухая форма у мальчиков в возрасте 0–4 года, уровень тромбоцитов в периферической крови более  $23,47 \pm 4,2 \times 10^9$ /л, снижение содержания в периферической крови Т-супрессоров/цитотоксических (CD8+). Установлена обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем Т-супрессоров/цитотоксических периферической крови (CD8+) и продолжительностью заболевания более 6 месяцев ( $r = -0,868$ ,  $p < 0,001$ ).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ходулева, С. А. Распространенность и структура заболеваемости идиопатической тромбоцитопенической пурпурой у детей Гомельской области Республики Беларусь / С. А. Ходулева, Т. И. Козарезова // Гематология и трансфузиология. — 2005. — Т. 50, № 2. — С. 25–28.
2. Ходулева, С. А. Первичная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура у детей / С. А. Ходулева, Т. И. Козарезова. — Гомель, 2002. — 24 с.
3. Румянцев, А. Г. Практическое руководство по детским болезням / А. Г. Румянцев, Е. В. Самочатова. — М.: Медпрактика, 2002. — Т. 4. — С. 373–417.
4. Gadner, H. Chronic Idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment and outcome / H. Gadner // Clin. Exp. Hematol. — 2001. — Vol 53. — P. 201–221.
5. Донюш, Е. К. Дифференциальная диагностика и современная тактика терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей / Е. К. Донюш, А. А. Масчан. — М., 2001. — 38 с.
6. Иванов, В. Е. Метод оценки состояния тромбоцитопоза в условиях тромбоцитопении: метод. рекомендации / В. Е. Иванов, К. В. Сальников, Т. Н. Башманова. — Мн., 1999. — 14 с.

Поступила 31.10.2008

УДК 617.552-089.87

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СОКРАТИМОСТИ КОЖИ ЭПИ- И ГИПОГASTРАЛЬНОЙ ОБЛАСТЕЙ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

М. Ф. Курек, В. В. Аничкин

Гомельский государственный медицинский университет

Прогноз хорошей сократимости кожи — важный критерий при выборе тактики хирургической коррекции контуров тела. Кожа живота имеет доказуемую степень натяжения и, следовательно, обладает определенным потенциалом сокращения. Цель работы установить качественные и количественные критерии про-

гноза сократительной способности кожи живота у человека. Исследования проводились на трупной коже не позднее 24 часов после смерти. Измеряли подвижность, растяжимость кожи, толщину кожно-жировой складки, проводили оценку эластичности кожи различными способами и определяли корреляцию полученных данных с показателями сократительной способности кожи. Сравнивали кожу эпи- и гипогастриальной областей. В результате проведенного исследования выяснили, что способность кожи к сокращению не имеет линейной зависимости ни от одного изучаемого критерия, однако подчиняется определенным законам и коррелирует с определенными факторами (толщина кожно-подкожной складки, анатомо-топографическая область, пол, возраст), которые следует учитывать в совокупности.

Ключевые слова: прогнозирование сократимости кожи.

## THE COMPARATIVE ASSESSMENT AND FORCASTING OF SKIN CONTRACTILITY OF EPI- AND HYPOGASTRIC REGIONS OF FRONT ABDOMINAL WALL

M. F. Kurek, V. V. Anichkin

Gomel State Medical University

Prognosis of good skin contraction is important in choice of surgical procedure for body contouring. The skin covering human body has a provable tension degree hence one has an ability of contraction. The aim of our work was to determine some qualitative and quantitative measures of anticipation the skin contraction rate in human abdomen. We investigated corpses' skin within 24 hours after death. We kept measurements of skin mobility, possible extension, thickness of skin-fat fold, evaluation of skin elasticity by various methods and then analyzed correlation of received data with skin contraction rate. The skin from epigastrium and hypogastrium has been compared. Due to result of our research we've found out that skin contraction rate had no linear dependence of any definite measure, but correlated with some principles which should be considered in complex. Among them are pinch-test, skin-fat fold sickness, body region, sex, age.

Key words: prediction of skin contraction.

### **Введение**

Прогноз хорошей сократимости кожи — важный критерий в решении вопроса о количестве удаляемого жира при проведении липосакции, а также один из критериев выбора метода хирургической коррекции контуров тела: удаление только подкожного жира либо удаление также избытка кожи. Известно, что кожа максимально сокращается в первые дни после операции, это свидетельствует о том, что кожа обладает определенным сократительным потенциалом, который реализуется после устранения растягивающего влияния объема подкожного жира.

Еще Langer в 1861 г. показал, что кожа имеет доказуемую степень натяжения, а ее кусочки, удаленные с тела, всегда сокращаются до меньшего размера поверхности, которые они имели *in situ* [1]. Изучая линии натяжения кожи, ее механические и физические свойства, сам он ссылаясь на Dupuytren (1836), который обратил внимание на то, что дефект кожи, образовавшийся после нанесения раны шилом, имеет не круглую, а овальную форму. В дальнейшем исследованиями в этом направлении занимались Cox, Pincus F., Pincus H., Kocher, Nunez, Kraissl, Motegi et al., Namikawa et al. [2] и другие. Bush et al. [3], которые пришли к выводу, что при малых дефектах кожи она не сокращается, а растягивается, среди критериев, влияющих на прогноз сократимости кожи, отмечают физиологический возраст, исходное состояние кожи (упругая или дряблая), ана-

томическую область тела. Plouz считает, что складка может быть удалена посредством липосакции, если ее высота не превышает  $\frac{1}{4}$  ее основания [4].

В работе поставлена цель установить статистически значимые качественные и количественные критерии прогноза сократительной способности кожи живота, которые не требуют использования какого-либо дополнительного оборудования при обследовании пациента для максимального упрощения их практического применения.

### **Материалы и методы**

Фиксировали паспортные (пол, возраст) и антропометрические (рост, телосложение) данные. Производили фотодокументирование. Визуально оценивали качественные характеристики поверхности кожи (ровная, бугристая, гладкая, морщинистая), отмечали наличие рубцов, полос растяжения или других патологических образований, их локализацию и размеры.

Проводили субъективную оценку эластичности кожи:

- визуально и пальпаторно (хорошая, удовлетворительная, сниженная);
- методом щипка (оценку давали по времени расправления кожной складки: хорошая (1 балл) — 0–1 с; удовлетворительная (2 балла) — 2–3 с; сниженная (3 балла) — 4 с и более).

Измеряли толщину кожно-жировой складки в эпигастральной и гипогастриальной областях на уровне латеральной границы прямой мышцы живота с помощью калипера.

Измеряли подвижность кожи путем смещения кожной складки, взятой в месте пересечения латеральной границы прямой мышцы живота с горизонтальной линией на уровне пупка, вниз (оценка подвижности кожи эпигастральной области) и вверх (оценка подвижности кожи гипогастальной области).

Измеряли максимальную растяжимость кожи: отмечали 2 точки по вертикали на расстоянии 6 см в эпигастральной и гипогастальной области, затем кожу максимально растягивали в кранио-каудальном направлении и измеряли расстояние между размеченными точками.

На коже эпигастральной и гипогастальной области размечали маркером образцы в виде полос кожи 80×15 мм, ориентированных по длине в кранио-каудальном направлении. Затем кожу рассекали скальпелем (лезвие № 23) по размеченным линиям до подкожного слоя, измеряли длину и ширину сократившихся кожных образцов, после чего кожу отделяли от гиподермы острым путем и проводили аналогичные измерения.

Дополнительно производили забор кожи с подкожной клетчаткой до Скарповской фасции из эпи- и гипогастальной области 10×10 мм для гистологического исследования.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Microsoft Excel» 2003 с достоверностью 95 %. Приведенные в статье изменения цифровых значений анализируемых величин статистически достоверны.

## Результаты и обсуждение

### Общая характеристика группы

Всего обследовано 30 человек, 20 — мужского пола, 10 — женского, средний возраст составил  $55,67 \pm 6,2$  лет (23 года — 87 лет). Распределение по телосложению: 6 человек — астеники (5 мужчин, 1 женщина), 5 — гиперстеники (2 мужчины, 3 женщины), 19 — нормостеники (13 мужчин, 6 женщин).

### Субъективная оценка эластичности кожи

В большинстве случаев (60 %) визуально-пальпаторная оценка эластичности кожи и результатов щипкового теста совпали, однако процент несовпадений также оказался значительным (40 %), при этом в 1/3 случаев результат визуально-пальпаторной оценки по сравнению с результатом щипкового теста оказался завышенным, а в 2/3 случаев — заниженным.

Результаты щипкового теста у людей с морщинистой кожей были от 0 до 4 с, а единственный результат 5 с был получен у человека с гладкой кожей.

Таким образом, при оценке эластичности кожи необходимо применять дополнительные тесты, а не полагаться только на результаты визуального и пальпаторного обследования.

### Распределение подкожного жира

Толщина кожно-жировой складки оказалась  $29,53 \pm 4,83$  мм (10–60 мм) в эпигастральной и  $28,8 \pm 4,99$  мм (12–60 мм) в гипогастальной области, т.е. распределение жировой ткани по группам примерно равномерно.

Таблица 1 — Распределение подкожной жировой клетчатки в области живота в зависимости от телосложения

Телосложение	Толщина кожно-жировой складки			Всего, чел.
	в эпигастрии больше, чем в гипогастрии, чел.	в гипогастрии больше, чем в эпигастрии, чел.	в эпигастрии и гипогастрии одинаковы, чел.	
Астеническое	3	1	2	6
Нормостеническое	6	8	5	19
Гиперстеническое	2	1	2	5
Всего	11	10	9	30

Как видно из таблицы 1, распределение подкожной жировой клетчатки в области живота не зависит от телосложения.

В таблице 2 показана зависимость распределения объема подкожно-жировой клетчатки от пола: у мужчин толщина кожно-

жировой складки в эпигастрии оказалась больше, чем в гипогастрии на  $6,73 \pm 2,35$  мм. У женщин жировая ткань была распределена равномерно либо в гипогастрии толщина кожно-жировой складки больше, чем в эпигастрии на  $5,2 \pm 3,12$  мм.

Таблица 2 — Распределение подкожной жировой клетчатки по объему в области живота в зависимости от пола

Пол	Толщина кожно-жировой складки			Всего, чел.
	в эпигастрии больше, чем в гипогастрии, чел.	в гипогастрии больше, чем в эпигастрии, чел.	в эпигастрии и гипогастрии одинакова, чел.	
М	10	5	5	20
Ж	1	5	4	10
Всего	11	10	9	30

*Подвижность и растяжимость кожи*

Кожная складка смещалась вниз в среднем на  $25,83 \pm 3,03$  мм, вверх — на  $33,67 \pm 3,06$  мм, т. е. кожа гипогастральной области оказалась более подвижной. Максимально кожа растянулась на  $38,22 \pm 4,67$  % в эпигастральной и на  $38,5 \pm 5,04$  % в гипогастральной области, таким образом, растяжимость кожи оставалась практически одинаковой.

У женщин подвижность кожи оказалась выше, чем у мужчин:  $27,5 \pm 7,95$  и  $25 \pm 2,94$  мм вниз,  $35,5 \pm 7,24$  и  $32,75 \pm 3,35$  мм соответственно. У мужчин растяжимость кожи была больше, чем у женщин:  $38,5 \pm 5,25$  и  $37,67 \pm 11,05$  % в эпигастрии,  $40 \pm 6,65$  и  $35,5 \pm 8,69$  % в гипогастрии соответственно.

*Сократительный потенциал кожи*

После нанесения разрезов на кожу площадь кожных образцов из эпигастральной области уменьшилась на  $27,80 \pm 3,17$  %, из гипогастральной — на  $29,12 \pm 2,37$  %, что подтверждает большую сократимость кожи гипогастральной области.

Длина образцов из эпигастральной области уменьшилась в 23 случаях из 30 на  $8,91 \pm 1,71$  %, в 2 случаях увеличилась на 2,5 и 12,5 %, в 5 случаях — не изменилась. В гипогастральной области длина образцов уменьшилась также в 23 случаях из 30 на  $6,63 \pm 1,37$  %, увеличилась в 3 случаях (2 образца на 2,5 %, 1 — на 12,5 %), в 4 — не изменилась. У 5 человек отмечалось удлинение кожных образцов из эпи- и гипогастральной области одновременно, у 2 — только из эпигастрия, и у 2 — только из гипогастрия.

Ширина образцов кожи уменьшилась на  $22,89 \pm 2,9$  % в эпигастрии и на  $25,78 \pm 1,93$  % в гипогастрии, что объясняется различием сократительных свойств кожи эпи- и гипогастральной области у одного и того же человека.

В общем, кожные образцы из эпигастрия оказались больше по площади, короче и шире, а из гипогастрия — меньше по площади, длинее и уже.

После отделения кожи от подкожного жира площадь образцов из эпигастральной области

уменьшилась на  $33,35 \pm 3,08$  %, из гипогастральной — на  $35,6 \pm 3,11$  % по сравнению с их первоначальной величиной. При этом разность между процентным уменьшением площади увеличилась в 1,7 раза по сравнению с теми же показателями, вычисленными для образцов, полученных после нанесения на кожу разрезов. Это свидетельствует о большем сократительном потенциале кожи гипогастральной области по сравнению с кожей эпигастральной области после устранения влияния на растяжимость подкожно-жировой клетчатки.

По сравнению с размерами, полученными после нанесения разрезов, в эпигастральной области 20 из 30 образцов удлинились на  $6,94 \pm 1,8$  %, 6 — стали короче на  $5,83 \pm 4,4$  %, 4 — остались той же длины; 14 из 30 удлинились на  $5 \pm 1,1$  %, 12 — стали короче на  $5,2 \pm 1,75$  %, и 4 образца остались прежней длины в гипогастральной области.

По сравнению с исходными размерами после отделения дермы от гиподермы в эпигастральной области 20 из 30 образцов стали короче на  $8,44 \pm 3,32$  %, 8 образцов удлинились на  $10,31 \pm 5,63$  %, 2 — остались той же длины; в гипогастральной области 18 из 30 стали короче на  $9,79 \pm 2,87$  %, 8 — удлинились на  $6,09 \pm 2,7$  %, и 4 образца остались прежней длины.

Ширина образцов из эпигастрия уменьшилась на  $31,22 \pm 2,28$  %, из гипогастрия — на  $32,78 \pm 2,12$  % по сравнению с первоначальной шириной, т. е. после отделения дермы от гиподермы кожа дополнительно сократилась по ширине, а разность ширины между образцами из эпи- и гипогастральной области уменьшилась.

Таким образом, после отделения гиподермы кожные образцы из эпигастрия оказались больше по площади, длинее и шире, а из гипогастрия — меньше по площади, короче и уже.

*Связь сократительной способности кожи живота с полом*

Как видно из таблицы 3, кожа живота у мужчин обладает большим по сравнению с женщинами сократительным потенциалом.

Таблица 3 — Связь сократительной способности кожи живота с полом

Уменьшение площади кожных образцов (в %)	Ж	М	Разность
— из эпигастрия после нанесения разрезов	$-25,52 \pm 8,73$	$-28,81 \pm 3,45$	3,30
— из гипогастрия после нанесения разрезов	$-28,63 \pm 6,41$	$-29,28 \pm 2,82$	0,64
— из эпигастрия после отделения от подкожного жира	$-28,87 \pm 7,54$	$-35,59 \pm 2,82$	6,73
— из гипогастрия после отделения от подкожного жира	$-31,28 \pm 6,17$	$-37,76 \pm 3,5$	6,48

*Связь сократительной способности кожи живота с возрастом*

Отрицательный коэффициент корреляции сократительной способности кожи живота и возраста оказался выше для кожи гипогаст-

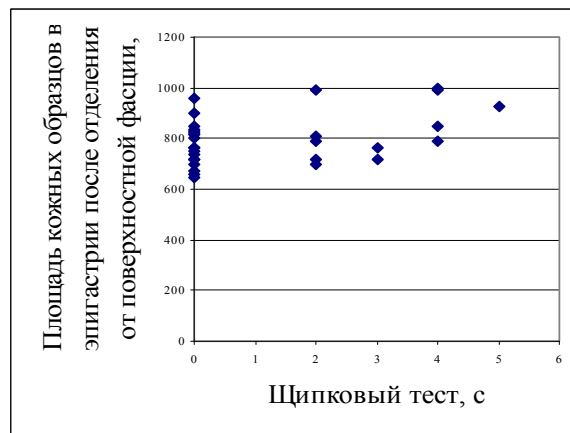
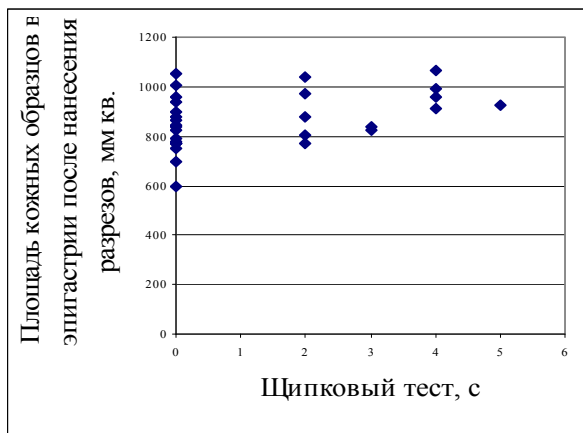
ральной области ( $-0,59$  и  $-0,6$  до и после отделения дермы от гиподермы соответственно) и несколько ниже для кожи эпигастральной области ( $-0,5$  и  $-0,41$  до и после отделения от подкожной жировой клетчатки).



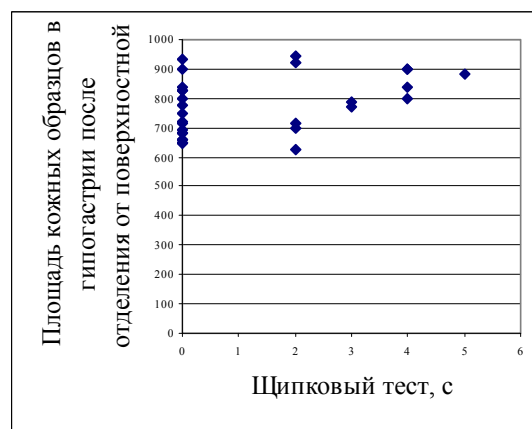
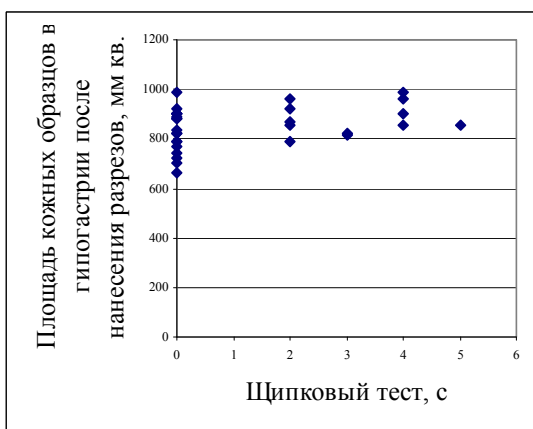
*Связь с данными пальпаторных тестов*

Корреляционная связь сократительного потенциала кожи живота показана на рисунках 1, 2. Коэффициент корреляции  $-0,44$  и  $-0,45$  для кожи эпигастральной области,  $-0,38$  и  $-0,43$  для

кожи гипогастральной области после нанесения разрезов и отделения от гиподермы соответственно, что также указывает на большее влияние подкожного жира на сократимость кожи гипогастральной области.



**Рисунок 1 — Связь сократительного потенциала кожи эпигастральной области с результатами щипкового теста**



**Рисунок 2 — Связь сократительного потенциала кожи гипогастральной области с результатом щипкового теста**

Таким образом, удлинение времени расправления складки кожи во время щипкового теста является показателем более низкого потенциала сократимости кожи живота.

*Связь сократительного потенциала кожи живота с толщиной кожно-жировой складки*

При крайних значениях толщины кожно-жировой складки в эпигастральной области выявили прямую зависимость сократительного потенциала кожи от этого параметра: чем толще слой подкожного жира (от 50 мм и более), тем лучше сокращалась кожа, при минимальных значениях толщины кожно-жировой складки (12 мм и менее) кожа сокращалась хуже, размеры сократившихся образцов кожи были больше средних.

Для кожи гипогастральной области подобную зависимость обнаружили только для больших значений толщины кожно-жировой складки

(более 5 см), кожа сократилась лучше при толщине кожно-жировой складки более 5 см.

**Заключение**

1. Способность кожи к сокращению не имеет линейной зависимости ни от одного изучаемого критерия, однако подчиняется определенным законам и коррелирует с факторами (толщина кожно-подкожной складки, анатомо-топографическая область, пол, возраст), которые следует учитывать в совокупности. Одним из показателей, имеющим высокую степень корреляции со способностью кожи сокращаться, является щипковый тест: чем хуже результат щипкового теста, тем меньше потенциал сократимости кожи живота. Растяжимость кожи, ее подвижность и визуально-пальпаторная оценка эластичности кожи не коррелируют с потенциалом сокращения кожи.

2. Кожа эпи- и гипогастральной области имеют различные биомеханические свойства, кожа гипогастральной области обладает большим по сравнению с кожей эпигастральной области сократительным потенциалом. У мужчин кожа живота сокращается больше, чем у женщин.

3. В эпигастальной области при толщине кожно-жировой складки более 50 мм сокращение кожи тем лучше, чем толще складка; при толщине кожно-жировой складки менее 12 мм размеры сократившихся образцов кожи были больше средних. В гипогастральной области кожа сокращается лучше при толщине кожно-жировой складки более 50 мм.

4. Утверждение Лангера о том, что удаленные кусочки кожи всегда сокращаются до меньшего размера поверхности, которые они имели *in situ*, можно уточнить: длина стороны прямоугольного кусочка кожи, параллельной

линиям натяжения, всегда сокращается, размер стороны, перпендикулярной Лангеровским линиям, может увеличиться, уменьшиться или остаться неизменным при общем уменьшении площади прямоугольника. Это нужно учитывать при планировании и выкраивании лоскутов кожи с передней брюшной стенки.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Langer, K. On the anatomy and physiology of the skin / K. Langer (translated by T. Gibson) // *British Journal of Plastic Surgery*. — 1978. — Vol. 31. — P. 3–8, 93–106, 185–199, 273–278.
2. Zanon, E. Skin cleavage lines of the female breast / E. Zanon, Ch. Harpf // *European Journal of Plastic Surgery*. — 1993. — Vol. 16, № 6. — P. 276–279.
3. Skin tension or skin compression? Small circular wounds are likely to shrink, not gape / J.A. Bush [et al.] // *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*. — 2008. — Vol. 61, № 5. — P. 529–534.
4. Goddio, A. S. Postoperative course after suction lipectomy immediate, medium-term and long-term outcomes / A. S. Goddio // *European Journal of Plastic Surgery*. — 1990. — Vol. 13. — P. 141–147.

Поступила 20.10.2008

УДК 616.28-002-053.2-073.753.2

### ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТИМПАНОМЕТРИИ ПРИ ЭКССУДАТИВНОМ СРЕДНЕМ ОТИТЕ У ДЕТЕЙ

Ханфар Аднан, В. П. Ситников

Гомельский государственный медицинский университет

В работе представлены результаты обследования 180 детей, страдающих экссудативным средним отитом (ЭСО), с помощью объективной методики — тимпанометрии в процессе лечения. Приведены различные варианты тимпанометрических кривых типа В, проанализированы взаимоотношения тимпанограммы с показателями конвенциональной аудиометрии, уровнем экссудата в барабанной полости.

Ключевые слова: тимпанометрия, экссудативный средний отит, тональная пороговая аудиометрия.

### THE PECULIAR INDICES OF TYMPANOMETRY DURING CHILDREN'S EXUDATIVE MIDDLE OTITIS

Hanfar Adnan, V. P. Sitnikov

Gomel State Medical University

With a help of objective method that is tympanometry in the treatment process, the inspection results of 180 children suffering from exudative middle otitis (EMO) are presented in the work. Presented the various variants of B type tympanometry curves, analysed mutual relations a tympanogram with the indices of conventional audiometry and a level of exudation in barrel.

Key words: tympanometry, exudative middle otitis, tone threshold audiometry.

#### Введение

Тимпанометрия, основанная на непрерывной регистрации импеданса среднего уха при искусственно создаваемом в наружном слуховом проходе давлении в пределах  $\pm 200$  мм водного столба, является эффективным скрининговым и клиническим методом исследования для установления различных патологических состояний среднего уха. (А. И. Лопотко с соавт., 1986).

В связи с тем, что данный метод является объективным, его применение возможно в лю-

бом возрасте ребенка, хотя есть указание на его ограничение у детей с повышенной податливостью стенок наружного слухового прохода (F. L. Paradise et al., 1976).

Существует мнение, что при ЭСО тимпанометрическая кривая принимает характерную форму: она частично или полностью уплощается, что указывает на присутствие жидкости за барабанной перепонкой (Н. А. Преображенский, И. И. Гольдман, 1986), и представляет собой тип В тимпанограммы (J. Jerger, 1970; Н. С. Дмитриев, 1996).

С помощью тимпанометрии можно также наблюдать за ходом эвакуации жидкости из барабанной полости в процессе лечения, что позволяет оценить его эффективность на различных этапах заболевания.

Вместе с тем указанный объективный метод исследования имеет ограничения при наличии перфорации барабанной перепонки или при наличии вентиляционных трубок в ней.

Тимпанометрия не дает представления об основном показателе излечения ЭСО — состоянии слуховой функции пациента (эти возможности представляет конвенциональная аудиометрия, однако у детей соответствующего возраста).

Существуют различные точки зрения на взаимоотношение показателей тимпанометрического и аудиометрического тестирования пациентов. Одни авторы утверждают, что корреляции указанных показателей не существует, другие указывают на ее возможность (А. А. Славинский, Ф. В. Семенов, 2006; V. Aithal et al., 1995).

**Цель** исследования — установить взаимоотношения и провести корреляцию между основными показателями тимпаногаммы и конвенциональной пороговой аудиометрии у детей, страдающих экссудативным средним отитом.

**Материалы и методы**

Указанные обстоятельства послужили поводом провести тимпанометрию 180 пациентам, страдавшим ЭСО, как в диагностическом плане, так и для контроля проведенного лечения. У детей старше 5 лет часть этих исследований (80 пациентов) произведена совместно с конвенциональной тональной пороговой аудиометрией.

Из обследованных 180 пациентов мальчиков было 100, девочек — 80. Возрастная группа от 1 до 6 лет составила 60 детей, от 7 до 11 лет — 120 (причем в этой группе 80% находилось в возрасте от 5 до 7 лет).

Перед обследованием все дети подвергались тщательному ото- и отомикроскопическому исследованию. Из обследования были исключены 4 ребенка с не визуализированной перфорацией барабанной перепонки, на присутствие которой указывало однозначное получение плоской кривой тимпаногаммы на начальных этапах исследования при низком уровне давления в наружном слуховом проходе.

Наружные слуховые проходы тщательно очищали, удаляли ушную серу, так как серные пробки, обтурирующие наружный слуховой проход, могут создать иллюзию ригидности барабанной перепонки, в результате чего возможно появление псевдотимпаногаммы типа В.

**Результаты и обсуждения**

У подавляющего числа детей (95%), страдавших ЭСО (диагноз у всех детей верифицирован впоследствии миринготомией), была зафиксирована тимпаногамма типа В.

Нами не было установлено закономерностей зависимости тимпаногаммы от пола и возраста ребенка, а также характера содержимого барабанной полости (серозное, слизистое или мукозное) и от сроков заболевания. При тщательном анализе тимпаногамм типа В, обозначаемых как «плоская кривая», мы установили несколько вариантов расположения и формы этой кривой, которые свели к 5 разновидностям, представленным на рисунке 1.

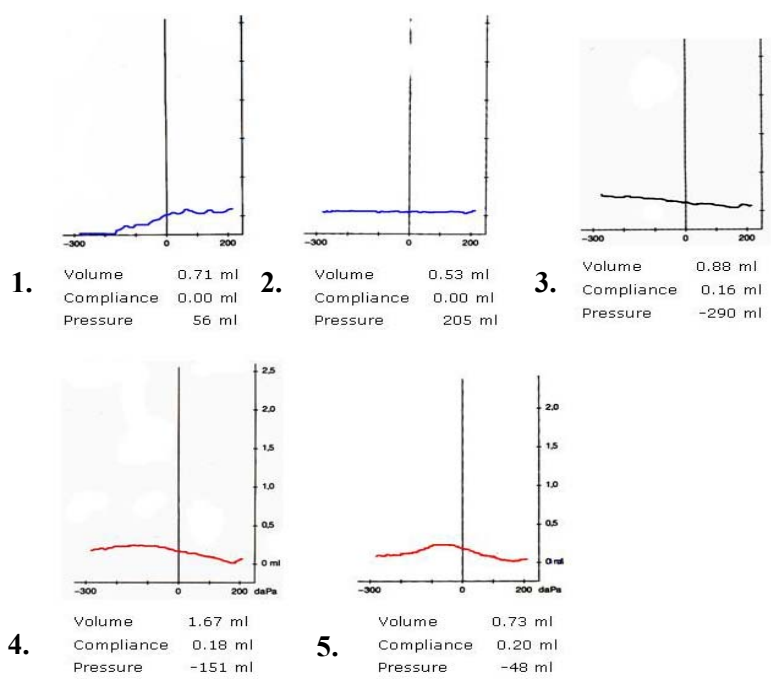


Рисунок 1 — Различные варианты кривых тимпаногамм типа В у детей младшего возраста, страдающих ЭСО (диагноз верифицирован при миринготомии)

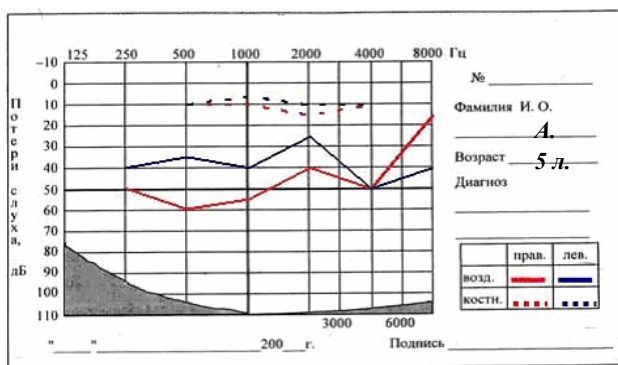
Указанные тимпаногаммы по классификации (J. Jerger, 1970; M. Fiellau-Nikolajsen, 1974) относятся к типу В, однако если первые три варианта носят откровенно линейный характер (одна из них расположена строго горизонтально  $N_2$ , а две занимают наклонное положение в сторону отрицательного —  $N_1$  и положительного давления —  $N_3$ ) и характеризуются низким градиентом, то остальные кривые ( $N_4$  и  $N_5$ ) имеют повышение градиента с формированием выпуклой кривой, напоминающей тимпаногамму типа С ( $N_5$ ).

При сопоставлении состояния слуховой функции путем проведения ряда детей тональной пороговой аудиометрии нами установлена корреляция между порогами воздушной звукопроводимости и типом кривых тимпаногаммы. Она заключалась в том, что более высокие пороги слуха отмечены у пациентов, имевших горизонтальные или нисходящие варианты расположения В-типа тимпанометрических кривых, что подтверждает следующее наблюдение.

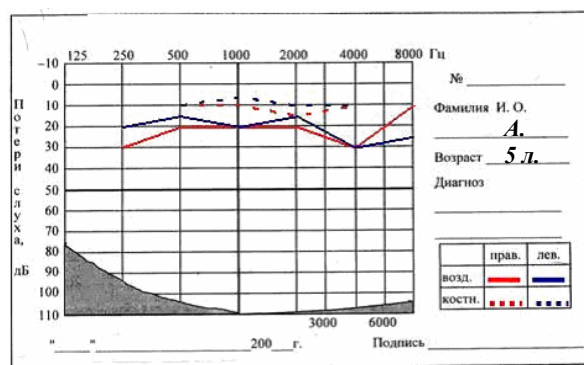
Больной А., 5 лет, причина обращения — двухсторонний ЭСО двухмесячной давности. При ото-, пневмо- и микроотоскопии установлено значительное втяжение обеих барабанных перепонки с ограничением их подвижности. За барабанными перепонками выявлялся уровень жидкости, достигающий складок молоточка. Слух резко снижен: Ш.Р. до 0,5 м справа и 1 м слева.

При аудиометрии установлено значительное повышение порогов воздушной звукопроводимости с обеих сторон, больше справа с выраженным КВИ (рисунок 2).

При тимпанометрии определяются кривые типа В с обеих сторон (нисходящий вариант расположения справа и горизонтальный — слева) с низким градиентом (рисунок 3).

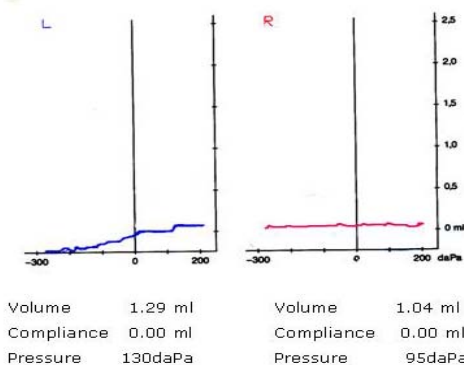


Кривая воздушной звукопроводимости до операции



Кривая воздушной звукопроводимости после введения шунтов

**Рисунок 2 — Тональная пороговая аудиограмма ребенка А., 5 лет. Диагноз: «двухсторонний ЭСО»**



**Рисунок 3 — Тимпаногамма того же пациента**

На фоне противомикробного и противоаллергического лечения (зиннат, кларитин) произведена мириглотомия, получено большое количество слизистого отделяемого с обеих сторон. Введены шунты катушечного типа. Ребенок отметил значительное улучшение слуха (Ш.Р. до 3–4 метров), КВИ на аудиограмме ликвидирован.

Таким образом, варианты тимпаногамм типа В, характеризующиеся линейным расположением

и низким градиентом, могут указывать на скопление значительного количества экссудата в барабанной полости и коррелировать со значительным повышением порогов слуха по воздуху.

Следует отметить, что при двухстороннем ЭСО варианты тимпаногамм типа В по имеющейся конфигурации кривых и их расположению были симметричны лишь в 60 % наблюдений.

Тимпанограмма типа С установлена у 5 % пациентов, при этом корреляции с порогоми слуха у них не установлено, как и с наличием жидкости в барабанной полости. При проведении мiringотомии лишь у 2 % детей было получено серозно-слизистое отделяемое, тогда как у 3 % жидкость в барабанной полости не определялась.

Под маской заболевания среднего уха может протекать врожденная патология органа слуха. Приводим наше наблюдение.

Ребенок М., 14 месяцев, обращение в клинику 03.10.99 г. Со слов родителей, малыш слабо реагирует на звуки, капризен, не пытается повторять

произносимых слов. Они обратили на это внимание сравнительно недавно, так как соседский ребенок в этом возрасте более активен. При осмотре ЛОР-органов патологии не выявлено. Педиатрически здоров. При микроотоскопии обнаружено, что наружные слуховые проходы очень узкие (около 2 мм), барабанную перепонку в деталях осмотреть не удастся. Тимпанометрия невыполнима по техническим причинам.

С целью уточнения состояния слуховой функции ребенку произведено обследование — запись отведенных вызванных стволовых потенциалов (КСВП) (рисунок 4).

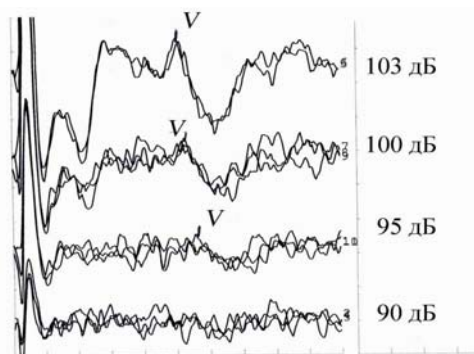
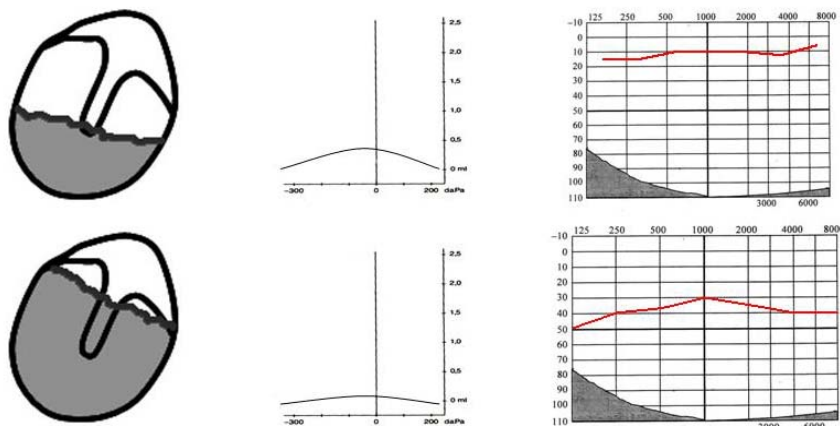


Рисунок 4 — Коротколатентные слуховые вызванные потенциалы ствола головного мозга ребенка М., 14 мес. Диагноз: «Сенсоневральная тугоухость IV степени врожденного генеза»

На представленной графической характеристике порог обнаружения КСВП у пациента составляет 95 дБ над нормальным порогом слышимости, что соответствует субъективному порогу слуха — 85 дБ в зоне речевых частот (500–4000 Гц). Таким образом, у пациента имеет место сенсоневральная тугоухость высокой (IV) степени, поскольку при кондуктивной тугоухости (при ЭСО, в частности) пороги визуализации КСВП обычно не превышают 70 дБ. Родителям ребенка даны рекомендации по его обследованию по программе кохлеарной имплантации.

Исходя из вышеизложенного и принимая во внимание исследования других авторов (Н. А. Преображенский, И. И. Цукерберг, 1986; Н. С. Дмитриев, 1996; А. R. Maw, 1987), мы сочли возможным отразить взаимоотношения между количественными и функциональными параметрами при ЭСО в виде рисунка-графика, где с левой стороны показано наличие уровня (объема) жидкости в барабанной полости, в центре — тимпанометрические кривые, отражающие это явление, справа — пороги воздушного звукопроводения (рисунок 5).



а) отоскопическая картина (различный уровень жидкости в барабанной полости); б) показатели тимпанометрии (высокий и низкий градиент); в) показатели тональной аудиометрии (воздушная звукопроводимость).

Рисунок 5 — Графическое представление взаимоотношений между градиентом тимпанограммы, количеством жидкости в среднем ухе и потерей слуха

Как видно из представленного рисунка, существует определенная корреляция между указанными показателями.

#### **Заключение**

Таким образом, более плоский тип В тимпаногаммы (то есть очень низкий относительный градиент) коррелирует с наличием ЭСО у ребенка практически в 100 % наблюдений, однако, как указывает М. Fiellau-Nikolajsen (1984), это не включает те случаи, когда аудиологические пороги слуха ниже 20 дБ, (то есть лишь ЭСО со значительной потерей слуха соответствует типу В тимпаногаммы). Потеря слуха у детей, страдающих ЭСО, коррелирует с количеством жидкости в барабанной полости, но не с ее консистенцией. В раннем детском возрасте ЭСО может быть определен с помощью тимпанометрии (за исключением пациентов с выраженной податливостью мягких стенок наружного слухового прохода) как в случаях с потерей слуха, так и без нее.

В плане диагностики ЭСО тип С тимпаногаммы не является достоверным, так как она характеризует отрицательное давление в барабанной полости, обусловленное дисфункцией слуховой трубы, как в случаях с ЭСО, так и без него. В связи с тем, что тимпаногаммы типа С

характеризуют дисфункцию слуховой трубы, связанную различной патологией верхних дыхательных путей (аденоидиты, синуситы, заболевания полости носа, ОРВИ, аллергические процессы), ее можно использовать в качестве критерия, указывающего на необходимость более тщательного обследования детей на предмет перечисленных заболеваний с целью профилактики ЭСО и его осложнений путем проведения мероприятий местного и общего плана, направленных на устранение тубарной дисфункции.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Paradise, F. L. Tympanometrie detection of middle ear effusion in infants and young children / F. L. Paradise, C. Smith, C. D. Bluestone. — *Pediatrics*. — 1976. — Vol. 58. — P. 198–206.
2. Aithal, V. Otitis media with effusion in children: an audiological case series study / V. Aithal, S. Aithal, L. Pilotu // *P-N-G-Med. J.* — 1995. — Vol. 38, № 2. — P. 79–94.
3. Славский, А. А. Противоречивые аспекты проблемы экссудативного среднего отита / А. А. Славский, Ф. В. Семенов // *Вестн. оториноларингологии*. — 2006. — № 2. — С. 62–65.
4. Bisset, F. Glue ear surgery in Scotting children 1990–1994: still plenty of EMT and public health challenges / F. Bisset // *Chlin. Otolaryng.* — 1997. — Vol. 22, № 3. — P. 233–238.
5. Jerger, J. Clinical experience with impedance audiometry / J. Jerger // *Arch. Otolaryng.* — 1970. — Vol. 92. — P. 311–324.
6. Лопотко, А. И. Старческая тугоухость / А. И. Лопотко, М. С. Плужников, М. А. Атамурадов. — Ашхабат: «БЛЫМ», 1986. — 300 с.

Поступила 20.10.2008

УДК 616.5-002.3-097

### **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ГНОЙНЫХ ИНФЕКЦИЙ КОЖИ**

**И. А. Новикова<sup>1</sup>, А. В. Гомоляко<sup>1</sup>, М. В. Устинова<sup>2</sup>, А. П. Саливончик<sup>2</sup>**

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

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

Проведен анализ клинично-лабораторных показателей у 73 больных хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями кожи в период ремиссии основного заболевания. У 31,5% больных в мазках из зева выявлен *S.aureus* в диагностически значимом титре. При этом у них достоверно чаще отмечались сопутствующие хронические инфекции ( $p = 0,022$ ), снижено относительное содержание В-лимфоцитов и концентрация IgA в крови. Изменения в иммунограмме носили разноплановый характер и касались преимущественно гуморального звена иммунитета.

**Ключевые слова:** хронический рецидивирующий фурункулез, пиодермия, *S.aureus*.

### **CLINIC-IMMUNOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC RECURREN PURULENT INFECTIONS OF THE SKIN**

**I. A. Novikova<sup>1</sup>, A. V. Gomoliako<sup>1</sup>, M. V. Ustinova<sup>2</sup>, A. P. Salivonchik<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>Republican Research Center of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The analysis of clinic-laboratory parameters of 73 patients with chronic purulent inflammatory diseases of the skin during the remission of the basic disease was carried out. At 31,5 % of patients in the samples from the pharynx *S.aureus* was revealed in diagnostically significant amount. Also in such patients accompanying chronic infections significantly more often were marked ( $p = 0,022$ ), relative amount of B-lymphocytes and concentration of IgA in blood were decreased. Changes in the immunogram had a versatile character and concerned mainly humoral immunity.

**Key words:** chronic recurrent furunculosis, pyodermia, *Staphylococcus aureus*.

Хронические гнойно-воспалительные поражения кожи (фурункулез, пиодермия) представляют одну из серьезных проблем клинической медицины из-за довольно широкого распространения, поражения лиц наиболее трудоспособного возраста, склонности к хронизации и частому рецидивированию и недостаточной эффективности терапии. Основным этиологическим агентом при этих заболеваниях считается золотистый стафилококк (*S. aureus*), который встречается, по данным разных авторов, в 60–97% случаев в монокультуре или в ассоциации с другими микроорганизмами [1, 2].

В работах современных авторов показано, что данные заболевания нельзя рассматривать лишь с точки зрения местного поражения целостности кожных покровов, так как в основе их возникновения и дальнейшего прогрессирования лежит сложный комплекс еще недостаточно изученных этиопатогенетических факторов [1, 2, 3]. Доказано важное значение патологии желудочно-кишечного тракта, эндокринной и мочевыделительной систем в развитии заболевания [2, 3]. Большая роль отводится нарушениям нормального функционирования и взаимодействия различных звеньев системы иммунитета [3, 4]. Описано снижение содержания  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD21^+$  лимфоцитов в периферической крови больных в 23–57% случаев, нарушения функциональной активности Т-клеток и нейтрофилов [3, 6]. Однако клиническое применение результатов лабораторных иммунологических тестов затрудняется неоднозначностью выявляемых иммунных нарушений. Причиной такой вариабельности является зависимость иммунной реакции организма от целого ряда факторов, в том числе клинических особенностей и стадии заболевания [1, 2, 4]. Изменение ряда иммунологических показателей в стадии активного воспаления иногда ошибочно рассматривается как патологическое, тогда как является лишь показателем нормального функционирования иммунной системы в активном состоянии.

**Цель** настоящей работы — анализ результатов комплексного клиничко-лабораторного обследования больных хроническими рецидивирующими гнойно-воспалительными заболеваниями кожи в период ремиссии основного заболевания.

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

Проведено развернутое клиничко-лабораторное обследование 73 больных (40 женщин, 33 мужчины в возрасте от 17 до 60 лет), обратившихся в отделение иммунопатологии РНПЦ РМ и ЭЧ по поводу рецидивирующих гнойно-воспалительных поражений кожи. 43 (59%) обследованных имели диагноз хронический рецидивирующий фурункулез, 30 (41%) — хроническая пиодермия.

Всех больных обследовали клинически с учетом жалоб, анамнеза заболевания, а также с использованием лабораторных и инструментальных методов, согласно рекомендуемым алгоритмам [2]. Сахарный диабет как причина гнойных поражений кожи был исключен.

Оценка иммунограммы осуществлялась общепринятыми методами. Определяли экспрессию CD2 рецепторов на поверхности лимфоцитов в реакции розеткообразования с эритроцитами барана в «активном» и обычном вариантах (Т-активные и Т-общие лимфоциты соответственно) [5]. 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]. В-лимфоциты определяли по экспрессии рецепторов к С3-компоненту комплемента в реакции розеткообразования с частицами зимозана, покрытыми комплементом. Функциональную активность нейтрофилов периферической крови оценивали по поглощению дрожжевых клеток, рассчитывая фагоцитарный индекс (ФИ) по количеству нейтрофилов, поглотивших тест-клетки, и фагоцитарное число (ФЧ) по среднему числу фагоцитированных нейтрофилом дрожжевых частиц. Содержание иммуноглобулинов А, М, G, E (общий) в сыворотке определяли турбидиметрически на биохимическом анализаторе «ARCHITEC».

В лаборатории клинической микробиологии проведено исследование характера микрофлоры зева. Отделяемое фурункулов не исследовалось, так как больные обследованы на стадии неполной или полной ремиссии.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ «Statistica» 6,0. С учетом результатов проверки на нормальность распределения использованы непараметрические методы статистики — критерий Манн-Уитни, корреляционный анализ по Спирмену, таблицы частот  $2 \times 2$  в статистике  $\chi^2$ . Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Результаты выражали, как  $M \pm s$ , где «M» — среднее значение, а «s» — стандартное отклонение.

Наиболее часто заболевание наблюдалось в возрасте от 17 до 23 лет. Из всех обследованных 24 (30,3%) составили студенты и учащиеся, 15 (18,9%) — не работающие по разным причинам, 15 человек (20,6%) — лица с наличием вредных условий труда (рабочие, сотрудники лабораторий).

Локализация поражения была различной: на спине, лице, шее, груди, бедрах и ягодицах, в аксиллярной области. Наиболее часто фурункулы встречались на лице (63,2%). Сочетанная локализация встречалась в 71% случаев.

По давности заболевания больные распределились следующим образом: 13 (17,8 %) — с длительностью заболевания до одного года, 45 (61,6 %) — от 1 до 5 лет, 15 (20,6 %) — более 5 лет.

У 47 пациентов (64,4%) наблюдались частые (4–10 раз в год) рецидивы заболевания.

Как видно из таблицы 1, среди сопутствующей патологии наиболее часто встречались хро-

нические воспалительные заболевания различной локализации. 29 человек (39,7 %) имели хронические инфекции ЛОР-органов, верхних дыхательных путей и (или) урогенитального тракта. При этом у больных пиодермией по сравнению с больными фурункулезом сопутствующие хронические инфекции наблюдались чаще (53,3 и 25,6% соответственно,  $\chi^2 = 5,84$ ,  $p = 0,016$ ).

Таблица 1 — Встречаемость сопутствующих заболеваний у больных ХРФ

Нозология	Число больных	
	абс.	%
Соматоформная вегетативная дисфункция	20	27,3
Хроническая герпетическая инфекция	9	12,3
Хронический тонзиллит	8	10,9
Хронический фарингит	7	9,6
Хронический ринит	9	12,3
Хронический отит	2	2,7
Хронический бронхит	6	8,2
Пролапс митрального клапана	7	9,58
Заболевания ЖКТ (хронический гастродуоденит, эрозивный бульбит, хронический холецистит, язвенная болезнь 12-перстной кишки, хронический гепатит)	15	20,5
Дисбактериоз кишечника	3	4,1
Атопический дерматит	3	4,1
Региональная лимфоаденопатия	2	2,73
Хронический аднексит	3	4,1
Хронический пиелонефрит	6	8,2
Кандидозный кольпит	3	4,1
Хронический увеит	1	1,36

Аллергические проявления в анамнезе наблюдались у 13 (17,7 %) больных, в основном на антибактериальные препараты (пенициллин, ванкомицин, ампициллин, гентамицин, эритромицин), у 3 (3,79 %) выявлялась непереносимость бытовых и пищевых аллергенов. По особенностям клинических проявлений основного заболевания и лабораторным данным эти пациенты достоверно не отличались от остальных обследованных лиц.

Как известно, в развитии хронического фурункулеза и пиодермии преобладающим этиологическим фактором является условно-патогенная флора, особенно *S. aureus* [1, 3]. Персистирующая стафилококковая инфекция считается важным фактором развития заболевания. В связи с этим нами проведено бактериологическое исследование мазков из зева у 64 больных. При этом *S. aureus* в диагностически значимом титре (более  $10^4$  КОЕ) выявлен у 23 больных (31,5 %). Интересно отметить, что *S. aureus* из зева в вышеуказанном титре высевался достоверно чаще у больных с наличием хронической инфекции различной локализации по сравнению с больными, не имеющими таковой ( $p = 0,022$ ). Кроме того, выявлена более высокая частота обнаружения диагностически значимых титров *S. aureus* в зеве больных, исключая воздействие вредных факторов, по сравнению с пациентами,

имеющими факторы профессиональной вредности ( $p = 0,021$ ).

Оценка показателей общего анализа крови и иммунограммы у больных не выявила достоверных различий средних значений исследуемых параметров между группами больных с фурункулезом и пиодермией, а также в сравнении со значениями у здоровых лиц. Это может быть связано с неоднозначностью изменения иммунологических параметров у отдельных больных. Поэтому нами проведен индивидуальный анализ состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Снижение количества Т-общих лимфоцитов, что является одним из признаков наличия иммунодефицитного состояния по Т-системе иммунитета, наблюдалось у 8 больных (11 %). При этом среднее значение Т-общих лимфоцитов составило  $40,7 \pm 4,4$  %, тогда как у остальных пациентов —  $55,6 \pm 6,1$  % ( $p = 0,004$ ). Одновременно в этой же группе пациентов обнаружено достоверно более низкое ( $p = 0,004$ ) содержание Т-клеток с супрессорной активностью ( $12 \pm 7,5$  % в группе со сниженным значением Т-общих и  $21,4 \pm 7,7$  % — в группе с нормальным содержанием), что может рассматриваться как положительный признак, свидетельствующий о сохранении иммунорегуляции.



Субпопуляция Т-активных лимфоцитов является показателем раздражения иммунной системы в ответ на антигенный стимул и, по данным литературы, как правило, увеличивается в острой стадии воспалительного процесса [1, 4]. Повышение относительного количества Т-активных лимфоцитов выявлено у 29 больных (39,7%). Их значение составило  $34,8 \pm 2,5\%$ , в то время как у остальных обследованных —  $25,6 \pm 4,3\%$ . При этом среди больных с повышенными значениями Т-активных лимфоцитов достоверно чаще отмечалось наличие профессиональной вредности (31 и 11% соответственно,  $p = 0,043$ ). По другим клиническим показателям (пол, возраст, давность заболевания, нозологическая форма) различий не выявлено.

Уменьшение относительного количества В-лимфоцитов в крови регистрируется, по данным литературы, у 26–35 % больных с гнойными поражениями кожи [3]. В нашем наблюдении снижение данного показателя отмечено у 18 (24,6 %) пациентов (среднее значение  $8,0 \pm 1,2\%$ ). У остальных больных количество В-клеток находилось в пределах референтных значений, хотя и тяготело к нижней границе нормы (референтный интервал 13–20 %). Одновременно у больных с дефицитом В-клеточного звена выявлено достоверное увеличение ( $p = 0,037$ ) иммунорегуляторного индекса (среднее значение  $2,42 \pm 1,11$ ) за счет увеличения количества Т-клеток с хелперной активностью. При сопоставлении содержания В-лимфоцитов с результатами других лабораторных тестов было установлено, что у пациентов с наличием в зеве *S. aureus* в диагностически значимых титрах количество В-лимфоцитов в крови было достоверно ниже по сравнению с группой больных с отрицательным результатом посева ( $12,3 \pm 4,4$  и  $14,8 \pm 4,8$  соответственно,  $p = 0,045$ ).

Показатели гуморального иммунитета у обследованных больных достоверно не изменялись, хотя в 25 % случаев содержание IgA приближалось к нижней границе нормы (рефе-

рентные значения по IgA 0,65–4,21 г/л). Кроме того, нами выявлено, что у больных с давностью заболевания более 5 лет концентрация IgA в сыворотке была достоверно ниже, чем у больных с длительностью заболевания до 1 года ( $1,72 \pm 0,45$  и  $2,3 \pm 0,7$  г/л соответственно,  $p = 0,038$ ). Это может являться следствием определенного истощения компонентов гуморального иммунитета и отражением постепенного снижения функциональных резервов организма.

При изучении фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови значимых отклонений от референтных значений у больных не выявлено, хотя в 64 % случаев величина ФИ приближалась к нижней границе нормы. По данным литературы, нарушения функциональной активности нейтрофилов (снижение интенсивности выработки кислородных радикалов и внутриклеточной бактерицидности, усиление хемотаксиса на растворимые факторы *S. aureus* и другие) выявляются у 40–60 % таких больных [2, 3, 6]. Отсутствие нарушений фагоцитарного звена в нашем случае связано, по-видимому, с низкой чувствительностью данной реакции, а также может быть обусловлено обследованием больных в период ремиссии. Так, в ряде работ подчеркивается, что дисфункция фагоцитарного звена при гнойно-воспалительных заболеваниях выявляется при активном процессе, но отсутствует вне обострения [1, 6].

Нами была проведена оценка корреляционных взаимосвязей между изученными показателями методом парного корреляционного анализа по Спирмену (рисунок 1). Выявлена отрицательная умеренная связь между наличием сопутствующих хронических инфекций и концентрацией IgA в сыворотке крови, с одной стороны, и высеваемостью *S. aureus* из зева больных, с другой, что является дополнительным подтверждением приведенных выше результатов. Остальные представленные на рисунке взаимосвязи носили характер слабых, но достоверных корреляций.

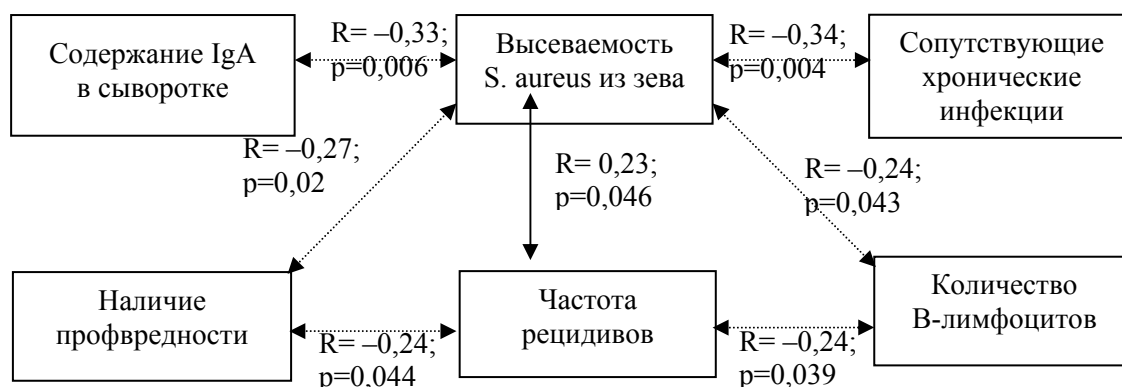


Рисунок 1 — Характер корреляционных связей между клинико-лабораторными показателями у обследованных больных

Согласно рекомендациям Лебедева К. А., выявление наличия иммунодефицита при воспалительных процессах наиболее целесообразно проводить в период ремиссии заболевания, так как в ряде случаев изменения иммунограммы вследствие активации работы иммунной системы могут ошибочно рассматриваться как признаки ее дисфункции [4]. Полученные нами данные свидетельствуют, что вне обострения у больных хроническим рецидивирующим фурункулезом и пиодермией наиболее выраженные изменения наблюдаются в гуморальном звене иммунитета, тогда как состояние Т-клеточного звена иммунитета можно оценивать как скомпенсированное.

#### Выводы

1. У больных хроническим рецидивирующим фурункулезом и рецидивирующей пиодермией в 25,6 и 53,3 % случаев соответственно выявляются сопутствующие хронические инфекции ЛОР-органов, верхних дыхательных путей и урогенитального тракта.

2. При бактериологическом исследовании мазков из зева у 31,5 % больных гнойно-воспалительными поражениями кожи определяется *S.aureus* в диагностически значимом титре, причем у этих больных достоверно чаще отмечаются хронические воспалительные заболевания различных органов и снижено относительное содержание В-лимфоцитов в периферической крови.

3. Вне обострения гнойно-воспалительного процесса у обследованных больных в 11 % случаев отмечается угнетение Т-клеточного звена иммунитета с компенсаторным увеличением иммунорегуляторного индекса и в 24,6 % случаев — снижение содержания В-клеток в периферической крови.

4. Концентрация сывороточных иммуноглобулинов у обследованных пациентов находилась в пределах референтной нормы, однако отмечено более низкое содержание IgA в сыворотке больных с наличием диагностически значимых титров *S.aureus* в зева и длительностью заболевания более 5 лет.

#### 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. Принципы диагностики и лечения хронического рецидивирующего фурункулеза / Н. Х. Сетдикова [и др.] // Лечащий врач. — 2005. — № 6. — С. 44–47.
3. Сетдикова, Н. Х. Комплексные механизмы развития хронического рецидивирующего фурункулеза и пути их коррекции / Н. Х. Сетдикова, Т. В. Латышева // Иммунология. — 2000. — № 3. — С. 48–50.
4. Лебедев, К. А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. — М.: Медицинская книга, 2003. — 443 с.
5. Комплексная лабораторная оценка иммунного статуса: учеб.-метод. пособие для практических занятий с врачами клин. лаб. диагностики / И. А. Новикова [и др.]. — Витебск, 2003. — 39 с.
6. Lynn, Cates K. Neutrophil chemotaxis in patients with Staphylococcus aureus furunculosis / K. Lynn Cates, Paul G. Quie // Infection and Immunity. — 1979. — Vol. 26, № 3 — P. 1004–1008.

Поступила 18.09.2008

УДК 617.7 – 007.681 – 071

## СОСТОЯНИЕ ПЕРИПАПИЛЛЯРНОЙ ЗОНЫ СЕТЧАТКИ И ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ

Ю. И. Рожко<sup>1</sup>, Т. В. Бобр<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

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

Целью исследования явилось изучение изменений топографической структуры диска зрительного нерва и толщины слоя нервных волокон сетчатки у больных с различной стадией первичной открытоугольной глаукомы с помощью оптической когерентной томографии. Установлено, что истончение слоя нервных волокон сетчатки является наиболее ранним признаком глаукомы, предшествует изменению полей зрения и появлению клинически значимой экскавации диска зрительного нерва. Выявлена обратная корреляционная связь между стадией развития глаукомного процесса и толщиной слоя нервных волокон сетчатки: с увеличением стадии глаукомного процесса происходит истончение слоя нервных волокон сетчатки. Выявлена прямая зависимость между стадией развития глаукомного процесса и объемом экскавации диска зрительного нерва. На ранних стадиях глаукомы в первую очередь регистрируется отклонение (увеличение) отношения ДД/ЭД по вертикали. Оптическая когерентная томография является одним из приоритетных исследований в ранней диагностике первичной глаукомы.

**Ключевые слова:** глаукома, оптическая когерентная томография сетчатки, слой нервных волокон сетчатки.

## STATUS OF OPTIC NERVE HEAD CONFIGURATION AND MEASUREMENT RETINAL NERVE FIBER LAYER THICKNESS IN PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA

J. I. Rozhko<sup>1</sup>, T. V. Bobr<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Research Center For Radiation Medicine And Human Ecology, Gomel

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

The purpose of study is to evaluate the diagnostic ability of retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness parameters from Stratus optical coherence tomography (OCT) to discriminate between healthy eyes, the eyes with glaucoma and also between

different stages of glaucoma. OCT measurements of RNFL thickness may provide clinically important information in staging the glaucomatous damage. OCT contributes to the identification of local defects in the RNFL of patients.

The clock hour location of localized RNFL defects around optic disc did not affect significantly the sensitivity of Stratus OCT for superotemporal RNFL defects may be due to their smaller angular width compared with that of inferotemporal RNFL defects.

The direct correlation was found between OCT measurements of retinal nerve fiber layer and the stage of glaucoma. These measurements will provide clinically relevant information in monitoring glaucomatous changes during follow-up.

**Key words:** glaucoma, optical coherence tomography, retinal nerve fiber layer.

Понятие «качество жизни» встречается сейчас во всех областях медицины, в том числе в офтальмологии. По данным Всемирной организации здравоохранения под качеством жизни понимают интегральную оценку физического, психического и социального функционирования больного, основанную на его субъективном восприятии. Зрительные расстройства являются одним из основных факторов, снижающих качество жизни, причем их значимость для пациента превосходит влияние симптомов ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе представляющих непосредственную угрозу для жизни [1]. В настоящее время отмечается увеличение числа больных с впервые выявленной глаукомой, развитой и далеко зашедшей стадии. Доказана целесообразность ранней диагностики глаукомы как с медицинских, так и с экономических позиций [2].

Сложность проведения исследований при первичной открытоугольной глаукоме (ПОГ) изначально заключается в том, что, по определению многих, глаукома — это коллекция болезней, и в этой коллекции каждый больной индивидуален, у каждого имеется так называемый клинический профиль заболевания, у каждого суммируется множество факторов, которые вместе влияют на развитие глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Согласно современным представлениям о патогенезе первичной открытоугольной глаукомы, главным симптомом глаукомы считается наличие ГОН, сопровождающейся развитием структурных изменений диска зрительного нерва (ДЗН) и патологическими изменениями поля зрения [3–5].

Стойкое повышение внутриглазного давления (ВГД) приводит к механической деформации решетчатой пластинки склеры. Она неравномерно прогибается кзади, что приводит к деформации ее канальцев, ущемлению пучков нервных волокон и нарушению их проводимости. У многих больных ГОН продолжает прогрессировать даже тогда, когда высокое ВГД снижают до нормального уровня [6]. Это может быть связано с вторичной дегенерацией ганглиозных клеток.

Во многих отношениях обследование диска зрительного нерва (ДЗН) уникально, поскольку оно дает возможность в микроскопических масштабах наблюдать напрямую результаты прогрессирования ГОН [7–10]. Изучение топографической структуры ДЗН явля-

ется приоритетным направлением в современной диагностике и мониторинге у пациентов с ПОГ, в том числе и в связи с доказанным фактом приоритета структурных изменений перед функциональными, что может быть особенно информативным на ранних стадиях болезни. Именно методы визуализации ДЗН и слоя нервных волокон наиболее динамично и эффективно развиваются в последние годы [11–14].

**Целью** исследования явилось изучение изменений топографической структуры диска зрительного нерва и толщины слоя нервных волокон сетчатки у больных с различной стадией ПОГ с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ).

#### **Материалы и методы**

В исследование были включены 223 больных (398 глаз) первичной открытоугольной глаукомой в возрасте от 37 до 81 (средний возраст составил  $55,76 \pm 4,28$  лет). Женщин — 109 человек (48,88%), мужчин — 114 (51,12%). Всем пациентам был проведен комплекс офтальмологических обследований, включающий визометрию, рефрактометрию, тонометрию, статическую и кинетическую периметрию, тонографию, гониоскопию, биомикроскопию, оптическую когерентную томографию. Для разделения глаукомы на стадии мы пользовались критериями изменения полей зрения. Все пациенты с ПОГ находились на оптимальном капельном режиме.

С учетом диагностических критериев было выделено 5 групп исследуемых.

В первую группу вошли пациенты с подозрением на глаукому — 87 глаз (21,86 %). Уровень истинного внутриглазного давления ( $P_0$ ) составлял  $22,12 \pm 1,80$  мм рт.ст.; коэффициент легкости оттока ( $C$ ) —  $0,18 \pm 0,006$  мм<sup>3</sup>/мин/мм рт.ст.; продукция внутриглазной жидкости ( $F$ ) —  $2,12 \pm 0,19$  мм<sup>3</sup>/мин; коэффициент Беккера (КБ) —  $117,21 \pm 4,70$ . Поля зрения соответствовали возрастной норме. Острота зрения — 0,7–1,0. При биомикроскопии с использованием фундуслинзы диск зрительного нерва у всех больных был без видимых изменений.

Вторую группу составили пациенты с I стадией ПОГ — 99 глаз (24,87 %). Топографические данные этой группы:  $P_0$  —  $23,14 \pm 2,08$  мм рт.ст.;  $C$  —  $0,20 \pm 0,01$  мм<sup>3</sup>/мин/мм рт.ст.;  $F$  —  $2,18 \pm 0,29$  мм<sup>3</sup>/мин; КБ —  $107,21 \pm 4,95$ . Острота зрения составляла 0,6–1,0. На 36 глазах (36,36 %)

выявлены парацентральные скотомы в зоне Бьеррума. ДЗН без видимых изменений, отношение вертикального размера экскавации диска зрительного нерва к вертикальному размеру ДЗН (Э/Д) составил 0,3–0,4.

Третья группа — пациенты со II стадией глаукомы — 111 глаз (27,89 %). Топографические данные этой группы:  $P_0$  —  $25,14 \pm 2,01$  мм рт.ст.;  $C$  —  $0,19 \pm 0,01$  мм<sup>3</sup>/мин/мм рт.ст.;  $F$  —  $2,02 \pm 0,31$  мм<sup>3</sup>/мин; КБ —  $122,21 \pm 5,05$ . Острота зрения составляла 0,55–1,0. Границы периферических полей зрения сужены на 20–30 градусов, парацентральные скотомы отмечались на 49 глазах (44,14 %). Э/Д — 0,6–0,8.

Четвертая группа — пациенты с III стадией глаукомного процесса — 101 глаз (25,38 %). Топографические данные этой группы:  $P_0$  —  $25,72 \pm 2,03$  мм рт.ст.;  $C$  —  $0,19 \pm 0,01$  мм<sup>3</sup>/мин/мм рт.ст.;  $F$  —  $2,01 \pm 0,34$  мм<sup>3</sup>/мин; КБ —  $138,11 \pm 6,06$ . Острота зрения составляла 0,15–0,7. Границы периферических полей зрения сужены на 30–40 градусов, парацентральные скотомы отмечались на 73 глазах (72,28 %). Э/Д — 0,8–0,95.

Пятая группа (контрольная) включает 32 человека (64 глаза), с отсутствием офтальмологической патологии, остротой зрения 0,8–1,0, клинической рефракцией не более  $\pm 2,0$  дптр, с нор-

мальными полями зрения, с неотягощенным офтальмологическим и семейным анамнезом, с уровнем внутриглазного давления 17–23 мм рт.ст. Топографические показатели следующие:  $P_0$  —  $16,74 \pm 2,11$  мм рт.ст.;  $C$  —  $0,24 \pm 0,03$  мм<sup>3</sup>/мин/мм рт.ст.;  $F$  —  $1,48 \pm 0,39$  мм<sup>3</sup>/мин; КБ —  $67,55 \pm 3,80$ . Средний возраст контрольной группы составил  $50,08 \pm 3,19$  лет.

Оптическая когерентная томография проводилась на аппарате «Stratus OCT-3000» («Zeiss»). Была проведена сравнительная характеристика объема экскавации диска зрительного нерва и толщины слоя нервных волокон сетчатой оболочки (СНВС).

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета «Statistica» 6.0.

#### Результаты исследования

В процессе исследования у пациентов, страдающих глаукомой, получено статистически значимое отклонение от данных контрольной группы толщины слоя нервных волокон сетчатки во всех квадрантах перипапиллярной зоны (таблица 1). Средняя толщина СНВС у больных с I стадией глаукомы тоньше, чем у здоровых лиц на 19,83% и составила  $93,30 \pm 4,40$  мкм. В группе больных со II стадией ПОГ — на 46,55% ( $62,58 \pm 4,30$ ).

Таблица 1 — Значения толщины слоя нервных волокон сетчатки и объема экскавации ДЗН

Область сканирования	Подозрение на глаукому (n <sup>1</sup> = 87)	I стадия глаукомы (n <sup>2</sup> = 99)	II стадия глаукомы (n <sup>3</sup> = 111)	III стадия глаукомы (n <sup>4</sup> = 101)	Контрольная группа (n <sup>5</sup> = 64)
Средняя толщина СНВС (мкм)	$108,99 \pm 4,92$	$93,30 \pm 4,40^*$	$62,58 \pm 4,30^*$	$42,26 \pm 5,51^*$	$116,26 \pm 3,55$
ДД/ЭД по вертикали	$0,60 \pm 0,11$	$0,66 \pm 0,13^*$	$0,81 \pm 0,11^*$	$0,93 \pm 0,05^*$	$0,32 \pm 0,09$
ДД/ЭД по горизонтали	$0,53 \pm 0,12$	$0,63 \pm 0,17$	$0,76 \pm 0,11^*$	$0,91 \pm 0,06^*$	$0,34 \pm 0,09$
Объем экскавации (мм <sup>3</sup> )	$0,25 \pm 0,16$	$0,30 \pm 0,17$	$0,47 \pm 0,16^*$	$1,10 \pm 0,61^*$	$0,06 \pm 0,05$

\*  $p < 0,01$

Наиболее выраженные изменения зафиксированы у больных с III стадией. В этой группе (рисунок 1) СНВС истончился на 63,79 % ( $42,26 \pm 5,51$ ). Поражение ганглиозных клеток является основной причиной истончения сетчатой оболочки при глаукоме. Слой нервных волокон сетчатки состоит преимущественно из аксонов ганглиозных клеток, нейроглии и астроцитов. Из полученных данных следует, что поражение этого слоя является наиболее ранним признаком глаукомы, предшествует изменению полей зрения и появлению клинически значимой экскавации диска зрительного нерва.

На 46 глазах (52,87 %) у больных с подозрением на глаукому было выявлено статистически значимое снижение средней толщины слоя нервных волокон сетчатки, которое составило  $94,12 \pm 3,81$  мкм ( $p < 0,01$ ). Истончение превалировало в верхнем и нижнем квадрантах.

При исследовании диска зрительного нерва определяются и измеряются все характеристики анатомии головки зрительного нерва (рисунок 2).

Результаты анализа, которые выводятся в едином окне, позволяют выполнять интерактивную оценку и измерение диска зрительного нерва: диаметр диска, диаметр углубления, площадь края ДЗН, ширина нервного пучка.

Для оценки состояния ДЗН использовался протокол Optical Disc: это 4-миллиметровая разновидность схемы радиальных линий. Он состоит из 6 линейных сканов, проходящих через общую центральную ось и равномерно распределенных по кругу. Этот протокол предназначен для исследования диска зрительного нерва на предмет диагностических признаков глаукомы. Сканы ДЗН пациента, не имеющего патологию органа зрения, и пациента, страдающего ПОГ (I стадия), представлены на рисунке 3.

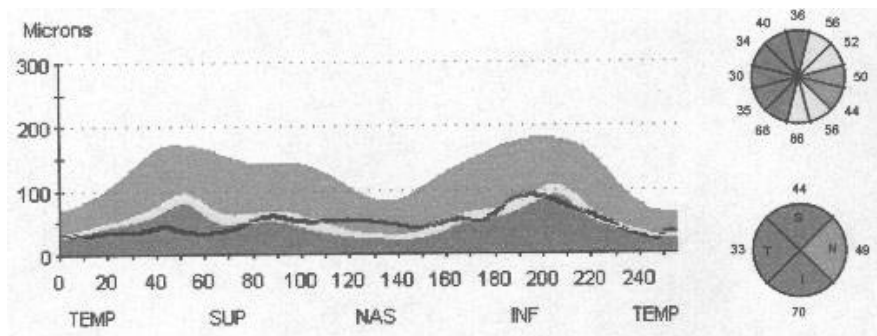


Рисунок 1 — Толщина перипапиллярной зоны по секторам у больного глаукомой

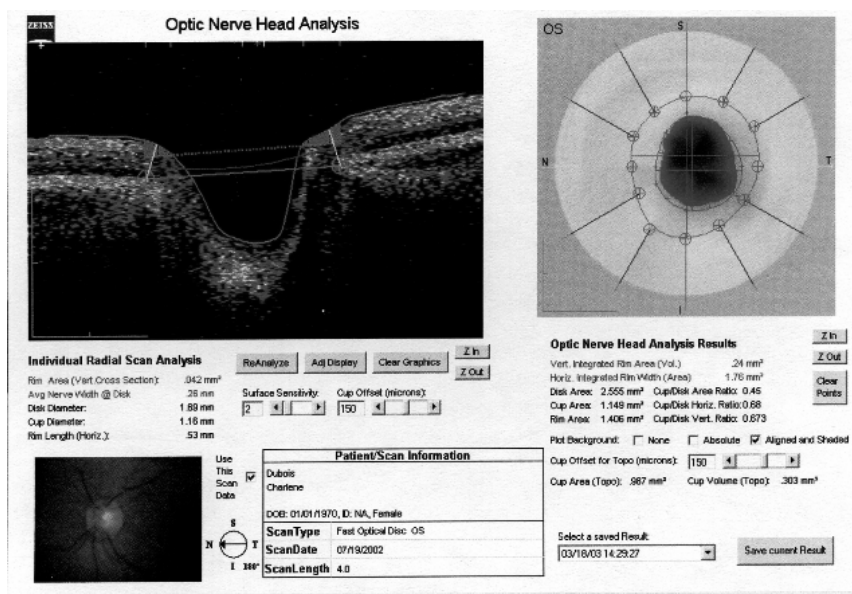


Рисунок 2 — Протокол анализа ДЗН



ДЗН в норме



ДЗН больного с I-й стадией ПОГ

Рисунок 3 — Сканы ДЗН в норме и при глаукоме

Из рисунка 3 видно, что экскавация ДЗН у больного глаукомой значительно шире, чем в норме. Кроме того, в норме экскавация диска зрительного нерва напоминает конус, в то время как у пациента, страдающего глаукомой, экскавация ДЗН напоминает цилиндр. У пациентов с начальной ПОГ получено статистически значимое отклонение отношения ДД/ЭД по вертикали (рисунок 2). У больных с развитой и далекозашедшей глаукомой отмечалось статистически значимое увеличение отношения ДД/ЭД как по вертикали, так и по горизонтали,

а также увеличение объема экскавации зрительного нерва.

Полученные данные подтверждают теорию о предшествовании структурных изменений ДЗН перед функциональными [2, 11].

**Выводы**

1. Выявлена прямая зависимость между стадией развития глаукомного процесса и объемом экскавации диска зрительного нерва. На ранних стадиях глаукомы в первую очередь регистрируется отклонение (увеличение) отношения ДД/ЭД по вертикали.

2. Установлено, что истончение слоя нервных волокон сетчатки является наиболее ранним признаком глаукомы, предшествует изменению полей зрения и появлению клинически значимой экскавации диска зрительного нерва.

3. Выявлена обратная корреляционная связь между стадией развития глаукомного процесса и толщиной слоя нервных волокон сетчатки: с увеличением стадии глаукомного процесса происходит истончение слоя нервных волокон сетчатки.

4. Оптическая когерентная томография является одним из приоритетных методов исследований в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мачехин, В. А. Факсомульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ на единственном видящем глазу у больных глаукомой / В. А. Мачехин, С. И. Николашин // Глаукома. — 2007. — № 3. — С. 37–41.
2. Малишевская, Т. Н. Опыт скрининговых исследований для ранней диагностики глаукомы / Т. Н. Малишевская, И. Г. Долгова // Глаукома. — 2007. — № 3. — С. 3–9.
3. Курьшева, Н. И. Глаукомная оптическая нейропатия / Н. И. Курьшева. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 136 с.
4. Компьютерная ретинотомография в диагностике глаукомы / А. В. Куроедов [и др.] // Окулист. — 2002. — № 9–10. — С. 18–19.
5. Марченко, Л. Н. Нейропротекция при заболеваниях сетчатки и зрительного нерва / Л. Н. Марченко. — Мн.: УП ИВЦ Минфина, 2003. — 363 с.

6. Guthauser, U. Blood flow in glaucoma / U. Guthauser // Curr. Opin. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 16. — P. 79–83.

7. Leske, M. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the Early Manifests Glaucoma Trial / M. Leske, A. Heijli // Arch. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 121. — P. 48–56.

8. Barcsay, G. The diameters of human retinal branch vessels do not change in darkness / G. Barcsay, A. Seres, J. Nemeth // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2003. — Vol. 44, № 7. — P. 3115–3118.

9. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal glaucomatous human eyes / V. Guedes [et al.] // Ophthalmology. — 2003. — Vol. 110. — P. 177–189.

10. Optical slicing of human retinal tissue in vivo with the adaptive optics scanning laser ophthalmoscope / F. Romero-Boria [et al.] // Appl. Opt. — 2005. — Vol. 44, № 19. — P. 4032–4040.

11. Altunsoy, M. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measurement by Stratus OST and OTI SLO / OCT in normal subjects / M. Altunsoy, C. A. Utine, I. Yalvac // 8-th Congress of the European Glaucoma Society, Berlin, June 1–6, 2008 / Berlin, 2008. — P. 113.

12. Yoo, Y. C. The Stratus OCT sensitivity for a localized retinal nerve fiber layer defect according to its clock hour location / Y. C. Yoo, J. Y. Kim, K. N. Park // 8-th Congress of the European Glaucoma Society, Berlin, June 1–6, 2008 / Berlin, 2008. — P. 112.

13. Yalvac, I. Evaluation of the stage of glaucomatous damage measured by visual field and optic coherence tomography / I. Yalvac [et al.] // 8-th Congress of the European Glaucoma Society, Berlin, June 1–6, 2008 / Berlin, 2008. — P. 113.

14. Sanghvi, C. Optical coherence tomography for evaluation of thickness change and cystoids macular oedema post cyclodiode laser treatment / C. Sanghvi [et al.] // 8-th Congress of the European Glaucoma Society, Berlin, June 1–6, 2008 / Berlin, 2008. — P. 111.

Поступила 07.08.2008

УДК 616.3-076-071

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *HELICOBACTER PYLORI* К КЛАРИТРОМИЦИНУ МЕТОДОМ ДНК-МАРКИРОВАНИЯ

А. В. Воропаева

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

Проведено определение резистентности *H. pylori* к кларитромицину методом ПЦР-ПДРФ. Обследовано 125 человек с доказанным инфицированием *H. pylori*. В ходе рестрикционного анализа фрагмента гена 23S rRNA *H. pylori* не было выявлено наличия точечной мутации T2717C, связанной с фенотипом низкого уровня устойчивости к кларитромицину. Генотип высокого уровня устойчивости к кларитромицину выявлен у 5,5 %. С учетом полученных данных о частоте встречаемости аллельных вариантов определяющих устойчивость к антибиотику, сделан вывод о том, что кларитромицин может быть успешно использован как препарат первой линии эрадикационной терапии *H. pylori* в Республике Беларусь.

**Ключевые слова:** *H. pylori*, кларитромицин, ПЦР-ПДРФ, генотип, резистентность.

### DETECTION OF RESISTANCE OF *HELICOBACTER PYLORI* TO CLARITHROMYCIN BY DNA-MARKERS

A. V. Voropaeva

Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The pattern of polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) was used for the detection of resistance to clarithromycin *H. pylori*. During the examination of 125 patients with proved *H. Pylori* contamination the restriction analysis of 23S rRNA gene fragment of *H. Pylori* did not detect T2717C point mutation connected with the phenotype of low level of resistance to clarithromycin. The phenotype of high level of resistance to clarithromycin was detected only in 5,5 % of patients. Taking into account low indicators of phenotypic resistance, the conclusion that clarithromycin can be successfully used as a preparation of the first line of eradication therapy of *H. Pylori* in the Republic of Belarus has been made.

**Key words:** *H. pylori*, clarithromycin, PCR-RFLP, genotype, resistance.

### Введение

В последние несколько лет многочисленными публикациями, начало которым положили данные, полученные в 1979 году австралийским патологом Робинот Уорреном, показано, что связь хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у большей части больных ассоциируется с инфекционным процессом, вызываемым *Helicobacter pylori* [1]. Значение данного факта трудно переоценить. Ранее развитие данной патологии связывали со стрессовыми факторами и характером питания. Первооткрыватели бактерии *Helicobacter pylori* — американский гастроэнтеролог Барри Маршалл и австралийский патолог Робин Уоррен получили в 2005 году Нобелевскую премию по медицине.

В настоящее время диагностика *H. pylori*-инфекции основывается на методах, выявляющих бактерию или продукты ее жизнедеятельности в организме пациента. К методам непосредственно выявляющим *H. pylori* относятся гистологические и цитологические исследования, уреазный тест, бактериологический метод и полимеразная цепная реакция (ПЦР). Используя различные методы ДНК-маркирования, к которым, в частности, относится метод определения полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ампликонов или ПЦР-ПДРФ, возможно проведение изучения значимости различных, в том числе и инфекционных агентов в развитии патологических состояний человека. В основе ПЦР-ПДРФ лежит рестрикция ампликонов специфической эндонуклеазой с электрофоретическим разделением образующихся ее фрагментов и идентификацией фрагментов, содержащих полиморфный сайт рестрикции. Описаны различные группы населения, имеющие разные уровни инфицированности. Так, например, особенно низкий уровень серопозитивности выявляется у австралийских аборигенов [2], в то же время у чернокожих жителей США напротив инфицированность наиболее высока [3]. В Германии *Helicobacter pylori* инфицированы около 40 % населения, Японии — около 60 %, России — 50–80 %, Украине и Эстонии — 70 % [4]. В Республике Беларусь инфицированность *Helicobacter pylori* взрослого населения достигает 70–80% [5]. В настоящее время точный механизм передачи инфекции все еще до конца не ясен, скорее всего, *Helicobacter Pylori* не имеет резервуара в животном мире. Однако другие виды *Helicobacter* определяются у многих представителей фауны [6].

Не каждому пациенту, инфицированному *H. pylori*, требуется назначать лечение. Хотя большая часть популяции инфицируема, только у незначительной части развиваются заболевания. Поэтому Европейская рабочая группа по

изучению *H. pylori* (EHPSG) поставила одной из своих задач выработку и утверждение согласительных рекомендаций, в которых на основании анализа постоянно накапливающихся данных вырабатываются конкретные установки, касающиеся диагностики этой инфекции и лечения больных, у которых она обнаружена.

Благодаря широко распространенному использованию антибиотиков число резистентных к *H. pylori* штаммов отчетливо возрастает в течение последних лет. Препаратом для эрадикации *H. pylori* антибиотиков является кларитромицин — полусинтетический 14-членный антибиотик-макролид, близкий по строению к эритромицину, который подавляет синтез белка в микробной клетке, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей бактерий. В настоящее время известны около 20 генов, кодирующих фермент метилазу. Гены метилирования ассоциированы с транспозонами и локализуются на плазмидах и хромосомах. Резистентность *H. pylori* к макролидам возникает в результате нуклеотидных замен в участках связывания антибиотиков с большой субъединицей бактериальной рибосомы (структурные изменения в 23S рРНК под действием фермента метилазы эритромицинрезистентности в положениях 2142, 2143) [7]. Этот тип резистентности получил название MLS-типа, поскольку он лежит в основе устойчивости микрофлоры не только к макролидам, но и к таким антибиотикам, как линкосамиды и стрептограмин. Резистентность данного типа может быть как природной (конститутивной), так и приобретенной (индуцибельной). Конститутивная резистентность характерна для всех макролидов, линкозамидов и стрептограмина В. Индукторами конститутивной резистентности, усиливающими синтез метилаз, являются 14-членные макролиды, особенно эритромицин и олеандомицин. Она характерна для некоторых штаммов стрептококка группы А, золотистого стафилококка, микоплазм, листерий, кампилобактеров и других микроорганизмов. Согласно некоторым данным, резистентность по MLS-типу не вырабатывается к 16-членным макролидам (спирамицин, джосамицин), поскольку они не являются индукторами метилаз. Применительно к *H. pylori* известен также механизм модификации мишени для макролидов характеризующийся снижением сродства к антибиотикам в результате мутаций T2717C в Y домене 23S рРНК. При таком механизме формируется клинически значимая устойчивость и также наблюдается перекрестная резистентность ко всем макролидам [8].

Кларитромицин является препаратом выбора для лечения хеликобактерной инфекции (гастриты язвенная болезнь), инфекций орга-

нов дыхания, ЛОР-органов (включая коклюш), кожи и мягких тканей, хламидиоза микобактериоза при СПИД. Наличие метоксигруппы в 6 позиции лактонного кольца придает ему повышенную кислотостабильность и улучшенные, по сравнению с эритромицином, антибактериальные и фармакокинетические свойства.

Первичная резистентность к макролидам штаммов *H. pylori* составляет от 0 до 29 % в зависимости от регионального распространения антибиотика [9]. Резистентность к кларитромицину уменьшает шанс на успешную эрадикацию на 50 % [9]. Согласно III-Маастрихтскому соглашению использование кларитромицина в терапии первой линии имеет смысл в случае первичной устойчивости к антибиотикам в регионе менее 15–20 % [10]. В связи с тем, что кларитромицин является широко применяемым препаратом, количество устойчиво резистентных к нему штаммов хеликобактера непрерывно увеличивается.

Для определения резистентности к кларитромицину применяют иммуноферментный анализ, гибридизационный метод и анализ кривых плавления, а также ПДРФ, который использовался в настоящей работе.

#### Материалы и методы

В ходе работы было обследовано 140 пациентов. Возраст пациентов составлял от 18 до 45 лет, а длительность язвенного анамнеза — от 3 до 15 лет. Клиническое обследование показало наличие у больных следующей симптоматики: присутствие тяжелых диспептических симптомов, таких как дискомфорт или боль или оба симптома, концентрируемых в верхнем отделе брюшной полости. Условия отбора пациентов были следующими: отсутствие предварительной эрадикационной терапии, а также приема антибиотиков и (или) висмутсодержащих препаратов в течение последнего месяца и антисекреторных препаратов в течение двух недель до исследования. Для выделения ДНК

брались биопсийные образцы из антрального отдела и тела желудка (три экземпляра). Всем пациентам наличие *H. pylori* подтверждалось быстрым уреазным тестом, выявлением 520 пар нуклеотидов 16S-рибосомального гена *Helicobacter pylori* методом ПЦР, гистологическим, а также иммуногистохимическим и культуральным методом выборочно.

Для дальнейшего исследования было отобрано 125 пациентов с подтвержденной вышеуказанными методами *H. pylori*-инфекцией. Затем было проведено определение первичной резистентности *H. pylori* к кларитромицину у пациентов с хроническими гастритами и язвами желудка и двенадцатиперстной кишки. Последующее выявление точечных мутаций в функциональных доменах 23srRNA, свидетельствующих о резистентности *Helicobacter pylori* к АМП (антимикробные препараты), проводилось с использованием рестрикционного анализа, при помощи эндонуклеазы — *BsaI*, *MboII* и *HhaI* (Fermentas, Литва).

Выделение ДНК проводили с применением SDS-метода, как наиболее удобного при работе с биопсийным материалом [11]. Полученные растворы нуклеиновых кислот использовали в качестве исследуемых образцов ДНК для постановки реакций амплификации. Таким образом проводили два раунда ПЦР. Первая реакция амплификации проводилась с использованием пары праймеров, нуклеотидная последовательность которых была получена из известной последовательности 23 S rRNA гена *H. pylori* [12]:

HP1-F (5'-CCACAGCGATGTGGTCTCAG-3') (1820–1840; инвентарный номер GenBank U27270) и Hp2-R (5'-TGTGTAGTACCCAGCGATGCTC-3') (от 2811 до 2790; инвентарный номер GenBank U27270) в первой реакции. Амплификацию проводили используя амплификатор — Palm Cycler фирмы Corbett Research (Австралия) со следующими этапами ПЦР (таблица 1). Состав ПЦР-смеси приведен в таблице 2.

Таблица 1 — Программа ПЦР для амплификации 23 SrRNA гена *H. pylori*

Температура	Время	Циклы
94 °C	3 минуты	1 цикл
94 °C	20 секунд	—
65 °C	20 секунд	35 циклов
72 °C	30 секунд	—
72 °C	120 секунд	1 цикл

Таблица 2 — Состав компонентов реакционной смеси для проведения полимеразной цепной реакции

Название компонентов смеси	Объем компонентов, мкл
10×ПЦР буфер:	2,5
Вода, ПЦР-реагент	21,3
Смесь 10 мМ нуклеотидтрифосфатов	0,5
10 мМ раствор праймера F1 (прямой)	0,5
10 мМ раствор праймера R1 (обратный)	0,5
Образец ДНК (40 нг/мкл)	0,5
Taq ДНК-полимераза (5 ед./мкл)	0,2



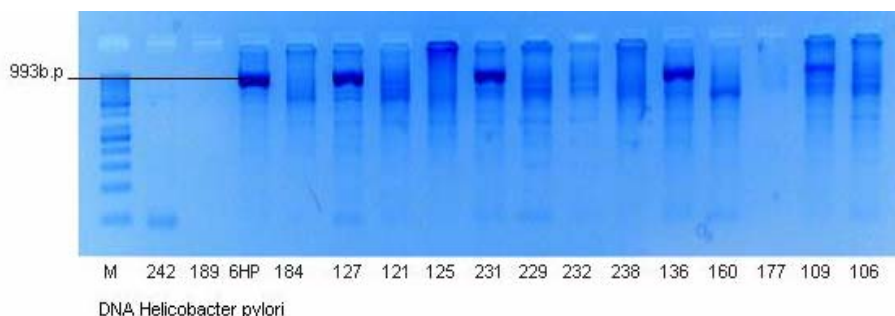
Электрофорез проводили по стандартной схеме, используя электрофоретическую камеру, позволяющую проводить одновременный анализ до 36 образцов. Для визуализации и анализа полученных результатов использовали видеосистему фирмы GelDoc XR с программой Quanti Qne фирмы Bio-Rad. В качестве контроля использовали маркер молекулярного веса (GeneRuler™ 50bp DNA Ladder) производства компании Fermentas, Литва.

В результате выявлялся амплифицированный ПЦР-продукт (ампликон ДНК) размером 993 нуклеотидные пары (рисунок 1).

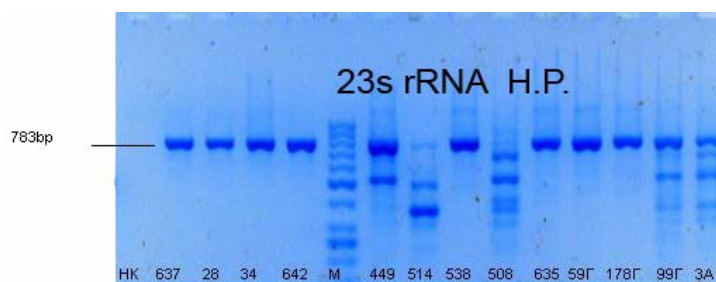
После этого 1 мкл ПЦР продукта, полученного из первой реакции, был добавлен в ре-

акционную смесь второй ПЦР, все компоненты которой имели аналогичный состав, использующей вторую пару паймеров (один из которых представляет внутреннюю последовательность первого ПЦР продукта): Hp2-R (5'-TGTGTAGCTACCCAGCGATGCTC-3') и HP3-F (2028–2048; 5'-GTCGGTTAAATACCGACCTG-3').

Режим амплификации также был аналогичен предыдущему. 10-мкл полученного таким образом ПЦР-продукта были проанализированы электрофорезом в 2 % агарозном геле в Tris-borate-EDTA (ТБЕ) буфере с окраской бромидом этидия. Детектируемая таким образом зона находилась на уровне 783 нуклеотидных пар (рисунок 2).



**Рисунок 1 — Амплификация ПЦР-продукта ДНК *H. pylori* размером 993 нуклеотидные пары после первого этапа ПЦР**



**Рисунок 2 — Амплификация ПЦР-продукта 23 S rRNA гена *H. pylori* размером 783 нуклеотидных пар (второй этап ПЦР).**

Далее каждая из этих проб анализировались на наличие точечных мутаций 23 s rRNA гена *H. pylori* методом ПДРФ-анализа с помощью рестриктаз BsaI, MboII и HhaI (Fermentas, Литва).

Для проведения рестрикции было отобрано по 10 мкл продукта ПЦР для каждой рестриктазы, была проведена инкубация при 37°C в течение 16 часов с 1 единицей HhaI для обнаружения мутации T2717C, 1 единицей MboII для обнаружения мутации A2142C/G и 1 единицей BsaI для обнаружения мутации A2143G.

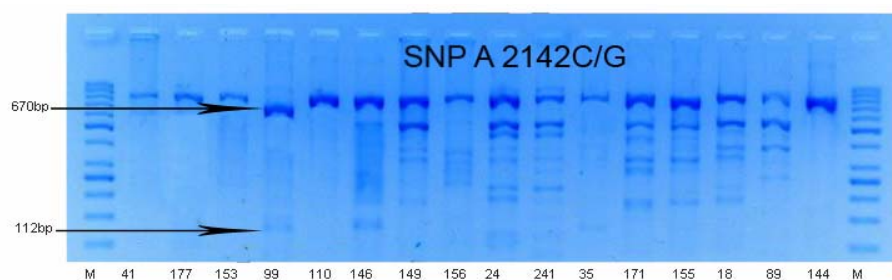
#### **Результаты и их обсуждение**

При использовании молекулярно-генетических методов исходили из того факта, что механизмы кларитромицин устойчивости расшифрованы и состоят из мутации в функциональных доменах 23 srRNA, наиболее часто располагающихся в V домене, так же как и в VI.

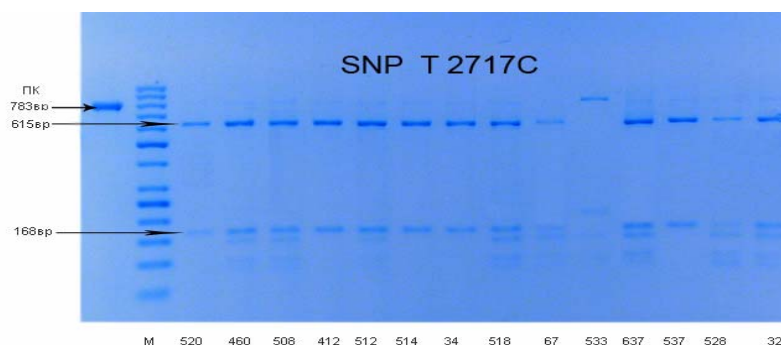
В частности, главные 23 srRNA мутации обусловлены переходом аденина к 2-амино-6-оксипурину в положениях 2142 и 2143, трансверсией аденина к 2-окси-6-аминопиримидину в положении 2142 и переходом тимина к 2-окси-6-аминопиримидину в положении 2717.

Рестрикция эндонуклеазой MboII соответствовала двум фрагментам 670 и 112 нуклеотидных пар в присутствии мутации в положении A2142C/G и единственному фрагменту, соответствующему размеру продукта ПЦР 783 нуклеотидных пар в случае фенотипа дикого типа (рисунок 3).

Рестрикция HhaI соответствовала трем фрагментам 515, 168, и 100 нуклеотидных пар в случае перехода T2717C, связанного с фенотипом низкого уровня устойчивости к кларитромицину, и только два фрагмента 615 и 168 нуклеотидных пар — в отсутствие этой мутации (рисунок 4).



**Рисунок 3 — Детекция SNP A214C/G 23 S rRNA гена *H. pylori* методом ПДРФ с помощью рестриктазы MboII**



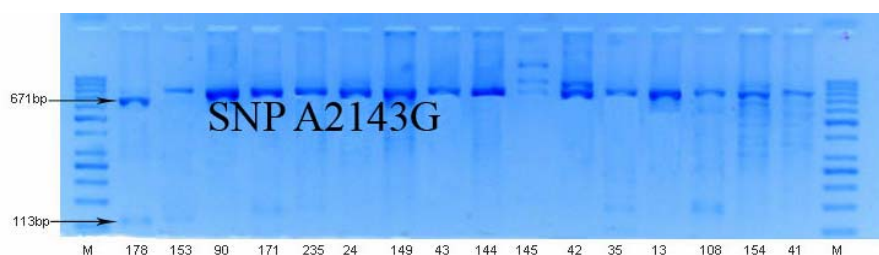
**Рисунок 4 — Детекция SNP T2717C 23 S rRNA гена *H. pylori* методом ПДРФ с помощью рестриктазы HhaI**

Как видно из рисунка 4, мутацию T2717C 23 S rRNA гена *H. pylori* выявить не удалось.

Рестрикция BsaI соответствовала двум фрагментам 671 и 113 нуклеотидных пар при наличии мутации A2143G и единственному фрагменту 783 нуклеотидных пар в отсутствие мутации (рисунок 5).

Как видно из рисунка 5, образец 178 имеет мутацию A2143G 23S rRNA. Наличие мутаций в по-

ложении A2142C/G и A2143G связано с фенотипом высокого уровня устойчивости к кларитромицину. В результате проведенных исследований 125 из 140 пациентов имели подтвержденную выявлением ДНК *H. pylori* на уровне 993 нуклеотидных пар инфекцию. После проведения второго этапа ПЦР с продуктами реакции из первого этапа у 73 из них выявлялась ДНК *H. pylori* на уровне 783 нуклеотидных пар, соответствующая 23S rRNA гену.



**Рисунок 5 — Детекция SNP A2143G 23S rRNA гена *H. pylori* методом ПДРФ с помощью рестриктазы BsaI**

Таким образом, рестрикционный анализ фрагмента гена 23S rRNA *H. pylori* не показал наличия точечной мутации T2717C, связанной с фенотипом низкого уровня устойчивости к кларитромицину. В то же время фенотип высокого уровня устойчивости к кларитромицину выявлен у 4 из 73 пациентов, или 5,5 %, причем точечная мутация A2143G выявлена у 3 пациентов (4,1 %) и A2142C/G у 1 (1,36 %).

#### **Заключение**

С учетом низкой встречаемости аллельных вариантов, определяющих устойчивость к кла-

ритромицину данный антибиотик может быть успешно использован как препарат первой линии эрадикационной терапии *H. pylori* в Республике Беларусь.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Helicobacter pylori — a conundrum of genetic diversity / D. G. Marshall [et al.] // Microbiology. — 1998. — Vol. 144. — P. 2925–2939.
2. Antibody response to Campylobacter pylori in an ethnic group lacking peptic ulceration / B. Dwyer [et al.] // Scand J Infect Dis. — 1988. — Vol. 20. — P. 63–68.
3. Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeco-

nostic status / D. Y. Graham [et al.] // Gastroenterology. — 1991. — Vol. 100. — P. 1495–501.

4. Григорьев, П. Я. Helicobacter pylori: гастрит, дуоденит (гастродуоденит), язвенная болезнь и другие геликобактер-ассоциированные заболевания: матер. 12-го междунар. форума по изучению гастродуоденальной патологии и Helicobacter pylori. 2–4 сент. 1999, Хельсинки / П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко // Рос гастроэнтерол. — 1999. — № 4. — С. 38–42.

5. Распространенность хеликобактерной инфекции у бессимптомных молодых людей и у больных дуоденальными язвами / С. И. Пиманов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2004. — № 5, прил. № 23. — С. 38.

6. Solnick J. V.. Taxonomy of the Helicobacter Genus, p. 39–52. In Mobley HL Mendz GL, Hazell SL (ed.), Helicobacter pylori: Physiology and Genetics.— American Society for Microbiology, Washington D.C., 2001.

7. Захарова, Н. В. Комбинированная схема эрадикации H. pylori / Н. В. Захарова // РЖГТК — 2006. — № 3. — С. 45–51.

8. Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной терапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — Смоленск, 2007. — С. 19–32.

9. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in Helicobacter pylori / Y. Glupczynski [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. — 2001. — Vol. 20. — P. 820–823.

10. Лапина, Т. Л. Макролидный антибиотик кларитромицин в эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori / Т. Л. Лапина // РМЖ. — 2007. — № 39.

11. Падутов, В. Е. Методы молекулярно-генетического анализа / В. Е. Падутов, О. Ю. Баранов, Е. В. Воропаев. — Мн.: Юнипол, 2007. — 176 с.

12. Detection of Clarithromycin-Resistant Helicobacter pylori in Stool Samples / Carla Fontana [et al.] // Journal of clinical microbiology. — 2003. — P. 3636–3640

Поступила 24.08.2008

УДК 616.24-002.5-071:[616.98:578.828]Н1V

## АНАЛИЗ СТАЦИОНАРНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

В. Н. Бондаренко<sup>1</sup>, Е. В. Демидова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет  
<sup>2</sup>Гомельская областная туберкулезная клиническая больница

Проанализированы медико-социальный статус, клиническая структура и определены наиболее значимые факторы риска смертности у 83 больных, умерших от ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Установлено, что это были преимущественно мужчины 30–40 лет с генерализованными остро прогрессирующими формами туберкулеза, приведшими к летальному исходу в течение первых двух лет. Наиболее значимыми предикторами, влияющими на смертность больных, явились стадия ВИЧ-инфекции, наличие ВИЧ-ассоциированной кахексии, форма туберкулеза легких, содержание лейкоцитов и CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, туберкулез, предикторы смертности.

## THE ANALYSIS OF HOSPITAL MORTALITY AMONG PATIENTS WITH HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS

V. N. Bondarenko<sup>1</sup>, E. W. Demidova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University  
<sup>2</sup>Gomel Regional Tubercular Clinical Hospital

The medical and social status, clinical structure are analyzed and the most significant risk factors of mortality among 83 patients who died from HIV-associated tuberculosis are determined. It is found that they are men 30–40 with sharp generalized forms of tuberculosis, resulting in death in the first two years. The most important predictors of mortality of patients stage of HIV-infection, HIV-associated cachexia, a form of pulmonary tuberculosis, the count of leukocytes and CD4 + T-lymphocytes are were.

**Key words:** HIV-infection, HIV-associated tuberculosis, tuberculosis, mortality, predictors of tuberculosis mortality.

### Введение

Для Республики Беларусь проблема туберкулеза (ТБ) у ВИЧ-инфицированных больных является чрезвычайно актуальной. К началу 2008 года на диспансерном учете в Республике Беларусь с активным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом находилось 753 человека. ТБ является одной из ведущих оппортунистических инфекций, приводящих к смерти. По оценкам ВОЗ, в мире 30 % смертей среди ВИЧ-инфицированных лиц обусловлены ТБ [1]. В Беларуси в 2001–2002 гг. от ВИЧ-ассоциро-

ванного ТБ умерло 23,1 % больных, в 2003 г. удельный вес увеличился до 31,3 %, с 2004 г. умирает каждый второй пациент — 50,8 %, в 2005 г. — 57,7 %, в 2006 г. — 47,8%, в 2007 г. — 58,4 % [2]. Аналогичные данные опубликованы НИИ фтизиатрии и пульмонологии МЗ Украины: в среднем через год с момента выявления ТБ умирает 58% больных с двойной инфекцией, при наличии множественной лекарственной устойчивости смертность повышается до 85 %. В России госпитальная смертность достигает 43–89% [3].

Иностранцами авторами выполнен ряд исследований, определяющих факторы риска смерти у больных ВИЧ-ассоциированным ТБ. В работе А. Johannessen показано, что наибольший риск летального исхода в течение 3 месяцев от начала терапии имели пациенты с анемией, тромбоцитопенией и недоеданием [4]. В других исследованиях к значимым факторам риска смерти отнесены женский пол, анергия к туберкулину, кандидоз полости рта [5, 6]. В Республике Беларусь данных исследований не проводилось.

В Гомельской области сосредоточено 63,4 % больных с двойной инфекцией, что требует детального изучения данной патологии в нашем регионе.

**Цель исследования** — анализ медико-социального статуса, клинической структуры и наиболее значимых факторов риска смертности у больных, умерших от ВИЧ-ассоциированного ТБ.

#### **Материалы и методы**

Были проанализированы истории болезни и протоколы патологоанатомического вскрытия 83 больных (группа 1), умерших от ВИЧ/ТБ в Гомельской областной туберкулезной клинической больнице в течение 2005–2007 гг. Мужчин было 59 чел. (71,1%), женщин — 24 чел. (28,9 %), средний возраст пациентов составил  $35,6 \pm 0,79$  лет.

В изучаемой группе III клиническая стадия ВИЧ-инфекции (ВОЗ, 2002) диагностирована у 8 чел. (9,6 %), IV стадия — у 75 чел. (90,4 %). По классификации CDC, 1993 г., ВИЧ-инфекция у больных относилась к категории С: С3 — 73,9 %, С2 — 21,9 %, С1 — 4,2 %.

Контрольную группу (группа 2) составили 52 чел., умершие от ТБ без ВИЧ-инфекции: мужчин — 50 чел. (96,2 %), женщин — 2 чел. (3,8 %), средний возраст больных —  $51,2 \pm 2,2$  года.

Статистическая обработка материала проведена с применением программы «Statistica» 6.0 с использованием методов описательной статистики, корреляционного и логистического регрессионного анализа, моделей выживаемости по Каплану-Мейеру. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

Умершие пациенты с ВИЧ/ТБ оказались преимущественно мужчинами трудоспособного возраста, причем достоверно моложе больных из группы 2 —  $35,6 \pm 0,79$  лет против  $51,2 \pm 2,2$  года ( $p < 0,001$ ). Средняя длительность течения ТБ в группе 1 с момента выявления до

смерти составила  $2,2 \pm 0,25$  года, что также значительно меньше, чем у пациентов с ТБ, где длительность болезни в среднем была  $9,3 \pm 2,25$  лет ( $p < 0,001$ ). Длительность ВИЧ-инфекции составила  $5,6 \pm 0,37$  лет. Тревожен тот факт, что у 51 чел. (61,4 %) ТБ был выявлен впервые, у 16 чел. (19,3 %) ВИЧ-инфекция диагностирована в течение года перед смертью.

Анализ социо-медицинских факторов показал, что пациенты 1 группы в 97,0 % были городскими жителями, в 68,0 % — неработающими. Семейное положение характеризовалось следующими данными: холостые/незамужние — 60,0 %, женатые/замужние — 30,0 %, разведенные — 6,6%, вдовы/вдовцы — 3,4%. Только 26,4% пациентов имели детей, и как правило, дети не жили с этим родителем. Из социальных факторов риска у ВИЧ-инфицированных наиболее значимыми явились внутривенное употребление наркотиков — в анамнезе 73,5 %, на момент смерти действующими наркоманами были 25,3 % больных, алкоголь употребляли 75,2 %, курили — 79,1 %, в ИТУ находилось 43,8 % больных (средний срок заключения  $51 \pm 13,1$  мес). Наиболее частой сопутствующей патологией был хронический вирусный гепатит С — 86,5 %, вирусный гепатит В выявлен в 3,6 %, у 26,8 % наблюдался хронический панкреатит, язвенная болезнь 12-перстной кишки. В 100 % случаев у умерших определялся кандидоз слизистых оболочек, системный кандидоз с поражением пищевода и кишечника — в 93,9 % случаев.

В структуре больных изолированным ТБ преобладали социально незащищенные слои населения (неработающие лица трудоспособного возраста, пенсионеры, инвалиды) — 66,0 %. Лица без определенного места жительства составили 11,5 %. Курили 63,9 % обследованных больных, на учете у нарколога по поводу хронического алкоголизма состояло 73 %, употребление наркотиков в этой группе не отмечено. В исправительных учреждениях в прошлом находились 21,3 % обследованных. Сопутствующие заболевания диагностированы у 81 % больных: ХОБЛ — 30,8 %, ИБС — 11,5 %, сахарный диабет — 7,7 %, алкогольный цирроз печени — 7,7 %, хронические заболевания почек — 23,3 %, хроническое легочное сердце — 61,5 %. Вирусный гепатит С обнаружен у 3,3 % пациентов.

Сравнительная структура форм ТБ у умерших больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Клиническая характеристика форм ТБ умерших больных

Формы ТБ	Группа 1 (n = 83)		Группа 2 (n = 52)	
	всего больных	%	всего больных	%
Диссеминированный	26	31,3	14	26,9
Милиарный	36	43,3***	0	0
Инфильтративный	10	12,1***	0	0
Казеозная пневмония	11	13,3***	22	42,2
Фиброзно-кавернозный	0	0***	16	30,7

\*\*\*  $p < 0,001$

Из таблицы 1 видно, что у больных 1 группы причиной смерти были остро прогрессирующие формы ТБ, из которых гематогенный генерализованный ТБ составил 74,6 %. В этой группе практически отсутствовали хронические формы ТБ, казеозная пневмония как причина смерти диагностирована достоверно ниже: 13,3 % против 42,2 % в группе 2 ( $p < 0,001$ ), хотя в этой группе данная форма ТБ развивалась изначально, а в группе больных изолированным ТБ она явилась исходом прогрессирования других форм (хронического диссеминированного, фиброзно-кавернозного и инфильтративного).

В группе ВИЧ-инфицированных как проявление генерализации у 45,8 % больных развилась туберкулезный менингоэнцефалит, туберкулезный плеврит — у 23 %, ТБ периферических лимфоузлов, печени и селезенки — у 29 %. У 6 чел. (7,2 %) наряду с ТБ диагностирован пневмоцистоз легких; вирусное (цитомегаловирусное и герпетическое) системное поражение и кандидоз легких — по 3 чел. (3,6%) соответственно. У 65,0 % отмечались признаки ВИЧ-кахексии.

Отмечено бактериовыделение у 71% больных группы 1. Лекарственная устойчивость была выявлена у 30,8 % штаммов, из них монорезистентность установлена в 8 %, мультирезистентность — в 22,8 %.

Бактериовыделение в группе 2 наблюдалось у 80,7 % больных. Лекарственноустойчивыми оказались 75 % штаммов микобактерий, из них множественная устойчивость — в 66,7 %, полная резистентность ко всем препаратам

первого ряда — в 25 %. Это достоверно выше ( $p < 0,001$ ) и объясняется более длительной терапией ТБ у этих пациентов.

В иммунограмме у ВИЧ-инфицированных больных отмечено значительное снижение СД4+ — Т-лимфоцитов, среднее содержание которых составило  $145 \pm 22$  клеток в мкл, что достоверно ниже уровня СД4+ у пациентов группы 2, где количество клеток было  $491 \pm 33$ /мкл ( $p < 0,001$ ).

Также отмечены достоверные различия в общем анализе крови ( $p < 0,05$ ): в группе 1 среднее содержание гемоглобина составило  $86,3 \pm 2,7$  г/л, эритроцитов —  $2,7 \pm 0,094 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов —  $3,3 \pm 0,59 \times 10^9$ /л. В группе 2 в общем анализе крови среднее содержание гемоглобина было  $103,4 \pm 5,6$  г/л, эритроцитов —  $3,48 \pm 0,14 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов —  $11,0 \pm 1,09 \times 10^9$ /л.

С помощью регрессионной модели была установлена связь между продолжительностью жизни пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и социо-медицинскими факторами риска (таблица 2).

Наиболее значимыми предикторами, влияющими на смертность больных, оказались стадия ВИЧ-инфекции, наличие ВИЧ-ассоциированной кахексии и содержание СД4- лимфоцитов в периферической крови ( $p < 0,001$ ). В меньшей степени, но достоверно значимыми ( $p < 0,05$ ) факторами явились содержание лейкоцитов в крови и форма туберкулеза легких.

При изучении прогнозируемой выживаемости пациентов были получены следующие графики (рисунок 1).

Таблица 2 — Независимые факторы риска смертности больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом

Фактор риска	Коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ )	Уровень значимости ( $p$ )	Коэффициент регрессии ( $\beta$ )	Уровень значимости ( $p$ )
Стадия ВИЧ-инфекции	-0,79***	0,0000	-1,56	0,005
Клиническая форма ТБ	-0,69**	0,0000	-0,003	0,05
ВИЧ-кахексия	-0,88***	0,0000	-0,68	0,004
Вирусный гепатит	-0,83***	0,0000	-0,26	0,006
Содержание гемоглобина (г/л)	0,55**	0,0000	-0,004	0,02
Количество эритроцитов ( $10^{12}$ /л)	0,59**	0,0000	0,45	0,001
Общее количество лейкоцитов ( $10^9$ /л)	0,30**	0,004	0,023	0,02
Количество лимфоцитов в мкл	0,59**	0,0000	0,0035	0,0018
Кол-во СД4 в мкл.	0,73**	0,0000	0,007	0,009

\*\* умеренная корреляция, \*\*\* сильная корреляция

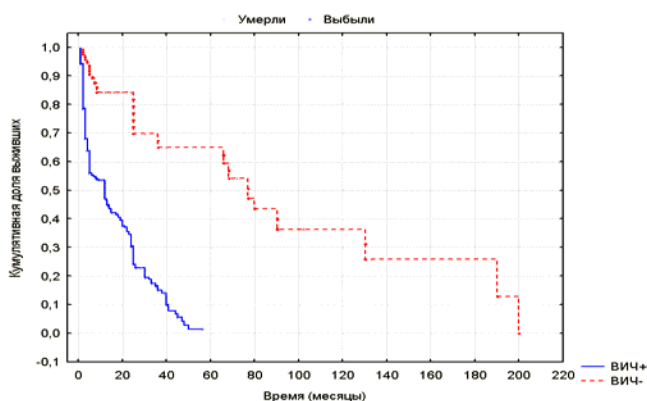


Рисунок 1 — Выживаемость больных (по Каплану-Мейеру)

Из рисунка видно, что продолжительность жизни пациентов с ВИЧ/ТБ значительно короче. Так, в течение первых 12 месяцев с момента возникновения ТБ умирает около 50 % больных, эту группу составляют остро прогрессирующие формы ТБ, а к 50 месяцам смертность достигает 100 %. В группе 2 через 80 месяцев в живых остается 50 % больных.

С помощью модели логистической регрессии с использованием наиболее значимых предикторов была рассчитана вероятность наступления летального исхода у больного. Уравнение модели после логит-преобразования выглядит следующим образом:

$$P = \exp(7,59 - 1,17 \times \text{ст. ВИЧ} - 2,67 \times \text{кахексия} - 2,3 \times \text{вир. гепатит} - 0,8 \times \text{форма ТБ} + 1,19 \times \text{кандидоз слизистых} + 0,51 \times \text{наркомания}) / (1 + \exp(7,59 - 1,17 \times \text{ст. ВИЧ} - 2,67 \times \text{кахексия} - 2,3 \times \text{вир. гепатит} - 0,8 \times \text{форма ТБ} + 1,19 \times \text{кандидоз слизистых} + 0,51 \times \text{наркомания}))$$

*Примечания:*

$P$  — вероятность смерти больного (до 0,5 — вероятность смерти высока, более 0,5 — вероятность смерти незначительна); стадия ВИЧ-инфекции — 2, 3, 4 (классификация ВОЗ, 2002); ВИЧ-ассоциированная кахексия: нет — 0; есть — 1; вирусный гепатит: нет — 0; есть — 1; форма ТБ: очаговый — 1, инфильтративный — 2, диссеминированный — 3, милиарный — 4, кавернозный — 5, фиброзно-кавернозный — 6, туб. плеврит — 7, ТБ внутригрудных лимфатических узлов — 8, туберкулома — 9, казеозная пневмония — 10, внелегочный ТБ — 11; кандидоз слизистых: нет — 0; есть — 1; наркомания в настоящее время: нет — 0; есть — 1.

Процент корректных наблюдений в данной модели равен 90,1 %,  $p = 0,00001$ , что говорит о высоком уровне достоверности результатов.

Для демонстрации схемы расчетов приводим пример:

Случай 1. Больной К., 34-х лет, житель г. Светлогорск, находился на стационарном лечении в УГОТКБ с диагнозом: «Милиарный ТБ легких в фазе инфильтрации, МБТ+». Больной предъявлял жалобы на одышку при любой нагрузке, преимущественно сухой кашель, лихорадку до 39°C, диарею, резкое похудание. ВИЧ-инфекция выявлена в 1996 году, ТБ не болел. Наркотики эпизодически употребляет в течение 12 лет, сидел в тюрьме. Клинически: резко истощен, слизистая оболочка полости рта и зева обложена налетом в виде белых точек.

При расчете вероятности неблагоприятного исхода у больного коэффициент  $P = 0,027$ , т. е. вероятность летального исхода очень высока. Через 7 дней после поступления у больного развился туберкулезный менингит и он умер.

Случай 2. Больная М., 33-х лет, поступила в УГОТКБ после того, как на профилактической флюорографии были обнаружены изменения. При поступлении жалоб не предъявляла, кожа и видимые слизистые чистые. Был выставлен диагноз: «Инфильтративный ТБ S1-2 правого легкого, МБТ-». При исследовании крови пришел положительный результат ИФА ВИЧ. Факт употребления наркотиков больная отрицает, ранее проживала с ВИЧ-инфицированным мужчиной.

При расчете коэффициента логит-регрессии  $P = 0,73$ , т. е. вероятность благоприятного исхода высокая. Больная пролечилась стационарно 2 месяца и с улучшением выписана на амбулаторное лечение.

### **Выводы**

1. Основной контингент умерших от ВИЧ-ассоциированного ТБ составляют мужчины 30–40 лет, преимущественно инъекционные наркоманы, страдающие вирусным гепатитом С, у которых на фоне выраженного иммунодефицита развились генерализованные остро прогрессирующие формы с полиорганным поражением, приведшие к летальному исходу в течение первых двух лет.

2. Наиболее значимыми предикторами, влияющими на смертность больных, являются стадия ВИЧ-инфекции, наличие ВИЧ-ассоциированной кахексии, форма ТБ легких, содержание лейкоцитов и CD4 + Т-лимфоцитов.

3. Разработанная модель прогнозирования выживаемости больных с ВИЧ/ТБ позволяет выявить группы риска по неблагоприятному исходу. Этим больным рекомендуется одновременное назначение двойной терапии ТБ и ВИЧ-инфекции.

### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Lepse, I. Tuberculosis morbidity among employees of medical institutions in Latvia, 1993–1997 / I. Lepse, A. Zvigure // ERS. — 1998. — Vol. 12, № 28. — P. 136.
2. Проблема сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь / А. П. Астровко [и др.] // Проблемы фтизиатрической и пульмонологической служб на современном этапе: матер. VII съезда фтизиатров Республики Беларусь и науч.-практ. конф. «Диагностика и лечение туберкулеза в свете международной стратегии DOTS», Минск, 22–23 мая 2008 г. / ред. кол. Г. Л. Гуревич [и др.]. — Мн., 2008. — С. 90–93.
3. Анализ летальности у больных туберкулезом и ВИЧ / А. М. Пантелеев [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С. 45–48.
4. Predictors of mortality in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in a rural hospital in Tanzania / A. Johannessen [et al.] // BMC Infectious Diseases. — 2008. — № 8. — P. 52.
5. Clinical predictors for death in HIV-positive and HIV-negative tuberculosis patients in Guinea-Bissau / P. Gustafson [et al.] // Infection. — 2007. — № 35 (2). — P. 69–80.
6. Palella, F.J. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection / F. J. Palella, K. M. Delaney, A. C. Moorman // N. Eng. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 853–860.

УДК 616.12-009.72-073.2:616.15-018.5  
ПРИЧИНЫ СТЕНОКАРДИИ У БОЛЬНЫХ С АНГИОГРАФИЧЕСКИ НОРМАЛЬНЫМИ  
ИЛИ МАЛОИЗМЕНЕННЫМИ КОРОНАРНЫМИ АРТЕРИЯМИ.

С. Ю. Гороховский<sup>2</sup>, В. В. Аничкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет  
<sup>2</sup>Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

Более чем у 20 % пациентов с ангинозными болями в области сердца, подвергающихся коронарной ангиографии в связи с положительными результатами неинвазивных тестов, не выявляются гемодинамически значимые сужения сосудистого просвета. В этой статье систематизируются основные кардиальные и некардиальные причины этих состояний, такие как коронарный вазоспазм, синдром X, гастроинтестинальные нарушения и др. Представлен алгоритм для дифференциальной диагностики различных причин болей в области сердца.

Ключевые слова: коронарный вазоспазм, синдром X, коронарная ангиография, боли в области сердца.

CAUSES OF ANGINA WITH NORMAL  
OR NONOBSTRUCTIVE CORONARY ARTERIES

S. Y. Gorokhovsky<sup>2</sup>, V. V. Anichkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University  
<sup>2</sup>Gomel Region Cardiodispensary

Up to 20 percent of patients with anginal chest pain, the coronary angiogram, usually obtained because of «positive» findings on one or more noninvasive tests, does not show clinically significant narrowing of the vessel lumen. The most common causes of these conditions such as variant angina, X-syndrome, gastrointestinal disorders and others are systematizing in this article. The practical algorithm for management of patients with symptoms and non-obstructive coronary artery disease is presented.

Key words: coronary vasospasm, X-syndrome, coronary angiography, chest pain.

**Введение**

«Нормальные» коронарные артерии, определяемые как отсутствие видимых ангиографических признаков атеросклероза, или необструктивные поражения (сужение составляет менее 50 % просвета сосуда при визуальной оценке) при коронарной ангиографии выявляются у 10–25 % женщин и 6–10 % мужчин с острыми коронарными синдромами и инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST. Среди этих пациентов около половины имеют необструктивные поражения коронарных артерий, у второй же половины отсутствуют ангиографические признаки коронарного атеросклероза [13].

Ежегодно во всем мире при коронарной ангиографии, по мере увеличения числа выполняемых диагностических интервенционных процедур, такие находки выявляются у миллионов пациентов, которые представляют собой весьма неоднородную группу с различными заболеваниями, требующими тщательного дифференциального диагноза для определения тактики лечения и прогноза в каждом конкретном случае.

**Цель исследования**

Определение основных причин болей в области сердца у больных с ангиографически нормальными или малоизмененными коронарными артериями, разработка классификации

коронарного ангиоспазма и алгоритма рентгеновского обследования этой категории пациентов с целью определения показаний к специальной фармакологической терапии, корректирующей эндотелиальную вазомоторную функцию коронарных сосудов, и хирургическому лечению.

**Материалы и методы**

В процессе работы использованы результаты коронароангиографии, выполненной у 1550 пациентов Гомельского областного клинического кардиологического диспансера с различными формами заболеваний системы кровообращения в возрасте от 20 до 77 лет, среди которых было 1123 (72,5 %) мужчин и 427 (27,5 %) женщин. При распределении нозологических форм при направлении на коронарографию у 141 пациента (9,1 %) отмечена ИБС, стабильная стенокардия напряжения 2–3 функционального класса без перенесенного инфаркта миокарда, у 372 (24 %) — хроническая ИБС с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе, 536 пациентов (34,6 %) представлены с прогрессирующей стенокардией, 290 (18,7 %) — с острым и подострым периодами инфаркта миокарда, 29 (1,9 %) — с подозрением на вазоспастическую стенокардию, 182 (11,7 %) — с клапанной патологией и предстоящей оперативной клапанной коррекцией.

Коронароангиографию выполняли на цифровом ангиографическом комплексе Innova 4100, производства GE Medical systems, Франция. Методика исследования заключалась в полипроекционном последовательном контрастировании левой и правой коронарных артерий при их селективной катетеризации. Использовали трансфеморальный и трансрадиальный сосудистый доступ. Для катетеризации устья коронарных артерий применяли катетеры различных модификаций: Judkins, Amplatz, Tiger, Brachial, Multipurpose производства Terumo (Япония), St. Jude Medical (США), Medtronic (США), Balton (Польша). В качестве контрастного препарата использован иогексол (омнипак-350, Nycomed, Ирландия), иопромид (ультравист-370, Shering AG, Германия), иоверсол (оптирэй-350, Тусо, Канада). Для уточнения динамического характера коронарных стенозов, функциональной оценки коронарного русла выполняли пробу с последовательным интракоронарным введением в левую и правую коронарные артерии 50–500 мкг водного раствора изосорбида динитрата (изокет, Schwarz-pharma, Германия, изомик, Фармак, Украина) с последующим ангиографическим исследованием в проекциях с аналогичной ангиуляцией.

Определение диаметра артерии, выраженности стеноза производили при визуальной оценке полипроекционных ангиограмм, а также с использованием программных возможностей ангиографического комплекса методом количественной ангиографии («stenosis analysis»)

#### **Результаты и обсуждение**

В результате анализа коронароангиограмм отмечено, что гемодинамически значимые поражения коронарных артерий выявлены у 1235 (79,7 %) пациентов, среди которых у 231 (18,7 %) отмечали стенозирование одной коронарной артерии, у 239 (19,4 %) — двух артерий и у 765 (61,9 %) — многососудистое поражение.

У 315 (20,3 %) пациентов не выявлено признаков стенозирующего коронаросклероза, среди которых 173 (54,9 %) больным выполнялись исследования в связи с предстоящей клапанной коррекцией. В остальных случаях боли в области сердца были обусловлены различными кардиальными и некардиальными факторами. В результате анализа литературных источников [4, 5, 12, 13] и собственных данных нами систематизированы основные причины болей в грудной клетке.

#### **Основные причины болей в грудной клетке**

1. Некардиальные причины болей в грудной клетке:

- 1.1. заболевания желудка и 12-перстной кишки;
- 1.2. торакалгии, связанные с нарушениями костно-мышечной системы, вертеброгенные торакалгии;
- 1.3. вегетативные дисфункции;

1.4. психические нарушения.

2. Причины ишемии миокарда у пациентов с необструктивными коронарными артериями:

2.1. коронарный ангиоспазм;

2.2. диффузный коронарный атеросклероз с ремоделированием сосудистой стенки, но без распространения в просвет артерии;

2.3. синдром X.

Среди некардиальных болей в грудной клетке, связанных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, наиболее частой причиной является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, в более редких случаях — язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, желчно-каменная болезнь.

Причинами болей в грудной клетке могут являться корешковый радикулит, миалгии, невралгии различного происхождения, вегетативные дисфункции. По некоторым данным, второй по распространенности причиной некардиальных болей являются психические нарушения, такие как обсессивно-компульсивные неврозы, панические расстройства, депрессивные эпизоды.

Причинами ишемии миокарда у пациентов с необструктивными коронарными артериями по данным коронарной ангиографии в абсолютном большинстве случаев являются коронарный ангиоспазм [1, 5], диффузный характер атеросклеротического поражения с внепросветным распространением атеросклеротической бляшки, приводящий к ремоделированию, утолщению сосудистой стенки и ишемии миокарда, что в ряде случаев сопровождается ангиографическим феноменом «slow flow» [3, 13], а также, так называемый, синдром X [12, 13]. Как следует из термина, причины этого состояния не являются до конца ясными, однако существуют свидетельства, которые определяют патогенез уменьшения коронарного резерва и ишемии миокарда как неадекватный ответ резистивного коронарного русла на вазоактивные субстанции, способствующие вазодилатации в ответ на увеличение потребности миокарда в кислороде [13].

Коронарная перфузия регулируется рядом эндотелий-зависимых и эндотелий-независимых факторов. Эндотелий-независимые факторы включают давление в аорте, контрактильность миокарда, нейрогуморальные влияния и миокардиальный метаболизм [4]. Эндотелиальная вазомоторная регуляция состоит в высвобождении вазоактивных факторов, среди которых наиболее значимым является оксид азота NO. Оценка резерва коронарного кровотока возможна с использованием проб с дипиридамолом и аденозином, влияющих как на эндотелий-зависимую, так и эндотелий-независимую вазодилатацию, и ацетилхолинового специфического теста на эндотелий-зависимый аспект васкулярной дисфункции [8, 11].



У 2–3 % пациентов, представленных для выполнения коронароангиографии, боли в грудной клетке связаны с коронаростазом. Нозологической формой, определяющей коронаростаз как причину развития ишемии миокарда, является вазоспастическая стенокардия, или стенокардия Принцметала, диагноз которой является очевидным у пациентов с зафиксированными эпизодами элевации сегмента ST во время ангинозного приступа при отсутствии гемодинамически значимых органических коронарных стенозов [6, 7, 8]. Вместе с тем коронарный вазоспазм может обуславливать гораздо более широкий спектр клинико-электрокардиографических изменений, определяющих ряд трудностей в его диагностике [3].

Во-первых, нередко встречаются атипичные варианты ангиоспастической стенокардии. По некоторым наблюдениям, у 25–50 % больных приступы ангиоспастической стенокардии могут провоцироваться физической нагрузкой, в особенности, если она выполняется в ранние утренние часы. Более того, не все приступы ангиоспастической стенокардии сопровождаются преходящим подъемом сегмента ST. Примерно у 20–30% больных как спонтанные, так и индуцированные приступы сопровождаются депрессией сегмента ST или инверсией зубца T. Последнее объясняется тем, что субэпикардальная коронарная артерия не полностью окклюдирована, при ее спазме или же во время спазма открываются коллатеральные сосуды [2]. По данным М. Вогу и соавт. [2, 6], почти в половине случаев ангиоспастической стенокардии вазоспастическая реакция на внутривенное введение эргометрина сопровождается депрессией сегмента ST или инверсией зубца T.

Во-вторых, у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией напряжения III–IV функционального класса и выраженным атеросклерозом коронарных артерий нередко в покое возникают ангинозные приступы, которые сопровождаются подъемом сегмента ST.

Ангиографическое исследование выявляет ряд признаков коронарного вазоспазма, как спонтанного, так и индуцированного провокационными пробами. Вместе с тем в настоящее время отсутствует классификация, отражающая различные клинико-ангиографические проявления коронаростазов.

На основании результатов настоящего исследования и данных литературы, нами разработана классификация коронарного вазоспазма, включающая причины возникновения, характер ангиографических проявлений и атеросклеротических изменений коронарного русла, дистального кровотока и электрокардиографических проявлений.

### Классификация коронарного вазоспазма

1. По причине возникновения:

1.1. спонтанный;

1.2. индуцированный:

1.2.1. провокационными пробами (холодовой тест, тест с гипервентиляцией, внутривенное или интракоронарное введение ацетилхолина или эргометрина);

1.2.2. непосредственно рентгенэндоваскулярными диагностическими либо лечебными манипуляциями (катетеризация, проведение проводника, баллонная ангиопластика, стентирование, интракоронарное введение растворов).

2. По характеру ангиографических проявлений:

2.1. по распространенности:

2.1.1. фокальный:

- в одной коронарной артерии (рисунок 1);

- в двух и более коронарных артериях;

2.1.2. диффузный:

- в одной коронарной артерии (рисунок 2);

- в двух и более коронарных артериях;

2.2. по характеру атеросклеротических изменений коронарного русла:

2.2.1. ангиоспазм в ангиографически неизмененных коронарных артериях;

2.2.2. ангиоспазм в малоизмененных коронарных артериях (стенозирование не превышает 50 %);

2.2.3. ангиоспазм наслаивается на выраженный органический коронарный стеноз;

2.2.4. ангиоспазм в диффузно пораженной артерии без фокальных гемодинамически значимых стенозов;

2.3. по характеру дистального кровотока:

2.3.1. без ангиографических признаков нарушения дистального кровотока (TIMI-3);

2.3.2. дистальный кровоток TIMI-2;

2.3.3. дистальный кровоток TIMI-1;

2.3.4. дистальный кровоток TIMI-0 (рисунок 1);

2.3.5. с проявлением ангиографического феномена «slow flow»;

2.4. по характеру ответа на лечебные воздействия:

2.4.1. восприимчивый к назначению вазодилататоров;

2.4.2. резистентный либо рецидивирующий вазоспазм.

3. По электрокардиографическим проявлениям:

3.1. по характеру изменений сегмента ST:

3.1.1. с элевацией сегмента ST;

3.1.2. с депрессией сегмента ST;

3.1.3. с изменениями зубца T;

3.2. прочие ЭКГ проявления:

3.2.1. нарушения ритма и проводимости;

3.2.2. изменения, связанные с развитием инфаркта миокарда в результате пролонгированного ангиоспазма.

Представленные ниже ангиограммы демонстрируют примеры изменений коронарного русла при различных формах вазоспазма.

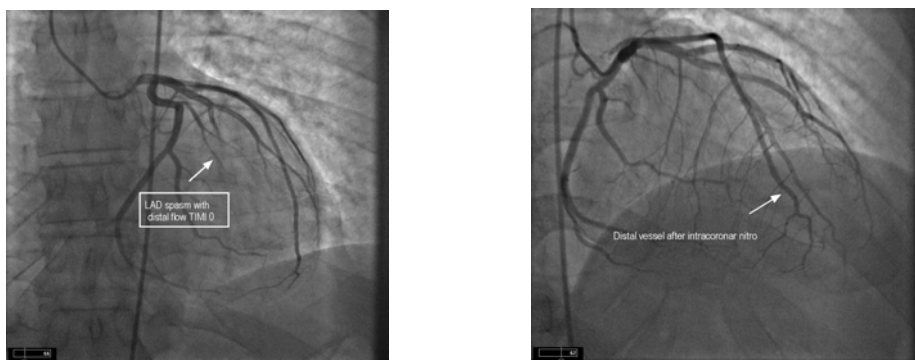


Рисунок 1 — Фокальный ангиоспазм передней межжелудочковой ветви с полным прекращением дистального кровотока (слева), купирован интракоронарным введением нитроглицерина (справа)



Рисунок 2 — Диффузный спазм передней межжелудочковой ветви (слева), после интракоронарного болюса нитроглицерина (справа)

Таким образом, выявление «нормальных» коронарных артерий при коронарной ангиографии должно приводить к дифференциально-диагностическому алгоритму (рисунок 3).

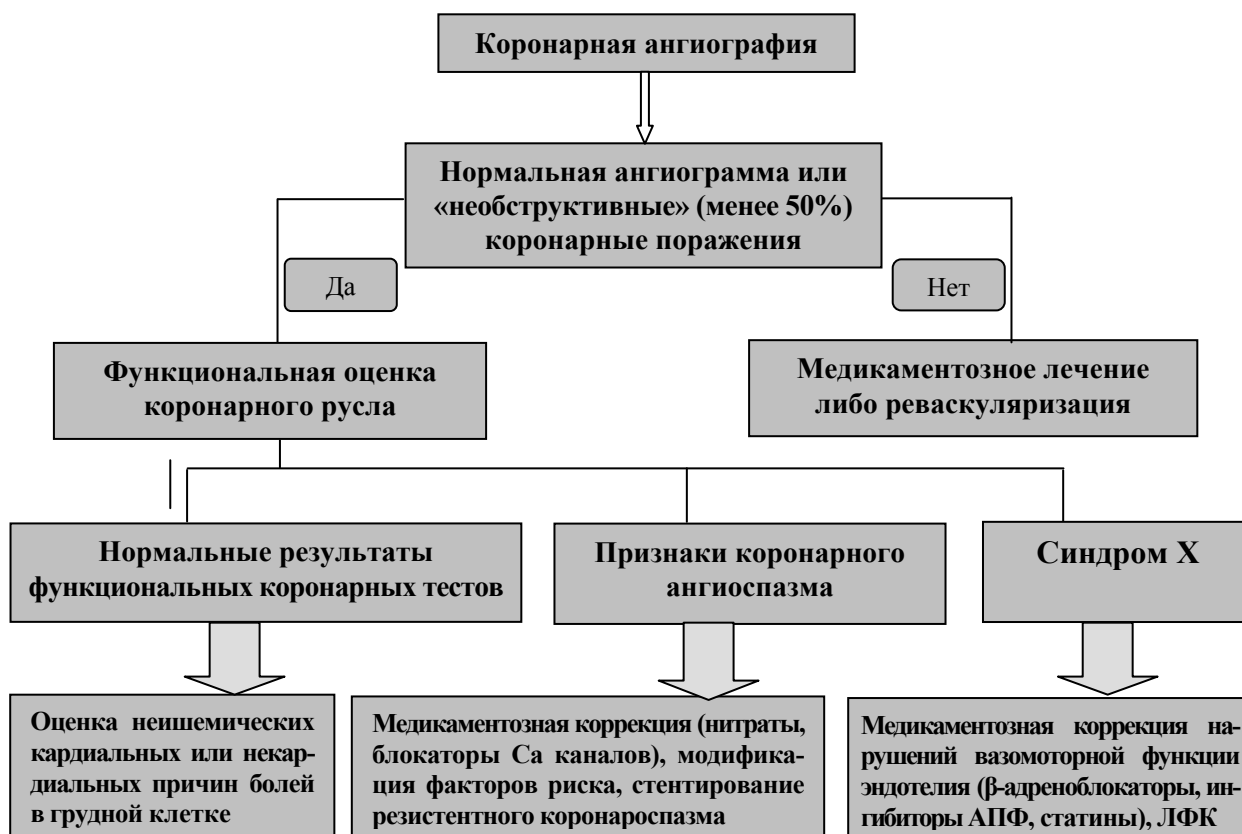


Рисунок 3 — Дифференциально-диагностический алгоритм

Недооценка иных причин нарушения коронарной перфузии у пациентов с нормальной коронарной ангиограммой либо необструктивными поражениями существенно влияет на прогноз в связи с частым отсутствием необходимой терапии. В связи с этим возрастает необходимость функциональной оценки коронарного русла с использованием фармакологических и перфузионных тестов, а также своевременная и адекватная терапия таких состояний, направленная на коррекцию нарушения эндотелиальной функции.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Prinzmetal, M.* Angina pectoris. A variant form of angina pectoris. Preliminary report / M. Prinzmetal, R. Kenamer, R. Merliss // *Am. J. Med.* — 1959. — Vol. 27. — P. 375.
2. *Преображенский, Д. В.* Ангиоспастическая стенокардия: диагностика, течение и медикаментозная терапия / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко // *Русский медицинский журнал.* — 1998. — № 6. — С. 80–86.
3. *Cohen, M.* Variant angina pectoris / M. Cohen // *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease.* — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. — P. 1367–1376.
4. *Okumura, K.* Diffuse disorder of coronary artery vasomotility in patients with coronary spastic angina. Hyperreactivity to the constrictor effects of acetylcholine and the dilator effects of nitroglycerin / K. Okumura, H. Yasue, K. Matsuyama // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1996. — Vol. 27. — P. 45.
5. *Berman, N. D.* Prinzmetal's angina with coronary artery spasm. Angiographic, pharmacologic, metabolic and radionuclide perfusion studies / N. D. Berman, P. R. McLaughlin, V. F. Huckell // *Am. J. Med.* — 1976. — Vol. 60. — P. 727.
6. Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm / K. Nakao [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80. — P. 545–549.
7. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography) / P. J. Scanlon [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 33. — P. 1756.
8. Safety evaluation of routine intracoronary acetylcholine infusion in patients undergoing a first diagnostic coronary angiogram / A. René, [et al.] // *J. Investig. Med.* — 2002. — Vol. 50(2). — P. 133–139.
9. Induction of coronary artery spasm by a direct local action of ergonovine / D. Hackett [et al.] // *Circulation* — 1987. — Vol. 75. — P. 577–582.
10. Organic coronary stenosis in Prinzmetal's variant angina / D. Rovai [et al.] // *J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 30. — P. 299–305.
11. *Shephard, J.* Endothelium derived vasoactive factors, endothelium-dependent relaxation / J. Shephard, Z. Katsie // *Hypertension* — 1991. — Vol. 18 (Suppl III). — P. 76–85.
12. *Cannon, R.* Chest pain in women with normal coronary angiograms / R. Cannon, R. Balaban // *NEJM* — 2000. — Vol. 342. — P. 885–887.
13. *Bugiardini, R.* Angina with normal coronary arteries / R. Bugiardini, C. Merz // *JAMA.* — 2005. — Vol. 293. — P. 477–484.

Поступила 20.10.2008

УДК 612.014.5:616-007

### ЗНАЧИМОСТЬ АНАТОМИЧЕСКОЙ КОНСТИТУЦИИ ЧЕЛОВЕКА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В. И. Сенько, Е. С. Околокулак

Гродненский государственный медицинский университет

В статье представлен литературный обзор данных, подтверждающих, что для прогнозирования различных заболеваний у человека, необходима комплексная оценка его антропометрических показателей как одного из наиболее достоверных методов массового предскрининга.

Ключевые слова: конституция, соматотип.

### IMPORTANCE OF THE HUMAN ANATOMIC CONSTITUTION IN FORECASTING OF DEVELOPMENT OF DISEASES

V. I. Senko, E. S. Okolokulak

Grodno State Medical University

The literary review of the data confirming that for forecasting of various diseases at man, the complex estimation of its anthropometrical parameters is necessary, as one of the most valid methods of mass prescreening is presented in the article.

Key words: constitution, somatotype.

Учение о конституции человека имеет многовековую историю. Еще со времен Гиппократов известны попытки разделить людей на конституциональные группы, которые необходимо учитывать при лечении болезней. Увеличение интереса к проблеме конституции человека в последние годы связано с возросшим по-

ниманием ее прикладной ценности для нужд клинической медицины.

Одним из первых ученых, практически применявших конституциональный подход в своей деятельности в России, был харьковский профессор В. П. Крылов (1841–1906), который выделил пять типов конституции, совпадающих

с типами, позже установленными Э. Кречмером. В последующем, развивая учение В. П. Крылова, А. А. Богомолец (1926) пришел к выводу, что в основе конституциональных типов лежит физиологическая система соединительной ткани [3]. В зависимости от особенностей ее строения, им выделены астенический (с преобладанием нежной соединительной ткани), фиброзный (преобладание волокнистой соединительной ткани), пастозный (с рыхлой соединительной тканью) и липоматозный (с преобладанием жировой ткани) типы.

В 1925 году М. В. Черноруцкий предложил выделять общую конституцию и частную конституцию. Под общей обычно рассматривают сложную систему, в которой все ее части тесно связаны между собой и влияют друг на друга (генотип). В. М. Русалов (1988) считал, что общая конституция — это единственный принцип многообразной деятельности всех входящих в нее систем, характеризующийся функциональным единством всех физических, физиологических, психических свойств личности. Под частной конституцией рассматривается фенотипическое проявление генотипа в пределах организма, темпов онтогенеза, психической сферы человека, скорости обмена веществ, стиля деятельности конкретного организма, сгруппированные по системной принадлежности [7]. Сочетанием частных конституций является локальная конституция, отражающая специфику анатомического строения отдельно взятого органа. Так, соматотип — частная телесная конституция, тип темперамента — частная психодинамическая, групповая принадлежность крови — частная серологическая, пальцевой и ладонный узоры — локальная дерматоглифическая конституция [11].

Теория конституции прежде всего, ориентирована на соматопсихическую целостность индивидуума, на выражение патологического в индивидуальном. Это положение важно для общей и частной медицины с точки зрения оценки родовых и видовых проявлений болезни. В настоящее время медицина стремится максимально приблизиться к наиболее ясным представлениям об индивидуальных свойствах и качествах пациента, оценить особенности реагирования на всевозможные факторы внешней и внутренней среды [1].

Анатомическим проявлением конституции служит соматический тип (соматотип) [21], являющийся внешней, наиболее доступной исследованию, относительно устойчивой и генетически детерминированной подсистемой общей конституции; в целом соматотип отражает основные особенности динамики онтогенеза, метаболизма и общей реактивности организма. Диагностика типа телосложения — важный этап работы при решении задач медицинской

антропологии. Представление о типе телосложения человека как маркере, позволяющем судить об оптимальном для данного человека уровне физической нагрузки в производственной или спортивной деятельности, прогнозировать возможность развития и особенности протекания патологических процессов у конкретного человека, уже сегодня достаточно прочно вошло в практику спортивных и медицинских антропологов [11].

На сегодняшний день в литературе описано более 110 конституциональных и соматотипологических схем, которые базируются на самых разнообразных системах признаков. Разнообразие предложенных подходов к соматотипированию (диагностика соматотипа) включает как классификации с выделением большого числа соматотипов (больше 4) и малым их числом (3–4). Классификации первого рода позволяют выявить фенотипическое разнообразие населения с учетом признаков телосложения [13]. Классификации второго рода позволяют адекватнее описать фенотипическое разнообразие населения с учетом признаков телосложения. Чем больше типов представлено в схеме конституциональной диагностики, тем информативнее характеризуется соматотипическое разнообразие популяции [12, 21].

В настоящее время имеется множество методов диагностики типов телосложения на основе ряда измерительных признаков и индексов. С одной стороны, рекомендуется применение простых индексов, с другой, предлагаются способы, основанные на сложных методах многомерного анализа — факторном, кластерном анализе, использовании дискриминантных функций. Мы не считаем необходимо подробно рассматривать все эти методики и остановимся лишь на тех способах, которые достаточно широко распространены в современной конституциологии и наиболее адекватны в нашем исследовании.

К наиболее известным схемам можно отнести типологии Э. Кречмера, М. В. Черноруцкого, В. Н. Шевкуненко и Д. А. Жданова, К. Конрада, Р. Кнуссмана, W. H. Sheldon и другие [21, 11]. Так, в 1925 г. М. В. Черноруцкий предложил свою классификацию, включающую 3 типа: астенический, нормостенический и гиперстенический. Отнесение к тому или иному типу осуществлялось на основании оценки индекса Пинье:  $L - (P + T)$ , где  $L$  — длина тела (в см),  $P$  — вес тела (в кг),  $T$  — окружность грудной клетки (в см). У астеников этот индекс больше 30, у гиперстеников — меньше 10, у нормостеников колеблется от 10 до 30. Классификацией Черноруцкого до настоящего времени пользуются во многих клиниках [20]. Наряду с внешним описанием конститу-

циональных типов М. В. Черноручким исследовались морфология, показатели вегетативной и сердечно-сосудистой систем, биохимия крови.

Большое признание за рубежом получила схема Шелдона (W. H. Sheldon, 1940), который впервые применил принцип непрерывного распределения основных компонентов [11]. Первый компонент получил название эндоморфного (крайний эндоморф — по сути, чистый пикник), второй — мезоморфного (крайний мезоморф — атлет) и третий — эктоморфного (крайний эктоморф — астеник). В основу автором были положены названия основных зародышевых листков, хотя их употребление не вполне обосновано, особенно применительно к компоненту эндоморфии. Антропоскопическое исследование проводилось по специально изготовленным фотографиям. При оценке каждого признака использовалась семибалльная шкала, затем баллы усреднялись по компонентам и записывались в виде формулы соматотипа: эндоморфия – мезоморфия – эктоморфия (например, 3–5–2). Всего возможно 343 комбинации. Однако большая часть из них практически не встречается. Реально можно говорить о 76 комбинациях (соматотипах), представленных в популяции.

Созданные Б. Хит и Дж. Картер (Heath, Carter, 1967; Хит, 1968) оценочные шкалы дают возможность определить соматотип, не прибегая к фотосъемке и антропоскопии, а используя лишь антропометрические данные [18]. Однако практическое применение указанных схем усложняется громоздкой математической обработкой из-за большого числа комбинаций баллов. Так, если в схеме Шелдона количество выделяемых соматотипов как минимум 76, то в модификации Хит-Картера при открытии шкалы баллов число таких вариантов возрастает до бесконечности.

Конкретные схемы соматотипирования предлагают разные варианты комбинаций признаков для дифференциации континуумов типов телосложения, традиционно это 3–4-членные конституциональные схемы. Наибольшую известность получили следующие типологии: Э. Кречмера (лептосомный – атлетический – пикнический типы); К. Сиго (респираторный – пищеварительный – мускулярный – церебральный типы); М. В. Черноручкого (астеники – нормостеники – гиперстеники); В. Н. Шевкуненко и Д. А. Жданова (долихоморфия – брахиморфия и гипотрофия – гипертрофия); К. Конрада (лептоморфия – пикноморфия и гипоплазия – гиперплазия); Р. Кнуссмана (лептоморфия – пикноморфия и макросомия – микросомия) и другие [21, 11].

В отечественной конституциологии широкое признание получили следующие схемы:

В. В. Бунака (1931) — для мужчин, с выделением трех основных (грудной – мускульный – брюшной) и четырех промежуточных (грудно-мускульный, мускульно-грудной, мускульно-брюшной и брюшно-мускульный) типов [4]; схема И. Б. Галанта (1927) — для женщин, включающая 7 типов, объединенных в три группы на основе преобладающих тенденций линейного или широтного роста или же отсутствия таковых — лептосомные (астенический и стенопластический типы), мезосомные (пикнический и мезопластический) и мегалосомные (атлетический, субатлетический и зурипластический) конституции [5]. Для детей обычно применяется схема клинической диагностики В. Г. Штефко и А. Д. Островского (1929), в которой выделяются шесть основных типов — астеноидный, торакальный, мышечный, пищеварительный, неопределенный и абдоминальный (последний сейчас почти не встречается) [22].

Английскими антропологами широко применяется схема Парнелла (Parnell, 1958), основанная на использовании таблицы, приведенной в работе Б. Хит (1968) [18]. При этом учитываются три совокупности измерительных признаков для представителей разных возрастных групп: костные диаметры (характеризуют развитие скелета) и охватные размеры (развитие и тонус мускулатуры), а также кожно-жировые складки (отражают выраженность жирового компонента).

Классификация В. П. Чтецова (1978) как соматотипологический метод, в отличие от схемы Хит-Картер, не предусматривает описательных (балловых) признаков и исключает использование каких-либо индексов; набор показателей для выделения соматотипа не превышает 20–26 измерений и адаптирован для конституциональной диагностики мужчин в возрасте от 17 до 55 лет и женщин от 16 до 50 лет [21]. Автор выделяет у мужчин 6 соматотипов (астенический, грудной, мускульный, брюшной, зурисомный и неопределенный), у женщин — 7 типов телосложения (астенический, стенопластический, пикнический, мезопластический, зурипластический, субатлетический и атлетический).

Методику определения типов телосложения девочек-подростков и девушек предложила Н. А. Усоева (1993) [16]. Для выделения крайних соматотипов (астеноидного и гиперстеноидного) использовался усредненный поперечно-продольный показатель строения костного скелета, который с возрастом практически не изменяется, в отличие от жирового и мышечного компонентов соматотипа. Помимо этого выделялись два переходных соматотипа: переходный к гиперстеникам и переходный к астеникам. Важным преимуществом этого метода является небольшое количество признаков, а

также возможность использования для различных популяций и возрастных групп независимо от пола и возраста.

Такое множество существующих методов соматотипирования вызывает определенные сложности по созданию универсальной методики, которая подходила бы всем исследователям. Поэтому важным моментом является правильный выбор способа определения соматотипа, который бы наилучшим образом подходил для выполнения поставленной цели исследования.

В настоящее время накоплен значительный объем сведений о сопряженности антропометрических показателей с самыми разными характеристиками органов и систем организма. Клиницистами описан целый ряд заболеваний с характерными антропометрическими характеристиками. Так, для мужчин, больных бронхиальной астмой, характерны меньший рост и большая выраженность централизации жирового отложения, а у женщин — избыточная масса тела [19]. У детей предрасположенность к острым респираторным заболеваниям также связана с показателями размеров тела [6].

Одним из основных методов антропологии является антропометрия. Данный метод позволяет с помощью специальных инструментов и шкал определить количественные и качественные особенности морфофенотипа, его этнотерриториальную, возрастную, половую, а также патологическую изменчивость во взаимосвязи с клиническими проявлениями болезни [8].

На сегодняшний день, используя методы антропометрии, можно дополнить признаки, характеризующие заболевание морфологическими показателями и, тем самым, уточнить диагноз [26], спрогнозировать течение болезни. Определенные антропометрические особенности имеет конституция лиц с генетическими дефектами [11], заболеваниями внутренних органов [28], опорно-двигательной системы [14], психическими болезнями [29]. Так, при явлениях поясничного остеохондроза двигательная активность напрямую зависит от длины тела, относительной длины туловища, относительного содержания мышечного и костного компонентов состава тела. Ряд соматометрических показателей отклоняется от нормы у лиц с нарушениями полового поведения [23]. Известно применение методов антропометрии в акушерстве в целях прогнозирования течения беременности, родов [9], веса плода [17].

Особое внимание уделяется изучению роли жировой ткани как фактора нормы на разных этапах онтогенеза, так и при патологии (предрасположенность, фактор риска, предболезнь, болезнь). Характер распределения жира на теле достоверно связан с личностными характеристиками и особенностями поведения [27].

Отмечено, что у мужчин 30–35 лет такой компонент состава тела, как жировой коррелируется с частотой сердечных сокращений, артериальным давлением и физической работоспособностью. Центральный тип жирового отложения у женщин является фактором риска в отношении желчнокаменной болезни и сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Развитие подкожного жира в различных участках тела у детей связано с уровнем систолического артериального давления [24]. При снижении толерантности к глюкозе у женщин отмечается увеличение массы тела, содержание жира, нарушается пропорциональность охватываемых размеров туловища и конечностей [28].

Весьма значимые корреляционные связи между количественными признаками дерматоглифики, соматотипом и психологическими характеристиками получил в 2007 г. Л. Н. Тарарыв [15]. Изучая русско-казахское население, он показал достоверную связь между 14 (из 16) психическими характеристиками личностного опросника Cattell et al. (1970) и 13 (из 19) расовыми антропометрическими признаками [2].

Кроме наследственной предрасположенности, в формировании телосложения человека велика роль факторов внешней среды и социально-экономических условий. Рядом исследований установлено, что, в соответствии с общеэкологическими правилами Бергмана-Аллена, длина тела человека изменяется в зависимости от удаленности места проживания от экватора [11]. Используя многомерный анализ морфологических признаков, A. Froment (1999) показал, что климат является важным фактором морфологической дифференциации [25]. При этом соматометрические параметры по-разному реагируют на меняющиеся условия окружающей среды. Так, K. Sharma (1997) выявлено, что наиболее устойчивы к воздействию внешних факторов размеры головы и лица, наименее устойчивы — жировые складки [30].

#### **Заключение**

Таким образом, проведенный литературный обзор отечественных и иностранных источников позволяет констатировать, что антропометрические отличия при различных заболеваниях указывают на наследственные механизмы предрасположенности к ним и могут быть использованы в качестве генетических маркеров для формирования групп риска. Поэтому представляется интересным продолжение исследования особенностей соматотипической конституции, а также установление корреляционных связей последней с дерматоглифическими и психотипологическими проявлениями человека при различных патологиях, что сделает профилактику заболеваний более эффективной.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеева, Т. И. Антропология в медицине / Т. И. Алексеева. — М.: МГУ, 1989. — 246 с.
2. Антропометрические корреляты психометрических характеристик, измеряемых посредством опросника 16PF / Е. А. Барг [и др.] // Соврем. пробл. мед. антропол.: матер. конф. и науч. шк. мол. ученых-медиков и спец. практ. здравоохран. Тюмень, 4-8 июня, 1999. — Тюмень, 1999. — С. 64–65.
3. Богомолец, А. А. Введение в учение о конституциях и диатезах / А. А. Богомолец. — М.: Изд-во М. и С. Сабашниковых, 1926. — 171 с.
4. Бунак, В. В. Методика антропометрических исследований / В. В. Бунак. — М.-Л., 1931. — 222 с.
5. Галант, И. Б. Новая схема конституциональных типов женщин / И. Б. Галант // Казанский мед. журнал. — 1927. — № 5. — С. 547–557.
6. Дуброва, Е. Ю. Неспецифические наследственные факторы риска острых респираторных заболеваний у детей, проживающих на западном участке Байкало-Амурской магистрали / Е. Ю. Дуброва, В. А. Шенин, К. Р. Седов // Генетика. — 1989. — Т. 26, № 10. — С. 1884–1891.
7. Козлов, А. И. Общая конституция организма как система ассоциации частных конституциональных типов / А. И. Козлов // Актуальные вопросы медицинской и клинической антропологии. — 1991. — С. 35–41.
8. Корнетов, Н. А. Клиническая антропология: теоретический подход и основные принципы / Н. А. Корнетов // Актуал. вопр. мед. и клин. антропологии. — 1991. — С. 41–47.
9. Лабунский, Л. М. Антропогенетические особенности беременных с поздним токсикозом / Л. М. Лабунский // Генетические маркеры в антропогенетике и медицине: тез. докл. IV Всесоюзного симпозиума. — Хмельницкий, 1988. — С. 242–243.
10. Липовецкий, Б. М. Инфаркт, инсульт, внезапная смерть. Факторы риска, предвестники, профилактика / Б. М. Липовецкий. — СПб.: Спец. лит., 1997. — 191 с.
11. Никитюк, Б. А. Конституция человека. Итоги науки и техники. Серия антропология / Б. А. Никитюк // ВИНТИ. — М., 1991. — № 4. — С. 3–149.
12. Ростовцев, В. Н. Методы анализа конституций человека / В. Н. Ростовцев, В. М. Ростовцева // Здравоохранение. — 1997. — № 1. — С. 43–47.
13. Применение соматологической схемы Хит-Картера в северных территориях / Д. Г. Сосин [и др.] // Научный вестник Тюменского университета. Сер. «Биология». — Тюмень, 1999. — № 4. — С. 57–63.
14. Сравнительное антропоморфоскопическое, антропометрическое и рентгенологическое исследование спортсменов и больных поясничным остеохондрозом / Н. Н. Сак [и др.] // Вопросы антропологии. — 1985. — С. 161–162.
15. Тарарыв, Л. Н. К проблеме изучения статистических связей между количественными показателями дерматоглифики и соматопсихическими признаками / Л. Н. Тарарыв // Экологическая антропология. — 2007. — С. 442–444.
16. Усоева, Н. А. Гармоничность и темпы физического и полового развития девочек-подростков и девушек разных соматотипов: автореф. дис. ... д-ра мед наук: 14.00.09, 14.00.01 / Н. А. Усоева. — СПб., 1993. — 34 с.
17. Хинг, Э. К. Использование антропологических методов в акушерстве // Вопросы физической антропологии: тез. докл. науч. конф. / Э. К. Хинг. — Тарту, 1982. — С. 63–64.
18. Хит, Б. Х. Современные методы соматотипологии. Ч2. Модифицированный метод определения соматотипов / Б. Х. Хит, Дж. Е. Л. Картер // Вопросы антропологии. — 1969. — Вып. 33 — С. 60–79.
19. Царев, В. П. Конституционально-клиническая характеристика иммунного гомеостаза и экстракорпоральная иммуннокоррекция у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. д-ра мед наук: 14.00.05 / В. П. Царев. — Мн., 2003. — 41 с.
20. Чернолучский, М. В. Учение о конституциях в клинике внутренних болезней / М. В. Чернолучский // Тр. 7-го съезда Российских терапевтов. — Л., 1925. — С. 304–312.
21. Чтецов, В. П. Состав тела и конституция человека / В. П. Чтецов // Морфология человека: сб. тр. — М., 1983. — С. 15–18.
22. Штефко, В. Г. Схема клинической диагностики конституциональных типов / В. Г. Штефко, А. Д. Островский. — М.-Л.: Госмедиздат, 1929. — 29 с.
23. An anthropometric study of pedophiles and rapists / D. Taylor [et al.] // J. Forensic Sci. — 1993. — Vol. 38, № 4. — P. 765–768.
24. Familial and environmental influences on body composition and body fat distribution in childhood in southern Italy / Del Puente A. Esposito [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1994. — Vol. 18, № 9. — P. 596–601.
25. Froment, A. Body morphology and the savanne-forest transition: a West African example / A. Froment // Int. J. Anthropol. — 1999. — Vol. 4, № 1–2. — P. 61–74.
26. Hummond W. H. The status of physical types // Hum. Biol. - N-Y., 1957. — Vol. 29, № 3. — P. 72–98.
27. Piasecki, E. Ciezar ciała noworodkow polskich / E. Piasecki // Mater. i pz. antropol. zakl. antropol. PAN. — 2003. — № 104. — P. 139–186.
28. Pobisova, A. Vybrane antropometricke nalezky u zen s porusenou glukozovou tolerancia s gipertenzi / A. Pobisova, U. Zamrazil, P. Blaha // Lek. — 1990. — Т. 36, № 6. — P. 521–525.
29. Psychosocial correlates of body fat distribution in black and white young adults / S. A. Kaye [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1993. — Vol. 17, № 5. — P. 251–277.
30. Sharma, K. Familial resemblance for anthropometric traits in dizygotic twins and siblings / K. Sharma // Int. J. Anthropol. — 1997. — Vol. 2, № 4. — P. 341–345.

Поступила 01.10.2008

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

УДК 614.876.06:621.039.58

## СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СУММАРНОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ ЖИТЕЛЕЙ НАСЕЛЕННЫХ ПУНКТОВ ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЙ

Н. Г. Власова, А. В. Рожко, Э. А. Надыров

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

Статистическая оценка дозы как минимум сводится к определению среднего значения и ее ошибки. Если среднее значение суммарной дозы в общем случае может быть определено простым сложением средних значений ее внешнего и внутреннего компонентов, то оценка ошибки может быть получена только из ее распределения. При этом, учитывая, что оба компонента дозы взаимозависимы, складывать их распределения, как суперпозицию случайных независимых величин, некорректно. Из этого следует, что оценка пара-

метров распределения суммарной дозы в общем случае не может быть получена эмпирически. Исключение может составить редко встречающаяся на практике ситуация, когда одновременно у одних и тех же лиц были выполнены парные измерения (СИЧ и ТЛД). Значения стандартного геометрического отклонения распределений суммарной дозы и дозы внешнего облучения совпадают, т. е. полностью определяются последней. Это — следствие того, что вклад дозы внешнего облучения доминирующий (65–85 %). И ошибка суммарной дозы также определяется ошибкой дозы внешнего облучения. Для этих условий она находится в пределах 50 %.

**Ключевые слова:** доза внешнего облучения, доза внутреннего облучения, суммарная доза, ошибка среднего, распределение дозы.

## STATISTICAL ASSESSMENT OF THE TOTAL DOSE IN RURAL POPULATION

N. G. Vlasova, A. V. Rozhko, E. A. Nadyrov

Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Statistical evaluation of dose is the determination of an average value and its error. If an average value of a total dose in general can be determined by simple summarizing of the averages of its external and internal components, the evaluation of an error can be received only from its distribution. Herewith, considering that both components of the dose are interdependent to summarize their distributions, as a last ones of a random independent variables, is incorrect. It follows that an evaluation of the parameters of the total dose distribution cannot be received empirically. As an exception we may have a situation, which can be rarely met in practice, however, when both WBC- and TLD-measurements were taken simultaneously from the same persons.

Standard geometric deviation of the total dose distribution and of the external dose distribution coincide, i.e. variance of the total dose is completely defined by such one of the external dose. This is a consequence of a dominant contribution of the external dose (65–85 %) in the total one. An error of the total dose is also defined by the error of the external dose. It is within 50 % for these conditions.

**Key words:** external and internal dose, total dose, dose distribution, error.

### **Введение**

В условиях крупной радиационной аварии одной из важных проблем, определяющей адекватность решений по обеспечению радиационной безопасности человека, является корректная оценка доз облучения для населения, проживающего на загрязненных территориях. Это имеет значение и при обосновании оптимальных решений применения защитных мероприятий.

Для оценки любой случайной величины, какой является доза, необходимо определить как минимум среднее ее значение и обязательно дать ошибку оценки этого среднего [1, 2]. Последняя, как правило, почти никогда не оценивается.

Дело в том, что индивидуальные данные по суммарной дозе нельзя получить непосредственно эмпирически, как данные по дозе внешнего или внутреннего облучения. Для оценки суммарной дозы обычно используют два различных подхода. Первый — основан на использовании данных прямых измерений: индивидуального дозиметрического контроля (ИДК) и спектрометрии излучения человека (СИЧ). В этом случае оценка доз как внешнего, так и внутреннего облучения производится по среднему значению, а суммарная доза — путем сложения значений средних доз. Причем, что касается оценки среднего арифметического значения суммарной дозы, то, действительно, достаточно иметь средние значения доз внешнего и внутреннего облучения даже для со-

вершенно разных выборок жителей [1, 2]. Но это не позволяет построить распределение суммарной дозы и оценить его параметры. Хотя при достаточном объеме данных может быть получена и статистическая оценка распределения индивидуальных значений доз, но на практике, как правило, такой информации недостаточно. Другой метод — это оценка доз по специальным моделям. Все модели оценивают дозы внешнего и внутреннего облучения раздельно (как независимые величины), а суммарную — получают простым сложением. Но и это не позволяет построить и оценить распределение суммарной дозы, а значит, и ошибку ее среднего значения. Поэтому эти подходы в плане оценки распределения суммарной дозы и его параметров и, соответственно, ошибки оценки среднего не корректны.

В основу предлагаемого методического подхода взята посылка о том, что дозы внешнего и внутреннего облучения у людей взаимосвязаны [3–6].

Для того, чтобы получить распределение суммарной дозы, надо иметь распределения доз внешнего и внутреннего облучения. Но поскольку, как мы полагаем, дозы внешнего и внутреннего облучения взаимозависимы, то складывать их распределения как таковые независимых случайных величин, т. е. как суперпозицию распределений, не корректно. Получить распределение суммарной дозы можно только складывая индивидуальные дозы внешнего и



внутреннего облучения у каждого конкретного человека, т. е. естественным образом. По сути — надо иметь данные по дозам внешнего и внутреннего облучения у индивидов всей выборки.

#### Материал и метод

Были выбраны 18 населенных пунктов (включая 3 райцентра), расположенных на территориях как с низкими, так и с высокими плотностями загрязнения, для которых имелись индивидуальные дозы внешнего (данные ТЛД-измерений, полученные Государственным научным центром РФ — ИБФ) и внутреннего облучения (данные СИЧ-измерений, выполненные сотрудниками Гомельского филиала НИКИ радиационной медицины и эндокринологии, а также ТМО Гомельской области) за период 1989–1999 гг.

Для исследования в каждом из выбранных 18 населенных пунктов были сформированы следующие выборки. Лица, у которых имелись только ИДК-измерения, — выборка 1. Выборка 2 — лица, у которых имелись только СИЧ-измерения. Из этих двух выборок была сформирована выборка «двойных измерений» — выборка 3. В части населенных пунктов парные измерения (ИДК и СИЧ) у одних и тех же лиц проводились одномоментно. Для них выборки 1, 2, 3 совпадают.

#### Результаты и обсуждение

Для сформированных выборок были построены распределения доз внешнего и внутреннего облучения; оценены их статистические параметры: медиана и стандартное геометрическое отклонение (СГО), как наиболее устойчивые характеристики центра и разброса

распределения [1, 2]. Эти характеристики представлены в таблице 1. Как уже было сказано выше, необходимо было получить основные статистические параметры распределения суммарной дозы облучения, но построить его корректно можно только по выборке «двойных измерений» посредством сложения индивидуальных доз внешнего и внутреннего облучения у каждого индивида, вошедшего в эту выборку.

Выборка «двойных измерений» должна быть представительной как относительно выборки измеренных на ИДК (выборка 1), так и относительно выборки измеренных на СИЧ (выборка 2). Выборки 1 и 2 были заранее спланированы как представительные с учетом социально-демографической структуры населенного пункта в целом.

Критерий представительности выборки «двойных измерений» — совпадение статистических параметров распределений выборок 1 и 2 с таковыми выборки «двойных измерений», а именно, медианы и СГО распределения. Из анализа данных таблицы 1 следует, что медианы распределений доз внешнего и внутреннего облучения жителей в исходных выборках (выборка 1 и выборка 2) и «двойных измерениях» (выборка 3) совпадают с точностью не хуже 20 %. То же можно сказать и о значениях СГО распределений доз внешнего и внутреннего облучения: для трех типов изучаемых выборок они совпадают, соответственно: для выборок 1 и 3, для выборок 2 и 3, с точностью 20 %. Это очевидно и на рисунках 1 и 2.

Таблица 1 — Параметры распределений доз внешнего, внутреннего и суммарного облучения жителей сельских населенных пунктов, имеющих индивидуальные дозы как внешнего, так и внутреннего облучения: данные СИЧ- и ИДК-измерений

Населенный пункт	Численность			СГО распределения дозы облучения					Медиана дозы облучения, мЗв/год								
	жителей	выборки			внешнего		внутрен.			сумм.			внешнего		внутрен.		сумм.
		1	2	3	1	3	2	3	3	1	3	2	3	3			
Киров	537	152	227	48	1,41	1,39	2,82	3,01	1,77	1,58	1,87	1,23	1,05	3,00			
Новосёл. В.	603	100	199	32	1,75	1,71	3,00	2,55	1,54	0,91	0,91	0,10	0,10	1,26			
Хальч	1595	45	309	32	1,46	1,36	2,34	2,30	1,17	0,86	0,88	0,07	0,10	1,03			
Светилович.	1229	68	715	36	1,43	1,43	2,36	2,34	1,40	1,43	1,40	0,25	0,18	2,03			
Стреличево	745	38	155	30	1,20	1,24	1,83	1,98	1,25	1,21	1,16	0,13	0,13	1,34			
Заболотье	333	45	331	22	1,28	1,41	1,68	1,42	1,36	1,01	1,03	0,11	0,12	1,15			
Хорошевка	232	37	113	25	1,36	1,32	1,66	1,58	1,19	1,34	1,17	0,13	0,15	1,44			
Ровковичи	330	87	186	31	1,84	1,83	1,86	1,50	1,92	1,17	1,17	0,08	0,09	1,22			
Борисовщ.	413	54*			1,36*		2,11*		1,48*	0,98*		0,14*		1,18*			
Кузмичи	86	81			1,47		2,15		1,41	1,78		0,30		2,17			
Словечно	135	89			1,88		2,50		1,84	1,27		0,18		1,51			
Новосёл. Х.	211	51			1,26		2,80		1,53	1,73		0,09		1,84			
Гибки	16	13			1,19		1,75		1,19	3,00		0,60		3,59			
Столбун	1546	52			1,74		2,70		2,08	0,74		0,28		0,99			
Вить	730	52			1,48		2,00		1,42	0,74		0,08		0,88			
Неглюбка	845	24			1,69		1,98		1,86	1,44		0,61		1,97			
Ветка	5600	20			1,48		1,63		1,75	1,36		0,21		1,46			
Корма	4900	94			1,59		2,80		1,53	1,26		0,18		1,41			
Чечерск	6300	140			1,60		5,00		1,61	1,53		0,20		1,56			

Примечание. 1 — выборка измеренных только на ИДК; 2 — выборка измеренных только на СИЧ; 3 — выборка «двойных измерений»; \* выборка 1, выборка 2 и выборка 3 совпадают.

На рисунках 1 и 2 в качестве примера представлены интегральные распределения доз внешнего облучения ИДК-выборки (1) и выборки «двойных из-

мерений» для двух наиболее загрязненных населенных пунктов Гомельской области: Киров Наровлянского района и Стреличево Хойникского района.

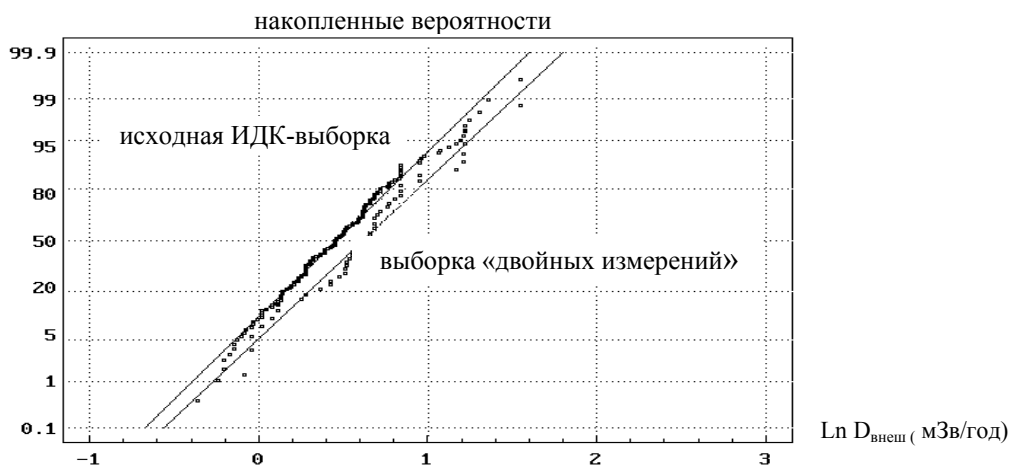


Рисунок 1 — Распределения дозы внешнего облучения жителей НП Киров, накопленные вероятности

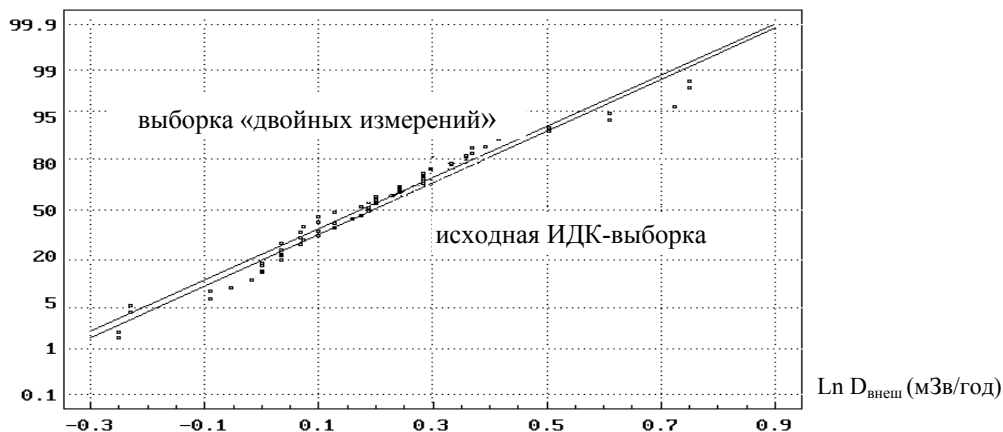


Рисунок 2 — Распределения дозы внешнего облучения жителей НП Стреличево

Видно, что распределения дозы как теоретические («пробит-график»), так и эмпирические (точки) для этих выборок практически совпадают. Из данных таблицы 1 видно, что значения стандартного геометрического отклонения для двух выборок (выборка 1 и выборка 3) по Кирову — 1,41 и 1,39, по Стреличеву — 1,20 и 1,24 соответственно; значения медианы по Кирову — 1,58 и 1,87 мЗв/год, по Стреличеву — 1,21 и 1,16 мЗв/год соответственно, что подтверждает представительность выборки «двойных измерений» и тем самым адекватность выбранного критерия.

Наша основная задача состояла в том, чтобы показать, как можно оценить ошибку среднего значения суммарной дозы, не имея статистических параметров его распределения. Как следует из таблицы 1, значения стандартных геометрических отклонений распределений суммарной дозы выборок «двойных измерений» (3) для всех выбранных населенных пунктов полностью определяется таковыми дозы внешнего

облучения, они почти совпадают. При этом, значения стандартных геометрических отклонений распределений дозы внутреннего облучения, как бы велики они не были, не влияют на таковые суммарной дозы (таблица 1). Объясняется это тем, что в общем случае относительный вклад в суммарную дозу внешнего компонента значительно (в 2–3 раза) превосходит таковой внутреннего компонента дозы.

Следовательно, для оценки стандартного геометрического отклонения распределения суммарной дозы вполне корректно использовать таковые для дозы внешнего облучения. Разумеется, распределение суммарной дозы построено по индивидуальным дозам внешнего и внутреннего облучения, полученным эмпирически у одних и тех же людей.

Статистический анализ распределений показал (таблица 2), что среднее значение СГО названных распределений дозы внешнего облучения практически не зависит от плотности загрязнения территории и составляет ~ 1.45.

Таблица 2 — Значения стандартного геометрического отклонения распределений дозы внешнего облучения сельского населения, проживающего в населенных пунктах, расположенных на территориях с разными уровнями загрязнения

Плотность загрязнения < 5 Ки/км <sup>2</sup>	Плотность загрязнения > 10 Ки/км <sup>2</sup>
Медиана	
1,47	1,36
Среднее арифметическое	
1,47	1,42
Ошибка среднего арифметического, нижняя граница, %	
22	65
Ошибка среднего арифметического, верхняя граница, %	
25	38
Стандартное геометрическое отклонение распределения значений параметра	
1,09	1,20

Важно отметить, что стандартное геометрическое отклонение распределения стандартных геометрических отклонений для обоих случаев очень мало — 1,09 и 1,20 (таблица 2). Это говорит о высокой степени однородности выбранных населенных пунктов по параметру распределения дозы внешнего облучения, как в одном, так и в другом случае, что, в свою очередь, говорит о том, что закономерности, выявленные по ограниченному числу населенных пунктов, могут быть справедливы и для любого другого населенного пункта. Это свидетельствует об адекватности избранного методического подхода.

Таким образом, как уже было сказано, статистическую оценку суммарной дозы у жителей конкретного населенного пункта следует давать как среднее арифметическое и ошибку его оценки.

#### **Выводы**

1. Ошибка оценки суммарной дозы определяется ошибкой оценки дозы внешнего облучения, т. е. параметрами ее распределения.

2. По нашим оценкам ошибка среднего арифметического суммарной дозы в среднем составляет: сверху — 32 %, снизу — 44 % (таблица 2).

В конечном счете, это должно обеспечить достаточно высокую точность оценки суммарной дозы облучения.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. *Смирнов, Н. В.* Курс теории вероятностей и математической статистики / Н. В. Смирнов, И. В. Дунин-Барковский. — М., 1972.
2. *Айвазян, С. А.* Прикладная статистика. Основы моделирования и первичная обработка данных / С. А. Айвазян [и др.]. — М.: Финансы и статистика, 1989.
3. *Скрябин, А. М.* Человеческий фактор: дозы и защитные меры / А. М. Скрябин // Сб. матер. V Междунар. конф. «Экология человека в постчернобыльский период». Минск, 20-22 марта 1997. — Мн., 1997.
4. *Скрябин, А. М.* Чернобыль сегодня: социальные аспекты радиационной защиты / А. М. Скрябин // Тезисы III съезда по радиационным исследованиям. Москва 14-17 окт. 1997. — М., 1997.
5. *Скрябин, А. М.* Радиационная защита и социум / А. М. Скрябин // Сб. матер. Междунар. симпозиума «Актуальные проблемы дозиметрии». — Мн., 1997.
6. *Власова, Н. Г.* Статистический анализ факторов, влияющих на формирование дозы облучения сельского населения, проживающего на территориях, загрязненных в результате аварии на ЧАЭС: дис. ... канд. биол. наук / Н. Г. Власова. — Обнинск, 1998.

Поступила 29.10.2008

УДК 615.851

## **ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЛОР-ПАТОЛОГИЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАДИАЦИОННО-ЗАГРЯЗНЕННЫХ РЕГИОНАХ**

**О. С. Зиматкина<sup>1</sup>, А. В. Макарич<sup>2</sup>**

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

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

Изучены психолого-психометрические особенности подростков из пострадавших в результате аварии на ЧАЭС регионов с синдромом вегетативной дисфункции (СВД), хроническим ринитом, хроническим тонзиллитом и их сочетаниями. Установлено, что СВД с кардиальными проявлениями и хронический ринит взаимно потенцируют влияние друг друга на психологический статус подростков.

**Ключевые слова:** психологический статус подростков, синдром вегетативной дисфункции, хронический ринит, хронический тонзиллит, авария на ЧАЭС, радиационное загрязнение.

PSYCHOLOGICAL STATE OF TEENAGERS WITH SYNDROME OF VEGETATIVE DYSFUNCTION AND RESPIRATORY SYSTEM PATHOLOGY LIVING IN RADIOACTIVE-POLLUTED REGIONS

O. S. Zimatkina<sup>1</sup>, A. V. Makarchik<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Republican Research and Practical Center of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Psychological and psychometric particularities of teenagers from region damaged after Chernobyl accident with syndrome of vegetative dysfunction (SVD), chronic rinitis and tonsillitis and their combinations have been studied. It was found that SVD with cardiac manifestations and chronic rinitis potentiate one another in their influence on psychological status of teenagers.

Key words: psychological status of teenagers, syndrome of vegetative dysfunction, chronic rinitis and tonsillitis, Chernobyl accident, radioactive pollution.

### **Введение**

Аварии на атомных электростанциях считаются в настоящее время одними из наиболее опасных по своим экологическим последствиям. При аварийном радионуклидном загрязнении окружающей среды возникают условия дополнительного внешнего и внутреннего облучения населения свыше тех доз, которые обусловлены естественным радиационным фоном [1, 2]. Учитывая неуклонный рост удельного веса атомной энергетики во всем мире и широкое использование разнообразных источников ионизирующих излучений в промышленности, народном хозяйстве и медицине, необходимо как можно больше знать о возможных экономических, социальных и, особенно, медико-биологических последствиях потенциальных аварий, чтобы при необходимости иметь возможность эффективно контролировать ситуацию и оказывать адекватную лечебно-профилактическую помощь.

Произошедшая в 1986 году авария на Чернобыльской АЭС, согласно разработанной международными организациями шкале аварий на АЭС, отнесена к самому высокому уровню опасности и трактуется как глобальная, поскольку произошел выброс в окружающую среду большого количества радиоактивных продуктов и создались условия для длительного воздействия их на природную среду и здоровье проживающего населения [1–12]. Повышенное содержание радиоактивных веществ было зарегистрировано в большинстве стран северного полушария. Из общей площади загрязнения радионуклидами 70 % пришлось на территорию Беларуси. Радиоактивному загрязнению подверглись все административные области Республики Беларусь, в особенности, Гомельская и Могилевская, а повышенному радиационному воздействию — все население нашей страны, и особенно — жители указанных регионов [12, 13, 14]. Изменившаяся экологическая обстановка негативно повлияла на здоровье людей. Это подтверждают результаты комплексных

массовых осмотров, которые проводятся на протяжении ряда лет на радиационно-загрязненных территориях Беларуси и соседних стран и стабильно демонстрируют пониженное качество здоровья обследованных людей [1, 6, 13, 15]. В связи с этим изучение медико-биологических последствий Чернобыльской катастрофы остается одной из важных и актуальных проблем отечественной и мировой науки [1, 2, 7, 16].

Неблагоприятное состояние окружающей среды может быть причиной высокого уровня заболеваемости детского населения как наиболее чувствительной к экологическим факторам возрастной группы [8, 11]. Установлены более высокие уровни общей заболеваемости у детей и подростков на загрязненных территориях. По данным литературы, в структуре заболеваемости детей преобладает патология ЛОР-органов, щитовидной железы, крови, лимфатической и нервной систем [6, 8, 9, 11, 15]. Наряду с прямым неблагоприятным влиянием на организм напряженная экологическая среда обитания может оказывать и опосредованное психогенное воздействие [15]. Установлено, что у детей из экологически неблагоприятных регионов имеются нарушения в структуре личности, диспропорции в соотношении стенических и астенических свойств, нарушение психической адаптации, снижение интеллекта, умственной работоспособности [6, 7, 15].

Результаты комплексного психологического обследования, проведенного Национальным институтом образования Республики Беларусь, показывают, что перенесшие катастрофу подростки отличаются повышенной личностной тревожностью, стеническим фрустрационным поведением, преобладанием отрицательных жизненных перспектив. В структуре ценностных ориентаций у них произошел сдвиг в сторону ценности «здоровье». У младших подростков наблюдается снижение концентрации внимания, симптомы тревожности, ожидание опасности, беды, страдания [15]. Выявляемый хронический стресс отрицательно влияет на состояние

вегетативной регуляции, иммунной и эндокринной системы и усугубляет проявления прямого неблагоприятного действия различных экологических факторов химической, физической или биологической природы [1–5]. Рост частоты выявляемой экологически зависимой патологии среди детей и подростков обуславливает необходимость дальнейшего изучения особенностей и закономерностей влияния напряженной экологической среды обитания на здоровье подрастающего поколения [8, 11].

**Целью** нашей работы явилось изучение психолого-психометрических особенностей подростков из пострадавших в результате аварии на ЧАЭС регионов с синдромом вегетативной дисфункции, хроническим ринитом и хроническим тонзиллитом, а также их сочетаниями.

#### **Материалы и методы**

Всего было обследовано 1902 ребенка, проживающего в радиационно-загрязненных регионах. В период с 2003 по 2006 гг. выездная бригада, состоящая из педиатра, ЛОР-врача, окулиста и невролога, посещала населенные пункты, указанные в таблице 1, где в местных школах производила осмотр всех учеников не-

скольких классов (от 1 до 10), а также электрокардиографию и кардиоинтервалографию (КИГ).

Кроме того, у обследуемых комплексно оценивали психологическое состояние. Эмоциональный статус определяли по результатам восьмицветного теста Люшера [16]. Работоспособность и степень астенизации определяли при помощи теста Крепелина [5]. Типологический профиль личности обследуемых, наличие акцентуаций характера определяли с помощью личностного опросника, предназначенного для диагностики состояний и свойств личности, имеющих первостепенное значение для процесса социальной адаптации и регуляции поведения. Данный опросник позволяет сравнивать различные половозрастные группы обследованных, поскольку предусматривает перевод сырых баллов в стандартизированные с поправкой на возраст и пол [18].

Критерием включения подростков в исследование было наличие у них хронических заболеваний ЛОР-органов и (или) синдрома вегетативной дисфункции (СВД). Критерием исключения было наличие острых заболеваний и обострений хронической патологии.

Таблица 1 — Распределение обследованных подростков в зависимости от места жительства

Населенный пункт	Район	Уровень $^{137}\text{Cs}^*$ Ки/км <sup>2</sup>	Кол-во	%
Брагин	Брагинский	5–15	45	2,4
Ветка	Ветковский	> 15	134	7,1
Гомель	Гомельский	1–5	140	7,4
Добруш	Добрушский	1–5	132	6,9
Валавск	Ельский	5–15	60	3,2
Ельск	Ельский	5–15	47	2,5
Бобровичи	Калинковичский	1–5	35	1,8
Калинковичи	Калинковичский	1–5	94	4,9
Клинцы	Клинцовский (РФ)	5–15	88	4,6
Медведово	Клинцовский (РФ)	1–5	14	0,7
Лельчицы	Лельчицкий	1–5	77	4,1
Стодоличи	Лельчицкий	1–5	49	2,6
Мозырь	Мозырский	1–5	145	7,6
Василевичи	Речицкий	1–5	237	12,5
Озерщина	Речицкий	1–5	180	9,5
Речица	Речицкий	5–15	133	7,0
Довск	Рогачевский	5–15	46	2,4
Хойники	Хойницкий	5–15	203	10,5
Полесье	Чечерский	5–15	33	1,7

\* данные об уровне загрязнения получены из Постановления Совета Министров РБ от 23.12.2004 № 1623 «Об утверждении перечня населенных пунктов и объектов, находящихся в зонах радиоактивного загрязнения»

Всего СВД страдал 151 подросток. В зависимости от наличия или отсутствия кардиальных проявлений: нарушений ритма и проводимости, функциональных сердечных шумов — подростки с СВД были разделены на 2 группы: с преимущественно кардиальными проявле-

ниями (СВД+) и без явных кардиальных проявлений (СВД–). Хроническая ЛОР-патология была выявлена у 8,3 % (158) обследованных; дети с хроническим тонзиллитом находились в стадии компенсации.

Всего было сформировано 9 групп:

- 1 группа — 90 человек с СВД-;  
 2 группа — 90 человек с хроническим ринитом;  
 3 группа — 68 человек с хроническим тонзиллитом;  
 4 группа — 40 человек с СВД- в сочетании с хроническим ринитом;  
 5 группа — 21 человек с СВД- в сочетании с хроническим тонзиллитом;  
 6 группа — 46 человек с СВД+;  
 7 группа — 38 человек с СВД+ в сочетании с хроническим ринитом;  
 8 группа — 24 человека с СВД+ в сочетании с хроническим тонзиллитом.  
 9 группа — группа сравнения — 324 ребенка, не имевшие хронической ЛОР-патологии и СВД, у которых при обследовании не было

диагностировано какой-либо острой патологии или обострений хронических болезней.

Возрастная и гендерная структура обследованных и отобранных в группы подростков, в том числе и в группу сравнения, практически не различалась (таблица 2).

Статистический анализ результатов обследования проводился с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica» 6,0.

#### Результаты и обсуждение

Установлено, что у обследованных с синдромом вегетативной дисфункции без явных кардиальных проявлений (СВД-)(группа 1) по сравнению с группой сравнения (группа 9) нет достоверных различий в исследованных показателях (таблица 3).

Таблица 2 — Возрастная и гендерная структура обследованных подростков

Диагноз (кол-во чел.)	11–12 лет		13–15 лет		16 лет	
	мужской пол	женский пол	мужской пол	женский пол	мужской пол	женский пол
СВД (90)	25	16	17	11	2	0
Хр.ринит (90)	14	17	21	37	0	1
Хр.тонзиллит (68)	3	5	21	12	10	7
СВД+ хр.ринит (40)	11	8	8	11	0	2
СВД+ хр.тонзил. (21)	3	6	8	3	1	0
СВД с кард. (47)	7	4	12	14	6	8
СВД с кард.+ хр. ринит (38)	5	8	6	10	4	5
СВД с кард. + хр. тонзиллит (24)	1	4	3	7	4	5
Группа сравнения (324)	29	36	99	98	31	31

Таблица 3 — Психологические показатели у подростков в группах

Показатель	Группа 9	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Психологические жалобы	45,6 ± 9,2	44,9 ± 7,4	47,7 ± 9,5 <sup>+</sup>	45,5 ± 9,6	49,9 ± 9,1*	45,3 ± 10,1
Девиации поведения	45,2 ± 7,7	44,1 ± 7,8	45,1 ± 6,8	47,2 ± 8,0*	47,0 ± 6,6	44,6 ± 8,5
Нейротизм	46,3 ± 9,9	45,8 ± 8,3	48,4 ± 9,8 <sup>+</sup>	46,5 ± 10,0	50,7 ± 9,4*	44,9 ± 11,1
Лабильность	48,9 ± 11,2	47,0 ± 10,0	50,4 ± 10,9	47,5 ± 11,6	50,7 ± 11,0	50,0 ± 13,3
Сенситивность	46,7 ± 10,9	47,1 ± 10,6	48,1 ± 9,2	45,3 ± 10,2	49,5 ± 9,9	46,6 ± 11,4
Психастеничность	47,6 ± 10,7	49,5 ± 9,6	50,5 ± 9,9*	47,6 ± 9,7	50,7 ± 10,8	51,0 ± 10,4
Демонстративность	46,1 ± 9,6	46,0 ± 9,5	48,4 ± 0,2*	47,0 ± 9,4	47,8 ± 10,6	42,8 ± 11,0
Импульсивность	44,9 ± 7,9	44,0 ± 8,1	45,5 ± 7,3	46,5 ± 8,2	47,2 ± 6,9	45,3 ± 8,7
Параноидность	47,1 ± 10,0	46,4 ± 9,9	48,9 ± 10,4	47,7 ± 9,6	49,2 ± 9,8	43,2 ± 11,7
Диссоциальность	45,7 ± 7,6	44,7 ± 8,0	45,1 ± 7,9	48,1 ± 8,9*	47,7 ± 6,5	44,7 ± 8,7
Эмоциональная нестабильность	47,5 ± 10,3	45,7 ± 10,2	48,8 ± 10,0	47,6 ± 11,0	50,4 ± 8,8 <sup>+</sup>	47,7 ± 13,3
Истероидность	47,9 ± 10,0	46,8 ± 9,3	50,2 ± 9,2*	49,6 ± 10,9	48,5 ± 11,2	44,7 ± 11,1
Ананкастность	47,7 ± 10,6	48,3 ± 9,3	49,5 ± 9,8	46,3 ± 9,2	49,0 ± 11,2	50,2 ± 11,2
Тревожность	47,1 ± 10,5	47,1 ± 9,9	48,0 ± 8,5	45,9 ± 9,9	49,4 ± 9,9	46,3 ± 10,2

<sup>+</sup> P < 0,1; \* P < 0,05 по отношению к группе 9.

По сравнению с контролем, у подростков с хроническим ринитом (группа 2) значительно повышены показатели психастеничности, демонстративности и истероидности, выявлена тенденция к повышению показателей психологических жалоб и нейротизма. Подростки с хроническим ринитом чаще отмечают у себя сниженное настроение, эпизоды беспричинной тревоги, пессимизм в отношении будущего в сочетании с повышенной

утомляемостью, некоторыми трудностями в концентрации, фокусировке и поддержании внимания, повышенной раздражительностью, склонностью к самодраматизации и некоторой демонстративностью поведения.

У подростков с хроническим тонзиллитом (группа 3) по сравнению с контрольной группой значительно повышены показатели девиаций поведения и диссоциальности. Иными словами,

подростки с хроническим тонзиллитом более импульсивны даже при незначительных стрессовых обстоятельствах, отмечают некоторые трудности в организации своего поведения и в соблюдении общепринятых норм и правил.

У обследованных с СВД в сочетании с хроническим ринитом (группа 4) по сравнению с контрольной группой значимо повышены показатели психологических жалоб и нейротизма, отмечена тенденция к повышению показателя эмоциональной нестабильности.

У подростков с синдромом вегетативной дисфункции в сочетании с хроническим тонзиллитом (группа 5) по сравнению с группой сравнения нет достоверных различий в исследованных показателях.

Установлено, что у подростков с СВД с кардиальными проявлениями (группа 6) по сравнению с

контрольной группой значимо повышен показатель истероидности, отмечена тенденция к повышению показателя демонстративности (таблица 4).

При сравнении с контрольной группой у обследованных подростков с СВД+ в сочетании с хроническим ринитом достоверно повышены показатели психологических жалоб, нейротизма, лабильности, сенситивности, психастеничности и ананкастности, отмечена тенденция к повышению показателей демонстративности и эмоциональной нестабильности (таблица 4).

По сравнению с контрольной группой у подростков с СВД с кардиальными проявлениями в сочетании с хроническим тонзиллитом существенно повышен показатель сенситивности, а также имеется тенденция к росту показателей эмоциональной нестабильности и истероидности (таблица 4).

Таблица 4 — Психологические показатели у подростков в группах

Показатель	Группа 9	Группа 6	Группа 7	Группа 8
Психологические жалобы	45,6 ± 9,2	46,4 ± 9,9	50,0 ± 8,8*	48,5 ± 12,4
Девиации поведения	45,2 ± 7,7	47,1 ± 7,6	46,5 ± 7,4	47,3 ± 9,7
Нейротизм	46,3 ± 9,9	46,9 ± 10,6	50,0 ± 9,1*	48,1 ± 11,9
Лабильность	48,9 ± 11,2	49,4 ± 11,3	52,9 ± 9,8*	50,6 ± 12,6
Сенситивность	46,7 ± 10,9	46,8 ± 10,4	50,5 ± 8,8*	51,3 ± 12,1*
Психастеничность	47,6 ± 10,7	49,0 ± 10,0	53,2 ± 8,4*	51,0 ± 9,8
Демонстративность	46,1 ± 9,6	48,9 ± 10,4 <sup>+</sup>	49,0 ± 10,5 <sup>+</sup>	48,5 ± 11,0
Импульсивность	44,9 ± 7,9	46,3 ± 8,4	45,3 ± 8,1	47,2 ± 10,0
Параноидность	47,1 ± 10,0	48,7 ± 10,0	47,6 ± 10,2	50,0 ± 8,7
Диссоциальность	45,7 ± 7,6	47,3 ± 8,1	45,4 ± 7,7	48,0 ± 9,4
Эмоциональная нестабильность	47,5 ± 10,3	48,0 ± 9,5	50,8 ± 9,5 <sup>+</sup>	51,3 ± 10,9 <sup>+</sup>
Истероидность	47,9 ± 10,0	51,1 ± 10,0*	49,6 ± 10,8	51,5 ± 10,9 <sup>+</sup>
Ананкастность	47,7 ± 10,6	48,0 ± 12,3	51,5 ± 8,3*	49,7 ± 12,3
Тревожность	47,1 ± 10,5	47,4 ± 10,8	50,26 ± 10,4 <sup>+</sup>	50,5 ± 12,0

<sup>+</sup> P < 0,1; \* P < 0,05 по отношению к группе 9 группа.

### Заключение

Таким образом, при оценке типологических черт личности более высокие показатели астенических личностных характеристик были выявлены у подростков с синдромом вегетативной дисфункции с кардиальными проявлениями в сочетании с хроническим ринитом. В этой же группе обнаружены и наиболее высокие показатели субъективно оцениваемых психологических жалоб, не подтвержденных объективными данными и девиаций поведения. При рассмотрении показателей, отражающих тип темперамента, показатели нейротизма также были достоверно более высокими у подростков с СВД+ в сочетании с хроническим ринитом.

Таким образом, наибольшие нарушения психологического состояния развиваются у подростков с синдромом вегетативной дисфункции с кардиальными проявлениями в сочетании с хроническим ринитом. Можно полагать, что эти две

патологи взаимно потенцируют влияние друг друга на психологический статус подростков.

Полученные результаты могут быть использованы для обоснования медицинской помощи, в том числе и психотерапевтической, направленной на предупреждение и устранение выявленных нарушений здоровья у подростков, проживающих в экологически неблагоприятных регионах.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бардов, В. Г. Состояние окружающей среды и уровень здоровья населения Украины до и после аварии на Чернобыльской АЭС / В. Г. Бардов, Б. П. Сучков // Гигиена и санитария. — 1997. — № 5. — С. 22–25.
2. Василенко, О. И. Радиационная экология: учеб. пособие для мед. вузов / О. И. Василенко. — М.: Медицина, 2004. — 216 с.
3. Белокоп, Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей: в 2-х т. / Н. А. Белокоп, М. Б. Кубергер. — М.: Медицина, 1987. — Т. 1. — С. 303–338.
4. Беляева, Л. М. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева. — 2-е изд., перераб. и доп. — Мн.: Выш. шк., 2003. — С. 190–233.

5. Бурлачук, Л. Ф. Словарь-справочник по психодиагностике / Л. Ф. Бурлачук, С. М. Морозов. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб.: Питер, 2006. — С. 256.
6. Гресь, Н. А. Состояние здоровья детей и подростков из районов, подвергшихся радиационному воздействию, и некоторые вопросы диспансеризации / Н. А. Гресь, Т. И. Полякова, А. Н. Аринчин // *Здравоохранение Беларуси*. — 1990. — № 12. — С. 3-6.
7. Грузева, Т. С. Тенденции здоровья населения, обусловленные экологическими факторами, в Европе и Украине / Т. С. Грузева // *Проблемы диагностики и коррекции состояния здоровья в напряженной экологической среде обитания: матер. второй междунар. науч. конф., посвященной 80-летию со дня рождения академика АМН СССР (РАМН) профессора Г. И. Сидоренко*. СПб., 18–19 окт. 2006 г. / под ред. проф. М. П. Захарченко — Крисмас+, 2006. — С. 224–226.
8. Грузева, Т. С. Экологическое благополучие и здоровье детей: проблемы и пути их решения / Т. С. Грузева // *Проблемы диагностики и коррекции состояния здоровья в напряженной экологической среде обитания: матер. второй междунар. научной конф., посвященной 80-летию со дня рождения академика АМН СССР (РАМН) профессора Г. И. Сидоренко*. Под общей редакцией профессора Захарченко М. П. — СПб.: Крисмас+, 2006. — С. 173–175.
9. Жарко, В. И. Состояние здоровья населения Республики Беларусь и стратегия развития здравоохранения / В. И. Жарко, В. З. Черепков, А. К. Цыбин // *Здравоохранение*. — 2007. — № 1. — С. 4–13.
10. Кутепов, Е. Н. Авария на Чернобыльской АЭС и здоровье населения Тульской области / Е. Н. Кутепов // *Гигиена и санитария*. — 1998. — № 3. — С. 23–26.
11. Лебедева, Н. Т. Приоритеты сохранения здоровья у детей / Н. Т. Лебедева, // *Здравоохранение*. — 2006. — № 7. — С. 21–23.
12. Национальный доклад о состоянии окружающей среды Республики Беларусь / М-во природных ресурсов и охраны окружающей среды Республики Беларусь, РУП Бел НИЦ Экология; сост.: О. И. Белый, А. А. Савостенко; редкол.: В. М. Подолько [и др.]. — Мн.: Минсктиппроект, 2005. — 108 с.
13. Состояние окружающей среды Республики Беларусь: Нац. докл. / М-во природных ресурсов и охраны окружающей среды Респ. Беларусь, НАН Беларуси, Бел НИЦ Экология; редкол.: И. В. Войтов [и др.]. — Мн.: ОДО ЛОРАНЖ-2, 2001. — 96 с.
14. Природная среда Беларуси / НАН Беларуси, Ин-т. пробл. использования природ. ресурсов и экологии; под ред. В. Ф. Логинова. — Мн.: НОООО БИП-С, 2002. — 424 с.
15. Нягу, А. И. Отдаленные последствия психогенного и радиационного факторов аварии на Чернобыльской АЭС на функциональное состояние головного мозга человека / А. И. Нягу, А. Г. Нощенко, К. Н. Логановский // *Журнал невропатологии и психиатрии*. — 1992. — Т. 92, № 4. — С. 72–77.
16. Последствия Чернобыльской катастрофы: здоровье человека / под ред. Е. Б. Бурлаковой. — М.: Россельхозакадемия, 1996. — 290 с.
17. Пергаменичик Л. А. Теоретические подходы к диагностике и реабилитации детей и подростков, пострадавших от катастрофы на ЧАЭС // *Социально-психологическая реабилитация детей и подростков, пострадавших от катастрофы на ЧАЭС*. — Вып. 1. — Мн., 1993. — С. 22–33.
18. Обухов, С. Г. Диагностика и терапия невротических расстройств: метод. рекомендации Минздрава Беларуси. — Гродно, 1999. — 36 с.

Поступила 26.08.2008

УДК 614.876.06:621.039.58

## ЭМПИРИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДОЗЫ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ СЕЛЬСКИХ ЖИТЕЛЕЙ ДЛЯ ЦЕЛИ ЗОНИРОВАНИЯ

А. В. Рожко, Н. Г. Власова, Л. А. Чунихин, Д. Н. Дроздов,  
Ю. В. Висенберг, С. В. Лещёва

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

Разработанная модель для оценки дозы внутреннего облучения основана на классификации населенных пунктов по региональным особенностям почв, обуславливающих поступление  $^{137}\text{Cs}$  в продукты питания местного производства и произрастания. Построены регрессионные зависимости средней дозы внутреннего облучения от плотности загрязнения территории населенного пункта  $^{137}\text{Cs}$  для каждого региона. При оценке дозы учитывалось влияние косвенных факторов дозоформирования, которое было выражено в применении поправочных коэффициентов. Модель может быть использована для целей зонирования загрязненных территорий.

**Ключевые слова:** авария на ЧАЭС, СИЧ-измерения, доза внутреннего облучения, регрессионная модель, факторы дозоформирования.

## EMPIRICAL PROGNOSTIC ESTIMATION OF INTERNAL DOSE IN RURAL INHABITANTS FOR TERRITORIES ZONING

A. V. Rozhko, N. G. Vlasova, L. A. Chunikhin, D. N. Drozdov,  
Yu. Visenberg, S. V. Lesheva

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The developed model for estimation of the internal dose is based on the classification of settlements on the regional soil peculiarities, which caused  $^{137}\text{Cs}$ -intake of the local produced foods. The model is also based on regression dependence of the internal dose on  $^{137}\text{Cs}$ -soil contamination density for each region. The influence of indirect signs has been taken into consideration in dose estimation. The influence of indirect signs was expressed in term of correction factors. The model can be used for zoning contaminated territories.

**Key words:** Chernobyl accident, WBC-measurements, internal dose, regression model, dose formation signs.



### Введение

В отличие от монотонного снижения мощности дозы внешнего облучения на загрязненных чернобыльскими радионуклидами территориях динамика дозы внутреннего облучения (ДВО) сельских жителей в отдаленный период аварии имеет нерегулярный характер с общей тенденцией к стабилизации. Широкомасштабное проведение контрмер в личном секторе сельского хозяйства, с одной стороны, и, с другой стороны, практически полное восстановление доаварийного социального поведения и пищевых привычек привели к смещению центра тяжести дозоформирования от продуктов, полученных в личных подсобных хозяйствах (молоко, картофель, овощи, мясо), к пищевым продуктам леса (грибы, ягоды, дичь). Как известно, в лесных почвах  $^{137}\text{Cs}$  слабо мигрирует по вертикальному профилю и в настоящее время сосредоточен, в основном, в 10-см слое, что делает его легкодоступным для грибов, лесных ягод и травы, идущей на корм диким животным. В то же время существенно снизились уровни загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  молока и другой сельскохозяйственной продукции.

Такая ситуация создает определенные трудности в использовании прежних методов оценки ДВО, основанных на поступлении радионуклида  $^{137}\text{Cs}$  в организм человека с молоком, моделирующим всю мясо-молочную продукцию, и картофелем — растительную [1, 2]. Поправки в выражении для расчета дозы в виде коэффициентов, учитывающих потребление лесных пищевых продуктов, обычно оценивают с большой степенью неопределенности, что обусловлено, во-первых, недостаточным объемом данных по загрязнению пищевых продуктов леса и, во-вторых, внушительным перечнем факторов, влияющих на поступление  $^{137}\text{Cs}$  в лесную продукцию и на ее потребление человеком.

После введения в конце 80-х годов системы дозового мониторинга жителей загрязненных чернобыльскими радионуклидами территорий в Республике Беларусь был накоплен значительный объем информации (более 1,8 млн. результатов СИЧ-измерений), который можно вполне обоснованно использовать для оценки текущих ДВО населения. Результаты СИЧ-измерений используются для оценки средних годовых эффективных ДВО населения двумя способами: непосредственный расчет средней годовой дозы из статистически обоснованного набора СИЧ-измерений для конкретного населенного пункта (НП) и в качестве основы для разработки модельных оценок. Оценку доз облучения по СИЧ-измерениям можно считать более точной и надежной, т. к. она обусловлена фактически поступившим в организм  $^{137}\text{Cs}$  с продуктами питания.

В Публикации № 101 МКРЗ вводится понятие критической группы (КГ) как 10 % наиболее облучаемых жителей НП [3].

Согласно рекомендациям Публикации № 103 МКРЗ, облучение в отдаленный период аварии рассматривается как текущее. Дозу от такого облучения для целей зонирования необходимо оценивать как среднюю по КГ населения, что примерно соответствует дозе облучения на уровне 95 % квантиля распределения дозы. Использование значения средней дозы КГ населения для целей зонирования оправдано с точки зрения процесса формирования ДВО [4]. Как было указано выше, существенный вклад в значение ДВО вносит загрязнение пищевых продуктов леса, главным образом, грибов. Пятилетняя цикличность в урожайности грибов складывается из 2–3 малоурожайных, 1–3 среднеурожайных и 1–2 высокоурожайных лет [5].

Вследствие различного уровня потребления грибов в эти годы среднее значение ДВО жителей населенных пунктов лесной зоны варьирует в 2–3 раза. Статистический анализ результатов СИЧ-измерений сельских жителей показал, что среднее значение дозы всего населения отличается от среднего значения КГ в 2,8–3,5 раза.

### Материалы и методы

Материалом для оценки средних годовых эффективных ДВО жителей НП, расположенных на территории радиоактивного загрязнения, послужили результаты СИЧ-измерений из базы данных Государственного дозиметрического регистра за период 2005–2008 гг. Модельные оценки проводили на основе данных СИЧ-измерений по Гомельской области. Информация о плотности загрязнения населенных пунктов  $^{137}\text{Cs}$  была представлена Республиканским центром радиационного контроля и мониторинга окружающей среды.

При расчете средних годовых индивидуальных эффективных ДВО жителей НП с использованием данных СИЧ-измерений принята модель равновесного содержания  $^{137}\text{Cs}$  в теле человека, когда значение среднего в течение года суточного поступления радионуклида соответствует его среднему суточному выведению. Средняя годовая эффективная ДВО жителей  $^{137}\text{Cs}$  ( $E_{\text{eff}}^{\text{int}}$ ) определяется согласно формуле:

$$E_{\text{eff}}^{\text{int}} = K_d \cdot \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Q_i / M_i), \text{ мЗв/год} \quad (1)$$

где  $K_d$  — дозовый коэффициент, равный  $2,5 \text{ мЗв} \cdot \text{год}^{-1} / \text{кБк} \cdot \text{кг}^{-1}$ ;

$Q_i$  — содержание  $^{137}\text{Cs}$  в организме  $i$ -го человека по данным СИЧ-измерений, кБк;

$M_i$  — масса тела  $i$ -го человека, кг;

$n$  — количество обследованных на СИЧ жителей НП.

Для статистической достоверности оценки средней годовой эффективной ДВО жителей конкретного НП по результатам СИЧ-измерений использовали представительные по числу измерений и сезонной равномерности обучающей выборки [6, 7].

Из распределения ДВО жителей конкретного НП выявляли КГ, которая представляет собой выборку прошедших измерение жителей, составляющую 10 % от общего числа измерений в данном НП, имеющих наибольшие по сравнению с остальными индивидуальные значения ДВО.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакетов прикладных программ Microsoft Excel, «Statistica» 6.0.

**Результаты и обсуждение**

Для оценки ДВО жителей НП с недостатком или отсутствием данных по СИЧ-измерениям использовали модельные представления, основанные на учете основных и косвенных факторов формирования ДВО. К основным дозообразующим факторам отнесены свойства почв: коэффициенты перехода <sup>137</sup>Cs из почвы в основную сельскохозяйственную и лесную продукцию (молоко, мясо говядины и свинины, картофель, грибы) и кислотность почв. Как было установлено, на кислых почвах поступление <sup>137</sup>Cs в растения увеличивается примерно вдвое [8].

К косвенным факторам дозоформирования отнесены численность жителей и площадь лесных массивов в ареале НП. Выбранные косвенные факторы вносят наибольший вклад в формирование ДВО, так как близость леса и

слабо развитая инфраструктура в малых и средних НП создает определенный уклад хозяйствования, близкий к натуральному. По выбранным основным и косвенным факторам была проведена классификация НП.

Для проведения классификации по основным факторам в районах Гомельской области выбирали НП, в которых за период 2005–2008 гг. было выполнено 30 и более СИЧ-измерений; выделили критическую группу и определили среднее значение ДВО лиц КГ.

Все типы почв Беларуси были объединены в 4 группы, существенно различающиеся по поступлению <sup>137</sup>Cs в сельскохозяйственную и лесную продукцию: песчаные и супесчаные, легко- и средне-суглинистые, торфяно-болотные, пойменные.

Для каждого района, расположенного на загрязненных радионуклидами территориях, были рассчитаны доли групп почв. Полученные данные использовали для получения взвешенного по набору продуктов питания сельского жителя «почвенного» индекса (F<sub>почв.</sub>), который определяется как:

$$F_{\text{почв.}} = K_{\text{дост.}} \times K_{\text{кисл.}} \quad (2)$$

где K<sub>дост.</sub> — эффективный коэффициент доступности для растений, отн. ед.; K<sub>кисл.</sub> — коэффициент, учитывающий кислотность почв, отн. ед.

Для расчета K<sub>кисл.</sub> использовали формулу:

$$K_{\text{кисл.}} = 2 \cdot \eta + (1 - \eta) \quad (3)$$

где η — доля почв в районе с pH < 5.

При расчете K<sub>дост.</sub> использовали данные, представленные в таблице 1 [6].

Таблица 1 — Коэффициент перехода (КП) <sup>137</sup>Cs в звене «почва-продукт» для групп почв

Продукт	Тип почвы			
	песчаные, супесчаные	Легко- и средне-суглинистые	торфяно-болотные	пойменные
	I	II	III	IV
Молоко	0,2	0,07	0,6	0,3
Говядина	0,6	0,25	2,0	0,5
Свинина	0,3	0,10	1,0	0,2
Картофель	0,06	0,04	0,2	0,08
Грибы	12	4	20	8

Эффективный коэффициент K<sub>дост.</sub> вычисляли для каждого района по следующей формуле:

$$K_{\text{аіііі}} = \sum \varepsilon_i \cdot K_i^{\text{аіііі}} \quad (4)$$

где ε<sub>i</sub> — доля i-й группы почв в районе; K<sub>i<sup>дост.</sup></sub> — показатель доступности i-й группы почв.

По полученным значениям F<sub>почв.</sub> все НП были классифицированы с помощью процедуры кластерного анализа на три региона: Полесский, Центральный и Северо-Восточный.

Для каждого региона была построена регрессионная модель зависимости ДВО от плот-

ности загрязнения территории НП <sup>137</sup>Cs. Полученные регрессионные зависимости представлены на рисунке 1.

Модельные оценки ДВО в каждом из трех регионов получали для усредненного по региону значения удельной площади продуктивного леса. В НП, в которых эта величина отличается от среднерегионального значения, необходимо вносить поправки на влияние косвенных факторов: числа жителей и площади леса. С этой целью была проведена классификация НП каждого региона по численности жителей и удельной площади леса вокруг НП.

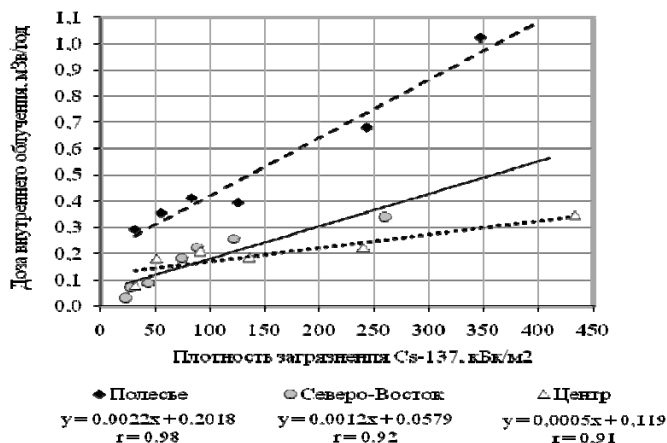


Рисунок 1 — Регрессионные зависимости ДВО от плотности загрязнения территории НП

Для проведения классификации в каждом регионе были выбраны только те НП, количество и качество СИЧ-измерений в которых обеспечивает надежность статистических оценок. На рисунке 2 показано распределение выборочных значений в сравнении с генеральными совокупностями НП для трех ре-

гионов по показателю удельной площади леса. Для Полесского региона использованные в обучающей выборке НП имеют значения удельной площади леса до 75 % от максимально возможной величины, для Северо-Восточного и Центрального регионов — едва превышают половину.

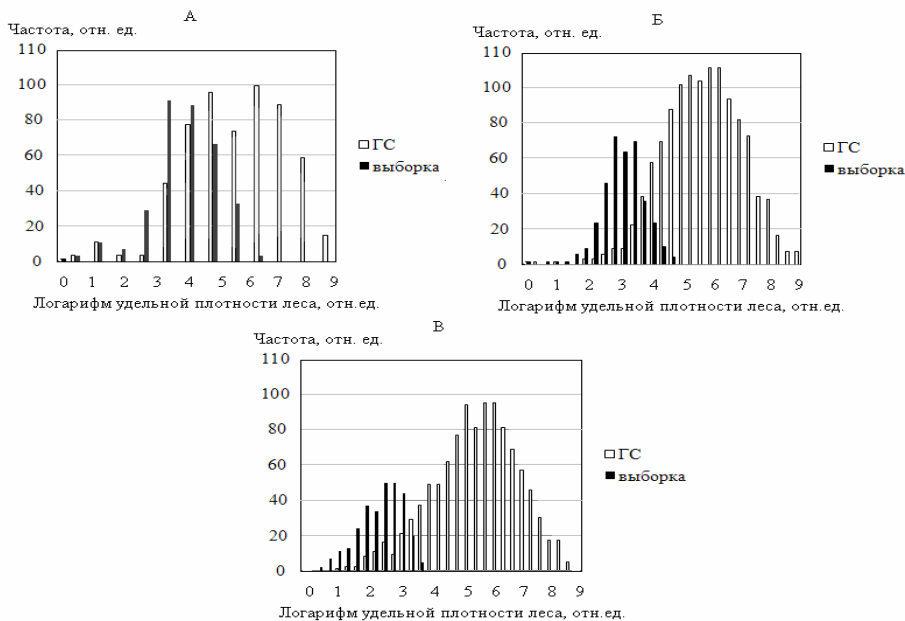


Рисунок 2 — Региональные и выборочные распределения результатов СИЧ-измерений для региона: А — Полесье, Б — Северо-Восток, В — Центр

Это означает, что при аппроксимировании значения поправочного коэффициента линейной зависимостью для НП со значениями удельной площади леса, выходящими за пределы поля регрессии, использование поправки приведет к нереалистическим значениям ДВО. В действительности значение поправочного коэффициента должно асимптотически приближаться к постоянной величине, которая характерна для реальных значений дозы в каждом НП.

Использование для экстраполяции зависимости значения поправочного коэффициента от удельной плотности леса логарифмической функции несколько снижает коэффициент корреляции регрессии по сравнению с линейной, однако практически исключает существенную переоценку ДВО.

На рисунке 3 приведены регрессионные зависимости поправочного коэффициента, аппроксимированные функцией натурального логарифма вида:  $y = a \times \ln(x) + b$ .

Для нахождения поправочных коэффициентов определяли среднее значение удельной площади леса, которое принимали за 1. Были построены регрессионные зависимости попра-

вочного коэффициента ( $K_{\text{попр.}}$ ) от удельной площади леса в НП. Регрессионные зависимости  $K_{\text{попр.}}$  от удельной площади леса для трех регионов приведены на рисунке 3.

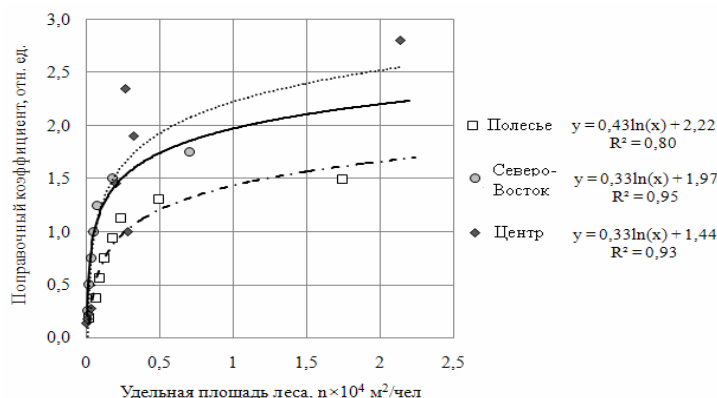


Рисунок 3 — Регрессионные зависимости  $K_{\text{попр.}}$  от удельной площади леса

Применение нелинейной функции для аппроксимации зависимости значения поправочного коэффициента от удельной площади леса существенно повышает качество модели, т. к. при неограниченном увеличении площади леса на человека, его возможности в потреблении пищевой продукции леса и, следовательно, в увеличении собственного значения ДВО ограничены.

Было оценено качество модели для расчета средних ДВО. Для этого была сформирована контрольная выборка, в которую вошли 45 НП Гомельской области, с обследованием за период 2005–2008 гг. более 30 % населения. Для каждого НП по модели была рассчитана средняя годовая ДВО без учета коэффициента поправки и с его учетом. Гипотеза о нормальном распределении ДВО проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значимость различий оценивали по критерию Вилкоксона для примеров, подчиняющихся законам логнормального распределения. В результате парного сравнения было установлено, что использование поправочных коэффициентов в первом регионе обуславливает увеличение соответствия эмпирических и рассчитанных по модели данных на 38 %, во втором регионе вероятность увеличивается на 15 % а в третьем — на 69 %.

Таким образом, можно говорить, что использование поправочных коэффициентов улучшает качество модели и приближает ее к реальной ситуации. Улучшение представительности обучающих выборок при расширении базы данных СИЧ-измерений позволят провести более точные оценки ДВО населения.

#### Заключение

Таким образом, разработанная модель оценки ДВО, основанная на результатах СИЧ-измерений, может быть использована для целей зонирования загрязненных черновыльскими радионуклидами территорий. Неопределенность

оценок, выполненных по модели, главным образом, обусловлена неполнотой базы данных, используемой для моделирования.

Сравнение средних ДВО, рассчитанных по модели с использованием поправочных коэффициентов, свидетельствует об улучшении качества прогнозных оценок. Необходимо отметить, что представительность обучающих выборок может быть существенно улучшена за счет расширения базы данных СИЧ-измерений и целенаправленного формирования обучающих выборок.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Определение годовых суммарных эффективных эквивалентных доз облучения населения для контролируемых районов РСФСР, УССР, БССР, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС: метод. указания, утверждены А. И. Кондрусевым 05.07.91. — М., 1991.
2. Оценка эффективной дозы внешнего и внутреннего облучения лиц, которые проживают на территории, подвергшейся радиоактивному загрязнению в результате катастрофы на ЧАЭС: метод. указания, утверждены Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь. — Мн., 2003.
3. Assessing Dose of the Representative Person for the Purpose of Radiation Protection of the Public and The Optimisation of Radiological Protection: Broadening the Process / Publication 101 of the ICRP // Editor J. Valentin, 2006.
4. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection / Publication 103 of the ICRP // Editor J. Valentin, 2007.
5. Лес. Человек. Чернобыль. Лесные экосистемы после аварии на Чернобыльской АЭС: состояние, прогноз, реакция населения, пути реабилитации // Институт леса НАН Беларуси; под ред. В. А. Ипатьев [и др.]. — Гомель, 1999. — 454 с.
6. Радиационный мониторинг облучения населения в отдаленный период после аварии на Чернобыльской АЭС / ТС проект RER/9/074 / М. И. Балонев. [и др.]. — Вена, Австрия, 2007, — 119 с.
7. Власова, Н. Г. Методологический подход к реконструкции индивидуальной дозы облучения населения, проживающего на загрязненной радионуклидами территории / Н. Г. Власова // Экологический вестник. — 2007. — № 2. — С. 13–22.
8. Правила ведения агропромышленного производства в условиях радиоактивного загрязнения Республики Беларусь на 2002–2005 гг. / под ред. проф. И. М. Богдевича. — Мн., 2002. — 74 с.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ**

УДК 577.391+591.463

**ОТДАЛЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ВНЕШНЕГО ОСТРОГО ОБЛУЧЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС-САМЦОВ**

Е. Ф. Конопля, О. Л. Федосенко

Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель

Исследовано влияние острого внешнего облучения на морфофункциональное состояние репродуктивной системы половозрелых самцов крыс. После радиационного воздействия в дозе 1,0 Гр обнаружен дисбаланс соотношения различных типов сперматогенных клеток, угнетение (90 сут) и восстановление (180, 360 сут) продукции спермиогенеза, увеличение количества аномальных форм спермиев, выделенных из эпидидимисов.

Ключевые слова: острое облучение, репродуктивная система, тестикулярная ткань, аномальные формы спермиев.

**DISTANT EFFECT OF THE EXTERNAL ACUTE IRRADIATION ON REPRODUCTIVE SYSTEM SEXUALLY MATURE MALE RATS**

Y. F. Kanaplia, V. L. Fiodosenka

The Institute of Radiobiology of NAS Belarus, Gomel

Investigated influence of acute irradiation on the morphofunctional state of reproductive system sexually mature male rats. The disbalance in distribution of spermatogenic cells, decrease (90 days) and recovery (180, 360 days) in sperm cells production was ascertained (after radiating exposure in a dose 1,0 G). The level of abnormal sperm cells was increased.

Key words: acute irradiation, reproductive system, testicular tissue, abnormal sperm cells.

**Введение**

Изучение нарушений, возникающих в семенниках при действии ионизирующих излучений, занимает одно из важнейших мест в радиобиологии, поскольку семенник обладает паракринной функцией и системой клеточного обновления. В связи с аварией на ЧАЭС значительные контингенты лиц подверглись действию внешнего и внутреннего облучения в малых дозах. Интерес к оценке морфофункционального состояния репродуктивной системы в этой связи существенно возрос. К настоящему времени имеется ряд данных о действии внешнего облучения на морфологическое состояние ткани сперматогенного эпителия [1–2] и цитогенетические нарушения в половых клетках самцов [3]. Однако эти единичные исследования касаются преимущественно морфологических и генетических эффектов летальных и сублетальных доз радиации на сперматогенную ткань и половые клетки половозрелых животных. В то же время отсутствует оценка отдаленных последствий в реальных дозах на состояние семенника и других органов репродуктивной системы.

Необходимо подчеркнуть, что сперматогенный эпителий обладает способностью к непрерывному обновлению клеток, имеющих различную радиочувствительность, и является уни-

кальной моделью для исследования радиационных эффектов и оценки их последствий [2, 4].

Таким образом, актуальность данной работы обусловлена важностью изучения изменения морфологических показателей репродуктивной системы при внешнем радиационном поражении организма в половозрелом возрасте для прогнозирования отдаленных эффектов и оценки риска действия ионизирующей радиации.

**Целью** данной работы явилась комплексная оценка состояния репродуктивной функции крыс-самцов, подвергшихся в половозрелом возрасте острому облучению в дозе 1,0 Гр, в отдаленные сроки после радиационного воздействия (90, 180, 360 сут).

**Материалы и методы**

Исследования проводили на 30 белых крысах-самцах стадного разведения, которых подвергали острому облучению в половозрелом возрасте (4 мес). Острое облучение проводили на установке «ИГУР» (источник облучения —  $^{137}\text{Cs}$ , мощность дозы — 12,9 мЗв/с). Самцов декапитировали через 90, 180, 360 суток после облучения, извлекали семенники и придатки (эпидидимисы). Ткань семенников животных использовали для получения суспензии сперматогенных клеток в 5 %-ной уксусной кислоте с генцианвиолеттом, в которой подсчитывали количество сперматогоний (суммарно),

сперматоцитов, сперматид и сперматозоидов в камере Горяева [5]. Проводили подсчет числа сперматозоидов, выделенных из эпидидимиса [6]. Второй эпидидимис (хвостовой отдел) использовали для учета аномальных форм спермиев [7]. Контрольные опыты проводили на животных аналогичного возраста в каждой серии экспериментов, содержащихся в условиях вивария. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

При анализе количества сперматогенных клеток различных типов (таблица 1) в суспензии тестикулярной ткани у крыс в отдаленные сроки после облучения выявляются фазные изменения числа половых клеток на 2-м и 3-м сроках исследования (180, 360 сут после облучения). На 90 сут после облучения количество сперматогенных клеток и их соотношение в тестикулярной ткани мало отличается от такового у интактных животных.

Анализ изменений, происходящих в семеннике облученных крыс через 180 сут после лучевого воздействия, показывает дисбаланс в пролиферативной активности клеток начального этапа сперматогенеза, когда, вероятно, вступают в деление наиболее чувствительные сперматогонии (133,3 % от контроля). В этот период (180 сут) в ткани сперматогенного эпи-

телиа отмечается также повышение числа сперматид (до 118,2 % от контроля), что может быть обусловлено компенсаторным увеличением числа выживших герминативных клеток под влиянием облучения. Однако количество сперматоцитов и сперматозоидов находится на несколько сниженном уровне (89,3 и 81,9 % от контроля). Выраженный дисбаланс в клеточном составе не приводит к существенному снижению общего количества половых клеток в семенниках крыс.

При анализе количества сперматогенных клеток различных типов в суспензии тестикулярной ткани у крыс-самцов на 360 сут после острого облучения в дозе 1,0 Гр выявлена тенденция к снижению числа сперматогенных клеток практически на всех стадиях дифференцировки, особенно на стадии сперматид (82,3 % от контроля), что отражается на снижении общего количества клеток в тестикулярной ткани.

При оценке изменений числа зрелых половых клеток в эпидидимисах половозрелых крыс в различные сроки после радиационного воздействия (таблица 1) выявлено их снижение в основном в первые сроки исследования (90 сут) — до 83,7 % по отношению к контролю. В последующие более отдаленные сроки (180 и 360 сут) происходило относительное восстановление продукции спермиогенеза.

Таблица 1 — Изменение количества сперматогенных клеток в семенниках и эпидидимисах половозрелых крыс в отдаленные сроки после облучения в дозе 1,0 Гр.

Сроки после облучения	Возраст животных	Типы клеток	Количество клеток, $\times 10^8$ ткани на 1 г		
			контроль $\bar{x} \pm S_x$	опыт $\bar{x} \pm S_x$	% к контролю
<i>Семенники</i>					
90 сут	7 мес	Сперматогонии	0,15 $\pm$ 0,02	0,14 $\pm$ 0,01	93,3
		Сперматоциты	0,70 $\pm$ 0,04	0,68 $\pm$ 0,05	97,1
		Сперматиды	0,90 $\pm$ 0,06	0,90 $\pm$ 0,04	100,0
		Сперматозоиды	1,36 $\pm$ 0,07	1,44 $\pm$ 0,08	105,9
		Общее кол-во	3,11 $\pm$ 0,11	3,16 $\pm$ 0,13	101,6
		<i>Эпидидимисы</i>			0,049 $\pm$ 0,003
<i>Семенники</i>					
180 сут	10 мес	Сперматогонии	0,09 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,01	133,3
		Сперматоциты	0,75 $\pm$ 0,07	0,67 $\pm$ 0,04*	89,3
		Сперматиды	0,77 $\pm$ 0,04	0,91 $\pm$ 0,06	118,2
		Сперматозоиды	1,55 $\pm$ 0,05	1,27 $\pm$ 0,04**	81,9
		Общее кол-во	3,16 $\pm$ 0,14	2,97 $\pm$ 0,04	94,0
		<i>Эпидидимисы</i>			0,062 $\pm$ 0,003
<i>Семенники</i>					
360 сут	16 мес	Сперматогонии	0,11 $\pm$ 0,01	0,10 $\pm$ 0,01	90,9
		Сперматоциты	0,63 $\pm$ 0,05	0,61 $\pm$ 0,06	96,8
		Сперматиды	0,79 $\pm$ 0,03	0,65 $\pm$ 0,22	82,3
		Сперматозоиды	1,40 $\pm$ 0,13	1,32 $\pm$ 0,04	94,3
		Общее кол-во	2,93 $\pm$ 0,18	2,68 $\pm$ 0,12	91,5
		<i>Эпидидимисы</i>			0,056 $\pm$ 0,003

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,005$  по сравнению с контролем

Результаты цитогенетического анализа зрелых половых клеток самцов опытных групп в различные сроки исследования указывают на

повышение частоты генетических нарушений, выражающихся в повышении уровня атипичных форм спермиев (таблица 2).

Таблица 2 — Частота встречаемости аномальных спермиев у крыс-самцов в отдаленные сроки (90, 180, 360 сут) после острого облучения в дозе 1,0 Гр

Характер эксперимента	Частота встречаемости аномальных спермиев, %	% к контролю	
90 сут	Контроль	0,64 ± 0,06	
	Опыт	1,08 ± 0,27	168,8
180 сут	Контроль	0,55 ± 0,07	—
	Опыт	0,92 ± 0,12*	167,3
360 сут	Контроль	0,53 ± 0,10	—
	Опыт	1,13 ± 0,21	213,2

\* P < 0,01 по сравнению с контролем

Цитогенетический анализ зрелых половых клеток в эпидидимисах свидетельствует об увеличении выхода количества атипичных форм спермиев во всех экспериментальных группах в сравнении с контрольными показателями. При этом на 360 сутки выход аномальных клеток в 2 раза превышает контрольные показатели.

#### Заключение

Отдаленные последствия острого внешнего облучения половозрелых крыс-самцов проявляются на уровне морфологических изменений. Они выражаются в дисбалансе соотношения клеток сперматогенного эпителия на 180 и 360 сутки после воздействия ионизирующего излучения, снижении продукции спермиогенеза на 90 и относительном восстановлении на 360 сутки после облучения. Отмечается выраженное повреждение генетического аппарата половых клеток во все сроки исследования, проявляющееся в увеличении количества аномальных форм спермиев до 2 и более раз.

В свою очередь данные морфологического исследования сперматогенеза указывают, что в отдаленные сроки (спустя год) после внешнего острого облучения в дозе 1,0 Гр в семенниках и эпидидимисах сохраняются деструктивные процессы со снижением практически всего клеточного состава сперматогенеза при некоторой компенсаторной реакции отдельных звеньев, что более характерно для начальных сроков после облучения. Следовательно, острое облуче-

ние в дозе 1,0 Гр является повреждающим фактором длительного нарушения репродуктивной функции самцов. Результаты исследования могут служить в качестве объективного критерия оценки риска развития и возможности наследования изменений в репродуктивной системе у животных, а также человека при облучении.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Верещако, Г. Г.* Влияние внутриутробного облучения на морфофункциональное состояние семенников у потомства крыс / Г. Г. Верещако, А. М. Ходосовская, Е. Ф. Конопля // Радиационная биология. Радиозология. — 1998. — Т. 38, № 4. — С. 483–487.
2. *Кондратенко, В. Г.* Действие ионизирующей радиации на семенники млекопитающих / В. Г. Кондратенко // Успехи современной биологии. — 1977. — Т. 83, вып. 2. — С. 305–319.
3. *Шевченко, В. А.* Генетические последствия действия ионизирующих излучений / В. А. Шевченко, М. Д. Померанцева. — М., 1985. — 279 с.
4. *Верещако, Г. Г.* Биохимические изменения в семенниках млекопитающих при действии ионизирующих излучений / Г. Г. Верещако, А. М. Ходосовская, Е. Ф. Конопля // Успехи современной биологии. — 1998. — Т. 118, № 5. — С. 630–644.
5. *Мамина, А. П.* Метод определения количества сперматогенных клеток семенника в клеточной суспензии / А. П. Мамина, Д. И. Семенов // Цитология. — 1976. — Т. 18, № 7. — С. 913–914.
6. Влияние однократного общего облучения крыс на репродуктивную систему и содержание витаминов в органах у потомства / В. В. Евдокимов [и др.] // Биол. эксперим. биол. и мед. — 1998. — Т. 12. — С. 652–655
7. Methods for assessing sperm motility, morphology, and counts in the rat, rabbit, and dog / J. Seed [et al.] // A consensus report. *Reprod. Toxicol.* — 1996. — Vol. 10. — P. 237–244.

Поступила 08.10.2008

УДК 615.322 (476.2)

#### РАСТОРОПША ПЯТНИСТАЯ — *SILYBUM MARIANUM* (L)

Э. С. Питкевич<sup>1</sup>, А. Н. Лызиков<sup>1</sup>, С. В. Цаприлова<sup>2</sup>

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

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

Расторопша пятнистая (*Silybum marianum*-L) — широко распространенное популярное лекарственное растение в народной и официальной медицине. Из биологически активных веществ, выделяемых из плодов расторопши, доминирующими компонентами являются силибин, силидианин, силикристин, сумма которых получила название силимарин. Используются в качестве гепатопротекторов.

**Ключевые слова:** расторопша пятнистая, химический состав, стандартизация и контроль качества.

## SPOTTY THISTLE — SILYBUM MARIANUM (L)

E. S. Pitkevich<sup>1</sup>, A. N. Lyzikov<sup>1</sup>, S. B. Caprilova<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University<sup>2</sup>Vitebsk State Medical University

Spotty thistle (*Silybum marianum*-L) is widespread? Popular herb in folk and official medicine. Silybin, silydianin, silyckistin (the sum of them is named silymarin) are the dominating components among biological active substances allocated from fruits of thistle. They are used as hepatoprotectors.

**Key words:** spotty thistle, chemical compound, stardization and quality assurance.

**Введение**

Настоящая статья является первым обзором, подготовленным Гомельским государственным медицинским университетом в рамках выполнения поручения Гомельского облисполкома по осуществлению научного сопровождения региональной научно-технической программы «Освоение промышленного выращивания и переработки расторопши пятнистой с выработкой биологически активных компонентов и пищевых добавок и их применением в промышленности».

**Основная часть**

Расторопша пятнистая Семейство астровые (сложноцветные) — Asteraceae Dumort. (Compositae Giseke). Народные названия: девясил черный, комочник, молочный чертополох, Марьино остропестро, Марьин чертополох, Марьины колючки, осот белый, остропестер, растопша, расторопша, татарин [1–3]. Английское название Milk Thistle, Holy thistle, Saint-Mary-thistle, Lady's milk, французское — Chardon marie, украинское — Розторопша плямиста. В качестве лекарственного растения применяется в традиционной медицине для лечения заболеваний печени и нормализации пищеварения [4]. Родина растения — Средиземноморье. Расторопша пятнистая встречается в центральных и южных районах европейской части России и СНГ, на Украине, в Западной Сибири, на Кавказе, в Средней Азии, Северной Америке, Африке, южной части Австралии, в Беларуси распространена редко. Растет на пустырях, по сорным местам, вдоль дорог, на сухих местах, разводится в садах и огородах как декоративное и лекарственное растение. Расторопша пятнистая широко культивируется в России (Самарская, Ульяновская и Пензенская области) и в СНГ (Украина) [3, 5]. Это однолетнее (в условиях культивирования) или двулетнее (в природе) колючее растение высотой 1,5–2 м. Стебель прямостоячий, массивный, изборозженный, голый или опушенный ворсинками, неразветвленный или малоразветвленный. Листья крупные с желтоватыми колючками по краю листа и по жилкам снизу, пластинка листа зеленая с белыми пятнами, блестящая. Прикорневые листья крупные, сильно морщинистые,

перистые, голые на черешках, стеблевые листья очередные, сидячие. Цветы собраны в крупные (до 4 см в диаметре) соцветия-корзинки, расположенные поодиночке на разветвлениях стебля, листья обертки корзиночек расположены в несколько кругов, с шипами по краям и с одним более крупным шипом наверху (до 5 см). Ложе соцветия мясистое, покрыто волосками. Цветки все трубчатые, обоополье, пурпурно-красного цвета. Плод — семянка черная с серыми точками и хохолком из волосков на конце, 15–20 мм, блестящая. Плоды — семянки яйцевидной формы, слегка сплюснутые с боков, длиной от 5 до 8 мм, шириной от 2 до 4 мм, толщиной от 1 до 3 мм. Верхушка косо усеченная с выступающим тупым толстым остатком столбика или без него. Основание семянки тупое, плодовой рубчик щелевидный или округлый, слегка смещенный в бок. Поверхность гладкая, иногда продольно морщинистая, блестящая или матовая. Цвет — от черного до светло-коричневого, иногда с сиреневым оттенком, часто плоды пятнистые, валик более светлый. Запах отсутствует. Вкус слегка горьковатый [7]. Цветет с июля до поздней осени, плоды созревают неравномерно в августе-сентябре [3]. Сбор плодов производят в конце августа-сентябре, в период засыхания оберток на большинстве боковых корзинок. Заготовку проводят путем скашивания надземной части в первую половину дня с помощью сенокосилок, полученную массу подсушивают на току и обмолачивают. Плоды отделяют от примесей и досушивают в сушилках. В качестве сырья используют собранные осенью зрелые и высушенные плоды [6]. При рассмотрении под микроскопом диагностическое значение имеет строение перикарпия на поперечном срезе, состоящего из нескольких слоев: эпидермальный слой — клетки палисадоподобно вытянутые, наружные и боковые стенки сильно утолщены; пигментный слой — 1 ряд клеток с бурым содержимым; слой волокнистых клеток мезокарпа — 6–7 рядов крупных клеток с сетчатыми и спиральными утолщениями стенок. Оболочка семени, плотно сросшаяся с перикарпием, представлена снаружи мощным слоем склереид вытянутой формы с утолщенными стенками. Семена без эндоспер-



ма. В порошке фрагменты эпикарпа, состоящие из окрашенных клеток, группы паренхиматозных клеток пигментного слоя, некоторые содержат окрашенные части; большой группы склереид с ярко-желтыми утолщенными стенками и узкой плоскостью; мелкоклеточные фрагменты паренхимы с перфорированными стенками, тонкостенные паренхиматозные клетки, содержащие масло, круглые и вытянутые кристаллы оксалата кальция [7, 8, 9].

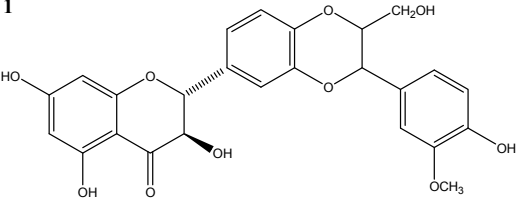
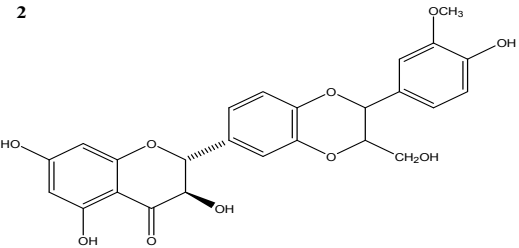
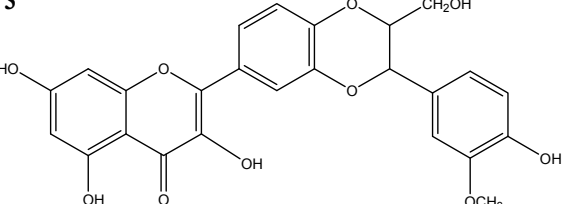
Значительный вклад в изучение расторопши пятнистой внесли немецкие ученые, выделившие флаволигнаны в качестве биологически активных соединений в 60-х годах прошлого столетия. Изучением расторопши пятнистой и разработкой лекарственных средств на ее основе занимались в Германии, Болгарии, Чехии, СССР и других странах [10, 11, 12]. В настоящее время актуальность и популярность данного растения и лекарственных средств на его основе также остается высокой.

#### Химический состав

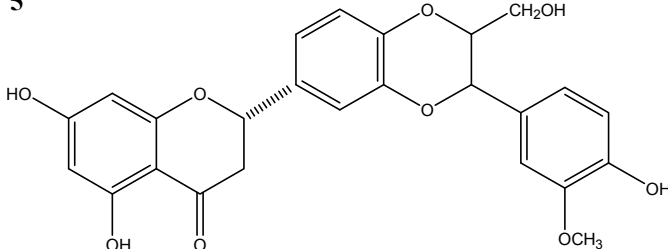
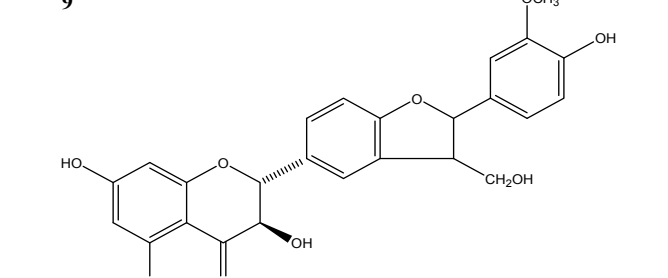
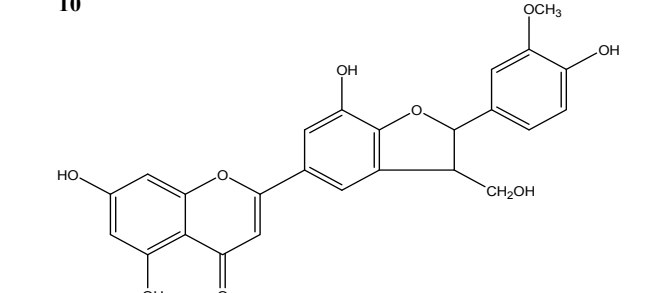
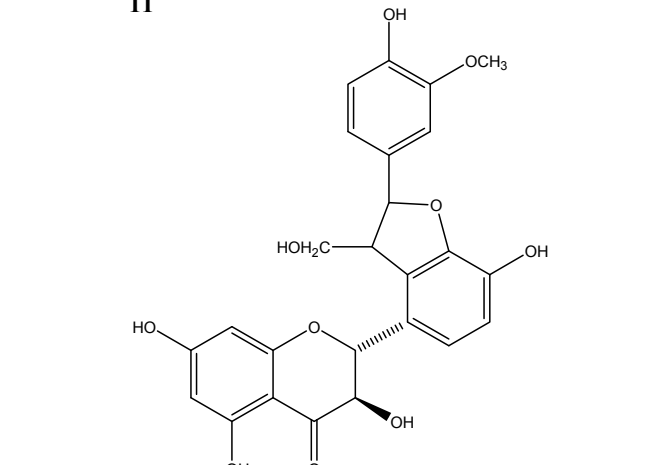
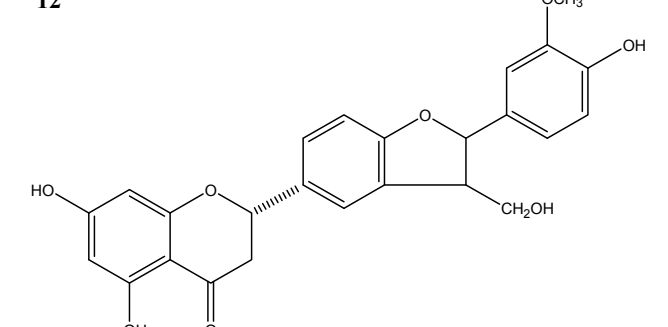
В плодах содержатся флаволигнаны, флавоноиды, жирное масло, эфирные масла, стеролы, органические кислоты, горечи, смолы, слизи, сахара, амины, сапонины и другие вещества. Плоды расторопши содержат группу биологически активных соединений — флаволигнаны. Это флавоноиды, содержащие в своем составе фенилпропаноидный фрагмент (-C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-), составляющие немногочисленную новую группу природных соединений, что дает основание относить флаволигнаны к фенилпропаноидам. Флаволигнаны найдены в шести семействах, причем

большая их часть (12 соединений) выделена из плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.) Gaertn). Флавоноидная часть соединений этой группы представлена флавононами (эриодиктол), флавонолами (таксифолин), флавонами (лютеолин, скутелляреин, изоскутелляреин, трицетин, трицин) и флавонолами (гербацетин) [17, 18, 19, 20, 21, 22]. Первый представитель флаволигнанов силибин был выделен рядом авторов из плодов расторопши пятнистой, но в силу необычности химической структуры на изучение его химического строения потребовалось более 20 лет. Решающий вклад в решение этой проблемы внесли немецкие ученые, доказавшие химическую структуру силибина с помощью <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C- ЯМР, УФ-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии в сочетании с химическими методами исследования. Флаволигнаны наряду с жирным маслом являются основной группой биологически активных соединений. Их содержание в плодах расторопши пятнистой, по разным данным, может составлять от 1,5 до 4 % в зависимости от разновидности и места произрастания. Флаволигнаны расторопши пятнистой представлены следующими соединениями: силибин, изосилибин, 2,3-дегидросилибин, силандрин, силикрестин, силидианин, силимонин, 2,3-дегидро-силикрестин, изо-силикрестин, силигермин. Доминирующими компонентами являются силибин, силидианин, силикрестин, сумма которых получила название силимарин. Химические структуры флаволигнанов расторопши пятнистой приведены в таблице 1 [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23].

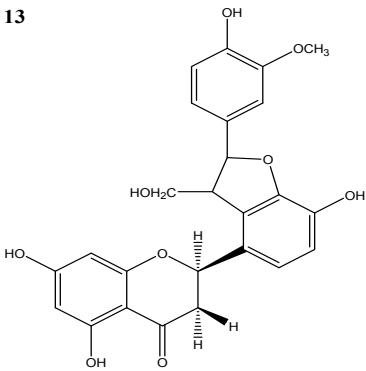
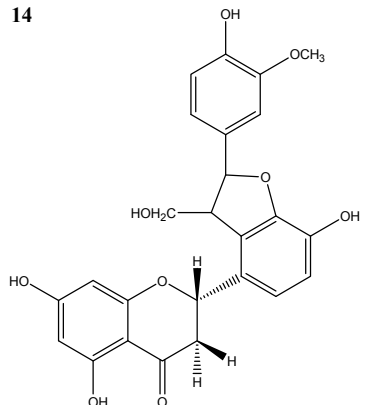
Таблица 1 — Химические структуры флаволигнанов расторопши пятнистой

Структура соединения	Название, константы.
<p>1</p> 	<p>Силибин C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub> т.пл.164–168° [α]<sub>D</sub> + 10,8° (ацетон) <i>Silybum marianum</i> Gaertn (Asteraceae), плоды</p>
<p>2</p> 	<p>Изосилибин C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub> т.пл.239-241° [α]<sub>D</sub> + 16,9° (ацетон) <i>Silybum marianum</i> Gaertn (Asteraceae), плоды</p>
<p>3</p> 	<p>2,3-Дегидро-силибин C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>O<sub>10</sub> т.пл.254–255° <i>Silybum marianum</i> Gaertn (Asteraceae), плоды</p>

Продолжение таблицы 1

Структура соединения	Название, константы.
<p><b>5</b></p> 	<p>Силандрин  <math>C_{25}H_{22}O_9</math>  т.пл. 234-236°  <math>[\alpha]_D - 42,7^\circ</math> <i>Silybum marianum</i> (белоцветковая разновидность) плоды</p>
<p><b>9</b></p> 	<p>Силикрисдин  <math>C_{25}H_{22}O_{10}</math>  т.пл. 174-176°  <math>[\alpha]_D + 81,4^\circ</math> (пиридин), <i>Silybum marianum</i> Gaertn (Asteraceae), плоды</p>
<p><b>10</b></p> 	<p>2,3-Дегидро-силикрисдин  <math>C_{25}H_{20}O_{10}</math>  т.пл. 275-277°  <i>Silybum marianum</i> Gaertn (Asteraceae), плоды</p>
<p><b>11</b></p> 	<p>Изосиликрисдин  <math>C_{25}H_{22}O_{10}</math>  т.пл. 155-157°  <math>[\alpha]_D + 24,5^\circ</math> (пиридин), <i>Silybum marianum</i> Gaertn (Asteraceae), плоды</p>
<p><b>12</b></p> 	<p>Силигермин  <math>C_{25}H_{22}O_9</math> выделен в виде пентаацетата из плодов <i>Silybum marianum</i> (белоцветковая разновидность) <math>C_{35}H_{32}O_{14}</math>  т.пл. 93-95°  <math>[\alpha]_D + 29,9^\circ</math> (хлороформ)</p>

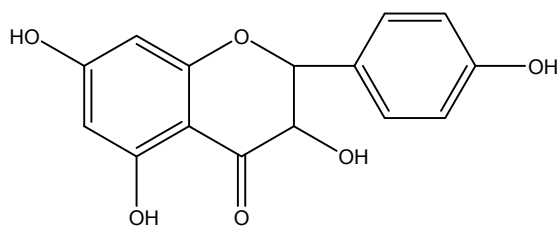
Окончание таблицы 1

Структура соединения	Название, константы
<p>13</p> 	<p>Неосилигер-мин А  <math>C_{25}H_{22}O_9</math>  <i>Silybum marianum</i> (белоцветковая разновидность) плоды</p>
<p>14</p> 	<p>мин В  <math>C_{25}H_{22}O_9</math> выделен в виде пентаацетата из плодов <i>Silybum marianum</i> (белоцветковая разновидность) <math>C_{35}H_{32}O_{14}</math>                      т.пл. 98–100°  <math>[\alpha]_D + 124,8^\circ</math> (хлороформ)</p>

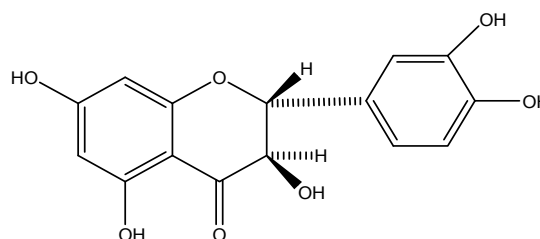
Важным классом биологически активных соединений плодов расторопши пятнистой является жирное масло, содержание которого достигает 20–30 %. Состав жирного масла расторопши пятнистой характеризуется наличием: линолевой — 56,57 %, олеиновой — 20,73 %, пальмитиновой — 8,01 %, стеариновой — 4,79 %,

арахиновой — 2,70 %, бегеновой — 2,09 %, но-надециловой — 1,11 %, лигноцериновой — 0,69 %, миристиновой — 0,09% жирных кислот.

В состав плодов расторопши пятнистой входят флавоноиды классов флавонолы (кемпферол), дигидрофлавонолы (таксифолин) и дегидрокемпферол [20].



Кемпферол



Таксифолин

Стеролы представлены холестерином, кампестеролом и стигмастеролом. В состав плодов расторопши пятнистой входят сахара: арабиноза, рамноза, ксилоза, глюкоза [19]. Плоды расторопши содержат золу, макроэлементы (мг/г): К-9,20; Са-16,60; Mg-4,20; Fe-0,08; микроэлементы: Mn-0,10; Cu-1,16; Zn-0,71; Cr-0,15; Al-0,02; V-0,01; Se-22,90; Ni-0,20; Sr-0,08; Pb-0,08; I-0,09; B-22,40. В состав плодов расторопши пятнистой также входят до 0,1 % эфирного масла.

В листьях расторопши пятнистой содержатся флавоноиды (апигенин, лютеолин, кемпферол и их гликозиды), β-ситостерол и его гликозиды. Силимарин в листьях расторопши пятнистой не обнаружен [19].

Венгерскими учеными был изучен химический состав флавонолигнанов около 100 популяций расторопши пятнистой, происходящих из различных географических зон Европы. При этом было выявлено, что белоцветковая

разновидность значительно отличается по химическому составу от лиловоцветковой разновидности, которая используется в производстве препаратов. Кроме того, найдены различия и внутри лиловоцветковой разновидности: отмечаются «силибиновая» и «силидианиновая» расы. В сырье расторопши пятнистой, выращенной на опытном поле ВНИИХТЛС (Харьков), силидианин является основным компонентом, и он используется в качестве стандарта (ВФС 42-1146-81) для контроля сырья и препарата силибор. В расторопше пятнистой, выращенной на Московской экспериментальной базе, Куйбышевской и Северо-Кавказской ЗОС ВИЛАР, а также культивируемой в Болгарии и Югославии, силибин является преобладающим компонентом. Недавно появились сообщения о шести новых гепатозащитных компонентах расторопши пятнистой, причем было показано, что более выраженную биологическую активность проявляют 3-дезоксипроаналоги силибина, силидианина и силикристина. С учетом этого представляет интерес изучение возможности создания препаратов и на основе сырья белоцветковой разновидности данного растения. Интересно, что найдены и другие лигнаны, обладающие антигепатотоксической активностью — это неолигнан американин А и лигнаны лимонника китайского. Все это свидетельствует о перспективности дальнейших исследований природных лигноидов [23].

С точки зрения технологии [24, 25, 26, 27, 28] актуально комплексное использование плодов расторопши пятнистой, позволяющее получать жирное масло расторопши, а из отходов производства (шрота и жома плодов) — галеновые препараты, содержащие флаволигнаны [25, 26, 27]. Для получения лекарственных форм расторопши пятнистой установлены оптимальные параметры технологического процесса; измельченность сырья (рекомендовано 0,5 мм); экстрагент (наиболее эффективен 80 % спирт этиловый); соотношение сырья и экстрагента (экстракт жидкий 1:1, настойка 1:5); коэффициент поглощения сырья — 1,5–1,7; температурный режим экстракции (в лабораторных условиях — 0,5 ч при температуре 70°C) [27]. Суммарный экстракт обладает более выраженной биологической активностью, чем отдельные флаволигнаны [12].

#### **Стандартизация и контроль качества**

При разработке методик стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных средств, изготовленных из него, принимается во внимание принцип унификации методов в ряду: сырье — субстанция — лекарственная форма [18]. Стандартизацию и контроль качества плодов расторопши пятнистой, как и другого лекарственного раститель-

ного сырья, осуществляют следующим образом: определение подлинности, наличие примесей, количественное содержание действующих веществ. Для определения подлинности плодов расторопши пятнистой применяют химические реакции (цианидиновая проба), хроматографические методы анализа (тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография), спектрофотометрия в УФ-области, производная спектрофотометрия [20, 29, 30, 31, 32]. В немецкой фармакопее [33, 34] определение подлинности плодов расторопши пятнистой осуществляют с применением хроматографии в тонком слое сорбента (силикагель) с использованием в качестве подвижной фазы системы растворителей: хлороформ — ацетон — муравьиная кислота в соотношении 9:2:1 или 75:16,5:8,5. В качестве доминирующих пятен обнаруживаются силибин ( $R_f \sim 0,6$ ), силикристин ( $R_f \sim 0,35$ ), таксифолин ( $R_f \sim 0,4$ ) и в небольших количествах — силидианин ( $R_f \sim 0,45$ ). Испытания на подлинность лекарственного средства «Легалон 70» (НД 42-10500-99) проводят при тех же условиях без применения какого-либо стандартного вещества. Идентификацию таблеток «Силиверин 70» (НД РБ 4158-2007) в тех же условиях проводят с применением стандартного образца силимарина (наличие четырех пятен) или силибина (наличие одного пятна). Для идентификации лекарственного средства «Карсил» (НД 42-9250-98) предусмотрены лишь качественные реакции (цианидиновая проба, реакция с раствором). В РФ для определения подлинности сырья расторопши пятнистой (ТУ 64-4-97-93) определяется максимум светопоглощения этанольного раствора экстракта ( $\lambda_{\max} = 289$  нм) и хроматография в тонком слое, увеличивающая объективность оценки качества сырья. Испытания на подлинность сухого очищенного экстракта силимара и таблеток силимара проводят с помощью качественных реакций (цианидиновая проба) и спектра поглощения в ультрафиолетовой области от 240 до 360 нм ( $\lambda_{\max} = 288$  нм) [21, 22]. В Самарском медицинском университете для подтверждения подлинности плодов расторопши (ВФС 42-3180-99) и экстракта расторопши жидкого (ВФС 42-3181-99) предложен ТСХ-анализ, при следующих условиях: неподвижная фаза — Силуфол УФ 254 или Сорбфил ПТСХ-П-А-УФ, подвижная фаза — система растворителей: углерод четыреххлористый — ацетонитрил в соотношении 6:4. Детекцию предложено проводить с использованием свежеприготовленного раствора диазобензолсульфокислоты в насыщенном растворе карбоната натрия с последующим нагревом хроматографических пластинок при 110°C в течение 5 минут в сушильном шкафу. При

этом доминирующие флаволигнаны — силибин, силидианин, силикристин проявляются в виде хорошо заметных желто-оранжевых пятен. При облучении хроматограммы УФ-светом (254 нм) доминирующие пятна флуоресцируют ярким фиолетовым светом с величиной  $R_f$  для силибина, силидианина, силикристина 0,8 (на уровне пятна ГСО силибина), 0,7 и 0,6 соответственно [18, 35, 36]. Для определения подлинности плодов расторопши пятнистой возможно применение производной спектрофотометрии суммы флаволигнанов в УФ-области ( $\lambda$  от 240 до 320 нм). Для определения количественного содержания флаволигнанов применяют спектроскопические и хроматографические методы анализа.

Первые методики количественного определения суммы флаволигнанов были разработаны немецкими учеными, которые предложили спектрофотометрию окрашенных комплексов в присутствии динитрофенилгидразина ( $\lambda_{\max}$  395). Эта же реакция положена в основу методик определения суммы флаволигнанов в лекарственных средствах «Легалон 70», «Карсил», «Силиверин» [21]. Разработаны методики хроматоспектрофотометрического определения компонентов плодов расторопши пятнистой с использованием ТСХ для их разделения (система растворителей: хлороформ – ацетон – муравьиная кислота в соотношении 9:2:1). Описаны методики спектрофотометрического определения флаволигнанов при добавлении хлорида алюминия ( $\lambda_{\max}$  313–315 нм), калия перманганата ( $\lambda_{\max}$  530 нм) и прямой спектрофотометрии в УФ-области ( $\lambda_{\max}$  288–289 нм) [30]. Перспективным, надежным и экспрессным методом для качественного и количественного определения флаволигнанов в сырье и в лекарственных средствах является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) [37, 38, 39]. Предложены методики для качественного и количественного определения компонентов плодов расторопши пятнистой с использованием обращено-фазового сорбента и подвижной фазы метанол – вода с добавлением уксусной кислоты [37, 38]. В НД 42-105500-99 таблетки «Легалон 70» для количественного определения приведена методика хроматографического определения; неподвижная фаза Сферисорб S5 ODS-2, подвижная фаза — система растворителей: 0,05 М фосфорная кислота – метанол – тетрагидрофуран в соотношении 75:18:7, в качестве стандарта используется не индивидуальное стандартное вещество, а сухой стандартный экстракт из плодов расторопши пятнистой [21]. Изучение компонентного состава плодов расторопши пятнистой проводили также методом обращено-фазовой ВЭЖХ на хроматографе «Милихром-4»; колонка 2×64 мм, стационарная фаза Сепарон С-18 в изократиче-

ском режиме, подвижная фаза — смесь ацетонитрила и воды в соотношении 3:7 с добавлением 1 % ледяной уксусной кислоты. В результате было определено содержание флаволигнанов: силибина — 0,64%, силидианина — 0,38 %, силикристина — 1,24 % [18]. В Европейской и Американской Фармакопеях приведены методики обращено-фазовой ВЭЖХ, градиентный режим, неподвижная фаза — октадецилсиликагель, подвижная фаза — смесь метанола воды и фосфорной кислоты в различных соотношениях, детекция спектрофотометрическая ( $\lambda_{\max}$  288 нм), определение проводится с использованием стандартных индивидуальных веществ [40]. Для количественного определения флаволигнанов расторопши пятнистой наряду с ВЭЖХ может быть применен капиллярный электрофорез, результаты обоих методов сопоставимы, последний позволяет получить более полное разделение и быстрый результат [12].

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Блинова, К. Ф. Ботанико-фармакогностический словарь / К. Ф. Блинова, Г. П. Яковлев. — М.: Высш. шк., 1990.
2. Муравьёва, Д. А. Фармакогнозия / Д. А. Муравьёва. — М.: Медицина, 1991.
3. Беленовская, Л. М. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство Asteraceae (Compositae) / Л. М. Беленовская [и др.]. — СПб.: Наука, 1993.
4. Тибетская медицина: традиции, перспективы, интеграция. — Улан-Удэ, 1997. — С. 45–46.
5. Беликов, В. В. Растительные ресурсы / В. В. Беликов. — 1985. — Т. 21, № 3. — С. 350–358.
6. Кишикаткина, А. Н. Расторопша пятнистая / А. Н. Кишикаткина, В. А. Гущина, Н. Д. Агапкин // Пчеловодство. — 2003. — № 19.
7. Практикум по фармакогнозии: учеб. пособие для студ. вузов / В. Н. Ковалев [и др.]; под общ. ред. В. Н. Ковалева. — Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы: МТК-Книга, 2004. — 512 с.
8. Milk — Thistle Fruit, European // Pharmacopeia. — 2004. — № 1. — 1860 p.
9. Vogel, G. In: New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical activity, Springer Verlag / G. Vogel. — Berlin – Heidelberg – New York, 1977. — P. 249–265.
10. Куркин, В. А., Запесочная, Г. Г. // Химия природных соединений, — 1987. — № 1. — С. 11–34.
11. Куркин, В. А. // Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. — М., 1991.
12. Analysis of the active components of silymarin / F. Kvasnica [et al.] // Jomal of Chromatography A-990. — 2003. — P. 239–245.
13. Справочник VIDAL. Лекарственные препараты в России: справочник OVPPE – АстраФармСервис. — М., 2005.
14. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств, РЛС-2000. — М., 2000.
15. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. — 1200 с.
16. Федеральный реестр биологически активных добавок к пище. — 3-е изд. — М., 2002.
17. Куркин, В. А. Фенилпропаноиды — перспективные природные биологически активные соединения / В. А. Куркин. — Самара: СамГМУ, 1996.
18. Куркин, В. А. Расторопша пятнистая — источник лекарственных средств (обзор) / В. А. Куркин // Химико-фармацевтический журнал. — 2003. — Т. 37, № 4.
19. Herbal Medicines, London: Pharmaceutical Press. — Electronic version, 2005.
20. Сокольская, Т. А. Комплексная переработка плодов расторопши пятнистой и создание на ее основе препарата «Си-

- лимар» / Т. А. Соколовская // Химико-фармацевтический журнал. — 2000. — Т. 34, № 9.
21. Куркин, В. А. Фенилпропаноиды как биологически активные соединения и Стандартные образцы лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов / В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная, В. Н. Ежков // II Всероссийский съезд фармацевтических работников: матер. съезда. — Сочи, 2005. — С. 93–95.
22. Куркин, В. А. Фенилпропаноиды лекарственных растений: монография / В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная, В. Н. Ежков. — Самара: ООО «Офорт», 2005. — 120 с.
23. Куркин, В. А. Флаволигнаны и другие природные лигнаны. Проблемы структурного анализа / В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная // Химия природных соединений. — 1987. — № 1. — С. 11–34.
24. Способ получения масла расторопши пятнистой, обладающего ранозаживляющей активностью / Е. В. Ахтемиров [и др.] — Патент РФ № 2129873, А 61 35/78 С 11В 1/10 // Бюллетень № 13 от 10.07.99.
25. Способ получения экстракта расторопши пятнистой / В. А. Куркин [и др.]. — Патент РФ № 2102999, А 61 35/78 // Бюллетень № 3 от 27.01.98.
26. Способ получения экстракта из обезжиренных плодов расторопши пятнистой / В. А. Куркин [и др.]. — Патент РФ № 2139724, А 61 35/78 // Бюллетень № 29 от 20.10.99.
27. Перспективы создания сухих экстрактов / И. А. Самылина [и др.] // Фармация. — 2006. — Т. 54, № 2. — С. 43–46.
28. Авдеева, Е. В. // Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. — М., 1991.
29. Бондаренко, Л. Т. Хроматоспектрофотометрический метод количественного определения силибина в плодах *Silybum marianum* / Л. Т. Бондаренко, А. А. Кирьянов, М. Е. Перельсон // Химико-фармацевтический журнал. — 1980. — Т. 14, № 4. — С. 57–60.
30. Rahman, N. Kinetic spectrometric method for the determination of silymarin in pharmaceutical formulations using potassium permanganate as oxidant / N. Rahman, N. M. Khan, S.N.H Azmi // Pharmazie. — 2004. — № 59.
31. Количественное определение силибина и суммы флаволигнанов в плодах *Silybum marianum* (L.) Gaertn / В. А. Куркин [и др.] // Растительные ресурсы. — 1996. — Т. 32, вып. 3. — С. 80–87.
32. Контроль качества экстракта расторопши жидкого / В. А. Куркин [и др.] // Фармацевтическая наука и практика в новых социально-экономических условиях: Научные труды Всесоюз. НИИ фармации. — 1997. — Т. 36, Ч. 2. — С. 88–95.
33. Deutsches Arzneibuch. 10 Ausgabe (DAB 10), Deutscher Apotheker Verlag. — Berlin, 1991.
34. Wagner, H. Plant Drug Analysis. A Thin Layer Chromatography Atlas, Springer-Verlag / H. Wagner, S. Bladt. — Berlin – Heidelberg – New York, 1995.
35. Куркин, В. А. Фенилпропаноиды лекарственных растений: создание и стандартизация фитопрепаратов / В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная // Химия, технология, медицина: тр. Всероссийского науч.-исслед. института лекарственных и ароматических растений. — М., 2000. — С. 136–142.
36. Авдеева, Е. В. // Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. — Пятигорск, 2007.
37. Tittel, G. Hochleistungsflüssigchromatographie von silymarin: II. Quantitative bestimmung von silymarin aus silybum marianum durch hochleistungsflüssigchromatographie / G. Tittel, H. Wagner // Journal of Chromatography A — 1978. — Vol. 153, № 1. — P. 227–232.
38. Tittel, G. Hochleistungsflüssigchromatographische trennung von silymarinen und deren bestimmung im rohextrakt von silybum marianum gaertn / G. Tittel, H. Wagner // Journal of Chromatography A. — 1977. — Vol. 135, № 2. — P. 499–501.
39. Two high-performance liquid chromatographic assays for the determination of free and total silibinin diastereomers in plasma using column switching with electrochemical detection and reversed-phase chromatography with ultraviolet detection / B. Rickling [et al.] // Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications. — 1995. — Vol. 670, № 2. — P. 267–277.
40. The United States Pharmacopoeia // USP24 - NF19, Sup. 3, 2001.

Поступила 05.11.2008

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 614.2 (476.2)

УЧРЕЖДЕНИЕ «ГОМЕЛЬСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР» — 25 ЛЕТ НА СЛУЖБЕ ЗДОРОВЬЯ

А. Л. Лопатина<sup>1</sup>

Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

Представлена история развития и становления учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический диспансер», создание в нем оптимальной организационно-функциональной структуры, позволяющей оказывать лечебно-диагностическую, профилактическую помощь, осуществлять реабилитацию и диспансеризацию больных с болезнями системы кровообращения. В диспансере активно проводится модернизация материально-технической базы диспансера, приобретается новое современное оборудование, большое внимание уделяется росту профессионализма работников.

**Ключевые слова:** болезни системы кровообращения, кардиологическая помощь, кардиологический диспансер, кардиохирургия

GOMEL REGIONAL CLINICAL CARDIAL DISPENSARY —  
25 YEARS SERVING HUMAN HEALTH

A. L. Lopatina

Gomel Regional Clinical Cardial Dispensary

This article represents the history of Gomel Regional Clinical Cardial Dispensary formation and development. It describes the way in which the optimal organizational and functional structure of the dispensary is built. This structure enables efficient diagnostics, curative and preventive treatment of patients with cardiovascular diseases, as well as proper level of aftercare and clinical examination. The material and technical basis of the dispensary is actively enhanced, new modern equipment is obtained and special attention is paid to the professional skills and experience of the medical staff.

**Key words:** cardiovascular diseases, cardiological health care, cardial dispensary, cardiosurgery.

История Гомельского кардиологического диспансера тесно связана с организацией и развитием кардиологической службы Республики Беларусь. Основателями кардиологической службы республики, в том числе Гомельской области, стали выдающиеся ученые д.м.н., профессор, академик Национальной Академии Наук Республики Беларусь Георгий Иванович Сидоренко, д.м.н., профессор Николай Андреевич Манак, д.м.н., профессор Владимир Петрович Крылов.

Открытие Гомельского областного кардиологического диспансера определил Приказ Управления здравоохранения Гомельского облисполкома № 240, 15.12.1983. Возглавил и активно развивал в течение 20 лет созданную структуру главный врач Юрий Антонинович Погорелов. С 2003 года главным врачом является Анна Люциановна Лопатина.

Первыми сотрудниками, зачисленными в штат диспансера в 1984 г., были:

Марченко Василий Прокофьевич — врач-кардиолог;

Шевель Татьяна Поликарповна — старшая медицинская сестра;

Лапушкина Тамара Дмитриевна — медицинская сестра;

Переппавченко Петр Степанович — водитель;

В том же году по распределению после окончания вузов пришли новые специалисты: Долгошей Тамара Сергеевна, ныне гл. врач Гродненского кардиодиспансера, Дементьева Наталья Николаевна — зав. отделением функциональной диагностики ГОКБ, Дундарова Галина Георгиевна — врач-ординатор ревматологического отделения ГОКБ, Козлов Евгений Александрович — профессор, занимается аритмологией в клинике Торонто.

Первоначально диспансер располагался на площадях областной консультативной поликлиники и был представлен 4 кабинетами, где вели консультативный прием врачи-кардиологи.

В 1986 году в структуре диспансера были поликлиническое отделение на 100 посещений в смену, стационар на 180 коек (3 кардиологических отделения), диагностические и вспомогательные подразделения (ОФД, УЗД, лаборатория, ФТО, палаты интенсивной терапии). Коллектив пополняется новыми кадрами: поликлиническим отделением заведует Акулич Татьяна Николаевна, кабинетом ФД — Скомошенко Светлана Петровна, работу в палатах ИТ возглавил Тромбицкий Борис Степанович, затем Дорогокупец Виктор Михайлович, ФТО — Понорад Николай Михайлович, лабораторий заведует Княжина Сталина Иосифовна, затем Скачкова Галина Михайловна.

Из медсестер, пришедших в то время в диспансер, трудятся в коллективе по настоящее время Шевель Т. П. — главная медицин-

ская сестра, в 2001 г. Указом Президента Республики Беларусь награждена орденом «Почета», Извекова Светлана Анатольевна — старшая медицинская сестра 3 кардиологического отделения, Бордачева Наталья Михайловна — старшая медицинская сестра отделения УЗД, Волкова Людмила Федоровна работала старшей медицинской сестрой ОФД, сейчас медицинская сестра того же отделения.

В конце 80-х начале 90-х годов значительные финансовые средства союзного бюджета привлекаются на развитие медицинской помощи населению, пострадавшему от аварии на Чернобыльской АЭС. Своевременно принято решение о строительстве нового здания кардиодиспансера, и с 1996 г. диспансер функционирует в новом здании.

Наличие достаточной материально-технической базы и молодого энергичного коллектива во многом определили стремительное развитие учреждения. Были организованы стажировки сотрудников в Италии, Франции, Германии, Швейцарии, Литве, России и т.д. Диспансер постоянно получает методическую, научную и практическую помощь от головной организации — РНПЦ «Кардиология», кафедры кардиологии и ревматология учреждения «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

В 1996 году с размещением кафедры внутренних болезней № 2 (зав. кафедрой, д.м.н. Уланова Е. А.) учреждения «Гомельский государственный медицинский университет» диспансер приобрел статус клинического учреждения.

Оптимизация кардиологической помощи невозможна без хирургии. И в 1998 г. принимается решение о переводе кардиохирургического отделения из учреждения «Гомельская областная туберкулезная больница» в диспансер. При непосредственном участии главного кардиохирурга Республики Беларусь профессора Ю. П. Островского 18 мая 1998 была выполнена первая операция на сердце с использованием искусственного кровообращения. В школе кардиохирургии профессора Ю. П. Островского получили теоретическую и практическую подготовку кардиохирурги Гомельской области.

Перевод в 2003 г. отделения хирургии сосудов в состав Гомельского областного кардиологического диспансера и размещение на его базе курса сердечно-сосудистой хирургии (зав. курсом к.м.н., доцент Лызиков А. А.) Гомельского государственного медицинского университета сыграли важную роль в развитии и укреплении сердечно-сосудистой хирургии Гомельской области.

Открытие в 2004 году кабинета ангиографии и рентгенэндоваскулярной хирургии позволило развить альтернативное направление — рентгенэндоваскулярную хирургию.

Одновременно создается структура этапного оказания реабилитационной помощи. В 2003 г. на базе физиотерапевтического отделения диспансера открыто отделение медицинской реабилитации, обеспечивающее стационарный лечебно-реабилитационный период и амбулаторно-поликлинический этап. В 2006 г. открыто стационарное отделение ранней медицинской реабилитации больных после реконструктивных операций на сердце и сосудах на 25 коек.

В 2008 г. организована работа кабинета компьютерной томографии, оснащенного многосрезовым рентгеновским компьютерным томографом с сосудистой и кардиологической программами.

Высокая потребность в кардиохирургических операциях продиктовала необходимость расширения операционно-реанимационного блока диспансера. Весной 2008 г. начато строительство нового операционно-реанимационного модуля на 2 операционных и 6 коек послеоперационного наблюдения.

Таким образом, создана оптимальная организационно-функциональная структура диспансера, позволяющая оказывать лечебно-диагностическую, профилактическую помощь, осуществлять реабилитацию и диспансеризацию больных с болезнями системы кровообращения.

#### **Кадры**

Коллектив диспансера молод. Более 62 % работников в возрасте до 40 лет. Общая численность персонала составляет 500 человек, из них 88% (440) — женщины. В коллективе трудятся 78 врачей, 193 — среднего медицинского персонала. Укомплектованность кадрами в 2008 году составила: врачи — 95,7 %, медицинские сестры — 98,3 %.

О профессиональном уровне медицинского персонала говорит высокий процент аттестованных на квалификационную категорию: врачи — 97,4 %, средний медперсонал — 90,1 %.

Сотрудники учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический диспансер» успешно занимаются научной работой, защищены 3 кандидатских диссертации, опубликовано более 100 научных статей.

#### **Стационарная помощь**

В учреждении «Гомельский областной клинический кардиологический диспансер» осуществляется оказание экстренной и плановой помощи больным с болезнями системы кровообращения. Организована круглосуточная экстренная помощь кардиологов, кардиохирургов, ангиохирургов.

За год в диспансере получают стационарное лечение более 8 тыс. человек, в том числе по экстренным показаниям госпитализируется около 60 % больных.

С 2004 г. организовано круглосуточное оказание экстренной помощи больным с ост-

рым коронарным синдромом (ОКС) трудоспособного возраста, проживающим в г. Гомеле и Гомельском районе (приказ управления здравоохранения от 19.07.2004 г. №550).

Ежегодно в диспансер госпитализируется около 2000 больных с ОКС. В структуре больных, поступивших с ОКС, 80 % — это больные с нестабильной стенокардией и 20 % — острым инфарктом миокарда (ОИМ).

С 2006 г. в лечении ОКС начали активно использоваться интервенционные вмешательства, причем число пациентов, которым они проведены, ежегодно увеличивается.

Одновременно вырос процент применения тромболитической терапии в лечении больных с ОИМ — с 51,9 % в 2003 г. до 81,1 % в 2008 г. (от числа больных с крупноочаговым ИМ, поступивших в первые 12 часов от начала развития заболевания).

Широкое использование в лечении больных с острой коронарной патологией (ОКП) тромболитической терапии, рентгенэндоваскулярных вмешательств позволили снизить стационарную летальность от ОИМ с 7,9 % в 2004 г. до 3,8 % в 2008 г., в трудоспособном возрасте с 5,2 % в 2004 г. до 2,8 % в 2008 г.

В диспансерном отделении (зав. отд. — врач высшей категории Забиран И. В.) консультативный прием ведут врачи-кардиологи, кардиохирурги, ангиохирурги. Здесь решаются сложные вопросы диагностики, лечения и экспертизы трудоспособности. Ежегодно консультативную помощь получают более 45 тысяч человек. Амбулаторным больным также доступны все виды обследований на базе диагностических отделений.

С 2003 г. в отделении осуществляется диспансеризация больных трудоспособного возраста после перенесенного инфаркта миокарда и операции реваскуляризации миокарда.

Проведение в полном объеме реабилитационных мероприятий, своевременной экспертизы трудоспособности позволили снизить показатели ВН. СДЛ по причине ОИМ в 2002 г. составляла 91,2 дня, в 2007 г. — 75,9 дня.

Улучшены показатели реабилитации больных, перенесших ОИМ и операцию по реваскуляризации миокарда. В 2007 г. процент полной реабилитации инвалидов составил 17,1 % (14,3 % в 2005 г.), процент частично реабилитированных инвалидов вырос с 5,4 % в 2005 г. до 6,7% в 2007 г.

В области имеется устойчивая тенденция к снижению показателя первичного выхода на инвалидность взрослого населения вследствие БСК. Так, в 2006 г. показатель первичного выхода на инвалидность (на 10 тыс. взрослого населения) составлял 31,15, в 2007 г. — 23,13, за 9 месяцев 2008 г. — 12,61 (темп прироста по



отношению к аналогичному периоду 2007 г. — минус 30,41 %), в трудоспособном возрасте — темп прироста минус 18,02 %.

#### **Диагностическая служба**

Диспансер обладает мощной диагностической базой. Благодаря приобретению современного оборудования, внедрению новых методик и активной позиции сотрудников, происходит постоянное совершенствование работы диагностических служб диспансера.

Гордостью учреждения является отделение ультразвуковой диагностики, организованное в 1998 г. (заведующий Борсук Д.П.). Благодаря активности и профессионализму сотрудников, оснащенности современным стационарным и портативным оборудованием, в том числе экспертного класса, здесь внедряются сложные диагностические методики. Идет специализация ультразвуковой диагностики, когда рутинные исследования амбулаторного этапа уступают место сложным диагностическим методикам, таким как фармакологическая стресс-эхокардиография, эхоконтрастные исследования, дуплексное сканирование сосудов, чреспищеводные ультразвуковые исследования, стресс-эхокардиография с физической нагрузкой.

Если при создании в 1983 г. отделения функциональной диагностики (ОФД) единственно доступным методом диагностики была электрокардиография, то в настоящее время оно оснащено новейшей аппаратурой, позволяющей решать сложные диагностические задачи (заведующая отделением — врач высшей категории Кравченко Л. В.). Здесь имеются современные электродиографы, велоэргометрический комплекс, система суточного мониторинга ЭКГ и АД экспертного класса, кардиостимулятор для выполнения электрофизиологических исследований. Ежегодно выполняется 60 тысяч исследований, в том числе 5 тысяч нагрузочных проб и 2,5 тысячи суточного мониторинга ЭКГ и АД. В сравнении с 2003 годом количество ежегодно выполняемых велоэргометрических проб увеличено на 26,6 %, Холтер — ЭКГ в 2,6 раза.

Клинико-диагностическая лаборатория (КДЛ) (заведующая Данильченко Л. И.) является одним из важнейших подразделений диспансера.

Начало было положено в 1986 году с выполнения фельдшером-лаборантом минимального спектра исследований неотложного анализа с помощью стеклянных пипеток и фотометров. Постепенно проводилось оснащение КДЛ оборудованием, расширялся штатный состав.

В 1998 году, после открытия кардиохирургического отделения, КДЛ получила новый импульс для своего развития. Установлено диагностическое оборудование, дающее возможность круглосуточного определения кислотно-

основного баланса, газов крови, электролитов, кардиомаркеров, показателей свертывающей системы крови. Кроме функционирующих отделов (гематологического, клинического и биохимического) создан участок неотложного анализа. Организована липидная группа.

За последние 5 лет КДЛ почти полностью технически переоснащена. Установлены высокотехнологичные анализаторы. Внедрены новые методы лабораторного анализа: определение натрий диуретического пептида, количественное определение миоглобина, тропонина I, Д-димеров, СРБ, антитромбина III, протеина С.

Увеличение числа оперативных вмешательств, внедрение новых технологий лабораторного анализа сопряжено с непрерывным ростом объема исследований. За год выполняется более 500 тыс. исследований, из них 43,9 % (в 2003 г. — 29 %) составляют виды лабораторного анализа, направленные на обеспечение хирургических и рентгенэндоваскулярных вмешательств.

Диагностическим процессом в КДЛ занято 8 врачей лабораторной диагностики (75 % имеют квалификационную категорию) и 11 фельдшеров-лаборантов (82 % имеют квалификационную категорию).

Рентгеновский кабинет (заведующая кабинетом Жолудева И. М.) открыт в 1985 г. В то время он был оснащен только 1 рентгенаппаратом, выполнялись в основном рентгенисследования ОГК, в настоящее время здесь 5 РГ-аппаратов (3 стационарных, 2 палатных). Исследования проводятся как в условиях рентгенотделения, так и в ОРИТ

С сентября 2008 года организована работа кабинета компьютерной томографии (зав. кабинетом Лихачевская М. А.). Кабинет оснащен многосрезовым рентгеновским компьютерным томографом с сосудистой и кардиологической программами. Освоена программа 3-мерного изображения, методика 3-фазного исследования с введением контрастного вещества. Внедряются специальные методы исследования в кардиологии: проводится КТ-ангиография (КТА) с болюсным введением контраста. Освоена методика исследования аорты (грудной, брюшной), легочной артерии, внедряется КТА брахиоцефальных артерий, сосудов нижних конечностей, почечных сосудов.

Внедрение КТА позволило уменьшить количество инвазивных контрастных ангиографий аорты и периферических артерий.

#### **Стационарные кардиологические отделения**

С 1987 года функционируют 3 кардиологических отделения на 180 коек (заведующие Меркис А. П., Коршунова Т. Е., Кардеенок Г. К.), где оказывается экстренная и плановая специализированная помощь кардиологическим больным г. Гомеля и области. Кардиологическая койка ра-

ботает эффективно и является востребованной, ее занятость составляет до 343,4 дней в году, при оптимальной средней длительности лечения.

Структура пролеченных больных на протяжении последних 5 лет значительно не изменилась. Доля ОКП составляет более 35 %.

Основными направлениями работы отделений являются:

1. Оказание высококвалифицированной диагностической и лечебной помощи больным с БСК, в том числе с острым коронарным синдромом.

2. Ранняя реабилитация больных.

3. Осуществление отбора больных для проведения рентгенэндоваскулярных и кардиохирургических вмешательств.

4. Оказание плановой и экстренной консультативной помощи ЛПУ г. Гомеля и области.

#### **Отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)**

В 1987 году в диспансере было организовано ОРИТ на 6 коек (заведующий отделением — врач высшей категории Дорогокупец В. М.). Отделение располагалось в приспособленных помещениях. Сегодня это отделение на 12 коек, оснащено современным оборудованием высокого класса, что позволяет оказывать квалифицированную помощь больным терапевтического профиля и после оперативных вмешательств на сердце и сосудах.

Реанимационная койка работает интенсивно — ежегодно увеличивается число прошедших через отделение больных: с 671 в 2001 г. до 1374 в 2008 г. С ростом хирургической активности увеличилось количество послеоперационных больных: с 72 в 2001 г. до 706 в 2008 г. В структуре пролеченных больных послеоперационные составляют 40 %.

В 6,5 раз увеличено количество выполненных анестезиологических пособий при оперативных вмешательствах (с 201 в 2001 г. до 1261 в 2008 г.). Осложнений во время проведения анестезиологических пособий не наблюдалось.

В отделении работают квалифицированные специалисты: из 12 врачей 3 имеют высшую категорию, 4 — первую.

Функционирование 2 хирургических отделений оптимизирует оказание медицинской помощи больным с БСК.

Кардиохирургическое отделение открылось в ноябре 1989 года на базе Гомельской областной специализированной больницы. Руководил им в течение 5 лет Николай Владимирович Василевич, впоследствии ставший заместителем главного врача по лечебной работе кардиодиспансера. В отделении на 60 коек работало 3 хирурга и 1 кардиолог. В то время выполнялись операции по имплантации искусственного водителя ритма, комиссуротомии при изолированном митральном стенозе, ис-

пользовалась методика чреспищеводной электрокардиостимуляции для диагностики и лечения нарушений ритма сердца.

В 1998 году кардиохирургическое отделение было переведено в диспансер и гармонично влилось в его структуру.

С 1998 г. начато выполнение операций на открытом сердце, их количество составляло до 70 в год. Однако рост хирургических вмешательств был невозможен из-за отсутствия ангиографического аппарата и возможности выполнения коронарографий. Закупка в 2004 г. ангиографического комплекса открыла новые перспективы для развития кардиохирургии.

Ежегодно увеличивается количество и сложность выполняемых операций при сохранении качества работы. За период 1998–2007 гг. количество оперативных вмешательств выполняемых ежегодно увеличилось в 2–2,5 раза.

Сформирован высокопрофессиональный коллектив. Из 9 кардиохирургов — 4 аттестованы на высшую квалификационную категорию, в том числе заведующий отделением Саливончик С. П. Он является кандидатом медицинских наук, в 2007 году награжден Дипломом управления здравоохранения Гомельского облисполкома и обкома профсоюза работников здравоохранения «Человек года: за усердие и талант».

Благодаря профессионализму коллектива и достаточной материально-технической базе, удалось достичь определенных результатов. В настоящее время специалистами отделения выполняется широкий спектр оперативных вмешательств: аортокоронарное шунтирование, маммарокоронарное шунтирование, коррекция врожденных и приобретенных пороков сердца, имплантация электрокардиостимуляторов (ЭКС), в том числе физиологических, протезирование восходящего отдела аорты, комбинированные и симультантные операции. Ежегодно выполняется до 250 операций на открытом сердце, до 300 имплантаций ЭКС. Хирургическая активность составляет 76 %, послеоперационная летальность — 1,8%.

Отделение хирургии сосудов (ОХС) (заведующий — врач высшей категории Медведский М. А.) организовано и открыто в 1972 году на базе Гомельской областной специализированной больницы. Тогда в нем было 40 коек. В отделении до 1980 года работало 3 хирурга. За год выполнялось до 100 операций, преимущественно на венозной системе и артериях нижних конечностей. Хирургическая активность составляла 28–35 %, средняя длительность лечения — 25–29 дней. Экстренная хирургическая помощь оказывалась в пределах г. Гомеля.

С 1980 года в отделении развернуто на 60 коек, работало 6 хирургов. К 1996 году больница приобрела ангиохирургический комплекс. К

2000 году в отделении выполнялось до 650 операций, хирургическая активность выросла до 50 %, СДЛ до 15 дней. Операции выполнялись преимущественно на венозной системе, артериях ног, брюшной аорте, эпизодически реконструктивные операции — на брахиоцефальных артериях.

С переводом в 2003 году отделения сосудистой хирургии в кардиологический диспансер начался новый этап в его развитии. Использование возможностей диагностической базы диспансера, оснащенности операционных блоков, реанимационного отделения, реабилитации больных позволило увеличить количество и спектр оперативных вмешательств.

За год в отделении на 50 коек выполняется до 1000 операций. Ежегодно увеличивается количество операций, выполняемых на артериальном русле. Повседневными стали операции на брахиоцефальных артериях (БЦА), брюшной аорте, почечных артериях, артериях питающих конечности, венозной системе. Выросла хирургическая активность до 75 % при летальности менее 1 %.

В перспективах развития сосудистой хирургии проведение симультанных и сочетанных операций на артериальном русле в сочетании с эндоваскулярными, освоение методики АКШ.

Открытие в 2004 году кабинета ангиографии и рентгенэндоваскулярной хирургии (КАГ) стало важным условием стабильной работы сердечно-сосудистых хирургов и позволило развить альтернативное направление — рентгенэндоваскулярную хирургию.

В настоящее время наряду с диагностическими исследованиями широко выполняются рентгенэндоваскулярные вмешательства на коронарных и периферических сосудах. Ежегодно выполняется около 1000 ангиографических исследований и более 150 стентирований и ангиопластик коронарных и периферических артерий. Это стало возможным благодаря профессионализму и энтузиазму заведующего кабинетом Шубова Л. Б. и врача-рентгенэндоваскулярного хирурга Гороховского С. Ю.

Отделение медицинской реабилитации (ОМР) было открыто в 2003 г. на базе физиотерапевтического отделения диспансера (заведующая отделением Белова Г. Н.). Оно обеспечивает стационарный лечебно-реабилитационный период и амбулаторно-поликлинический этап. Одновременно создается структура этапного оказания реабилитационной помощи.

Для решения задач реабилитации в диспансере реализуются физический, медицинский и психологический аспекты.

В диспансере созданы хорошие условия для физической реабилитации больных. Залы для занятий лечебной физкультурой оснащены кардиотренажерами, занятия проводят врач

ЛФК (Адарченко Г. Н.) и 4 инструктора. На территории диспансера размечены маршруты тренировочной ходьбы. Разработаны и внедрены методики физической реабилитации по терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

В проведении медицинской реабилитации широко используется метод гипербарической оксигенации (заведующий отделением к.м.н. Саливончик Д. П.). Активно проходят лечение пациенты с острым инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, острым нарушением ритма, до и после реконструктивных операций на сердце и сосудах. Ежегодно лечение получают более 300 человек, в том числе около 70 больных ОИМ.

Сегодня ведутся разработки по научному обоснованию и дальнейшему практическому использованию ГБО при терапии ОКС, предоперационной защите миокарда перед АКШ, терапии пароксизмальных нарушений ритма, экспериментальной модели ишемии миокарда и способов коррекции посредством гипербарической оксигенации.

В 2006 г. открыто стационарное отделение ранней медицинской реабилитации больных после реконструктивных операций на сердце и сосудах на 25 коек, которым заведует Тирещенко Е. Г.

Ежегодно в отделении медицинской реабилитации больных после реконструктивных операций на сердце и сосудах получают лечение более 500 пациентов. В структуре пролеченных больных около 60 % — это больные после оперативных вмешательств.

Об эффективности применяемых реабилитационных мероприятий свидетельствует высокий процент больных, выписанных с улучшением состояния функции сердечно-сосудистой системы. У 95 % больных наблюдается улучшение функции на 1 ФК и внутрифункционального класса. Ухудшения не было ни у одного больного.

Главным координатором лечебно-диагностического процесса является заместитель главного врача по медицинской части. Большой вклад в становление и развитие диспансера внесли заместители главного врача по медицинской части: в период с 1992 по 1998 гг. — к.м.н. Василевич Н. В., ныне — доцент кафедры поликлинической терапии и общеврачебной практики учреждения «Гомельский государственный медицинский университет», с 1998 г. по 2003 г. — Кадочкина Н. Г., с 2004 г. и по настоящее время на этой должности работает Дорогокупец А. Ю.

#### **Организационно-методическая работа**

Заведующая организационно-методическим кабинетом врач-организатор здравоохранения 1 квалификационной категории Лях О. Е. профессионально и творчески подходит к своей работе. Основной принцип — от исчерпывающего анализа работы к совершенствованию.

Активно проводится работа по реализации Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2007–2010 годы, пунктов 7 и 8 подпрограммы «Укрепление здоровья и увеличение ожидаемой продолжительности жизни населения» и Государственной Программы развития здравоохранения Республики Беларусь на 2006–2010 годы.

В 2007 г. разработана и утверждена «Карта учета смертности от БСК», создано программное обеспечение «Учет случаев смерти от БСК в трудоспособном возрасте». Программа позволяет проводить анализ структуры, причин смертности, анализ распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. На основании детального анализа полученных данных разрабатываются организационные мероприятия по снижению смертности населения от БСК.

С целью совершенствования организации оказания помощи больным с БСК с июля 2008 г. проводится анкетирование врачей-терапевтов первичного звена по оценке уровня знаний вопросов профилактики и факторов риска развития ССЗ, изучается уровень знаний врачей по лечению больных АГ. Информация, полученная в результате анкетирования, послужит для разработки и реализации мероприятий по повышению эффективности медицинской помощи больным с БСК.

Важным результатом работы коллектива диспансера стало получение Свидетельства о занесении на Доску почета Гомельской области «Победитель в номинации «Лучшие областные учреждения, оказывающие медицинскую помощь населению за 2007 год».

#### **Направления развития УГОККД:**

I. Совершенствование организационно-функциональной структуры диспансера:

1. Введение в эксплуатацию операционно-реанимационного блока и организация проведения кардиохирургических операций в две смены в 2 операционных.

2. Увеличение количества кардиохирургических коек и формирование оптимальной штатной структуры кардиохирургического отделения.

3. Организация работы рентгеноперационной в две смены.

4. Организация круглосуточных дежурств рентгенэндоваскулярных хирургов.

5. Создание автоматизированной информационной системы.

II. Совершенствование технологии лечебно-диагностического, профилактического, реабилитационного процессов:

1. Внедрение современных методов диагностики.

2. Внедрение современных методов лечения в кардиологии, кардиохирургии, хирургии сосудов, рентгенэндоваскулярной хирургии:

— внедрение эндоваскулярных методов лечения при поражении каротидных артерий, сосудов голени при критической ишемии стопы, бифуркационное стентирование коронарных артерий;

— внедрение методики эндоваскулярного лечения врожденных пороков сердца (ДМПП, ДМЖП, ОАП), эндопротезирование при аневризмах аорты;

— хирургия нарушений ритма — освоение внутрисердечной ЭФИ и радиочастотная абляция;

— применение ГБО в предоперационной защите миокарда перед АКШ.

III. Оптимизация организационно-методической работы:

1. Курация ЛПУ кардиологами с акцентом на обратную связь.

2. Обучение врачей-терапевтов первичного звена вопросам профилактики, оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений, диагностики и лечения БСК:

— кардиологические конференции;

— межрайонные семинары;

— информационные письма;

— методические пособия.

IV. Научная работа.

Проделанный диспансером за 25 лет путь необычайно динамичен. Отличительной чертой истории этого медицинского учреждения являлось стремление его руководителей и коллектива быть всегда вровень с современными достижениями медицинской науки и сделать их доступными населению региона. Несомненно, эти замечательные традиции будут продолжены.

*Поступила 01.10.2008*

**УДК 616.1:612.821.33**

## **ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЙ ДИСТРЕСС КАК ФАКТОР РИСКА СМЕРТНОСТИ ОТ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

**Ю. Е. Разводовский**

**Гродненский государственный медицинский университет**

В настоящей работе в сравнительном аспекте проанализирована динамика половых и возрастных коэффициентов смертности от ишемической болезни сердца и самоубийств (классический индикатор психосоциального дистресса) в Беларуси в период с 1981 по 2004 годы. Анализ временных серий выявил существование статистически значимой связи между уровнем самоубийств и уровнем смертности от ишемической болезни сердца для мужчин всех возрастных групп (кроме группы старше 75 лет), а также для женщин возрас-

тных групп 30–44 и 45–59 лет. Результаты настоящего исследования свидетельствуют в пользу гипотезы, согласно которой психосоциальный дистресс сыграл ключевую роль в резком росте уровня смертности от ишемической болезни сердца в Беларуси в первой половине 90-х годов прошлого века.

Ключевые слова: смертности от ИБС, самоубийства, Беларусь, 1981–2004 годы.

## PSYCHOSOCIAL DISTRESS AS A RISK FACTOR OF MORTALITY DUE TO ISCHAEMIC HEART DISEASE

Y. E. Razvodovskyy

Grodno State Medical University

In this study trends in age-adjusted, sex-specific mortality due to ischaemic heart disease and suicide rates (as a proxy for psychosocial distress) from 1981 to 2004 in Belarus were analyzed in order to assess bivariate relationship between the two time series. The results of the time series analysis indicates the presence of a statistically significant association between the two time series for the all male age groups (aside the group 75+) and for the female age groups 30–44 and 45–59 years. The results of present study provided support for the hypothesis that psychosocial distress was the main determinant in the ischaemic heart disease mortality crisis in Belarus in the yearly 1990s.

Key words: mortality due to ischaemic heart disease, suicide, Belarus, 1981–2004.

В настоящее время продолжается дискуссия относительно причин, вызвавших резкие колебания уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в славянских республиках бывшего Советского Союза на протяжении последних десятилетий [2, 3, 4, 8, 12]. Большинство экспертов поддерживают гипотезу, согласно которой алкоголь является проксимальным фактором риска и играет центральную роль в колебаниях уровня сердечно-сосудистой смертности [2, 3, 4, 12]. Данная гипотеза основывается на совпадении тенденций уровня потребления алкоголя и уровня сердечно-сосудистой смертности. В то же время некоторые авторы указывают на важную роль психосоциальных факторов в объяснении данного феномена [8, 16]. В частности, психосоциальный дистресс, вызванный социально-экономическим кризисом, рассматривается в качестве основной причины резкого роста уровня сердечно-сосудистой смертности в первой половине 90-х годов прошлого века. Ранее было показано, что экономический кризис, индикатором которого является уровень безработицы, ассоциируется с ростом уровня сердечно-сосудистой смертности [5]. При этом рост уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний запаздывает по отношению к росту уровня безработицы на два-три года. С помощью анализа временных серий было также показано, что последствия роста уровня безработицы в каком-то определенном году сказываются на уровне сердечно-сосудистой смертности на протяжении как минимум шести лет [6]. В другом исследовании во всех девяти экономически развитых странах, включенных в анализ, была обнаружена взаимосвязь между уровнем безработицы и уровнем смертности от заболеваний сердца с лагом в 2–5 лет [7]. При этом в восьми из них наиболее значительным этот эффект был на лаге в три года. Временной лаг между безрабо-

тицей и смертностью объясняется кумулятивным эффектом хронического стресса. Ухудшение социально-экономического статуса, что само по себе является стрессом, дополняется такими стрессогенными факторами, как потеря социальных контактов и ресурсов, кризис идентичности и т. д. Углубление социально-экономического кризиса приводит к психосоциальному дистрессу, который является важным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [9, 10, 11, 14]. Предполагается, что для наиболее уязвимой части населения в плане риска сердечно-сосудистой смертности будет отмечаться немедленный эффект роста смертности в ответ на социально-экономический шок, в то время как для более устойчивой части населения между этими показателями будет существовать временной лаг. В этой связи ожидается, что лаг в 2–3 года между пиком социально-экономического кризиса и уровнем смертности будет характерен для молодых людей, в то время как для старших возрастных групп это запаздывание будет в пределах 0–1 года [7]. Таким образом, психосоциальный дистресс оказывает острый и хронический эффекты на уровень сердечно-сосудистой смертности. Хронический эффект обусловлен кумулятивным эффектом дистресса, который и определяет существование временного лага. Установление причинно-следственных взаимосвязей между фактором психосоциального дистресса и уровнем смертности является сложной задачей ввиду отсутствия прямых индикаторов стресса. Наиболее надежным косвенным индикатором уровня психосоциального дистресса является уровень самоубийств [1]. В настоящем исследовании предпринята попытка оценить влияние психосоциального дистресса на динамику уровня смертности от ишемической болезни сердца (ИБС). С этой целью в сравнительном аспекте была проанализирована дина-

мика половых и возрастных коэффициентов смертности от ИБС и самоубийств в Беларуси в период с 1981 по 2004 годы.

#### Материалы и методы

Стандартизированные половые и возрастные коэффициенты смертности от ИБС и самоубийств (в пересчете на 100 тысяч населения соответствующего пола и возраста) основаны на данных Министерства статистики и анализа Беларуси за период с 1981 по 2004 годы. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета «Statistica» 7. Для оценки силы взаимосвязи между изучаемыми показателями использовался коэффициент корреляции пар Спирмана.

#### Результаты и их обсуждение

Уровень смертности от ИБС в период с 1981 по 2004 годы среди мужчин вырос на 21,3 % (с 520,7 до 631,4 на 100 тыс. населения), в то время как среди женщин этот показатель снизился на 5,4 % (с 325,1 до 307,4 на 100 тыс. населения). В этот же период уровень самоубийств среди мужчин вырос на 25 % (с 47,5 до 59,4 на 100 тыс. населения), в то время как среди женщин этот показатель снизился на 6,8 % (с 8,7 до 8,1 на 100 тыс. населения). Что касается возрастных коэффициентов, то максимальный уровень самоубийств среди мужчин отмечался в возрастной группе 45–59 лет, а среди женщин в возрастной группе старше 75 лет (таблица 1).

Таблица 1 — Возрастные и половые коэффициенты смертности от ИБС и самоубийств в 1981 и 2004 гг.

Суициды	1981	2004	%	ИБС	1981	2004	%
Мужчины 15–29	28,6	42,1	+47,0	Мужчины 15–29	4,4	2,2	–100
Мужчины 30–44	75,7	77,3	+2,0	Мужчины 30–44	78,9	56,8	–28,0
Мужчины 45–59	81,7	100,4	+22,9	Мужчины 45–59	321,1	433,5	+35,0
Мужчины 60–74	56,1	81,0	+44,3	Мужчины 60–74	1358,5	2195,0	+61,6
Мужчины 75+	57,6	83,0	+44,1	Мужчины 75+	6898,9	6722,0	–2,7
Женщины 15–29	3,9	6,0	+53,8	Женщины 15–29	1,0	0,4	–60,0
Женщины 30–44	11,7	10,3	–12,0	Женщины 30–44	12,3	7,8	–36,6
Женщины 45–59	15,0	11,3	–24,7	Женщины 45–59	85,2	102,3	+20,0
Женщины 60–74	13,8	13,6	–1,4	Женщины 60–74	749,7	911,4	+21,6
Женщины 75+	17,6	19,1	+8,5	Женщины 75+	5383,6	4396,9	–18,3

Максимальный уровень смертности от ИБС как среди мужчин, так и среди женщин отмечался в возрастной группе старше 75 лет. Наиболее выраженный рост уровня самоубийств, а также смертности от ИБС в рассматриваемый период отмечался среди мужчин возрастных групп 45–59 и 60–74 года. Следует также отметить, что мужчины моло-

дого и среднего возраста умирают от ИБС гораздо чаще, нежели женщины.

С помощью корреляционного анализа обнаружена статистически значимая связь между динамикой уровня самоубийств и динамикой уровня смертности от ИБС среди общей мужской популяции, а также среди мужчин всех возрастных групп, кроме группы старше 75 лет (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты корреляционного анализа

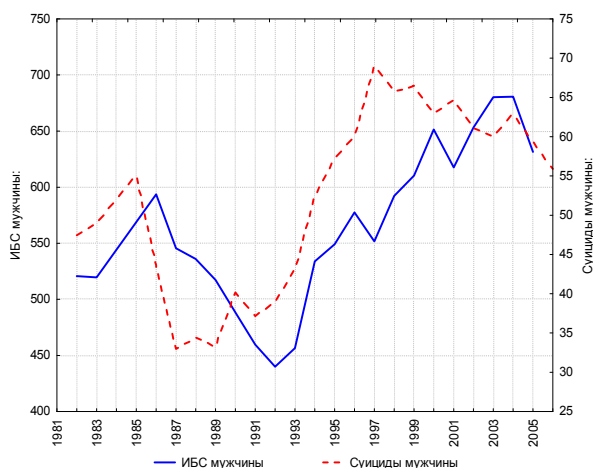
Суициды/смертность от ИБС	r	p	Суициды/смертность от ИБС	r	p
Мужчины, 0–75+	0,71	0,000	Женщины, 0–75+	0,00	0,988
Мужчины, 15–29	0,71	0,000	Женщины, 15–29	0,36	0,097
Мужчины, 30–44	0,51	0,017	Женщины, 30–44	0,43	0,044
Мужчины, 45–59	0,75	0,000	Женщины, 45–59	0,54	0,010
Мужчины, 60–74	0,80	0,000	Женщины, 60–74	–0,07	0,762
Мужчины, 75+	0,00	0,982	Женщины, 75+	–0,52	0,013

В то же время связь между динамикой суицидов и смертности от ИБС среди женщин общей популяции отсутствует. Статистически значимая связь между изучаемыми показателями существует среди женщин возрастных групп 30–44 и 45–59 лет. Поскольку с помощью простой корреляции не удалось выявить взаимосвязь между уровнем смертности от ИБС среди общей женской популяции и уров-

нем самоубийств, для дальнейшего исследования был применен анализ временных лагов. С его помощью была установлена связь между уровнем смертности от ИБС среди женщин и уровнем самоубийств на втором лаге ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,002$ ). Это значит, что динамика уровня смертности запаздывает по отношению к динамике уровня самоубийств на два года. Временной лаг в два года также существует между

уровнем самоубийств и уровнем смертности от ИБС среди мужчин (максимальный коэффициент кросс-корреляции обнаружен на втором лаге:  $r = 0,87$ ;  $p = 0,000$ ). Результаты анализа временных серий свидетельствуют о том, что связь между уровнем самоубийств и уровнем смертности от ИБС более выражена для мужчин, нежели для женщин. При этом наиболее значительный рост уровня обоих видов смертности отмечался среди мужчин среднего и пожилого возраста. В целом эти данные подтверждают гипотезу, согласно которой мужчины в большей степени подвержены негативно-му влиянию психосоциального дистресса [1].

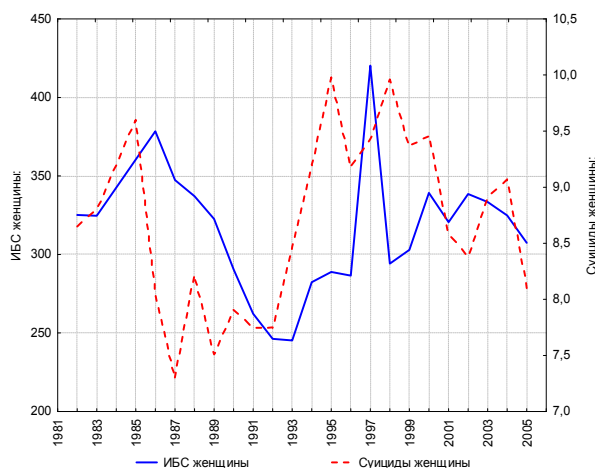
Визуальный анализ данных свидетельствует о схожести динамики уровня самоубийств среди мужчин и женщин и в то же время о существенных половых различиях в динамике уровня смертности от ИБС (рисунки 1–2). Так, после снижения уровня смертности от ИБС среди мужчин в период с 1985 по 1991 годы этот показатель резко вырос в последующие годы,



**Рисунок 1 — Динамика уровня смертности от ишемической болезни (ИБС) и самоубийств среди мужчин**

В возрастных группах мужчин 30–44, 45–59 и 60–74 года (рисунки 3, 4, 5), а также в возрастных группах женщин 30–44 и 45–59 лет (рисунки 6, 7) тренды уровней смертности от ИБС и самоубийств достаточно схожи. При этом четко прослеживается общий паттерн в динамике этих показателей: резкое снижение в середине 80-х годов прошлого века, затем резкий рост в первой половине 90-х годов. В последующие годы динамика самоубийств и смертности от ИБС существенно различается. Среди мужчин молодого и среднего возраста наблюдалась тенденция к снижению уровня обоих видов смертности, в то время как в старших возрастных группах уровень смертности от ИБС продолжал расти на фоне снижения уровня самоубийств. Снижение уровня смертности от обеих причин в период

достигнув пика в 2002 году. Уровень смертности от ИБС среди женщин также снизился в период с 1985 по 1991 годы, после чего последовал ее рост с резким «выбросом» в 1996 году. В конце рассматриваемого периода уровень смертности среди женщин примерно соответствовал уровню начала 80-х годов прошлого века, в то время как среди мужчин этот показатель значительно превысил базовый уровень. Обращает на себя внимание тот факт, что в 90-х годах темпы роста уровня сердечно-сосудистой смертности среди мужчин значительно превышали темпы роста смертности среди женщин, несмотря на одинаковые социально-экономические условия. Схожая ситуация отмечалась и в других странах Восточной Европы [9, 10]. Это значит, что кроме общих факторов, обусловивших кризис сердечно-сосудистой смертности, существуют какие-то специфические факторы риска для мужчин. Очевидно, что важнейшими среди них являются злоупотребление алкоголем и психосоциальный дистресс.



**Рисунок 2 — Динамика уровня смертности от ишемической болезни (ИБС) и самоубийств среди женщин**

антиалкогольной кампании является косвенным свидетельством в пользу алкогольной гипотезы. В то же время некоторые авторы считают, что снижение уровня самоубийств в середине 80-х годов прошлого века было следствием либерализации общества в период «перестройки» [15]. Вполне возможно, что данная гипотеза не лишена здравого смысла, особенно если учесть резкое снижение уровня смертности от ИБС среди женщин в середине 80-х годов, несмотря на значительно меньший уровень алкогольных проблем среди женщин по сравнению с мужчинами. Не подлежит сомнению тот факт, что резкий рост уровня потребления алкоголя, вызванный отменой государственной алкогольной монополии в 1992, усилил негативные эффекты психосоциального

дистресса и в значительной степени способствовал росту уровня самоубийств и сердечно-сосудистой смертности. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что уровень смертности от ИБС среди мужчин возрастной группы 30–44 года снизился в середине 80-х годов, после чего вырос в первой половине 90-х годов, при этом незначительно превысив уровень начала 80-х годов (рисунок 3). В то же время в старших возрастных группах уровень обоих видов смертности снизился в середине 80-х годов, а затем резко вырос в первой половине 90-х годов и, таким образом, значительно превысил базовый уровень начала 80-х годов (рисунки 4, 5). Значительное снижение уровня смертности от обеих причин в период антиалкогольной кампании в возрастной группе 30–44 года может свидетельствовать о важной роли алкогольного фактора в этиологии суицидов и сердечно-сосудистой смертности среди молодых мужчин. Похоже, что в старших возрастных группах роль алкогольного фактора уменьшается, в то время как роль фактора дистресса растет. Характерно также то, что уровень смертности от ИБС среди мужчин возрастных групп 30–44 и 45–59 лет резко вырос в первой половине 90-х годов, после чего стабилизировался. В то же время в старших возрастных группах уровень смертности от ИБС продолжал расти практически до конца рассматриваемого периода. На основании этих различий в динамике уровня смертности можно предположить, что мужчины молодого и среднего возраста оказались в большей степени подвержены влиянию острой фазы психосоциального дистресса, однако быстрее адаптировались к изменившимся условиям, в то время как у мужчин старших возрастных групп вследствие снижения общего адаптационного ресурса острая фаза стресса перешла в фазу истощения,

что и обусловило дальнейший рост уровня смертности во второй половине 90-х годов прошлого века. Существование временного лага в 1–6 лет между уровнем самоубийств и уровнем смертности от ИБС среди пожилых мужчин согласуется с литературными данными, согласно которым хронический дистресс является более сильным предиктором психосоциального дистресса для пожилых людей, в то время как молодые люди более подвержены негативному влиянию острого стресса [9]. Визуальный анализ данных свидетельствует, что во второй половине 80-х, первой половине 90-х годов прошлого века среди мужчин возрастных групп 30–44 и 45–59 лет динамика роста уровня смертности от ИБС опережала динамику роста уровня самоубийств, в то время как в более старших возрастных группах наблюдалась обратная ситуация. На основании этих различий можно предположить, что более чувствительным индикатором психосоциального дистресса для молодых мужчин является уровень смертности от ИБС, а для мужчин старших возрастных групп таким индикатором является уровень самоубийств. С другой стороны, тот факт, что динамика независимой переменной (в данном случае уровня самоубийств как индикатора психосоциального дистресса) опережает динамику независимой переменной (уровень смертности от ИБС), может свидетельствовать в пользу того, что данные тренды скорее совпадающие, нежели взаимосвязанные. Есть основания предполагать, что алкоголь является фактором, оказавшим модулирующее влияние на динамику обоих видов смертности среди мужчин молодого и среднего возраста в первой половине 90-х годов прошлого века, поскольку именно среди мужчин этих возрастных групп уровень связанных с алкоголем проблем наиболее высок [13].

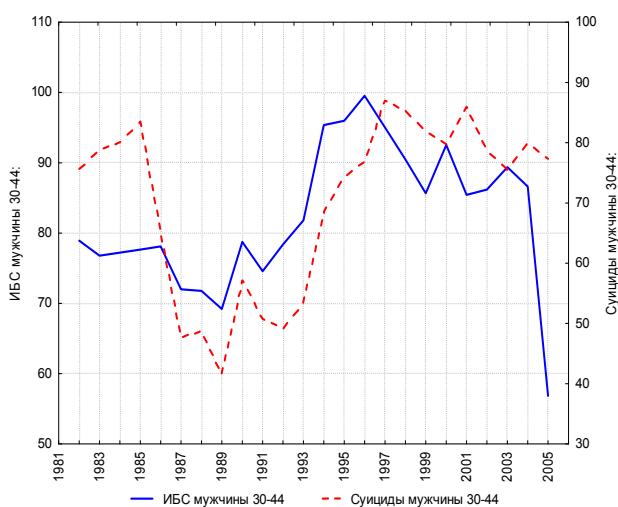


Рисунок 3 — Динамика уровня смертности от ишемической болезни (ИБС) и самоубийств среди мужчин возрастной группы 30–44 года

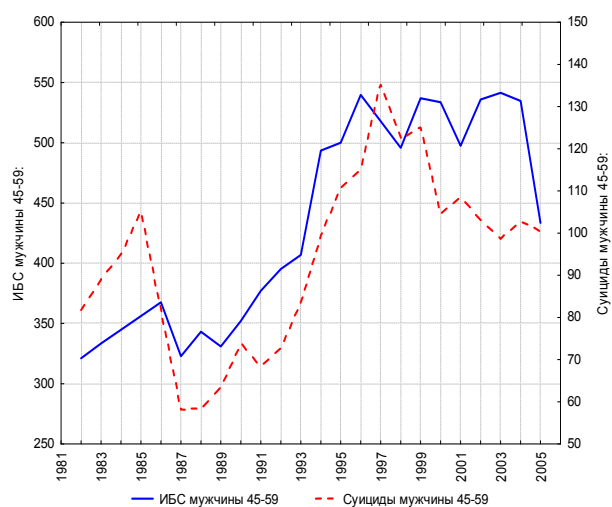
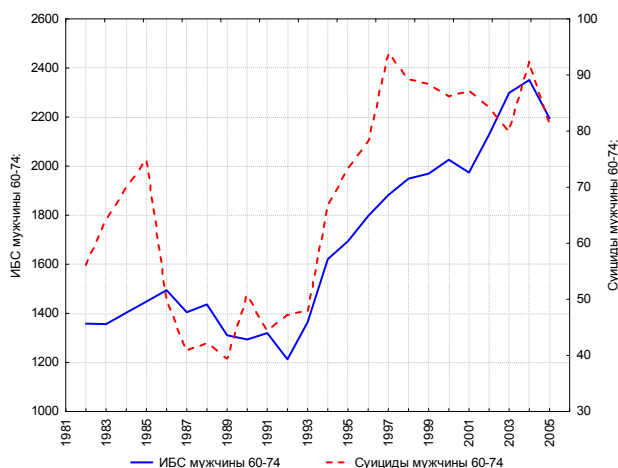
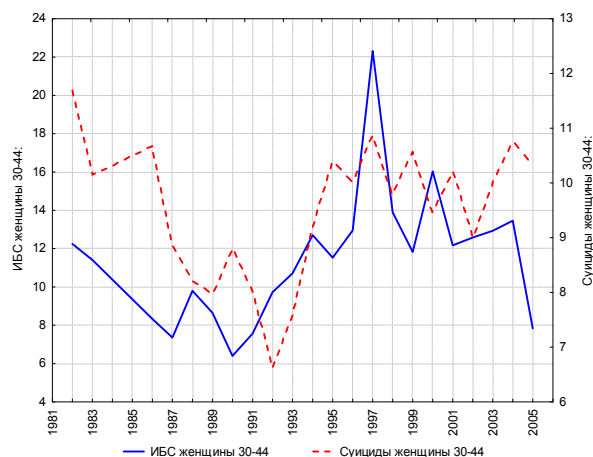


Рисунок 4 — Динамика уровня смертности от ишемической болезни (ИБС) и самоубийств среди мужчин возрастной группы 45–59 лет

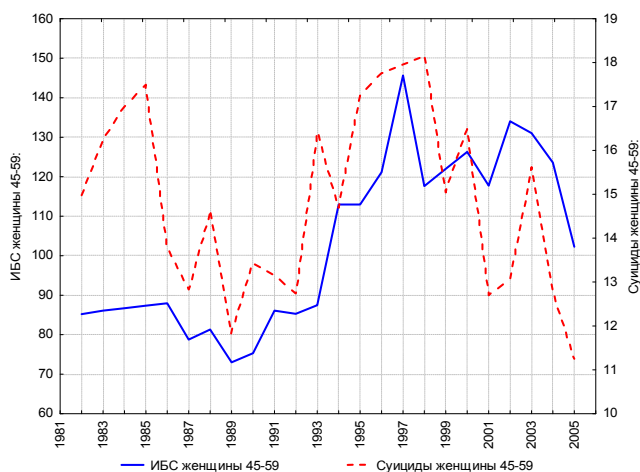




**Рисунок 5 —** Динамика уровня смертности от ишемической болезни (ИБС) и самоубийств среди мужчин возрастной группы 60–74 года



**Рисунок 6 —** Динамика уровня смертности от ишемической болезни (ИБС) и самоубийств среди женщин возрастной группы 30–44 года



**Рисунок 7 —** Динамика уровня смертности от ишемической болезни (ИБС) и самоубийств среди женщин возрастной группы 45–59 лет

На примере республик бывшего Советского Союза видно, как социально-экономический кризис со своими непереносимыми спутниками — безработицей, снижением уровня доходов и усилением неравномерности в их распределении, деградацией социальных отношений негативным образом отразились на здоровье населения. Гендерные различия в уровне сердечно-сосудистой смертности свидетельствуют о том, что психосоциальные стрессоры действуют опосредованно, преломляясь через личностные факторы. Это значит, что на уровень смертности оказывают влияние половые особенности реагирования на стресс. В связи с традиционной гендерной ролью кормильца семьи мужчины оказались более уязвимы в условиях кризиса. Мужская гендерная роль также предполагает игнорирование проблем и опасностей, т.е. фактическое их отрицание [15]. Кроме того, с позиции стереотипа маскулинности обращение за помощью рассматривается как проявление слабости. Неотреагированные отрицательные эмоции на фоне хронического дистресса проявляются чувством потери контроля, беспомощности, тревожно-депрессивной реакцией.

В то же время с точки зрения мужского стереотипа поведения тревожно-депрессивная симптоматика считается типично женской эмоциональной реакцией. Поэтому обычными моделями мужской экспрессивности в условиях дистресса является агрессивное и аутоагрессивное поведение, а также злоупотребление психоактивными веществами. Такие дезадаптивные копинг-стратегии в настоящее время считаются эквивалентом мужского депрессивного синдрома [17]. Социально-экономический кризис в меньшей степени оказал свое негативное влияние на женщин. В отличие от мужчин, женщины лучше социально интегрированы и поэтому они получают больше поддержки со стороны общества. Женщины активно используют свои социальные связи для профилактики дистресса. Они охотно делятся своими переживаниями с родственниками и подругами, «проговаривая» проблемы, и таким образом получают психотерапевтическую помощь. Кроме того, женская гендерная роль в меньшей степени предполагает стремление к успеху и власти, что снижает

риск стрессовых ситуаций [15]. Таким образом, гендерные различия в уровне смертности в значительной степени определяются поведением, ассоциирующимся с повышенным риском заболеваемости и смертности. Среди факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности необходимо отметить курение и потребление ненасыщенных жиров животного происхождения. Однако эти факторы вряд ли могут быть ведущими в кризисе смертности в 90-х годах, поскольку между ними и уровнем смертности существует временной лаг в 10–15 лет [10]. Кроме того, существенного роста уровня потребления табачной продукции в Беларуси в рассматриваемый период не отмечалось.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о важной роли алкогольного фактора и фактора психосоциального дистресса в резких колебаниях уровня смертности от ИБС в Беларуси на протяжении последних десятилетий, а также поддерживают гипотезу, согласно которой психосоциальный дистресс сыграл ключевую роль в резком росте уровня сердечно-сосудистой смертности в Беларуси в первой половине 90-х годов прошлого века. Психосоциальный дистресс может повышать риск смертности от ИБС как непосредственно, вызывая патофизиологические изменения в сердечно-сосудистой системе, так и опосредовано через факторы риска, такие как курение, злоупотребление алкоголем и в целом нездоровый образ жизни. Очевидно, что рост уровня сердечно-сосудистой смертности является следствием порочного круга, который образуют социальная депривация, депрессия, хронический дистресс и злоупотребление алкоголем. Высокий уровень смертности от ИБС обуславливает необходимость разработки и реализации комплексной программы профилактики, ключевыми аспектами которой должны являться совершенствование психотерапевтической помощи населению, а также мероприятия, направленные на снижение уровня потребления алкоголя.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дюркгейм, Э. Самоубийство. Социологический этюд / Э. Дюркгейм. — СПб.: Союз, 1998.
2. Немцов, А. В. Алкогольный урон России / А. В. Немцов. — М.: Nalex., 2003.
3. Разводовский, Ю. Е. Алкоголь и сердечно-сосудистая смертность в Беларуси / Ю. Е. Разводовский // Медицина. — 2006. — № 1. — С. 67–70.
4. Разводовский, Ю. Е. Алкоголь и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний / Ю. Е. Разводовский // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2002. — № 1. — С. 10–13.
5. Brenner, M. H. Economic changes and heart disease mortality / M. H. Brenner // Am J Publ Helth. — 1971. — Vol. 61. — P. 606–609.
6. Brenner, M. H. Health costs and benefits of economic policy / M. H. Brenner // Int J Helth Serv. — 1977. — Vol. 7. — P. 581–623.
7. Brenner, M. H. Economic changes, alcohol consumption and heart disease / M. H. Brenner // Soc Sci Med. — 1987. — Vol. 25, № 2. — P. 119–132.
8. Britton, A. The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe. Explaining the paradox / A. M. Britton, McKee // J. Epidemiol Community Health. — 2000. — Vol. 54. — P. 328–332.
9. Kopp, M. S. Low socioeconomic status of the opposite sex is a risk factor for middle aged mortality / M. S. Kopp, A. Skrabski, I. Kawachi // Journal of Epidemiology and Community Health. — 2005. — Vol. 59. — P. 675–678.
10. Muller-Nordhorn, J. Regional variation and trends in mortality from ischaemic heart disease: East and West Germany 10 years after reunification / J. Muller-Nordhorn, K. Rossnagel, W. Mey // Journal of Epidemiology and Community Health. — 2004. — Vol. 58. — P. 481–485.
11. Musselman, D. L. The relationship of depression to cardiovascular disease / D. L. Musselman, D. L. Evans, C. B. Nemeroff // Arch Gen Psychiatry. — 1998. — Vol. 55. — P. 580–592.
12. Razvodovsky, Y. E. Aggregate level time series association between alcohol consumption and cardiovascular mortality / Y. E. Razvodovsky // Addiccioness. — 2005. — Vol. 1, № 1. — P. 43–60.
13. Razvodovsky, Y. E. A psychometric analysis of a Russian version of the AUDIT / Y. E. Razvodovsky // Alcohol and Alcoholism. — 2005. — Vol. 40, № 5. — P. 61.
14. Skrabski, A. Social capital and collective efficacy in Hungary: cross sectional associations with middle aged female and male mortality rates / A. Skrabski, M. Kopp, I. Kawachi // Journal of Epidemiology and Community Health. — 2004. — Vol. 58. — P. 340–345.
15. Steptoc, A. Health behavior, risk awareness and emotional well-being in students from Eastern Europe and Western Europe / A. Steptoc // Soc Sci Med. — 2001. — Vol. 53. — P. 1621–1630.
16. Stone, R. Stress: The invisible hand in Eastern Europe's death rates / R. Stone // Science. — 2000. — Vol. 288. — P. 1732–1733.
17. Walinder, J. Male depression and suicide / J. Walinder, W. Rutz // Int Clin Psuchopharmacol. — 2001. — Vol. 16, № 2. — P. 21–24.

Поступила 09.09.2008

УДК 614.777

## ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В РЕКРЕАЦИОННЫХ ЦЕЛЯХ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ

В. И. Ключенович<sup>1</sup>, С. В. Климович<sup>2</sup>, Т. С. Трешкова<sup>1</sup>, В. Н. Бортновский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр гигиены, г. Минск

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

Актуальна разработка унифицированной системы оценки природно-рекреационного потенциала водных объектов на основе количественной и качественной оценки потенциальных возможностей поверхностных водоемов и гигиеническое обоснование перспективных методов обеззараживания сточных вод, альтернативных хлорированию. Разработана инструкция «Критерии безопасности для здоровья населения водных объектов Республики Беларусь, используемых в рекреационных целях». Обосновывается каталог современных методов обеззараживания сточных вод.

Ключевые слова: водный объект, критерии безопасности, обеззараживание сточных вод.

## ESTIMATION OF SAFETY OF THE WATER OBJECTS USED IN RECREATIONAL PURPOSES FOR THE HEALTH OF POPULATION: NEW APPROACHES

V. I. Kljuchovich<sup>1</sup>, S. V. Klimovich<sup>2</sup>, T. S. Treshkova<sup>1</sup>, V. N. Bortnovsky<sup>2</sup><sup>1</sup>Republican Research Center of Hygiene, Minsk<sup>2</sup>Gomel State Medical University

Today is actual the problem of development of the unified system of an estimation of natural-recreational potential of the water objects on the basis of quantitative and qualitative standard of potential opportunities of superficial reservoirs and a hygienic substantiation of perspective methods of disinfecting of the sewage alternative to chlorination. The instruction called «Criteria of safety of the water objects of the Republic of Belarus used in the recreational purposes for the health of population» is developed. The catalogue of modern methods of disinfecting of sewage is being given prove.

**Key words:** water object, criteria of safety, disinfecting sewage.

**Введение**

Современная экологическая ситуация в стране характеризуется повышенным риском загрязнения водных объектов в связи с прогнозируемой интенсификацией применения удобрений и ядохимикатов в сельскохозяйственном производстве, использованием орошения животноводческими стоками как средства повышения плодородия сельхозугодий, наличием в зонах обеспечения эколого-гигиенической безопасности водных объектов точечных (животноводческие фермы и комплексы, промпредприятия, склады и др.) и рассредоточенных (диффузных) источников загрязнений, а также увеличением объемов коммунальных отходов и стоков в связи с ростом зон частной жилой застройки. Между тем существенное развитие экотуризма и полноценное использование для оздоровления населения богатейшего природного потенциала в Республике Беларусь является государственно-важной задачей [1, 2].

Поэтому существующая гигиеническая нормативная база республики должна совершенствоваться с целью более полного раскрытия рекреационного потенциала водного объекта с точки зрения его безопасности для здоровья населения.

**Цель исследования:** выбор приоритетных показателей и обоснование критериев для интегральной оценки безопасности для здоровья населения водных объектов, используемых в рекреационных целях, и обоснование внедрения новых методов очистки сточных вод, в том числе альтернативных хлорированию.

**Материалы и методы**

Был проведен анализ международного, европейского и национального законодательства по вопросам рекреационного использования поверхностных водоемов [3, 4, 5]. Объектом исследования являлись поверхностные водные объекты, расположенные на территории Минской и Гомельской областей [6, 7]. Оценка качества воды проводилась в соответствии с действующими нормативными документами.

При исследовании водных объектов общее число микроорганизмов при температуре 37°C и 20–22°C определяли путем посева десятикратных разведений водной суспензии на питательный агар. Общие колиформные бактерии (ОКБ), термотолерантные колиформные бактерии (ТКБ), количество энтерококков, стафилококков определяли методом прямого посева и мембранной фильтрации на чашки Петри с плотной селективной средой. Наличие бактерий рода *Salmonella*, *Listeria* выявляли методом мембранной фильтрации. Идентификацию выделенных микроорганизмов и учет результатов осуществляли в соответствии с МУК 4.2.1884-04 «Санитарно-микро-биологический и санитарно-паразитологический анализ воды поверхностных водных объектов», МУ 2285-81 «Методические указания по санитарно-микробиологическому анализу воды поверхностных водоемов», Инструкции по применению № 81-0904 «Организация контроля и методы выявления бактерий *Listeria monocytogenes* в пищевых продуктах» [8].

**Результаты и обсуждение**

В рамках Государственной научно-исследовательской программы «Экологическая безопасность» нами выполнена работа, результаты которой легли в основу разработки критериев безопасности для здоровья населения водных объектов, используемых в рекреационных целях.

К водным объектам, используемым в рекреационных целях, отнесены озеро, водохранилище, пруд, река, канал, ручей, родник или другой объект как сосредоточение природных вод на поверхности суши, обеспечивающее население психо-физическим комфортом и возможностями для оздоровительной и спортивно-укрепляющей деятельности.

В сферу оценки безопасности водного объекта для здоровья населения включена зона обеспечения его эколого-гигиенической безопасности, под которой понимается сам водный объект в целом или его часть с прибрежной территорией, используемые в рекреационных целях, с учетом возможного влияния точечных и рассредоточенных (диффузных) источников загрязнений.

Понятие «безопасность водного объекта для здоровья населения», по нашему мнению, включает соответствие качества воды и зоны обеспечения его эколого-гигиенической безопасности установленным нормативам по гидрофизическим, гидробиологическим, санитарно-химическим, микробиологическим и радиологическим параметрам или колебание указанных нормативов в пределах допустимых параметров с учетом рекреационного назначения водного объекта.

Таким образом, к критериям безопасности водного объекта для здоровья населения должны быть отнесены основанные на результатах комплексных (общих, особых, индивидуальных и специфических) исследований и оценок параметры и показатели состояния водного объекта и зоны обеспечения его эколого-гигиенической безопасности, которые позволяют определить водный объект как объект, безопасный для здоровья в зависимости от его рекреационного назначения.

Начальным этапом настоящего исследования являлась разработка классификации по видам рекреационного назначения водного объекта на контактные (купание, подводное плавание, подводная охота), бесконтактные (любительское рыболовство, гребля на лодках и байдарках, катание на парусниках и яхтах) и отдельные виды (водные лыжи, водно-моторный спорт).

Следующим этапом была разработка порядка оценки факторов, препятствующих использованию водного объекта в рекреационных целях при его соответствии критериям безопасности для здоровья населения на основании комплексной оценки водного объекта по социально-экономическим, эколого-гигиеническим и гидрологическим аспектам, для чего разработан перечень экспертируемых документов.

Группировка показателей безопасности водного объекта для здоровья населения проведена по следующим принципам:

— показатели физико-химические, гидрохимические и гидробиологические (температура воды, прозрачность, цветность, окисляемость перманганатная, биохимическое потребление кислорода, содержание кислорода, фосфатов,  $\text{NH}_4$ ,  $\text{NO}_2$ , биомасса фитопланктона, соотношение биомассы фито- и зоопланктона, ширина литоральной зоны (площадь мелководий до глубины 1,4–2,0 м), покрытие макрофитами зоны купания);

— показатели гидроморфологические и гидрологические (длина, ширина и площадь акватории, колебания уровня воды, ширина и глубина зоны купания, уклон дна водного объекта перпендикулярно урезу воды, показатели водообмена (поступление свежей воды на одного отдыхающего), водность реки (расход воды в реке), скорость течения реки, уклон пляжа в сторону воды (превышение пляжа над урезом

воды), ширина пляжа, литологический состав грунта пляжа и мелководья);

— показатели гигиенические (взвешенные вещества, плавающие примеси, запахи, водородный показатель, растворенный кислород, химическое потребление кислорода, химические вещества, суммарная объемная активность радионуклидов);

— микробиологические показатели (возбудители кишечных инфекций, жизнеспособные яйца гельминтов (аскарид, власоглав, токсакар, фасциол), онкосферы тениид и жизнеспособные цисты патогенных кишечных простейших, термотолерантные колиформные бактерии, общие колиформные бактерии, колифаги).

Комплексная оценка водного объекта с целью принятия решения об отнесении его к объекту, безопасному для здоровья населения и пригодному для использования в рекреационных целях, базируется на многоуровневой схеме критериев, тестов, параметров и экспертных оценок.

Исследования для экспертных оценок проводятся в период с мая по сентябрь, исключая период цветения воды. При этом гидроэкологические и гигиенические оценки водного объекта осуществляются двукратно с интервалом в один месяц, а исследования по микробиологическим показателям проводятся трехкратно с недельным интервалом.

Сроки исследований и точки отбора проб назначаются исполнителем экспертных и исследовательских работ.

Оценка водного объекта и отнесение его к одной из трех категории безопасности для здоровья проводится по разработанной оценочной шкале.

Принятие решения об отнесении водного объекта к виду рекреационного назначения по категориям безопасности для здоровья населения проводится на основании разработанной критериальной шкалы.

По результатам оценки безопасности водного объекта для здоровья населения оформляется заключение, которое является неотъемлемой частью проектной или иной документации, дающей право юридическому или физическому лицу использовать водный объект в рекреационных целях. Заключение содержит выводы об отнесении водного объекта к категориям безопасности для здоровья населения и по видам рекреационного назначения к одной из нижеследующих групп:

— водный объект полностью соответствует критериям безопасности для здоровья населения и благоприятен для создания долговременной рекреационной среды (с указанием конкретных видов рекреационного назначения);

— водный объект соответствует критериям безопасности для здоровья населения по отдельным видам рекреационного назначения

(указываются отдельно) и относительно благоприятен для создания долговременной рекреационной среды;

— не соответствует критериям безопасности для здоровья населения и неблагоприятный для создания долговременной рекреационной среды.

В этом же контексте крайне актуальным является предложение субъектам хозяйствования гигиенически обоснованных новых методов обеззараживания сточных вод, которые могут выбираться с учетом не только экологических критериев, но и маркетинговых оценок проектных решений эксплуатации водных объектов.

До настоящего времени практически единственным способом обеззараживания сточных вод является хлорирование. С эколого-гигиенических позиций данный метод обеззараживания обладает рядом отрицательных свойств, широко описанных в литературе, что определяет актуальность промышленного внедрения альтернативных хлорированию технологий обеззараживания сточных вод [6, 9].

На основании изучения санитарно-экологических характеристик новых методов обеззараживания сточных вод и экспериментальных оценок их эффективности нами в рамках научно-технической программы «Медицинская экология и гигиена» выполняется задание по гигиенической оценке новых методов обеззараживания сточных вод с целью повышения санитарно-эпидемиологической надежности поверхностных водоемов, используемых в рекреационных целях. По результатам выполнения темы будут каталогизированы новые технологии обеззараживания по степени их эффективности, разработаны и обоснованы методологии выбора и контроля эффективности способов обеззараживания сточных вод для рационализации мониторинга безопасности поверхностных водоемов, используемых в рекреационных целях.

На данном этапе выполнения указанной научной темы изучено состояние ряда водных объектов, находящихся на территории г. Минска и Минской области, а также отобраны для исследования сточные воды с объектов городов Минска, Гомеля и Светлогорска.

Микробиологический мониторинг поверхностных водоемов, используемых в рекреационных целях, показал высокий уровень бактериального загрязнения. Большинство проб воды не соответствовало требованиям, предъявляемым к водным объектам рекреационного водопользования. Уровень общего микробного числа (ОМЧ) при 22 и 37 °С свидетельствовал о недавнем поступлении фекального загрязнения, незавершенных процессах самоочищения. Резких сезонных изменений в значениях данных показателей не наблюдалось. В большом количестве проб воды обнаруживались инди-

каторы фекального загрязнения. Пробы воды в микробиологическом отношении имели неблагоприятные показатели по содержанию общих колиформных бактерий и термотолерантных колиформных бактерий. По ОКБ нормативный предел превышен в 42,8 % проб воды, по ТКБ — в 20 % проб. Энтерококки были выделены в 62,9 % проб воды, причем в 40 % случаях качество воды по данному показателю не удовлетворяло нормативным требованиям. По содержанию *S. aureus* 8,6 % проб воды из зон рекреации не соответствовали санитарным нормам. В 25,7 % проб воды выявлялись сульфитредуцирующие клостридии. В составе микробиоценозов изученных природных водоемов обнаруживались патогенные микроорганизмы рода *Salmonella*, *L. monocytogenes*.

Представляется перспективным применение препаратов, разработанных на основе полиалкиленгуанидинов, в качестве дезинфектантов, альтернативных хлорированию. Для этого ведется изучение стоков Минской и Гомельской городских клинических инфекционных больниц, Светлогорского ПО «Химволокно» и Гомельского мясокомбината. Готовится проведение экспериментов на базе Светлогорского ПО «Химволокно».

#### **Выводы**

1. Состояние водных объектов подтверждает необходимость разработки унифицированной системы оценки природно-рекреационного потенциала водных объектов, учитывающая региональную специфику состояния качества поверхностных вод. Ее реализация связана с созданием базы данных, позволяющей дать количественную и качественную оценку потенциальных возможностей поверхностных водоемов для безопасного их использования для конкретных видов отдыха.

2. Требуется гигиеническое обоснование перспективных методов обеззараживания сточных вод, в первую очередь, основанных на технологиях, альтернативных хлорированию.

Разработана инструкция по применению «Критериев безопасности для здоровья населения водных объектов Республики Беларусь, используемых в рекреационных целях».

Обосновывается каталог современных методов обеззараживания сточных вод по степени их эффективности и подходы к выбору метода обеззараживания и мониторинга контроля его эффективности при использовании поверхностного водоема в рекреационных целях.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Государственный водный кадастр. Водные ресурсы, их использование и качество вод. — Мн., 2006.
2. Прогноз изменения поверхностных вод и гидроэкоцистем / Прогноз изменения окружающей природной среды Беларуси на 2010–2020 гг. // Под ред. В. Ф. Логинова. — Мн.: Минсктиппроект, 2004. — С. 60–71.

3. Санитарные правила и нормы 10-124 РБ 99. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. — 3-е изд., пер. и доп. — Мн., 2002.

4. 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.

5. Guidelines for safe recreational water environments. Volume 1, coastal and fresh waters. World Health Organization, Geneva. — 2003. — 33 p.

6. Ключенович, В. И. Проблемный анализ гигиенических аспектов состояния очистки и обеззараживания сточных вод в Республике Беларусь / В. И. Ключенович, Т. С. Трешкова // Проблемы здоровья и экологии. — 2007. — № 2 (12). — С. 142–147.

7. Климович, С. В. Эколого-гигиеническая характеристика состояния поверхностных водоемов, используемых в рекреационных целях / С. В. Климович // Проблемы здоровья и экологии. — 2008. — № 1 (15). — С. 129–134.

8. Новые подходы к изучению гигиенической значимости потенциально патогенной микрофлоры поверхностных водоемов и питьевой воды / Л. А. Мельникова [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сборник научн. трудов. Вып. 9 / ГУ «Респ. научно-практ. центр гигиены»: гл. ред. С. М. Соколов. — ПЧУП «Дизапресс-студио», 2007. — С. 450–452.

9. Ключенович, В. И. Опыт работы в области гигиены окружающей среды в Республике Беларусь / В. И. Ключенович // Гигиена и санитария. — 2005. — № 6 — С. 36–40.

Поступила 01.10.2008

УДК 616-006:314.14(476)

## ОСОБЕННОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ В ВОСТОЧНОМ И ЮЖНОМ ПРИГРАНИЧЬЕ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Т. Н. Глинская, Н. И. Гулицкая

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Важной проблемой общественного здоровья в Республике Беларусь является высокая заболеваемость и смертность от новообразований. Принимая концепцию образа жизни и среды обитания как факторов, определяющих состояние здоровья населения, впервые в динамике изучены уровни онкозаболеваемости и смертности на территориях южного и восточного приграничья с учетом некоторых географических особенностей. Полученные результаты свидетельствуют о значительной дифференциации онкозаболеваемости и смертности в территориальном аспекте, что требует целенаправленного подхода при разработке организационных мероприятий, направленных на оптимизацию сложившейся ситуации.

Ключевые слова: новообразования, заболеваемость, смертность, приграничные районы, географические особенности.

## PECULIARITIES OF NEOPLASM MORBIDITY RATE AND MORTALITY RATE IN EAST AND SOUTH PRE-FRONTIER REGIONS OF THE REPUBLIC OF BELARUS

T. N. Glynskaya, N. I. Gulitskaya

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

High level of morbidity rate and mortality rate due to neoplasm is an important problem of public health in the Republic of Belarus. Accepting life style and environment as factors determining health status in the population, morbidity rate and mortality rate due to neoplasm in the East and South pre-frontier regions have been studied in dynamics for the first time with regard to some geographical peculiarities. The obtained results suggested the significant differentiation of neoplasm morbidity rate and mortality rate depending on the territory aspects. This requires purposeful approach for developing organizational measures to optimize the present situation.

Key words: neoplasm, morbidity rate, mortality rate, pre-frontier regions, geographical peculiarities.

### Введение

В оценке демографической ситуации в регионе большое значение имеют отрицательные показатели здоровья, к числу которых относятся заболеваемость и смертность населения. Уровень заболеваемости изменяется под влиянием многих факторов: сдвигов в демографических процессах, изменений профессионально-производственных условий, характера влияния природно-географических факторов, образа жизни, социально-экономических условий. От уровня общей и первичной заболеваемости, включая уровни заболеваемости по причинам, зависит и инвалидизация и смертность населения. Данные о заболеваемости

и тенденциях изменения показателей заболеваемости позволяют своевременно проводить целенаправленные профилактические и лечебно-организационные мероприятия по ее снижению среди различных групп населения. Смертность — важнейший параметр естественного движения населения — является одним из наиболее информативных медико-демографических показателей в силу достоверности учета каждого случая. Показатели смертности зависят от множества факторов, в частности, от социально-экономических и социально-демографических условий, благосостояния населения, культурно-бытовых тради-

ций, доступности и качества медицинской помощи, включая уровень технологичности.

Важнейшей проблемой для республики является неблагоприятная тенденция онкологической заболеваемости, особенно ввиду высокой смертности, инвалидизации, высокой численности контингента больных, находящихся на диспансерном учете, а также из-за высокой стоимости лечения при злокачественных новообразованиях [2]. Статистические данные об онкологической заболеваемости и смертности населения в Республике Беларусь свидетельствуют о наличии выраженных территориальных различий. Более того, уровни показателей заболеваемости и смертности различны для районов одного региона (области). Одним из возможных факторов, влияющих на уровень изучаемых показателей, является фактор географических различий [3]. После обретения Республикой Беларусь статуса самостоятельного государства в регионах появились приграничные районы и районы, не являющиеся приграничными («центральные»). Результаты последствий катастрофы на Чернобыльской атомной электростанции также различаются для конкретных районов и территорий.

#### **Материал и метод**

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей онкологической заболеваемости и смертности в районах восточного и южного приграничья республики, преимущественно пострадавших в связи с катастрофой на Чернобыльской атомной электростанции. Изучены территориальные особенности заболеваемости и смертности, связанной с новообразованиями, в приграничных районах Могилевской, Гомельской и Брестской области и их динамика. Источником анализируемых данных служила статистическая информация за пятнадцатилетний период (1990–2004 гг.) Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Белорусского канцер-регистра, Министерства статистики и анализа Республики Беларусь [1, 4]. Для облегчения выявления закономерностей, ввиду большого разброса интенсивных уровней заболеваемости в отдельных районах, нами взяты для анализа три укрупненных интервала времени: два семилетних периода (1990–1996 гг.; 1998–2004 гг.) и в целом за 15 лет (1990–2004 гг.). Расчет показателей онкозаболеваемости и смертности от новообразований за укрупненные периоды производили по следующей схеме. Число случаев заболеваний (смерти) в группе населения на протяжении анализируемого промежутка времени (7 лет и 15 лет) относили к произведению средней численности населения за период наблюдения на продолжительность наблюдения в годах, а затем умножали на 100 000 (выражали в сантипромилле). С целью сопоставления обоих явлений между собой расчи-

сывали коэффициент смертность/заболеваемость. Показатель отражает вероятность умереть (по отношению к общему числу заболевших лиц). Если из единицы вычесть значение этого коэффициента, получаем коэффициент выживаемости при онкобольных.

#### **Результаты и обсуждение**

С момента распада бывшего Советского Союза, статус южного приграничья приобрели 11 районов республики, в том числе 5 районов Гомельской (Брагинский, Ельский, Лельчицкий, Наровлянский и Хойникский) и 6 районов Брестской области (Малоритский, Кобринский, Дрогичинский, Ивановский, Пинский, Столинский), а восточного приграничья — 12 районов: 7 районов Могилевской (Горецкий, Климовичский, Костюковичский, Краснопольский, Кричевский, Мстиславский, Хотимский) и 5 районов Гомельской области (Ветковский, Гомельский, Добрушский, Лоевский и Чечерский).

Южное приграничье понесло наибольшие демографические потери, особенно значимые для районов Гомельской области, как наиболее пострадавших в результате катастрофы на Чернобыльской атомной электростанции. В период с 1986 по 1996 гг. в этих районах сняты с учета либо остались без населения 140 населенных пунктов. В 1990 г. в пяти районах Гомельского южного приграничья проживало 145,7 тыс. человек, в 1997 г. — 105,1 тыс. человек (то есть меньше на 27,9 %), а в 2004 г. — 102,4 тыс. человек. Общие потери по сравнению с 1990 г. составили около трети населения. В настоящее время на долю населения южного приграничья приходится только 6,8 % общей численности населения Гомельской области.

В 1990 г. заболеваемость новообразованиями в районах южного приграничья Гомельской области была ниже областного уровня на 1,4 % и составляла  $253,3 \pm 13,2\text{‰}$ . В последующие годы зафиксирован значительный рост онкозаболеваемости как в целом по Гомельской области, так и в районах южного приграничья. В среднем за семилетие — 1990–1996 годы — заболеваемость в приграничье составила  $278,8 \pm 5,6\text{‰}$ , а в последующее семилетие 1998–2004 гг. среднегодовой уровень заболеваемости составил  $373,7 \pm 7,1\text{‰}$ . Произошел рост показателя на 34,0 %. В целом уровень онкозаболеваемости к 2004 г. в районах южного приграничья области вырос по отношению к показателю 1990 г. на 45,0 % и достиг  $367,2 \pm 18,9\text{‰}$ . Областной показатель в 2004 г. составил  $419,0 \pm 5,3\text{‰}$ , что выше чем в 1990 г. на 63,0 %.

Связанная с новообразованиями смертность в районах южного приграничья составляла в 1990 г.  $158,5 \pm 10,4\text{‰}$ . Показатель был ниже областного уровня ( $167,5 \pm 3,2\text{‰}$ ) на 5,4 %. В последующие годы был отмечен рост уровня

смертности и в области, и в приграничье. Средний уровень смертности от новообразований в приграничье за период 1990–1996 гг. составил  $184,3 \pm 4,6\text{‰}$ , а за период 1998–2004 гг. —  $236,6 \pm 5,7\text{‰}$ , то есть увеличился на 28,4 %. В 2004 г. уровень смертности в приграничье составил  $217,8 \pm 14,5\text{‰}$ , что выше уровня 1990 г. на 37,4 %. В целом по Гомельской области смертность от онкологических заболеваний за пятнадцатилетний период выросла на 18,8 %.

Исходы лечения онкологических заболеваний за изучаемый период (1990–2004 гг.) как в районах южного приграничья, так и по области улучшились. Так, коэффициент смертность/заболеваемость в 1990 г. в южном приграничье составлял 0,63, а в 2004 г. — 0,59. По области этот показатель в 1990 г. был выше — 0,65, а в 2004 г. снизился до 0,48.

Приграничные районы Брестской области характеризуются несколько более благоприятными уровнями изучаемых показателей, возможно, в том числе из-за несколько меньшего влияния последствий катастрофы на Чернобыльской атомной электростанции. В 1990 г. численность населения в шести приграничных районах Брестской области составляла 506,5 тыс. человек. К 1997 г. численность населения возросла до 507,2 тыс. человек, а к 2004 г. снизилась до 491,6 тыс. человек, что ниже уровня 1990 г. всего на 2,9 %. В 2004 г. население районов южного приграничья составляло 33,6% общей численности населения региона. В 1990 г. уровень заболеваемости в районах южного приграничья Брестской области составил  $216,8 \pm 6,5\text{‰}$ , что ниже, чем в приграничных районах Гомельской области на 14,4 %. В последующие годы имело место снижение заболеваемости, и средний уровень за 1990–1996 гг. составил  $195,0 \pm 2,5\text{‰}$ , что также ниже, чем в приграничье Гомельской области на 30,1 %. За семилетие (1998–2004 гг.) средний уровень заболеваемости в южном приграничье Брестской области вырос на 19,5 %, однако показатель был ниже аналогичного по Гомельской области на 38,5 %. К сожалению, в 2004 г. уровни онкологической заболеваемости в южных приграничных районах обеих областей практически сравнялись. За 15 лет в районах южного приграничья Брестской области заболеваемость выросла на 64,3 %, составив  $356,2 \pm 8,3\text{‰}$ . Смертность от новообразований в районах южного приграничья Брестской области в 1990 г. была ниже, чем в гомельском южном приграничье на 18,0 % и составляла  $129,9 \pm 5,1\text{‰}$ . За период 1990–1996 гг. средний уровень смертности в районах брестского южного приграничья составил  $157,7 \pm 4,2\text{‰}$ , в последующие семь лет (1998–2004 гг.) —  $173,3 \pm 4,9\text{‰}$ . В 2004 г. показатель в пригра-

ничном регионе достиг  $177,6 \pm 6,0\text{‰}$ . Таким образом, за 15 лет (по отношению к 1990 г.) в южном приграничье Брестской области смертность выросла на 36,7 %. В то же время уровень смертности в районах южного приграничья Гомельской области был выше, чем в брестском приграничье: в период 1990–1996 гг. — на 16,7 %; в период 1998–2004 гг. — на 36,5 %; в 2004 г. — на 22,6 %. Коэффициент смертность/заболеваемость в 1990 г. в брестском приграничье составил 0,60, а в 2004 г. снизился до 0,50, что свидетельствует о росте выживаемости онкобольных на 16,7 %.

Высокий уровень заболеваемости новообразованиями (1 место в республике) и смертности от них (2–4 место) в Гомельской области обусловлен не только ситуацией в южном приграничье региона, но и схожими тенденциями в восточных приграничных районах области. Ситуация в восточном приграничье Гомельской области по оцениваемым показателям вызывает еще большую тревогу. В составе восточного белорусско-российского приграничья находятся пять районов области (Ветковский, Гомельский, Добрушский, Лоевский и Чечерский). Население перечисленных районов претерпело большие потери после катастрофы на Чернобыльской атомной электростанции. В 1990 г. население восточного приграничья насчитывало 717,8 тыс. человек, в 1997 г. численность снизилась до 686,4 тыс. человек или на 4,4 %, а в 2004 г. достигла 651,0 тыс. человек. За весь анализируемый период численность населения восточного приграничья уменьшилась на 9,7 %. Характерно, что в большей степени потери касались сельского населения. В результате за период с 1986 г. по 1996 г. 112 сельских населенных пунктов (23,2%) сняты с учета, так как остались без жителей. В 1990 г. онкологическая заболеваемость в районах восточного приграничья составляла  $271,8 \pm 6,1\text{‰}$ , что на 5,8 % выше среднего областного уровня. В последующие годы первичная заболеваемость росла. Средний уровень за период 1990–1996 гг. составил  $315,5 \pm 4,7\text{‰}$ , в последующее семилетие (1998–2004 гг.) —  $405,8 \pm 5,7\text{‰}$ . В 2004 г. показатель достиг  $475,7 \pm 8,5\text{‰}$ , что выше уровня областного показателя на 13,9 %. Уровень заболеваемости в районах восточного приграничья за пятнадцать лет вырос на 75,0 %.

В восточном приграничье гомельского региона уровень смертности от новообразований также оказался выше. В 1990 г. смертность в восточном приграничье была на уровне  $180,4 \pm 5,0\text{‰}$ , то есть выше областного уровня на 7,7 %. Хронологическая средняя уровня смертности за семилетие 1990–1996 гг. составила  $192,2 \pm 3,7\text{‰}$ , а за период 1998–2004 гг. —  $202,2 \pm 4,0\text{‰}$ . Эти уровни соответственно выше областного



на 7,4 и 4,0 %. В 2004 г. уровень смертности в восточном приграничье вырос до  $213,8 \pm 5,7\text{‰}$ , что выше среднего областного уровня на 7,4 %. Коэффициент смертность/заболеваемость в восточном приграничье Гомельской области составил 0,66, а в 2004 г. снизился до 0,45. То есть выживаемость онкобольных в регионе существенно (на 31,8 %) возросла.

Восточное приграничье формируют также 7 районов (Горецкий, Климовичский, Костюковичский, Краснопольский, Кричевский, Мстиславский, Хотимский) Могилевской области. Численность населения в приграничье в 1990 г. составляла — 241,3 тыс. человек или 19,5 % населения Могилевской области, к 1997 г. она снизилась на 5,4 %, составив 228,3 тыс. человек, а к 2004 г. снизилась еще на 8,3 % и достигла 208,2 тыс. человек. Темп прироста за 15 лет был отрицательным и составил — «минус» 13,7 % и почти в два раза превысил темп отрицательного прироста населения в «центральных» районах. В 2004 г. в структуре населения Могилевской области жители приграничья составляли 17,8 %.

В районах восточного приграничья онкологическая заболеваемость в 1990 г. составляла —  $288,9 \pm 11,0\text{‰}$  (что на 2,1 % превосходило областной уровень —  $283,0 \pm 4,7\text{‰}$ ). За семилетний период (1990–1996 гг.) средний уровень заболеваемости в приграничье составил  $292,83 \pm 11,2\text{‰}$  (рост на 1,4 %). В последующие семь лет (1998–2004 гг.) средняя хронологическая уровня заболеваемости достигла  $309,75 \pm 11,9\text{‰}$ , то есть произошел рост показателя на 5,8 %. В 2004 г. уровень онкологической заболеваемости соответствовал  $306,9 \pm 11,3\text{‰}$ , что свидетельствует о наличии слабо выраженной тенденции к снижению показателя онкологической заболеваемости. По отношению к областному уровню заболеваемость в приграничье была ниже: в 1990–1996 гг. на 3,5 %, в 1998–2004 гг. — на 10,1 %. Среднее значение показателя за период 1990–2004 гг. составило  $301,3 \pm 11,5\text{‰}$ , что ниже областного уровня на 6,8 %.

В районах восточного приграничья динамика показателя смертности от новообразований следующая: в семилетие (1990–1996 гг.) средняя хронологическая уровня смертности составила  $193,53 \pm 9,1\text{‰}$ , в последующие годы (1998–2004 гг.) показатель вырос до  $207,35 \pm 9,7\text{‰}$ . Темп прироста по отношению к базовому уровню 1990 г. составил в первом семилетии +7,9 %, а в период 1998–2004 г. — +15,6 %. Средний уровень за пятнадцатилетний период наблюдения составил  $203,5 \pm 9,5\text{‰}$ . При этом в приграничье в 2004 г. наметилась явная тенденция к снижению показателя смертности от злокачественных новообразований, уровень смертности от данной при-

чины снизился до значения  $189,0 \pm 8,9\text{‰}$ . Уровень 2004 г. выше аналогичного показателя 1990 г. на 5,4 %. По отношению к областному показателю смертность от новообразований в приграничье была в период 1990–1996 гг. выше на 0,23 %, а в семилетие 1998–2004 — на 0,99 %. Темп прироста (по сравнению с 1990 г.) уровня смертности от новообразований в приграничье отставал от неприграничных районов (соответственно 5,4 и 12,1 %). За 15 лет наблюдения (1990–2004 гг.) смертность от данной причины в областном регионе выросла на 12,8 %, та же направленность изменений характерна для приграничных и не являющихся приграничными районов, соответственно, на 5,4 и 14,4 %. Таким образом, темп прироста уровня смертности от новообразований в центральных районах существенно превышает показатель в приграничье. В 1990 г. коэффициент смертность/заболеваемость в районах приграничья составлял 0,62 (в области — 0,61). Средний показатель, рассчитанный для приграничных районов за пятнадцатилетний период наблюдения, оказался достаточно высок — 0,67, что выше областного уровня на 8,0 %. В период 1990–1996 гг. среднее значение коэффициента в районах приграничья составляло 0,66, а превышение над областным уровнем — 3,1 %. В последующие годы (1998–2004 гг.) в приграничье сохранялся более высокий уровень коэффициента смертность/заболеваемость — 0,66, превышавший значение областного уровня на 10,0 %. К 2004 г. в районах приграничья (как и по области в целом) наметилась тенденция к улучшению показателя выживаемости. Уровень коэффициента смертность/заболеваемость по Могилевской области снизился до 0,55, а в районах приграничья — до 0,61. Таким образом, выживаемость за 15 лет в приграничных районах увеличилась на 1,6 %, а по области в целом — на 10,0 %.

### **Выводы**

1. Проведенный анализ свидетельствует о дифференциации онкологической заболеваемости, смертности от новообразований и коэффициента смертность/заболеваемость в зависимости от географических условий.

2. Темпы роста онкологической заболеваемости за 15-летний период составили: для районов южного приграничья Брестской области — 64,3 %; для районов южного приграничья Гомельской области — 45,0 %, восточного приграничья Гомельской области — 5,0 %; восточного приграничья Могилевской области — 6,2 %.

3. Рост смертности от новообразований произошел: в районах южного приграничья Брестской области — на 86,1 %; Гомельской области — на 37,4 %, восточного приграничья Гомельской области — на 18,5 %, Могилевской области — на 5,4 %.

4. Темпы роста заболеваемости превышают темпы роста смертности ввиду увеличения выживаемости онкологических больных в южном приграничье Гомельской области на — 6,3 %, Брестской области — на 16,7 %, в восточном приграничье Гомельской области — на 31,8 % и восточном приграничье Могилевской области — на 1,6 %.

5. Для объяснения имеющейся ситуации необходимо проведение дополнительных исследований, связанных с экспертной оценкой качества диагностики новообразований, особенно в сельских районах (охват профилактическими осмотрами, выявление новообразований на ранних стадиях, позднее выявление), качества лечебно-диагностического процесса и диспансеризации (соблюдение протоколов), учета случаев смерти от новообразований.

#### **Заключение**

Результаты проведенного исследования в целом свидетельствуют о достаточно серьезной и вариабельной ситуации с онкозаболеваемо-

стью и смертностью от новообразований в районах южного и восточного приграничья Республики Беларусь. Рост заболеваемости во всех регионах опережает рост смертности. Благодаря улучшению качества диагностики и оказываемой онкологическим больным специализированной помощи во всех регионах имеет место снижение коэффициента смертность/заболеваемость. Для объяснения имеющихся различий в уровнях изучаемых показателей необходимо проведение дальнейших исследований.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Здравоохранение в Республике Беларусь: Официальный статистический сборник за 2004 г. — Мн.: ГУ РНМБ, 2005. — 316 с.
2. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И. В. Залуцкий [и др.]. — Мн.: Зорны верасень, 2006. — 205 с.
3. Манак, Б. А. Экономико-географический анализ демографической ситуации и размещение населения на территории республики Беларусь / Б. А. Манак, Е. А. Антипова. — Мн.: БГУ, 1999. — 292 с.
4. Смертность в Республике Беларусь за 2004–2005 г.: Официальный статистический сборник. — Мн.: ГУ РНМБ, 2006. — 181 с.

Поступила 06.02.2008

## **НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ**

УДК 615.468.6:667.014-037.474

### **ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ШОВНОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ ПОЛИЭФИРА**

**А. С. Князюк<sup>1</sup>, Б. О. Кабешев<sup>1</sup>, М. Л. Каплан<sup>1</sup>, Е. С. Лещенко<sup>1</sup>,  
Д. Н. Бонцевич<sup>1</sup>, В. В. Аничкин<sup>1</sup>, Н. П. Глазырин<sup>2</sup>, П. Н. Гракович<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>Институт механики металлополимерных систем им. В. А. Белого НАН Беларуси, г. Гомель

Проведены исследования физических свойств шести хирургических нитей на основе полиэфира. Исследовались хирургические шовные лигатуры метрического размера 3, условного номера 2/0: «этибонд» (Этикон, Великобритания), «кардиоэрг» (Эргонэст, Италия), «премикрон» (Бибраун, Германия), «тикрон» (Тайко, США), полиэфирные нити (Волоть, Россия), а также модифицированные полиэфирные нити (Волоть, Россия) с нанесенным 1 %-ным поли-пара-ксилиленовым (ППК) покрытием. Полученные результаты свидетельствуют о значительном качественном превосходстве полиэфирных нитей с покрытием. ППК-покрытие позволяет качественно и недорого улучшить шовный материал на основе полиэфира.

Ключевые слова: полиэфирный шовный материал, физические свойства.

### **PHYSICAL PROPERTIES OF POLYESTER SUTURE MATERIAL**

**A. S. Kniazuk<sup>1</sup>, B. O. Kabeshev<sup>1</sup>, M. L. Kaplan<sup>1</sup>, E. S. Leschenko<sup>1</sup>,  
D. N. Bontsevich<sup>1</sup>, V. V. Anichkin<sup>1</sup>, N. P. Glasyrin<sup>2</sup>, P. N. Grakovich<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>V. A. Belyi Metal-Polymer Institute of the NASciences of Belarus, Gomel

There were explored physical characteristic six polyester surgical threads. Surgical ligature of the metric size 3 (number 2/0) were used. Sutures tested included Ethibond (Ethicon, Great Britain), Premicron (B. Braun, Germany), Cardioerg (Ergon sutramed, Italy), Ti-Cron (Tyco, USA), Polyester (Volot, Russia), Polyester which poly-pylylene (PPX) coating. The results are indicative of significant qualitative superiority of the polyester threads with covering. PPX covering allows qualitative and inexpensively to improve polyester suture material.

Key words: Polyester suture material, Physical Properties.

Большинство хирургических манипуляций предполагает разъединение, а в дальнейшем и соединение тканей. Хирургические нити являются наиболее распространенным средством соединения биотканей при проведении операций [1, 5]. На сегодняшний день насчитывается более 250 наименований шовного материала [2]. Десятки компаний, производящих хирургические нити, предлагают лигатуры, изготовленные из одного и того же материала, но обладающие разными свойствами. Информация о конкретных свойствах шовных лигатур весьма скудна, а часто и противоречива [3, 4, 6]. Большинство компаний в аннотации указывают только диаметр нити, тканевую реакцию (оценивающуюся как выраженная, умеренная, слабая) и, крайне редко, прочность нити [7, 8, 9, 10] в сухом состоянии. Особое внимание хотелось бы обратить на отсутствие информации об изменении свойств шовного материала во влажном состоянии. На наш взгляд, эти свойства хирургической нити являются крайне важными, так как после первого контакта с тканями лигатура становится влажной, а это полностью изменяет все ее свойства. К сожалению, и в литературе физические свойства шовного материала освещены недостаточно [13, 14]. В связи с этим проведение исследования и анализа физических свойств широкого спектра шовного материала весьма актуально: это позволит практикующим хирургам более обоснованно использовать тот или иной шовный материал [11, 12]. Для удобства анализа и интерпретации данных шовный хирургический материал был разделен на две группы: рассасывающийся и нерассасывающийся. В свою очередь, нерассасывающийся шовный материал в зависимости от строения нитей был разделен на группы капрона (нейлона), лавсана (полиэфира), шелка, монофиламентные нити.

**Цель исследования:** провести анализ и дать оценку физических свойств шовного материала на основе полиэфиров.

#### **Материалы и методы**

Исследовались хирургические шовные лигатуры метрического размера 3, условного номера 2/0: «этибонд» (Этикон, Великобритания) — полибутиллатное покрытие; «кардиоэрг» (Эрго-нэст, Италия) — тефлоновое покрытие; «премикрон» (Бибраун, Германия) — силиконовое покрытие; «тикрон» (Тайко, США) — силиконовое покрытие; полиэфирные нити (Володь, Россия) — без покрытия, а также модифицированные полиэфирные нити (Володь, Россия) с нанесенным 1 %-ным поли-пара-ксилиленовым покрытием.

#### **Испытание нитей на прочность**

Механическое исследование включало определение прочности нитей при растяжении в сухом и влажном состоянии. Определение ука-

занных характеристик проводили на автоматизированных испытательных стендах ComTen 94C и INSTRON 5567, предназначенных для высокоточного определения механических характеристик полимерных материалов при статическом нагружении. При испытании на прочность при разрыве образцы нитей закрепляли в верхнем и нижнем захватах стенда при помощи эластичных прокладок, чтобы исключить проскальзывание и обрыв нити вблизи кромок захватов. Устанавливали начальное расстояние между захватами 100 мм и скорость нагружения 100 мм/мин. Использовались сухие нити и мокрые, предварительно выдержанные не менее 1 часа в чашке Петри в воде.

Во всех случаях для получения одной экспериментальной точки разрывали 10 кусков нити, результаты подвергались компьютерной обработке с применением методик параметрической статистики с использованием программы «Statistica» 6.0 и определением  $M$  — средней арифметической,  $\delta$  — среднего квадратического отклонения,  $p$  — показателя достоверности,  $t$  — критерия Стьюдента.

#### **Фрикционные испытания**

При проведении фрикционных испытаний регистрировали усилие, необходимое для протягивания шовной нити по мокрой или сухой замшевой поверхности образца выделанной кожи как имитатора живой биоткани (рисунок 1). Испытания проводили следующим образом: между захватами в горизонтальном положении крепили цилиндрическую оправку диаметром 40 мм, обернутую лоскутом замшевой кожи длиной 18 см. После закрепления конца нити в подвижном захвате испытательной машины производили один оборот вокруг оправки, а ко второму концу нити подвешивали груз массой 50 г. Скорость нагружения составляла 100 мм/мин. При исследовании мокрых нитей замша также смачивалась.

#### **Результаты и обсуждение**

В силу травматичности шовного материала большое внимание уделяется силам трения и страгивания, необходимым для продвижения нити через ткань. Сила страгивания — это сила, которая должна быть приложена к нити для того, чтобы начать продвижение нити через ткань. Сила трения — это сила, которая должна быть приложена к нити после ее страгивания и необходимая для продолжения движения через ткани. Сила трения и страгивания, необходимые для продвижения нити, зависят от поверхностных свойств нити.

Чем более неровная поверхность нити, тем выше травматический (пилящий) эффект прохождения нити через ткань. Максимальный травматический эффект развивается в момент начала движения нити, так как сила страгивания обычно гораздо выше силы трения. «Иде-

альными» в плане поверхностных свойств являются монофиламентные нити, так как моноволокно обладает наиболее ровной поверхностью. Сила страгивания у этих нитей приближается к силе трения. Полифиламентные нити обладают высокой силой страгивания, которая обычно в несколько раз превышает силу трения, в связи с чем производители, выпускающие современный шовный материал, используют разные покрытия для снижения трения.

Наиболее распространенные из покрытий — силикон, воск, ПТФЭ. В данном исследовании, анализируя силу трения и страгивания, необходимые для полиэфирных нитей, мы попытались установить эффективность этих покрытий и оценить качество хирургических нитей.

В таблице 1 и на диаграммах (рисунки 2, 3) представлены результаты, полученные при изучении силы трения и страгивания полиэфирных нитей.

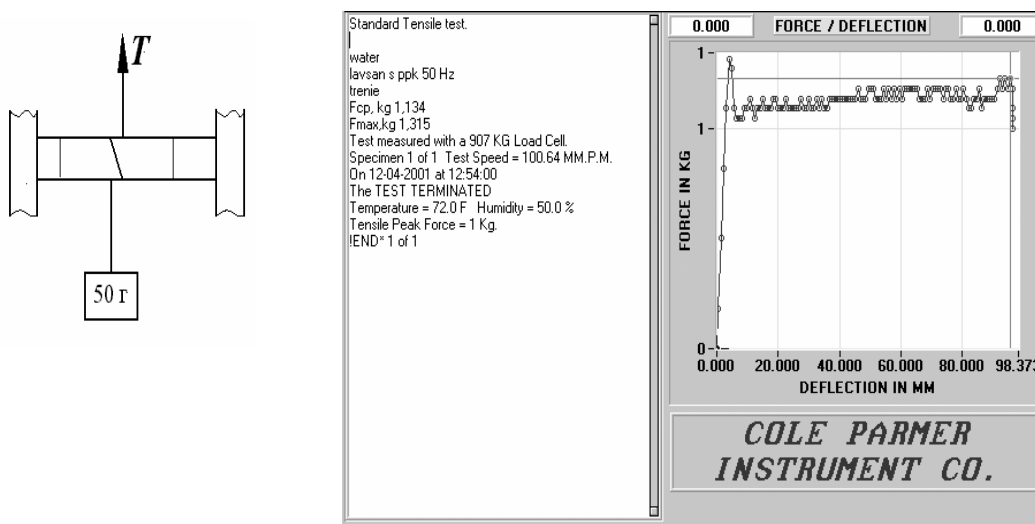
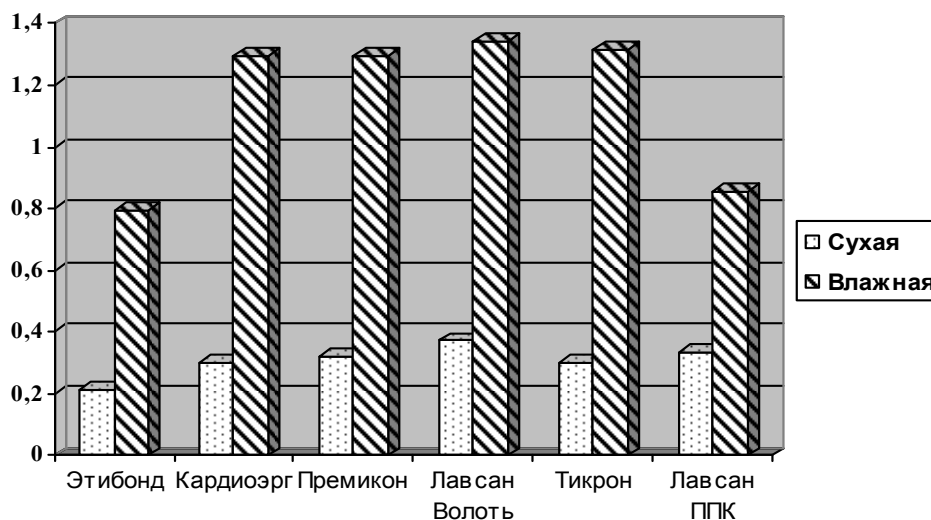


Рисунок 1 — Схема испытаний нитей на трение и вид типовой кривой нагружения

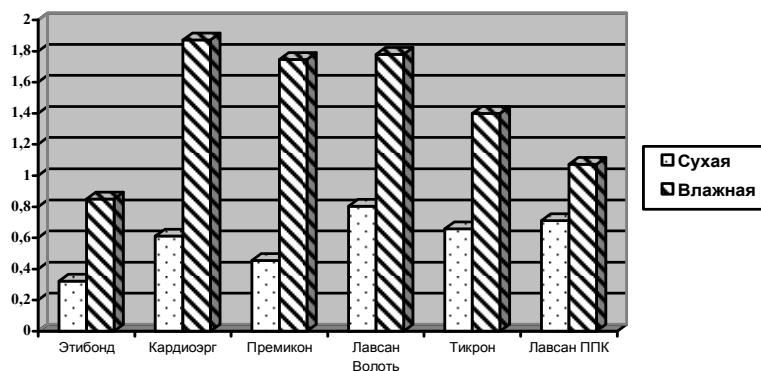
Таблица 1 — Сила трения и страгивания полиэфирных нитей в сухом и влажном состоянии

Наименование	Страгивание сухое	Трение сухое	Страгивание мокрое	Трение мокрое
Ethibond	0,323	0,216	0,85	0,794
Cardioerg	0,612	0,301	1,871	1,297
Premicron	0,454	0,324	1,746	1,298
Лавсан Волоть	0,803	0,372	1,780	1,344
Ti-Cron	0,658	0,304	1,4	1,315
Лавсан Волоть+ РПК	0,710	0,338	1,072	0,857



Столбики с точками — трение в сухом состоянии, столбики с косыми линиями — трение во влажном состоянии

Рисунок 2 — Трение полиэфирных нитей в сухом и влажном состоянии.



Столбики с точками — страгивание в сухом состоянии, столбики с косыми линиями — влажном состоя

Рисунок 3 — Страгивание полиэфирных нитей в сухом и влажном состоянии

В сухом состоянии самое низкое трение у «этибонда», самое высокое у лавсана фирмы «Волоть», хотя различия невелики и результаты приблизительно одинаковы. Более интересные результаты были получены при испытании трения нитей во влажном состоянии. Здесь качество покрытия имеет решающее значение. Самое низкое трение наблюдается опять у «этибонда», самое высокое у лавсана фирмы «Волоть», который не имеет покрытия. Однако нанесение на лавсан фирмы «Волоть» ППК-покрытия способствует значительному снижению трения и приближает к «этибонду».

Такая же картина наблюдается при анализе силы страгивания (рисунок 3). Опять «этибонд» более предпочтительно выглядит в сухом состоянии по сравнению с другими материалами. Кроме того, для «этибонда» и «тикрона» си-

ла страгивания во влажном состоянии практически равна силе трения. Эти величины, на наш взгляд, наиболее ярко характеризуют качество покрытия хирургической нити. Интересно, что нанесение на лавсан фирмы «Волоть» 1 % ППК приводит к сходными результатам: сила трения и страгивания во влажном состоянии значительно снижаются и приближаются друг к другу.

Прочность нити определяется химическим материалом, из которого произведена нить, внутренним строением нити (тип кручения, плетения), покрытием, состоянием шовного материала (шовный материал во влажном и сухом состоянии), а также наличием или отсутствием на нити узлов.

Прочность нерассасывающегося шовного материала в группе лавсана распределилась следующим образом (таблица 2, рисунок 4).

Таблица 2 — Прочность полиэфирных нитей с узлом и без него

Наименование	Нить	Тексы	2 узел	2 узел, %
Ethibond	4,082	110,6	2,888	71
Cardioerg	3,421	108,4	2,374	69
Premicron	3,886	108,3	3,073	79
Лавсан Волоть	2,328	75,8	1,678	72
Ti-Cron	3,494	105,5	2,510	72
Лавсан Волоть+ РПК	2,238	80	1,814	81

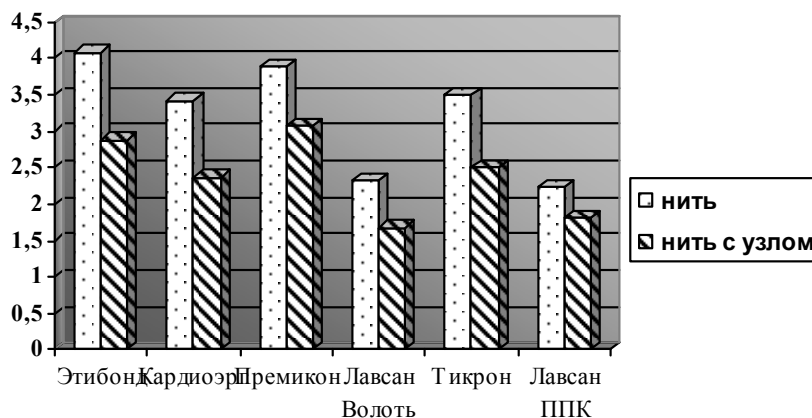


Рисунок 4 — Прочность полиэфирных нитей с узлом и без него

Наиболее прочными в группе полиэфиров оказались «этибонд» и «премикон». Эти же материалы имели самую большую массу (масса нити измеряется в тексах и равна массе 1 км нити), что может свидетельствовать о том, что эти нити имеют или более высокую степень плетения, или более толстое покрытие. Так, масса «этибонда» составила 110 тексов и прочность 4,08 кг, а масса лавсана фирмы «Волоть» 75 тексов и прочность 2,23 кг. Кроме того, обращает на себя внимание

потеря прочности в узле. В процентном отношении меньше всего потеряла нить лавсана, покрытого ППК, и «премикона», прочность этих нитей составила 81 и 79 % от исходной соответственно. Достаточно важным фактором для шовного материала является его стоимость. Изучая данный аспект шовного материала, мы ориентировались на прайсы официальных представителей в интернете. Полученные результаты приведены на рисунке 5.

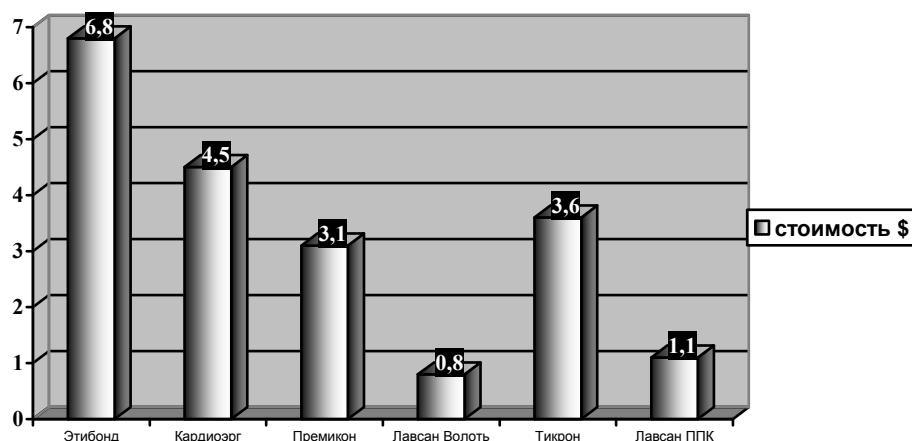


Рисунок 5 — Стоимость полиэфирных нитей

Наиболее дорогой хирургической нитью является «этибонд»: стоимость превышает 6 у.е. за нить, несколько дешевле стоят «тикрон», «кардиоэрг», «премикон»: от 3 до 5 у.е. Меньше всего стоит нить из лавсана российского производства фирмы «Волоть». Себестоимость модификации лавсана фирмы «Волоть» невысока и незначительно влияет на цену нити.

#### Выводы

Полученные результаты позволяют охарактеризовать шовный хирургический материал на основе полиэфиров следующим образом. Нити «этибонд» фирмы «Этикон» обладают высокой прочностью и низкой травматичностью, несколько хуже выглядят нити «премикон» фирмы «Бибраун», еще хуже результаты «тикрона» фирмы «Тайко» и «кардиоэрга» фирмы «Эргоэст». Наиболее неудовлетворительно качество нитей лавсана фирмы «Волоть»: они обладают низкой прочностью и высокой травматичностью, особенно во влажном состоянии. Нанесение 1 % ППК-покрытия на лавсановые нити фирмы «Волоть» позволяет значительно снизить травматичность нити за счет снижения силы трения и силы срагивания как в сухом, так и во влажном состоянии, увеличить прочность нити в узле. При наличии более прочной исходной нити модифицированная ППК-покрытием лигатура могла бы сравниться с «этибондом». При оценке соотношения цена / качество наиболее привлека-

тельно выглядит нить «премикон», весьма перспективно — нить покрытая ППК.

Мы понимаем, что исследовали не все свойства шовного материала на основе полиэфиров и не все материалы этого ряда, в связи с чем планируем продолжить работу в этом направлении, дать в будущем более полную оценку шовному материалу на основе полиэфиров.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Буянов, В. М. Хирургический шов / В. М. Буянов, В. Н. Египев, О. А. Удотов. — М.: График Групп, 2000. — 93 с.
2. Штильман, М. И. Полимеры медико-биологического назначения / М. И. Штильман. — М.: Академкнига, 2006. — 400 с.
3. Capperauld, J. Ethibond — a new polybutyrate coated polyester suture / J. Capperauld // *Polimer in medicine*. — 1976. — Vol. 6, № 4. — P. 167–171.
4. Cavaliere, R. Suture materials. Properties and uses / R. Cavaliere // *J Am Podiatry Assoc*. — 1983. — Vol. 4. — P. 57–64.
5. Sabiston, C. D. Textbook of surgery / C. D. Sabiston. — Toronto: Saunders Company, 1986. — 850 p.
6. Chu, C. C. Mechanical Properties of Suture Materials / C. C. Chu // *Ann. Surg.* — 1981. — Vol. 193, № 3. — P. 365–371.
7. Chu, C. C. Quantitative evolution of stiffness of commercial suture materials / C. C. Chu, Z. Kizil // *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. — 1989. — Vol. 168. — P. 233–238.
8. Conn, J. A study of polybutylate lubricated polyester sutures / J. Conn, J. Beal // *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. — 1977. — Vol. 144. — P. 707–709.
9. Gupta, B. S. Effect of suture material and construction on frictional properties of sutures / B. S. Gupta, K. W. Wolf, R. W. Postlethwait // *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. — 1985. — Vol. 161. — P. 12–16.
10. Thacker, J. G. Mechanical Performance of Sutures in Surgery / J. G. Thacker, G. Rodeheaver, J. W. Moore // *The American Journal of Surgery*. — 1977. — Vol. 133. — P. 713–715.

11. Meyer, R. D. Review of Suture Materials, Part I / R. D. Meyer, C. J. Antonini // *Compendium of Continuing Education in Dentistry*. — 1989. — Vol. 10, № 5. — P. 260–264.

12. Meyer, R. D. Review of Suture Materials, Part II / R. D. Meyer, C. J. Antonini // *Compendium of Continuing Education in Dentistry*. — 1989. — Vol. 10, № 6. P. 360–367.

13. Fraunhofer, J. A. Tensile properties of suture materials / J. A. Fraunhofer, R. S. Storey, I. K. Stone // *Biomaterials*. — 1988. — Vol. 9. — P. 324–328.

14. Fraunhofer, J. A. Tensile Strength of Suture Materials / J. A. Fraunhofer, R. S. Storey, I. K. Stone // *Journal of Biomedical Materials Research*. — 1985. — Vol. 19. — P. 595–600.

Поступила 01.10.2008

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, КОНГРЕССЫ, СИМПОЗИУМЫ

УДК 612.392: 613.2 (043.2)

### 9-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС ПО НУТРИЦИОЛОГИИ (обзор материалов конгресса)

С. В. Федорович, Н. Л. Арсентьева

Республиканский научно-практический центр гигиены, г. Минск

Литературный обзор посвящен вопросам пищевой аллергии — одной из актуальных проблем аллергологии и нутрициологии.

Проанализирован опыт европейских специалистов, приведены современные методы клиники, диагностики и терапии данной патологии, освещена роль пищевой непереносимости в патогенезе разных соматических заболеваний.

Ключевые слова: пищевая аллергия, непереносимость, нутрициология, гастроэнтерология, цитотоксический тест.

### 9 INTERNATIONAL SCIENTIFIC-PRACTICAL CONGRESS OF NUTRICIOLOGY

S. V. Fedorovich, N. L. Arsentjeva

Republican Scientific-Practical Centre of Hygiene, Minsk

The literary survey is devoted problems of food allergy, one of the actual problems of allergology and nutriciology.

Domestic and international experience of the European specialists is parsed, and modern methods of clinic, diagnostic and therapy of this pathology are given, the role of food intolerance in the pathogenesis of different somatic diseases is illuminated.

Key words:

В мае 2007 года в г. Милано Мариттимо (Италия) состоялся 9-й международный научно-практический конгресс, посвященный проблемам нутрициологии, в том числе пищевой аллергии и непереносимости продуктов питания. В рамках конгресса состоялся плодотворный обмен научным опытом специалистов ряда европейских стран.

Республику Беларусь представлял ведущий клиническим отделом профпатологии и аллергологии профессор С. В. Федорович. Его выступление было посвящено современным направлениям в диагностике пищевой аллергии, в частности, результатам применения цитотоксического теста. Помимо этого им раскрыты эпидемиологические аспекты данной патологии в Республике Беларусь, обоснована

актуальность изучения респираторных проявлений пищевой аллергии, представлены исследования цитокинового спектра и специфических иммуноглобулинов Е у больных с дерматореспираторными проявлениями пищевой аллергии. Особое внимание профессор С. В. Федорович уделил значимости аллергии к пищевым добавкам (красителям, консервантам и т. д.), которая является чрезвычайно распространенной на современном этапе. Изучение данной проблемы в РБ активно ведется в сотрудничестве со специалистами Витебского государственного медицинского университета во главе с профессорами Д. К. Новиковым и П. Д. Новиковым. Вопросы непереносимости продуктов питания у здоровых лиц активно разрабатываются Е. Лосицким и соавторами на базе Республикан-

ского спортивного диспансера путем мониторинга состояния здоровья спортсменов и оптимизации их пищевого рациона с учетом использования результатов цитотоксического теста.

Профессор Массимо Гола в докладе о современных методах диагностики в аллергологии и дерматологии представил данные 12 стран Евросоюза о 10 наиболее распространенных профессиональных заболеваниях: тендосиновит запястья (5379 случаев), эпикондилит локтя (4585 случаев), контактный дерматит (4457 случаев), потеря слуха, индуцированная шумом (4068 случаев), синдром Рейно (3120 случаев), синдром запястного канала (2483 случаев), мезотелиома (1168 случаев), астма (1075 случаев), асбестоз (738 случаев) и пневмокониоз (547 случаев). В докладе упоминалось о механизмах Т-клеточного ответа, влияющих на проявление и течение аллергического контактного дерматита, о ведущих методах диагностики этого заболевания, в том числе о ценности, показаниях и ограничениях теста «пятна», о причинах ложноположительных результатов этого метода. Показано, что фотопатч-тест — методика, которая важна для лиц с фотоаллергическими реакциями. Приведены клинические примеры с фотографиями, иллюстрирующие не только типичные проявления рассматриваемой патологии, но и материалы и реагенты для проведения диагностики аллергических дерматитов, особое место отведено пищевой аллергии как одной из причин дерматитов. Выделены основные клинические формы пищевой аллергии (оральный синдром, крапивница и отек Квинке, атопический дерматит, экзема, расстройство ЖКТ, бронхиальная астма, анафилактический шок). Алгоритм диагностики пищевой аллергии, по мнению автора, выглядит следующим образом: анамнез и объективное исследование → кожные тесты → тесты *in vitro* → элиминационные диеты, провокационные методы. Среди кожных тестов автор перечисляет прик-тесты, патч-тесты, кожно-слизистый тест и аппликационные тесты. Автор приводит методики проведения данных тестов и наборы пищевых аллергенов, перечисляет основные виды элиминационных диет при пищевой аллергии. В докладе также представлены фотографии клинических случаев различных видов крапивниц (дермографическая, холинергическая, крапивница от давления, от инсоляции, от физических агентов, от повышенной температуры и др.), методы диагностики данных случаев, приведена классификация крапивниц.

Профессор Кармело Риццо сообщил о лабораторных методах диагностики гиперчувствительности к пище. Автор описал виды ротационных, элиминационных диет и особенности перекрестных реакций к пище.

Доктор Кармело Д'асеро представлял доклад о фармакотерапии аллергии. Он упомянул о генетических факторах развития того или иного типа иммунного ответа, о цитокиновом статусе, сопровождающем разные типы иммунного ответа (интерлейкины 4 и 13 — Th1-ответ, TGF $\beta$  и интерлейкин-10 — Th2-ответ), описал фармакологические эффекты препаратов хромолинового ряда, антагонистов кальция, привел данные эволюции  $\beta$ 2-адреномиметиков (от адреналина до кленбутерола, прократерола, пирбутерола, репротерола). Автор доклада схематически представил изменения в деятельности иммунной системы, вызываемые определенными разновидностями цитокинов. В частности, он отметил, что Th1-подобные эффекты (синтез иммуноглобулинов, гамма-интерферона и интерлейкина-2, ингибция иммуноглобулинов E, активация цитолитического эффекта и макрофагов осуществляется  $\gamma$ -интерфероном, фактором некроза опухолей  $\alpha$  и  $\beta$ ) вызывают стимуляцию иммуноглобулинов E (интерлейкины 4, 5, 6, 10, 13). Особое место автором уделено роли глюкокортикоидов, антигистаминных препаратов 1 и 2 поколений, антилейкотриеновых средств, иммуномодуляторов, антагонистов кальция в подавлении аллергического воспаления.

Доклад Джулио Иозона посвящен лабораторным методам диагностики пищевой аллергии (непрямой твердофазный сэндвич-метод диагностики специфических иммуноглобулинов E и G). Автор сообщил о прямых и непрямых реакциях в иммуноцитохимических анализах с указанием характеристики калориметрических и радиальных методов.

Доклад доктора Джузеппе Наполи был посвящен проблемам детской аллергологии. Перечислены основные специалисты, работающие в данной отрасли (семейный врач, отоларинголог, дерматолог, пульмонолог, аллерголог, офтальмолог, иммунолог). Автор перечислил основные клинические синдромы аллергии в педиатрии (риноконъюнктивит, крапивница, астма, лекарственная и пищевая аллергии, атопический дерматит, экзема, анафилаксия и другие), привел критерии диагностики аллергии по данным кожных тестов, определению общих и специфических иммуноглобулинов, оценке функции дыхания. Особое место в докладе уделено базисной и симптоматической терапии астмы и аллергического ринита у детей в рамках Международного консенсуса, где ведущая роль отводится местным кортикостероидам, антигистаминным препаратам, кромогликатам, симпатомиметикам, антагонистам лейкотриеновых рецепторов, а также средствам иммунотерапии. Приведены примеры антигистаминных средств нового поколения: це-



тиризин (зиртек, вирликс), лоратадин (klarитин, фристамин), оксатомид (тинсет), терфенадин (телдан, аллерплюс), левоцетиризин (ксизал), левокабастин (левостаб, ливостин), азеластин (аллергодил), дезлоратадин (эриус). Особая роль в докладе уделена пищевым добавкам в развитии алиментарной аллергии (тартразин, глутаматы, нитраты, нитриты, сульфиты, бензоаты). Приведены базисные средства при терапии конъюнктивита и атопического дерматита. В последнем случае, помимо антигистаминных и глюкокортикостероидов местного действия, упоминаются препараты пимекролимуса и ПУВА-терапия. Отражены эпидемиологические особенности пищевой аллергии в детском возрасте (40 % составляют гастроинтестинальные симптомы, 21 % — анафилактические реакции, 35 % — отек Квинке и крапивница, 4 % — астма и ринит). Перечислены этиологические агенты анафилактического шока в детском возрасте: продукты питания — 57 %, лекарственные средства — 12%, физические факторы — 9%, вакцинация — 2%, латекс и пищевые добавки — по 1%, прочие факторы — 13%.

Доклад Ванды Рагно был посвящен клещам домашней пыли и прочим бытовым аллергенам, а также вопросам профилактики бытовой, грибковой аллергии, первичной и вторичной профилактики данной патологии.

Профессор Жан Фракно Скарселло сообщил о новых тестах в диагностике бытовой аллергии от воздействия клещей — скотч-тест (шотландский тест и его модификации), описал морфологические аспекты диагностических наборов аллергенов клещей-дерматофагоидов и методов выделения антигена Р. Автор привел характеристику основных разновидностей клещей.

Доклад Франческо Фроио о механизмах СИТ, показаниях к ее проведению осветил исторические аспекты СИТ, начиная с начала 20 века и на рубеже 20–21 столетия. Им приведена характеристика различных видов вакцин и методов их приготовления, представлены критерии отбора пациентов, показания и противопоказания, побочные эффекты, перспективы СИТ в будущем (генная модификация аллергена с добавлением плазмидов, которая обеспечивает воздействие на ДНК).

Доктор Леонард Мак Ивен сообщил об энзим-потенцированной десенсибилизации (EPD) с приведением аудита EPD при различных заболеваниях и механизме действия EPD. Методика EPD представляет собой интрадермальные инъекции 0,04 мл смеси аллергенов и 0,01 мл раствора β-глюкуронидазы. Целью данного лечения является выработка механизмов толерантности (переход от Th2 к Th1 типу иммунного ответа, высвобождение ИЛ-10 и ФНО-β в присутствии аллергена, прямое регулирование клеточного иммунного ответа).

Доклад доктора Винченцо Мари был посвящен проблемам пищевой аллергии в гастроэнтерологии и дифференциальной диагностике истинной и ложной пищевой аллергии. Особая роль отведена нормальной физиологии ЖКТ как барьера для возникновения пищевой аллергии. Даны основные гастроэнтерологические симптомы (тошнота, аэрофагия, диспепсия, гастралгия, метеоризм, диарея, кишечные колики). Охарактеризована кишечная экосистема, в которой основная роль иммунорегуляции отводится 1,5 кг микробной массы кишечника и ее взаимоотношениям с лимфоидной тканью, связанной со слизистой кишечника. Приведены эффекты действия зубиотиков (доминирующие штаммы — бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды и др.), описаны потенциально патогенные микроорганизмы (протей, клостридии, эшерихии, энтеробактерии) и их роль в развитии дисбиоза, показана роль нейроэндокринной системы в функционировании желудочно-кишечного тракта и освещены методы этиопатогенетической терапии расстройств функции ЖКТ.

Доктор Мази Эрколе в своем сообщении привел патогенетические механизмы развития целиакии, иммунологические, токсические, генетические и другие факторы развития этого заблвания, особенности ее латентного течения, смертность от данной патологии, атипичные формы, социальные аспекты целиакии, особенности белкового и липидного обмена у пациентов с непереносимостью глютена. Описаны экстраинтестинальные симптомы целиакии (психиатрические, неврологические, гинекологические, ревматологические, дерматологические, нефрологические и другие). Неврологические симптомы — депрессия, периферическая нейропатия, атаксия, эпилепсия, гемикрания; гематологические — анемия, дефицит железа и фолиевой кислоты, геморрагии, аномалии свертывающей системы, атрофия селезенки; репродуктивные нарушения — бесплодие, самопроизвольные аборты, нарушения менструального цикла и пубертатного периода; биохимические эффекты — гипокальциемия, сдвиги уровней щелочной фосфатазы, трансаминаз, γ-глутамилтрансферазы и дефицит иммуноглобулина А; кожные симптомы — герпетический дерматит; мышечно-скелетные расстройства — боли, парестезии, судороги, остеопороз, остеомалация, миопатия, тетания и повреждение зубов; ренальные симптомы — никтурия, эндокринологические — сахарный диабет 1 типа. Автор сообщил о современных тестах диагностики целиакии. Отмечено преобладание данной патологии у пациентов с непереносимостью лактозы. Приведены примеры новой терапии целиакии, включая образцы

элиминационной диеты. Более подробно вопросы диагностики мальбасорбции, вызванной лактозой, освещены в докладе доктора Монтанту. Даниелла Бианчи в своем выступлении описала генетические тесты диагностики целиакии, включая ПЦР.

Доклад М. Хелда был посвящен современным методам диагностики кишечной флоры, иммуноферментному методу скрининга коло ректального рака. Названы этиологические агенты дисбиоза: погрешности в питании, токсико алиментарные факторы, физиологические и анатомические альтерации, кишечные инфекции, стресс, антибиотики, гормональные препараты, лучевая терапия. Приведена классификация дисбиоза: бактериальный, микотический, паразитарный, смешанный, вирусный. Отмечена связь дисбиоза с другими органами и системами: дерматозы, атопическая экзема, крапивница, синусит, бронхит, аллергический риноконъюнктивит, бронхиальная астма, хронический цистит, простатит, микоз кишечника, литиаз, вагинальный кандидоз, диспепсия, подавление функции печени, диарея, метеоризм, депрессия и ряд других побочных эффектов и заболеваний.

Известный гастроэнтеролог Джованни Мирлио в своем докладе провел анализ клинических случаев осложнений колонотерапии (кишечный дисбиоз, метеоризм, синдром раздраженной кишки, колит, кандидоз) и сообщил о перспективных реабилитационных мероприятиях после проведения данной процедуры. По мнению автора, один из важнейших аспектов успешной реабилитационной терапии — применение пробиотиков и психотерапия.

Маорицио Онорати представил современные возможности эндоскопии в гастроэнтеро-

логии, описал критерии подготовки к данной процедуре, включающие отбор пациентов, противопоказания (синдром Меллори-Вейса, сердечная аритмия, панкреатит и другие).

Доктор Марчелло Мандатори в своем докладе привел дифференциальные диагностические критерии пищевой аллергии и пищевой непереносимости, отмечая ключевую разницу в иммунопатогенезе этих заболеваний (в первом случае основополагающую патогенетическую роль исполняют иммуноглобулины Е, во втором случае, возможно, иммуноглобулины G4). Приведены симптомы, связанные с повышенной чувствительностью к пище (гемикрания, панические атаки, депрессия, астения, небактериальный цистит, энурез, ирритативный вагиноз, ринит, синусит, бронхит, астма, отит, экзема, крапивница, акне, псориаз, артрит, мигрень, тошнота, аэрофагия, метеоризм, гастралгия, синдром раздраженной кишки, тонзиллярная лимфоаденопатия, ожирение, анорексия, синдром хронической усталости). Автором приведены образцы ротационных диет и примеры перекрестных реакций на пищу и другие аллергены.

В заключение следует отметить, что тематика конгресса была чрезвычайно насыщенной и разнообразной — от хирургических методов в гастроэнтерологии до лабораторной диагностики и фармакотерапии аллергических заболеваний, часть докладов освещала вопросы аллергологии и нутрициологии в педиатрии, современные аспекты анималотерапии, методы диагностики пищевой непереносимости как вероятной причины психических расстройств у детей и многие другие вопросы, прямо или косвенно связанные с пищевой аллергией.

*Поступила 01.10.2008*

## 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».