

Ежеквартальный научно-практический журнал

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Выпуск посвящен 15-летию
Гомельского государственного медицинского университета



PROBLEMS OF HEALTH AND ECOLOGY

№ 3 (5)
2005

Редакционная коллегия

Главный редактор — С.В. Жаворонок (Гомель)
Зам. главного редактора — А.Л. Калинин (Гомель)
Зам. главного редактора — Т.М. Шаршакова (Гомель)

В.В. Аничкин (Гомель)	А.Н. Лызикив (Гомель)
М.Е. Абраменко (Гомель)	Х.Х. Лавинский (Минск)
Е.И. Барановская (Гомель)	С.Б. Мельнов (Гомель)
Е.Д. Белоенко (Минск)	И.А. Новикова (Гомель)
В.М. Будько (Гомель)	А.Д. Наумов (Гомель)
О.А. Голубев (Гомель)	Ю.П. Островский (Минск)
А.И. Грицук (Гомель)	Э.С. Питкевич (Гомель)
З.А. Дундаров (Гомель)	И.М. Савченко (Гомель)
М.М. Дятлов (Гомель)	А.Н. Стожаров (Минск)
И.А. Карпов (Минск)	Е.А. Уланова (Гомель)
А.А. Ключарева (Минск)	В.П. Филонов (Минск)
Ю.В. Крылов (Витебск)	С.В. Федорович (Минск)
В. Я. Латышева (Гомель)	Г.Я Хулуп (Минск)

Редакционный совет:

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

Секретариат: Н. С. Сидоренко, Е. В. Лашкевич, С. А. Пархоменко.

Редакторы: Т. А. Соколова, В. Г. Лайкова

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 4. 08. 2005 г. № 101.

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

Тел. 8(0232)74-21-78, Fax: 74-98-31, E-mail: medinst@mail.gomel.by

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

Подписано в печать 02.12.2005. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная.
Гарнитура Times. Усл. печ. л. 17,2. Тираж 120 экз. Заказ № 229.

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

СО Д Е Р Ж А Н И Е

РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ

М.Е. Абраменко Гомельский государственный медицинский университет — трудный путь становления (к 15-летию со дня основания).....	7
С.В. Жаворонок, А.Л. Калинин, Е.В. Воропаев, С.А. Магонова О научной деятельности гомельского государственного медицинского университета. Основные итоги и перспективы.....	9
И.А. Новикова Опыт подготовки кадров для клиничко-диагностических лабораторий в гомельском государственном медицинском университете.....	20

СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

О.А. Рыбальченко, С.Б. Мельнов, Т.В. Шиманец, Л.Г. Барри Оценка цитогенетического статуса и уровня морбидности у работников Полесского государственного радиационноэкологического заповедника.....	23
Ю.В. Крылов, М.Н. Медведев, С.В. Жаворонок Морфоэпидемиология рака и полипов желудка в регионах Республики Беларусь с различным уровнем радиоактивного загрязнения.....	27
И.В. Пальцев, А.Л. Калинин, С.В. Жаворонок Хронические заболевания печени и радиационное воздействие	35
Е.Ф. Конопля, Е.В. Андропова, Г.Г. Верещако Уровень клеток лейкоцитарной системы и метаболической активности лимфоцитов крови крыс при аллоксановом диабете, облучении в малой дозе и применении селенсодержащего препарата	38

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Д.Н. Бонцевич Хирургический шовный материал.....	43
В.Я. Латышева, Мохамед Абдульхабиб Саид Аль-Хулайди, Л.А. Лемешков Современные аспекты фармакотерапии когнитивных нарушений при инфаркте мозга	49
Е.Е. Линкевич Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae: связь с атеросклерозом	55
С.Ю. Гороховский Результаты коронароангиографии у пациентов Гомельского областного клинического кардиодиспансера с различными формами сердечно-сосудистой патологии	59
А.А. Окбах, О.А. Голубев, Р.В. Дорошенко Морфометрические характеристики немелкоклеточного рака легкого у мужчин.....	62
А.А. Окбах, О.А. Голубев, Р.В. Дорошенко Иммуногистохимические характеристики как один из возможных прогностических маркеров рака легкого	65
Р.В. Дорошенко, О.А. Голубев, С.Л. Ачинович Клиничко-морфологическая характеристика рака легкого у населения Гомельской области	68

В.Я. Латышева, Аль-Кабаб Тауфик Ахмед Современные методы лечения и профилактики доброкачественной гиперплазии предстательной железы	71
Е.И. Михайлова, С.И. Пиманов, Э.Н. Платошкин, Н.В. Филипенко Скрининг колоректального рака (литературный обзор)	77
Демчило А.П. Аутоиммунные проявления при хроническом вирусном гепатите С	86
С.А. Шут, О.А. Голубев, Т.С. Угольник Роль <i>Helicobacter pylori</i> , социальных и медицинских факторов в становлении и развитии дуоденальной язвы	94
Барат Али Хирургическое лечение больных хроническим панкреатитом с кистой поджелудочной железы	97
Н.В. Шаргаева Диагностика угрожаемых состояний плода во время беременности и в родах	103
М.М. Дятлов Симптомокомплекс «диагностическая триада» — это сигнал скорой смерти пострадавшего с тяжелой травмой таза и призыв к его спасению.....	112
А.Р. Ромбальская, П.И. Лобко Вариантная анатомия сухожильных образований желудочков сердца человека и некоторых млекопитающих животных.....	117
Т.С. Угольник Частота встречаемости антигенов HLA-системы I класса у носителей <i>Helicobacter pylori</i> при заболеваниях периодонта	120
О.В. Шилова Вегетативный статус и особенности адаптации к гипоксии у больных невротическими расстройствами	124
М.П. Каплиева, Н.М. Ядченко, Н.А. Дебой, Е.В. Момот Результаты скрининга алиментарно-конституционального ожирения	129
В.М. Мицура, М.Н. Стародубцева Выбор методов статистического анализа в медико-биологических исследованиях.....	132
ПРОБЛЕМЫ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	
В.М. Лобанков Язвенная болезнь: методология принятия решения	138
НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	
Д.В. Тапальский, С.В. Жаворонок Молекулярно-генетические методы в эпидемиологическом надзоре за сальмонеллезной инфекцией	144

C O N T E N T

EDITORIAL ARTICLES

M.E. Abramenko Gomel State Medical University — hard way of development (dedicated to the 15 th anniversary)	7
S.V. Zhavoronok, A.L. Kalinin, E.V. Voropayev, S.A. Magonova Research activity of Gomel State Medical University. Main results and prospects	9
I.A. Novikova Experience of staff training for Clinical-diagnostic laboratories in Gomel State Medical University	20

ARTICLES AND REVIEWS

MEDICAL ASPECTS OF CHERNOBYL CATASTROPHY

O.A. Rybalchenko, S.B. Melnov, T.V. Shymanets, L.G. Barri Cytogenetic status and morbidity level for personnel of Polesye state radioecological reserve.....	23
Y.V. Krylov, M.N. Medvedev, S.V. Javoronok Morphoepidemiology of stomach carcinoma and polyps in the regions of Republic of Belarus with different levels of radioactive contamination.....	27
I.V. Paltsev, A.L. Kalinin, S.V. Zhavoronok Chronic hepatic diseases and radiation effect	35
E.F. Konoplya, G.G. Vereshchako, E.V. Andronova Quantity analysis of rat blood leucocyte system cells and lymphocytes metabolic activities at alloxane diabete, low-dose irradiation and selexene application	38

CLINICAL MEDICINE

D.N. Bontsevich Surgical suture material.....	43
V.Ya. Latysheva, Al Khulaidi Mohamed A.S., L.A. Lemeshkova Modern aspects of cognitive violations pharmacotherapy at cerebral infarction	49
E.Ye. Linkevitch Chlamydomphilia pneumoniae и mycoplasma pneumoniae: association with atherosclerosis	55
S.Y. Gorokhovskiy Results of coronarography in patients of Gomel regional clinical cardiodispensary with cardiovascular pathology	59
A.A. Okbah, O.A. Golubev, R.V. Doroshenko Morphometric characteristics of nonsmall cell carcinoma among male population	62
A.A. Okbah, O.A. Golubev, R.V. Doroshenko Immunohistochemical characteristics as one of possible prognostic markers for lung cancer	65
R.V. Doroshenko, O.A. Golubev, S.L. Achinovich Clinico-morphological features of lung cancer in population of Gomel region.....	68

V.Ya Latysheva, Taufik Ahmed Al-Kabab Contemporary treatment and prevention of benign prostatic hypertrophy	71
E.I. Mikhailova, S.I. Pimanov, E.N. Platoshkin, N.V. Filipenko Screening for colorectal cancer (literature review)	77
Demtchilo A. Autoimmune manifestations in chronic viral hepatitis C	86
S.A. Shut, O.A. Golubev, T.S. Ugolnik Role of Helicobacter pylori, social and medical factors in development of duodenal ulcer	94
Barat Ali Surgical treatment of patients chronic pancreatitis with cyst the pancreas	97
N.V. Sharhaeva Diagnostics of fetus' threatening conditions during pregnancy and in delivery	103
M.M. Dyatlov Diagnostic triad symptome complex — rapid death sign of a patient with severe pelvic injury and appeal to his rescue	112
A.R. Rombalskaya, P.I. Lobko Variant anatomy of the tendinous chordas of the human and some mammals cardiac ventricles	117
T.S. Ugolnik Incidence of HLA-system i class antigens in helicobacter Pylori carriers at periodontium diseases	120
O.V. Shilova Vegetative status and features of adaptation to hypoxia in patients with neurotic disorders	124
M.P. Kapliyeva, N.M. Yachenco, N.A. Deboy, E.V. Momot Incidence of alimentary obesity by screening	129
V.M. Mitsura, M.N. Starodubtseva Choice of methods of the statistical analysis in medical and biologic researches	132

PROBLEMS OF PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE

V.M. Lobankov Peptic ulcer: methodology of decision-making	138
--	-----

NEW TECHNOLOGIES

D.V. Tapalski, S.V. Zhavoronok Molecular genetical methods in epidemiological supervision for salmonellosis	144
--	-----

РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ

ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ —
ТРУДНЫЙ ПУТЬ СТАНОВЛЕНИЯ
(К 15-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ)

М.Е. Абраменко

Гомельский государственный медицинский университет

Предстоящая праздничная дата заставляет нас не только показать, кем мы стали, но, как и подобает солидному учебному заведению, ретроспективно рассмотреть обстоятельства и закономерности нашего появления в мире науки и медицинского образования.

Не вдаваясь в подробности проблемы подготовки медицинских кадров, все же отметим, что подготовка врачей всегда являлась сложным делом в республике. Так, среднегодовой выпуск врачей за 1925–1930 гг. в БГУ составил в республике лишь 164 человека. Учитывая, что в Беларуси до тех пор вообще не было крупных медицинских центров, тогда как происходил энергичный рост материальной базы здравоохранения во всем СССР, в результате чего число врачебных должностей превышало количество имеющихся врачей, — республика крайне нуждалась во врачебных кадрах. Обеспеченность населения врачами в БССР была ниже, чем в других республиках: в 1928 г. в нашей республике на 10 тыс. человек приходилось только 2,6 врача, в РСФСР — 4, в УССР — 3,7 [1].

Разрешить эту проблему в короткие сроки не представлялось возможным, хотя правительство и приняло немало решений по исправлению ситуации к лучшему. В череду мероприятий по смягчению дефицита врачебных кадров была организация в 1931 г. заочной подготовки врачей из числа средних медицинских работников в опорных пунктах в некоторых крупных городах Беларуси, в том числе и в Гомеле [2]. Однако реализация этого постановления была осуществлена лишь частично. В дальнейшем, в соответствии с решениями партийных и советских органов уже самостоятельный с 1930 г. Белорусский (Минский) государственный медицинский универси-

тет увеличил прием студентов. Им повышался размер стипендий. В системе же обучения ликвидировался бригадно-лабораторный метод усвоения материалов и запрещалась заочная подготовка врачей. Наркомздрав обязал перевести студентов опорных медицинских пунктов в стационарный вуз. Так, 20 человек 4 курса Гомельского медицинского опорного пункта были переведены в Минский государственный медицинский университет. В созданный в 1934 г. Витебский мединститут было направлено 35 человек, переходивших на 3 курс, первокурсникам же было разрешено поступать в порядке индивидуальных заявлений в оба существовавших в Беларуси вуза [3].

К этому времени относится и первая попытка организации медицинского университета в Гомеле.

13 июля 1935 г. секретарь Гомельского горкома КП(б)Б Стакун и председатель горсовета Малашонок направили председателю СНК БССР Голодеду Н.М. докладную записку. В ней, в частности, указывалось, что на опорном пункте обучается 115 студентов, 80% из них являются медицинскими работниками, что город Гомель обладает крепким преподавательским составом. К учебному процессу подключаются преподаватели из Минска, Гомельского лесотехнического и педагогического институтов, имеется свой трахоматозный институт. В документе также предлагались варианты расположения института, выражалась надежда, что появление медвуза в городе явится стимулом подъема всей медицины в регионе.

Однако этой надежде не суждено было осуществиться, поскольку создание вуза требовало и финансирования, и подготовленных кадров ученых-медиков, которых в республике катастрофически не хватало.

Кроме того, наряду с профессиональной подготовкой студентов-медиков в то время также существовали проблемы зарплаты, быта, образа жизни на местах будущего трудоустройства. И попытки удержать там выпускников через существующие меры поощрения и даже угрозы, вплоть до привлечения к уголовной ответственности оказывались малоэффективными. Так, в 1939 г. в Полесскую область (областной центр Мозырь) прибыло 33 врача, а выбыло 42, в т.ч. 10 человек из выпуска 1939 г. [4]. Вполне объяснима нерешенность кадровой проблемы и после Великой Отечественной войны. В 1953 г. для полного укомплектования лечебно-профилактических учреждений Гомельской области недоставало 366 человек [5].

Следующая попытка организовать в Гомеле медицинский институт была предпринята в 1958 г. В марте этого года на заседании бюро обкома было рассмотрено состояние медицинского обслуживания населения области. Участники совещания пришли к неутешительным выводам. Сеть лечебных учреждений совершенно не соответствовала потребности здравоохранения, из-за чего только в предыдущем году было отказано в госпитализации 2293 больным. Наряду с другими недостатками плохо решалась кадровая проблема. Область на 10 тыс. населения имела 8,8 врача, в республике — 10, по СССР — 17. После совещания руководители области (объединенной в 1954 г. с Полесской) обратились к председателю Совмина БССР Авхимовичу Н.Е. с запиской об организации медицинского института, приводя при этом веские доводы в пользу положительного решения проблемы. Указывалось, к примеру, что для достижения среднесоюзного показателя укомплектованности медработниками с высшим образованием в области надо иметь 2210 врачей, а имелось только 1140. Руководство области предлагало открыть медицинский институт с лечебным и стоматологическим факультетами с ежегодным приемом 200 человек на лечебный и 100 человек на стоматологический. Предлагая варианты размещения института, власти были готовы даже на перемещение педагогического института в г. Мозырь [6]. На документе имеются резолюции Председателя Совмина республики и Министра здравоохранения

в поддержку просьбы гомельчан. Но окончательное решение принималось в ЦК КПБ. Оно оказалось не в пользу Гомеля. А в 1958 году, третьим по счету в Белоруссии, был открыт Гродненский медицинский институт.

Долгое время к идее создания собственной базы высшего медицинского образования в области не возвращались. Однако в 70–80-х гг. значение Гомеля как крупного индустриального центра возрастает. Город и другие промышленные центры области становятся производителями уникальных видов продукции. Устойчиво и динамично развивается аграрный сектор. Стабильно идет прирост населения. Интенсивно развивается материальная база здравоохранения. Однако кадровая проблема в этой важнейшей социальной сфере по-прежнему решается вяло и непоследовательно. В 1985 г. обеспеченность населения врачами составила 28,1 врача в расчете на 10 тыс. жителей, это почти столько, сколько республика в среднем имела еще в 1973 году. Сегодня мы имеем другой взгляд на эти количественные показатели. А тогда в среде организаторов местного здравоохранения, общественности все более настойчиво утверждалась мысль о создании в регионе учебного центра по подготовке медицинских кадров с высшим образованием для юго-восточной зоны Беларуси. Как один из вариантов решения вопроса называлась организация медицинского факультета при Гомельском университете. Однако дальнейшие события неожиданно пошли по совершенно другому сценарию.

В апреле 1986 произошла катастрофа на Чернобыльской АЭС. Потребовались срочные меры по смягчению последствий трагедии, влиявших на здоровье людей. Хоть с большим опозданием правительство тогда еще существовавшего союзного государства и республики пришли к пониманию, что в эпицентре событий должен быть создан институт по изучению возникших научных проблем и подготовка врачей — уроженцев Гомельской и Могилевской областей. В области и до этого не хватало врачей, а после аварии к тому же увеличилась текучесть врачебных кадров.

Таким образом, чернобыльская беда явилась мощным стимулятором в деле создания института. История его открытия скоротечна и динамична.

Получив импульс от союзного центра, используя открывшиеся возможности дополнительного финансирования, разработчики Национальной государственной программы по преодолению последствий аварии предложили ежегодно на базе ГГУ готовить по 100 абитуриентов для поступления в медицинские вузы.

Позже в этой доработанной программе, принятой на XII сессии Верховного Совета БССР, появляется формулировка: «Открыть филиал медицинского института в г. Гомеле в 1990 году. Осуществить проектирование и строительство учебной базы ГМИ» [7]. 25.05.1990 г. исполком Гомельского областного Совета народных депутатов принял решение об открытии в Гомеле в текущем году филиала медицинского института. 31.06.95 исполком возвратился к вопросу, ранее принятое решение было уточнено. Речь идет уже «Об открытии филиала Витебского мединститута в г. Гомеле» [8]. Но эта идея не нашла поддержки. Правительство республики приняло решение, что будущий вуз будет иметь самостоятельный статус.

И, наконец, 14 ноября 1990 г. Совет Министров БССР принял решение о создании в Гомеле самостоятельного государственного медицинского института. С те-

чением времени по итогам работы комиссии по аттестации и аккредитации Министерства образования республики в июле 2003 г. Он переименован в государственное высшее учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальный архив Республики Беларусь (НАРБ) — Ф. 4. оп. 19, д. 5, л. 183.
2. НАРБ. — Ф. 7, оп. 1, д. 815, т. 1, л. 22.
3. О медицинских кадрах. Постановление ЦК ВКП(б). Здравоохранение в годы восстановления и социалистической реконструкции народного хозяйства СССР (1925–1940 гг.) Сб. док. и мат. — М.: Медицина, 1973. — С. 156.
4. Зональный государственный архив Гомельской области в г. Мозыре. — Ф. 463, оп. 3, д. 12, л. 7.
5. Государственный архив Гомельской области. — Ф. 144, оп. 60, д. 52, л. 40.
6. ГАГО. — Ф. 144, оп. 1, д. 18, л. 35.
7. Государственная программа по ликвидации в Белорусской ССР последствий аварии на ЧАЭС (1990–1995 гг.). Принята на XII сессии Верховного Совета Белорусской ССР 26 октября 1989 г. — Раздел II. — п. 2.26–2.27.
8. Текущий архив Гомельского облисполкома. Протокол № 179 от 31 июня 1990.

Поступила 10.10.2005

О НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ГОМЕЛЬСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА. ОСНОВНЫЕ ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

С.В. Жаворонок, А.Л. Калинин, Е.В. Воропаев, С.А. Магонова

Гомельский государственный медицинский университет
Центральная научно-исследовательская лаборатория

Введение

В современных условиях важнейшими задачами высших учебных заведений в научной, научно-технической и инновационной сферах являются проведение научных исследований, направленных на получение и применение новых знаний; создание и коммерциализация конкурентоспособных научно-технических разработок и наукоемких технологий; формирование полных инновационных цепочек от идеи до реализации продукции и привлечение на этой основе дополнительных финансовых средств в систему образования («Концепция развития науки в Республике Беларусь на период до 2015 года») [1].

Приоритетами научной деятельности, имеющими определяющее значение для успешной реализации социально-экономических целей и задач социально-экономического развития Республики Беларусь, обеспечения ее национальной безопасности, являются следующие направления фундаментальных и прикладных исследований в области биологии и медицины:

— Физические, химические, биологические и генетические методы и технологии получения новых веществ, материалов, модифицированных биологических форм, наноматериалы и нанотехнологии.

— Разработка новых лечебных, диагностических, профилактических и реабили-

литационных технологий, приборов и изделий медицинского назначения, лекарственных и иммуно-биологических препаратов, клеточных и молекулярно-биологических технологий (Концепции развития науки в Республике Беларусь).

Организация научно-исследовательской работы

1. Целью всех видов научной деятельности Гомельского государственного медицинского университета (ГГМУ) является использование адекватных научно-методических подходов и современных исследовательских методов для получения новых знаний о строении и функционировании организма человека в норме и при патологических состояниях, а также разработка и внедрение в практику здравоохранения высокоэффективных лечебно-диагностических технологий и превентивно-оздоровительных программ, которые позволяют снизить заболеваемость и смертность, улучшить качество жизни населения Республики Беларусь.

2. Основными задачами научно-исследовательской работы ГГМУ являются:

2.1. Разработка теоретических проблем биологии и медицины.

2.2. Проведение научных исследований в области клинической медицины по направлениям научных школ, исторически сложившихся в университете.

2.3. Разработка теоретических и прикладных аспектов клинической фармакологии.

2.4. Решение научных задач в области организации управления здравоохранения;

2.5. Создание монографий, учебников и учебных пособий.

2.6. Выполнение исследовательских работ научно-методического характера.

2.7. Внедрение в практическое здравоохранение результатов научных исследований.

2.8. Консультативно-методическая помощь практическому здравоохранению.

2.9. Пропаганда прогрессивных достижений науки и техники.

2.10. Создание новых инструментов и приборов медицинского назначения.

2.11. Разработка новых методов диагностики и лечения.

2.12. Подготовка кадров высшей научной квалификации (докторов и кандидатов наук).

2.13. Координация на национальном уровне научных исследований по приоритет-

ным и социально значимым проблемам медицины.

3. Научные исследования проводятся в университете в рамках государственного научно-технического заказа (государственные научно-технические программы и инновационные проекты); фундаментальных и поисковых исследований; научно-исследовательских работ отраслевого назначения; по договорам с министерствами, организациями, предприятиями и учреждениями всех форм собственности в Республике Беларусь и за ее пределами, а также по утвержденному Советом университета плану подготовки кадров высшей научной квалификации.

4. Научно-исследовательская работа является обязательным видом деятельности профессорско-преподавательского и научного состава университета.

5. Участниками научно-исследовательской работы являются профессорско-преподавательский состав кафедр, научные работники и научно-вспомогательный состав лабораторий, отделов и научных групп Центральной научно-исследовательской лаборатории, аспиранты, докторанты и соискатели ученой степени кандидата и доктора наук и студенты всех факультетов университета.

6. Порядок организации научно-исследовательской работы в университете определяется соответствующими положениями, утвержденными в установленном порядке.

7. Научные исследования в ГГМУ финансируются за счет:

7.1. Средств государственного бюджета на выполнение государственных научно-технических программ, отдельных инновационных проектов, фундаментальных и поисковых исследований по важнейшим направлениям науки и техники.

7.2. Средств отраслевых министерств, ведомств, объединений, предприятий и других организаций, в том числе и зарубежных, на договорной основе.

7.3. Благотворительных взносов юридических и физических лиц Республики Беларусь и зарубежных стран.

7.4. Бюджетных средств, выделяемых на научно-техническое развитие ГГМУ.

Основное направление научных исследований Гомельского государственного медицинского университета: разработка и внедрение новых методов диагностики, лечения и профилактики основных заболева-

ний населения Гомельского региона в современных экологических условиях.

В 2002–2005 гг. сформировались основные направления научно-исследовательской работы ГГМУ.

Основные направления научно-исследовательской работы

Для реализации основной цели перспективным планом НИР определены направления научно-исследовательской работы ГГМУ, соответствующие приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных исследований:

1. *Инфекционные заболевания — гепатиты, болезни передающиеся половым путем, внутриутробные инфекции, ВИЧ, кишечные инфекции:*

— изучение патогенеза хронических соматических заболеваний, связанных с инфекционной этиологией, разработка методов диагностики и лечения.

2. *Актуальные проблемы хирургии — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатиты, травма таза, офтальмопатология, операционная травма:*

— исследование патогенетических механизмов формирования осложненных и ассоциированных болезней органов пищеварения;

— парентеральная и энтеральная коррекция критических ситуаций в хирургии;

— возможности малоинвазивных вмешательств в диагностике и лечении острых хирургических заболеваний брюшной полости.

3. *Проблемы неврологии, нейрохирургии, психиатрии — сосудистая и вертеброгенная патология нервной системы, черепно-мозговая травма, рассеянный склероз:*

— изучение патогенетических механизмов дезадаптирующих синдромов и оценка качества жизни больных при неврологических, нейрохирургических и психических заболеваниях и травмах центральной и периферической нервной системы.

4. *Новые технологии и материалы в хирургии и кардиохирургии (шовный материал, эндопротезирование суставов и клапанов сердца):*

— разработка, производство и внедрение в кардиохирургии адаптивного искусственного клапана сердца;

— разработка, производство и внедрение хирургической шовной нити с полимерным покрытием;

— разработка, производство и внедре-

ние эндопротезов суставов с покрытием из искусственного хряща на основе сверхвысокомолекулярного полиэтилена.

5. *Онкология — рак молочной железы, шейки матки, желудка, легких, предопуховая диагностика и комбинированные методы лечения:*

— изучение особенностей морфогенеза злокачественных новообразований (клинические, иммуногистохимические и молекулярно-биологические исследования) у лиц, проживающих в зоне экологического неблагополучия;

— снижение радиационных доз при выполнении лучевых методов диагностики и проведении лучевой терапии.

6. *Генноинженерные и молекулярно-биологические технологии:*

— диагностика заболеваний путем выявления точечных мутаций генов и на этой основе разработка методов лечения и профилактики заболеваний;

— организация производства наборов иммуноферментного анализа и ПЦР анализа для диагностики маркеров инфицирования вирусными гепатитами В и С, аналитической системы на основе иммунных биосенсоров для выявления инфекционных и неинфекционных агентов, онкологических маркеров, маркеров донозологической диагностики атеросклероза.

7. *Изучение отдаленных последствий катастрофы на ЧАЭС.*

— изучение особенностей возникновения основных заболеваний (атеросклероз, предопуховая и онкологическая патология), приводящих к инвалидности, утрате трудоспособности и смерти населения, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС, и разработка системы донозологической диагностики.

Кадровый потенциал университета

В 2005 году численность научных и научно-педагогических сотрудников ГГМУ составила 278 человек, работающих на постоянной основе и по совместительству, в т.ч. 20 докторов наук (из них 11 профессоров) и 84 кандидата наук (42 доцента). Средний процент «остепененности» составил 40,5%. (табл. 1).

Таким образом, за 6 лет количество кандидатов наук увеличилось в 1,6 раза, докторов наук — в 2,9 раза, а процент «остепененности» в 1,4 раза. Вместе с тем численность научно-педагогических сотруд-

ников увеличилась в 1,6 раза, сотрудников без степени — в 1,6 раза. Процент научно-педагогических сотрудников, имеющих

ученую степень, увеличивается с 34,9 в 2000 г. до 40,5% в 2005 г. (10 мес).

Таблица 1

Кадровый потенциал университета в динамике с 2000 по 2005 год

Кадровый потенциал	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.*
Численность научных и научно-педагогических работников	172	198	188	205	257	278
Число докторов наук	7	11	11	15	19	20
Число кандидатов наук	53	58	65	74	80	84
Число научных сотрудников без степени	112	129	112	115	168	174
Средний процент «остепененности»	34,9	34,8	40,4	43,4	38,5	40,5

Примечание: * — данные за 10 мес 2005 г.

В 2003 году вуз успешно прошел аттестацию и аккредитацию на соответствие учреждению образования университетского типа. На время аттестации в университете было 15 докторов наук и 74 кандидата наук, в 2005 г. — 20 докторов и 84 кандидата наук.

Научно-исследовательская работа

Материально-техническая база. При проведении научно-исследовательских работ в университете, на кафедрах и ЦНИЛ освоены современные методы, соответствующие плану подготовки кадров высшей школы.

В 2005 г. в ЦНИЛ введен в эксплуатацию ПЦР-анализатор Real Time PCR фирмы Corbett Research (Австралия): изучена частота точечных мутаций (С677Т) в гене МТНFR, кодирующем синтез гомоцистеина у сотрудников ПГРЭЗ, входящих в группу риска по атеросклерозу и заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Освоены методики генодиагностики с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР): определение ДНК *Helicobacter pylori* из биоптатов желудка; выявление гена, кодирующего фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (МТНFR), а также методы выявления точечных мутаций этого гена с использованием специфичных праймеров.

Также с помощью ПЦР освоена методика исследования секционного материала на антигенные маркеры и генетический материал Herpes simplex virus 1–2, Cytomega-

lovirus, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* в эндотелии больных, умерших от атеросклероза.

На кафедре гистологии и ЦНИЛ ведется разработка новых методов наносканирования биологических объектов: атомно-силовой микроскопии и ее модификаций — статической и динамической силовой спектроскопии, получение изображений контрастов (совместно с лабораторией электронной микроскопии НИИ физиологии НАН РБ, лабораторией тонкого анализа поверхности ИММС им. Белого НАН РБ, Институтом тепло- и массообмена НАН РБ, Институтом биофизики и клеточной инженерии НАН РБ).

Сотрудниками кафедры патанатомии освоены и используются следующие современные методики исследования: иммуногистохимическое определение рецепторов к прогестерону и эстрогенам; определение фибронектина в соединительной ткани; определение рецепторов к Т- и В-лимфоцитам; определение зон ядрышковых организаторов; определение онкогена Ki-67, мутантного гена апоптоза Р-53.

Внедрены методика определения уреазной активности *Helicobacter pylori* с использованием быстрого уреазного теста Pronto Dry фирмы Medical Instruments Corp. Швейцария; способ определения интенсивности заселения зубодесневых карманов с помощью тест-зонда (скрининговая методика, патенты).

Освоены новые методики с использованием иммуноферментного анализа (ИФА): гастропанель «ВЮНИТ» Финляндия, с помощью которой проводилось определение гастрина-17, пепсиногена I и II и антител к *Helicobacter pylori* и по соответствующему алгоритму «GastroSoft» проводилась диагностика предопухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта.

В рамках различных исследований с использованием ИФА проводилось определение ряда онкомаркеров: простатспецифического антигена, раковоэмбрионального антигена, альфа-фето-протеина, углеводного антигена сиалил-Льюиса (СА 19-9), тиреоидных микросомальных антител.

Также с использованием ИФА проводили количественное определение уровней белков, характеризующих течение беременности: лактоферрина (ЛФ) и трофобластического гормона (ТБГ), кроме того, для характеристики некоторых иммунных процессов у беременных определяли уровень интерлейкина — 6 (ИЛ-6); у больных с различной патологией печени, в том числе гепатитом С, с использованием ИФА определяли целый ряд различных цитокинов таких как: ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4.

Для разработки средств диагностики вирусных гепатитов В и С использовались моноклональные антитела и полипептиды. В основе разрабатываемой тест-системы (ИФА) для выявления HBsAg была положена пара моноклональных антител, первые из которых выступили в качестве подложки: анти-HBs (клон X-12 — исходная концентрация 8 мг/мл), а вторые — в качестве конъюгата: меченные пероксидазой хрена SIGMA 6782, анти-HBs (клон X-7 исходная концентрация 4 мг/мл). Сорбция анти-HBs (клон X-12) проводилась в 0,02 М боратном буфере pH 8,0, содержащем 0,15 М NaCl, или просто в растворе NaCl с pH 5,5–6 в концентрации 5 мкг/мл.

В основе разрабатываемой иммуноферментной тест-системы для диагностики вирусного гепатита С использованы рекомбинантные полипептиды, полученные в НПО «Верта» г. Москва и НПО «Диагностические системы» г. Нижний Новгород. Для сорбции использовались полистироловые модифицированные планшеты фирмы «Биомедикал» г. Москва.

Для сорбции использовались следующие синтетические полипептиды: область CORE: HCV 21 (0,5 мкг/мл) и 34 (1 мкг/мл), NS4 — HCV 6 (1 мкг/мл) и 645 (0,5 мкг/мл), NS5 — HCV 540 (1 мкг/мл); для области NS3 — использовался рекомбинантный полипептид (0,1–0,2 мкг/мл) и синтетический HCV-93 (0,5 мкг/мл). Собранная таким образом диагностическая тест-система выявляла 1 b генотип HCV.

В научных исследованиях на базе ЦНИЛ используются приборы и оборудование коллективного пользования следующих марок: ВЭЖХ Agilent-1100, микроабсорбиометр — флюориметр МФТХ 2М; анализатор иммуноферментный АИФ М 340, автоматическое устройство для отмывки иммунологических планшет — вошер MB-350, аппарат УЗИ-диагностики, центрифуга Avanti J-25, спектрофлюориметр СДЛ-2, газовый хроматограф Цвет-500, жидкостный ионный хроматограф Цвет-3000, жидкостные хроматографы Милихром-4, жидкостный хроматограф с флюориметрическим детектором производства «Солар», приборы для электрофореза.

Научно-эспериментальная база ЦНИЛ университета в целом соответствует уровню проводимых научных исследований.

Финансирование НИР

Финансирование НИР соответствовало приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных исследований утвержденного тематического плана по разделу «Фундаментальные, поисковые исследования» и приоритетным направлениям научно-технической деятельности университета. Объем выполняемых работ в 2001 г. составил 91,53 млн. рублей, в том числе фундаментальные и поисковые исследования — 49,2 млн. рублей (53,8%); прикладные (ГНТП и другие программы), — 42,33 млн. рублей (табл. 2).

В 2002 г. университет выполнял НИР на сумму 90,55 млн. рублей, в том числе фундаментальные и поисковые исследования — 59,85 млн. рублей (66,1%); ГНТП и другие программы — 30,7 млн. рублей.

В 2003 г. объем финансирования составил 126,054 млн. рублей, в том числе фундаментальные и поисковые исследования — 85,8 млн. рублей (68,0%); ГНТП и другие программы — 40,2 млн. рублей.

В 2004 г. освоено 201,32 млн. рублей, в том числе фундаментальные и поисковые исследования — 106,32 млн. рублей (52,8%); ГНТП и другие программы — 95 млн. рублей.

В 2005 г. университет выполнял НИР на сумму 335,1 млн. рублей, в том числе фундаментальные и поисковые исследования — 125,48 млн. рублей (50,1%); ГНТП и другие программы — 125,32 млн. рублей (табл. 3). В текущем году выполняется 10 финансируемых НИР, из них 3 задания ГНТП: «Минимизация и преодоление последствий катастрофы на ЧАЭС на 2001–2005 гг.», «Инфекции и медицинские биотехнологии», «Лечебные и диагностические технологии» раздел «Хирургия», 2 задания ГПФИ: «Регуляция и патогенез», 1 — отраслевая НТП: «Разработать и внедрить новые медицинские мероприятия, обеспечивающие здоровое материнство и детство (здоровая мать — здоровый ребенок)», 2 — БРФФИ.

Университет участвует в выполнении международного проекта ВУЕ/6/005, финансируемого МАГАТЭ «Создание системы ОК/КК в Гомельском областном клиническом диспансере» в объеме более 300000 долларов.

Следует отметить увеличение объема финансирования с 91,53 млн. руб. в 2001 г. до 250,08 млн. руб. — в 2005 г. При этом общее количество тем НИР снизилось с 14 в 2001 до 9 — в 2005 г. и отражает общую тенденцию в научных исследованиях, заключающуюся в укрупнении научных тематик.

В динамике отмечается снижение доли финансирования фундаментальных исследований и увеличение прикладных НИР за счет ГНТП и научно-инновационного проекта, выполняемого по ГНТП «Инфекции и медицинские биотехнологии», что подтверждает общую тенденцию в финансировании научных исследований в стране [2].

Таблица 2

Характеристика и финансирование выполняемой тематики в 2001-2005 гг.

Показатели	Количество					Финансирование (в млн. руб)				
	2001	2002	2003	2004	2005	2001	2002	2003	2004	2005
1. Общее число НИР, из них:	14	12	7	8	10	91,53	90,55	126.054	201,32	335,1
1.1. Фундаментальные (в том числе поисковые НИР и соцзаказ)	4	4	3	4	4	49,2 (53,8%)	59,85 (66,1%)	85,8 (68,0%)	106,32 (52,8%)	125,48 (50,1%)
1.2. Отраслевые	1	—	1	1	1	2,5	3,203	0,6	10,0	12,34
1.3. ГНТП	4	7	3	3	3	15,13	24,0	39,654	85	112,2
1.4. ОНТП	1	1	—	—	—	3	3,50	—	—	—

Подготовка научно-педагогических кадров высшей школы

Сегодня в вопросе подготовки кадров высшей научной квалификации назрела необходимость перехода к программно-целевому подходу планирования подготовки кадров высшей научной квалификации, предусмотренному проектом Концеп-

ции дальнейшего развития науки в Республике Беларусь. В соответствии с этой концепцией, подготовка кадров высшей квалификации должна включать подготовку докторов и кандидатов наук в планы выполнения утвержденных тем и программ в соответствии со степенью их приоритета и уровнем финансирования [3].

Таблица 3

Подготовка научно-педагогических кадров высшей школы

Подготовка кадров	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.
Соискателей ученой степени доктора наук	9	8	14	14	15
Соискателей ученой степени кандидата наук	37	57	65	70	53
Аспирантов отечественных	34	44	48	50	65

Очных	8	10	12	11	23
Заочных	26	34	36	39	42
Иностраннных	1	2	7	16	17
Всего аспирантов	35	46	55	66	82
Всего диссертантов	81	111	134	150	150

В настоящее время в аспирантуре ГГМУ обучается 82 аспиранта, из них 23 — очной формы обучения, 42 — заочной формы обучения и 17 аспирантов — иностранных граждан. Соискателей ученой степени доктора наук — 15, кандидата наук — 53. Общее количество соискателей ученой степени доктора и кандидата наук составило 150 человек.

В 2004 году в ГГМУ защищена и утверждена 1 докторская диссертация (Дятлов М.М.) и 15 кандидатских диссертаций — (Мицура В.М., Мамчиц Л.П., Коваль А.Н., Шут С.А., Вергейчик Г.И., Ушакова Л.Ю., Сергейчик Н.Л., Кат Шамиль

Абдурахман, Подоляко В.А., Галиновская Н.В., Брылина И.В., Слободина О.В., Эйнш Е.А., Призенцов А.А., Василевич Н.В). В 2004 г. году было присвоено ученое звание доцента — 4; ученое звание профессора — 1.

Анализ количественных и качественных показателей, отражающих повышение научной квалификации и аттестацию, подготовку кадров в 2001–2004 гг., проводился в соответствии с Положением об оценке научной деятельности учреждений Минздрава РБ (приказ МЗ РБ № 37 от 02.02.2000 г.) [4] и представлен в таблице 4.

Таблица 4

Повышение научной квалификации и аттестация, подготовка кадров в 2001–2004 гг.

Показатель	Оценка по 1-балльной шкале	Количество				Суммарная балльная оценка			
		2001	2002	2003	2004	2001	2002	2003	2004
Утверждение ВАК докторской диссертации	7,0	2	1	2	1	14,0	7,0	14,0	7
Утверждение ВАК кандидатской диссертации	4,8	2	4	8	9	9,6	9,6	38,4	43,2
Научное руководство по докторской диссертации	3,0	4	4	4	6	12,0	12,0	12,0	18
Научное руководство кандидатской диссертации	2,0	55	23	28	106	110,0	46,0	56,0	212
Всего баллов						145,6	74,6	136,5	314,1

В 2005 г. прогнозируется значительный рост численности научно-педагогических сотрудников, имеющих ученую степень. За 10 мес 2005 г. в университете проведена предварительная экспертиза 20 кандидатских диссертаций, в том числе подготовленных 5 иностранными гражданами,

из них 11 поданы в советы по защите диссертаций и 6 защищены.

Суммарный показатель, отражающий подготовку кадров в вузе, увеличился в 2,2 раза за 4 года в основном за счет увеличения количества защищенных кандидатских диссертаций (табл. 5).

Таблица 5

Результативность подготовки научно-педагогических кадров

№ п/п	Наименование показателя	Количество диссертаций					
		2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.
1	Количество диссертаций, защищенных штатными, работающими на постоянной основе со-	3	3	7	8	16	6

трудниками вуза, в том числе совместителями:							
1.1	Кандидатских	3	2	4	8	15	5
	Кандидатских (иностранцы граждане)	0	1	0	0	1	1
1.2	Докторских	0	2	3	0	1	0

Подготовка научных кадров высшей квалификации через аспирантуру и институт соискательства в университете наиболее активно ведется по следующим специальностям: 14.00.10 — инфекционные болезни, 14.00.27 — хирургия, 14.00.13 — нервные болезни, 14.00.51 — восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия. Это связано со сформированными по указанным направлениям и активно развивающимися научными школами.

В ГГМУ сформированы и развиваются научно-педагогические школы, ряд которых широко известен как в Республике Беларусь, так и за ее пределами. Наиболее значимыми из них являются:

1. Научная школа по инфекционным болезням, эпидемиологии, иммунологии, биотехнологии и радиационной медицине сформирована под руководством профессора С.В. Жаворонка. Основные достижения представлены в области эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения вирусных гепатитов. Впервые показана роль вирусных гепатитов В, С, D в этиологии, патогенезе, клинике хронических гепатитов и их неблагоприятных исходов — циррозов печени и гепатокарцином в регионе с умеренным распространением вируса гепатита В и низким — гепатита D и С. Разработана и внедрена система ранней диагностики хронических заболеваний печени. Внедрены и усовершенствованы схемы рациональной этиотропной терапии вирусных гепатитов. Внедрены методы современной ранговой оценки активности и фиброза у больных хроническими гепатитами.

Получены новые данные об этиологии, патогенезе, клинических особенностях менингитов и энцефалитов, внутриутробных инфекций. Разработано важное направление — роль вирусных инфекций в развитии и прогрессировании аутоиммунных заболеваний, патологии печени у населения, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС. Впервые доказана роль вирусных гепатитов в развитии циррозов печени и гепато-

карцином у населения, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС.

Профессор С.В. Жаворонок — известный специалист в области вирусных инфекций в Республике Беларусь и странах ближнего и дальнего зарубежья. Им опубликовано около 500 работ, 5 монографий и учебных пособий, 12 методических пособий и инструкций на метод, подготовлено 6 докторов и 9 кандидатов наук.

2. Научная школа по малоинвазивным методам диагностики и лечения хирургических заболеваний, парентеральному питанию и неотложным методам коррекции при хирургических заболеваниях представлена научным руководителем профессором А.Н. Лызиковым. Им опубликовано более 220 научных трудов, 5 монографий, проведено 4 научных республиканских и международных конференции, подготовлено 2 доктора и 7 кандидатов наук.

3. Научная школа по торакальной, сердечно-сосудистой хирургии. Научный руководитель — профессор В.В. Аничкин. Им опубликовано более 200 работ, 5 монографий и учебных пособий, подготовлено 3 доктора и 6 кандидатов наук.

4. Научная школа в области неврологии, нейрохирургии, медицинской реабилитации и психиатрии профессора В.Я. Латышевой, заведующей кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом психиатрии. Научное направление — углубленное изучение патогенетических механизмов неврологических проявлений остеохондроза позвоночника, разработка немедикаментозных методов терапии этого заболевания с широким применением физических факторов. Ею подготовлено 7 кандидатов наук.

В ГГМУ работают 1 лауреат Государственной премии Республики Беларусь (профессор В.Я. Латышева), 2 заслуженных изобретателя Республики Беларусь (доцент, доктор медицинских наук И.М. Савченко, доцент, доктор медицинских наук М.М. Дятлов). Лауреатами именных стипендий Президента Республики Беларусь стали 14 со-

трудников института. Лауреатами премии Гомельского облисполкома стали В.М. Мицура (2003 г.) и А.А. Лызикив (2004 г.).

Редакционно-издательская деятельность

В 2003 г. в университете организован издательско-полиграфический отдел, постоянно укрепляется его материально-техническая база и кадровый состав. Получена лицензия на издательско-полиграфическую деятельность. В вузе изыскиваются возможности и публикуются монографии соискателей ученой степени доктора наук, ежегодный сборник научных трудов «Актуальные вопросы медицины» — 6 выпусков, учебно-методические пособия — более 200, в том числе с грифом Министерства образования — 5. С октября 2004 г. в университете издается ежеквартальный научно-практический журнал «Проблемы здоровья и экологии». Редакция обращает особое внимание на качество научных публикаций, так как журнал в 2005 г.

включен в список научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.

Согласно утвержденному плану научной издательской деятельности ГГМУ на 2004 г. было издано: 3 монографии, 4 учебных пособия (с грифом Министерства), 71 учебное пособие (по внутриуниверситетскому плану), 4 сборника научных трудов. Всего в 2004 г. сотрудниками университета были опубликованы 502 научные работы, из них статей в журналах РБ — 82, в журналах СНГ — 18, за рубежом — 2, статей в сборниках — 299; тезисов докладов в РБ — 56, в СНГ — 21, за рубежом — 24 (табл. 6). Увеличение показателей публикационной деятельности обусловлено ростом количества статей в рецензируемых журналах, монографиях, учебников и учебных пособий с грифом Министерства. Вместе с тем следуют отметить недостаточное количество статей в зарубежных журналах.

Таблица 6

Редакционно-издательская деятельность

Показатель	Оценка по 1-балльной шкале	Количество публикаций				Суммарная балльная оценка			
		2001	2002	2003	2004	2001	2002	2003	2004
Монография	4,2	3	2	3	3	120,75	103,4	196,8	197,6
Учебник (справочник), учебное пособие	3,6	2	3	5	75	38,25	63,44	173,92	628,9
Учебник, учебное пособие с грифом Министерства	—	1	2	3	3	—	—	—	—
Сборник научных трудов	2,2	7	2	3	5	242,8	82,9	124,0	172,6
Научный отчет	1,9	1	2	7	7	22,1	7,6	97,1	34,9
Статья в журналах РБ	1,5	45	39	88	82	67,5	58,5	132	123
Статья в журналах СНГ	2,0	30	15	17	18	60,0	30,0	34	36
Статья в зарубежном журнале	2,6	10	6	3	2	26,0	15,6	7,8	5,2
Тезисы доклада, опубликованные в РБ	0,2	93	40	98	56	18,6	8,0	19,6	11,2
Тезисы доклада, опубликованные в странах СНГ	0,3	27	22	45	21	8,1	6,6	13,5	6,3
Тезисы доклада, опубликованные за рубежом	0,6	5	5	10	24	3,0	3,0	6,0	14,4
Публикация в сборнике научных статей	0,8	179	162	220	299	143,2	129,6	176,0	239,2
Депонированная рукопись		2	2	2		1,2	1,2	1,2	
Всего		404	300	501	592	751,5	508,7	981,8	1469,3

Патентно-информационная деятельность

Особое место в обеспечении конкурентоспособности наукоемких разработок университета занимает патентно-информацион-

ная деятельность, которая осуществляется по следующим направлениям:

- патентно-информационное обеспечение научных исследований;
- выполнение технических решений, созданных в процессе выполнения НИР, с целью отнесения их к охраноспособным объектам интеллектуальной собственности;
- обоснование целесообразности их правовой охраны;
- проведение патентных исследований новизны технических решений;
- оформление материалов заявок на получение патентов на предполагаемые

объекты промышленной собственности в Национальное патентное ведомство.

За период с 2000 по 2005 годы в Национальный центр интеллектуальной собственности Республики Беларусь было подано 18 заявок на получение патентов на полезную модель и 36 заявок на получение патента на изобретение, получено 16 положительных решений о выдаче патентов на полезные модели и 24 положительных решения о выдаче патентов на изобретения; получено 26 патентов на изобретения и 20 патентов на полезную модель (табл. 7).

Таблица 7

Изобретательство и рационализация университета за 2000–2005 гг.

Показатель		2000	2001	2002	2003	2004	2005
Подано заявок	на изобретения	10	13	6	1	3	3
	на полезную модель	1	2	2	7	2	4
Получено положительных решений	на изобретения	1	2	1	2	17	1
	на полезную модель	2	—	3	6	3	2
Получено патентов	на изобретения	1	1	2	3	9	10
	на полезную модель	5	2	2	2	7	2
Количество	рационализаторских предложений	112	170	46	60	45	30
	рационализаторов	38	100	46	62	52	32

Анализ области применения созданных в рамках научной деятельности изобретений и полезных моделей показывает, что почти все объекты промышленной собственности успешно используются в клинических отделениях лечебных учреждений города и области, а оставшиеся — нашли свое воплощение в учебном процессе университета.

Возросла доля объема создаваемого научного продукта сотрудниками университета в рационализации: за последние 5 лет разработано и внедрено 463 рационализаторских предложения. Предложения направлены на повышение достоверности диагностики заболеваний, способы лечения, сокращение сроков лечения и пребывания больных в стационаре, профилактику послеоперационных осложнений, что значительно повышает качество и эффективность медицинской помощи.

Ежегодно Гомельский областной Совет общественного объединения «Белорусское

общество изобретателей и рационализаторов» проводит конкурс среди молодых изобретателей и рационализаторов Гомельской области. Три года победителями конкурса являлись наши студенты и выпускник.

Ежегодно в университете в канун «Дня изобретателя и рационализатора» проводится конкурс на присвоение звания «Лучший рационализатор года».

Внедрение новых разработок стало возможным благодаря интеллекту специалистов университета, а также поддержке руководителей лечебных учреждений города и области (табл. 8).

В течение последних лет идет процесс накопления интеллектуального потенциала университета.

Официальное разрешение практического использования новых способов, методов профилактики, диагностики, лечения и организационных форм работы осуществляется в форме инструкции. На сего-

дняшний день отправлено в Министерство здравоохранения Республики Беларусь на утверждение 28 инструкций на метод, 15 из них утверждено.

В Государственном учреждении «Белорусский институт системного анализа и информационного обеспечения научно-техни-

ческой сферы» с 2000 года зарегистрировано 70 научно-исследовательских работ. Из этого количества работ по 28 темам в ГУ «БелИСА» представлена отчетная документация, 4 научные работы переданы на депонирование, что явилось вкладом в копилку научных исследований и разработок республики.

Таблица 8

Рационализаторские предложения и их внедрение в клинику

№ п/п	Лечебные учреждения	2000 г.		2001 г.		2002 г.		2003 г.		2004 г.		2005 г.	
		кол-во предл.	кол-во авт.	кол-во предл.	кол-во авт.	кол-во предл.	кол-во авт.	кол-во предл.	кол-во авт.	кол-во предл.	кол-во авт.	кол-во предл.	кол-во авт.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	Гомельский гос. медицинский университет	101	42	153	54	37	30	47	36	34	27	20	19
2	Гом. обл. клинич. больница	18	10	17	10	9	5	21	11	8	9	—	—
3	Гом. обл. клинич. онкодиспансер	24	8	21	10	11	7	7	4	5	3	6	2
4	Гом. город. клинич. больница	3	3	5	6	1	1	2	3	2	3	1	1
5	Гом. обл. центр гигиены, эпидемиолог. и общ. здоровья	—	—	3	2	—	—	1	1	2	3	1	1

На сегодня по 143 научно-исследовательским темам за последнее 5-летие проведены и оформлены патентно-информационные исследования. Определение технического уровня разработок и тенденций развития направлений медицинской науки, исследование патентной чистоты вновь созданных разработок и способ диагностики, профилактики, лечения осуществляется на рынке патентно-информационных услуг с использованием поисковых систем: по белорусскому Интернету — All, Tut, Akavita; по русско-язычному Интернету — Yandex, Aport, Rambler; по англо-язычному Интернету — Google, Yahoo, Ask Jeeves ask; или с выходом на сайты национальных патентных ведомств, ВОИС, ЕАПО.

Решение изобретательских задач основывается на превращении незнакомого в знакомое, а непривычного — в привычное, т.е. на попытках уменьшить психологическую инерцию путем поиска новых точек зрения на данную проблему. Именно трудом изобретателя создается творчество. Творческая мысль и желание изменить к

лучшему окружающий мир — вот настоящие двигатели технического прогресса.

Перспективы, основные задачи

Планируемая численность научно-педагогических работников, занятых НИОКР, не менее 100%, причем в 2007 г. докторов наук — 21, кандидатов наук — 100, «остепененность»: 55%.

Основное внимание необходимо уделить поиску бюджетного финансирования по прогнозируемым направлениям НИР (ФФИ, ГНТП, ОНТП), развитию научно-инновационной деятельности, актуальных для Гомельской области региональных научно-технических программ (онкопатология, туберкулез, СПИД, вирусные гепатиты). Активное участие в международных грантах. Развитие производства диагностических препаратов совместно с научно-производственными объединениями региона и республики и использование прибыли для усовершенствования научно-технической базы университета.

Для повышения качества научных исследований и ускорения внедрения их результатов в производство необходимо снять

ограничения на использование учебными заведениями и научными организациями внебюджетных средств на выполнение научных исследований.

Создание импортозамещающих технологий: диагностические лабораторные системы, шовный операционный материал, искусственный клапан сердца, эндопротезы суставов. Реализация научных разработок на производствах Гомельской области с активным участием местных органов управления.

Участвовать в создании информационной и телекоммуникационной сети: региональный уровень — РНПЦ РМ и ЭЧ, НИИ радиобиологии НАНБ, УЗО Гомельского облисполкома, клинические базы города, области, ТМО районов, наиболее пострадавших от катастрофы на ЧАЭС, республиканский уровень — Министерство здравоохранения, НИИ и вузы республиканского подчинения.

Приобретенное направление — поддержка талантливой молодежи, выполняющей диссертационные исследования в области как фундаментальных, так и прикладных исследований. Подготовка кадров высшей школы — в тесной взаимосвязи с

приоритетными направлениями развития науки в Республике.

Тесное взаимодействие в регионе: РНПЦ РМ и ЭЧ, НИИ радиобиологии НАНБ, ИММС им. Белого, ГГУ им. Ф. Скорины, особенно в области выполнения научно-инновационных проектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. О концепции дальнейшего развития науки (по материалам выступления председателя ВАК Республики Беларусь, академика А.Н. Рубинова на общем собрании НАНБ Беларуси 26 марта 2004 г.) // Аттестация. — № 1. — 2004. — С. 9–12.
2. Научные исследования и разработки в Республике Беларусь: итоги выполнения в 2003 г. (статистические материалы Министерства статистики и анализа Республики Беларусь) // Аттестация. — № 2. — 2004. — С. 12–15.
3. О потребности в научных и научно-педагогических кадрах высшей квалификации // Аттестация. — № 1. — 2004. — С. 13–19.
4. Положение об оценке научной деятельности учреждений Минздрава Беларуси // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — № 2. — 2000. — С. 36–51.

Поступила 12.10.2005

УДК 616-071/-074+614.2

ОПЫТ ПОДГОТОВКИ КАДРОВ ДЛЯ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ В ГОМЕЛЬСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

И.А. Новикова

Гомельский государственный медицинский университет

В работе анализируется опыт и описываются методические особенности обучения студентов по специальности «медико-диагностическое дело», которое осуществляется на базе медико-диагностического факультета Гомельского государственного медицинского университета.

Ключевые слова: клиническая лабораторная диагностика, подготовка специалистов.

EXPERIENCE OF STAFF TRAINING FOR CLINICAL-DIAGNOSTIC LABORATORIES IN GOMEL STATE MEDICAL UNIVERSITY

I.A. Novikova

Gomel State Medical University

The paper analyses the experience and methodical peculiarities of teaching medical students under speciality of «Medical Diagnostics» performed in the Medical-Diagnostic Faculty of the Gomel State Medical University.

Key words: clinical laboratory diagnostics, specialists training.

В настоящее время правильность и быстрота постановки диагноза, контроль эффективности лечения зависят не только от опыта и суммы знаний лечащего врача, но и во многом от степени эффективности работы лабораторной службы, без тесного контакта с которой трудно представить себе деятельность врача в любой отрасли медицины [3].

Современная клиничко-диагностическая лаборатория путем использования информативных методов исследования предоставляет до 80% объема объективной диагностической информации, что позволяет своевременно идентифицировать наличие патологических процессов и мониторировать эффективность лечебно-профилактических воздействий. С каждым годом совершенствуется техническая база производства анализов, растет количество лабораторных исследований, расширяется номенклатура диагностических показателей.

Одновременно с этим существенно возрастают профессиональные требования к специалистам лабораторной медицины, существенно расширяется необходимый объем знаний по этой специальности и остро встает вопрос о подготовке кадров [1].

Многие годы комплектование кадров для клиничко-диагностических лабораторий строилось по остаточному принципу. Отсутствие в медицинских вузах системы подготовки кадров по специальности «клиническая лабораторная диагностика», допуск к указанному виду медицинской деятельности лиц, не имеющих медицинского образования, привел к отсутствию профессиональных контактов персонала лабораторий с лечащими врачами, значительно подорвал престиж лабораторной службы и свел ее роль лишь к выполнению аналитических процедур.

Однако на современном этапе основная задача лаборатории не только производство анализов, а снабжение лечащего врача информацией, необходимой для сужения поля поиска диагностического решения и оптимизации лечебной тактики. В настоящее время в мировой практике лабораторная диагностика носит выраженный клинический характер. Врач лабораторной медицины анализирует результаты исследований с целью выдачи клиничко-лабораторного заключения и консультации специа-

листов клинического профиля с точки зрения предполагаемого диагноза и потенциальных терапевтических мероприятий [2].

Таким образом, лаборатория становится клиническим подразделением, дополняющим и продолжающим деятельность клиничиста. Это требует от специалиста лабораторной медицины широких знаний как в области различных естественных наук, электроники, кибернетики, так и в области клинических дисциплин, формирования клинического мышления.

В Гомельском государственном медицинском университете имеется единственный в республике факультет, на котором ведется подготовка специалистов по клинической лабораторной диагностике. Он начал функционировать как лечебно-диагностическое отделение в 1996 г. В 2000 году оно было преобразовано в лечебно-диагностический факультет, который в 2001 г., согласно Общегосударственному классификатору специальностей и квалификаций РБ, переименован в медико-диагностический факультет. В создании факультета приняли участие ведущие ученые нашей республики — специалисты в области лабораторной диагностики. На факультете проводится подготовка по специальности «медико-диагностическое дело», а выпускникам присваивается квалификация «врач», в соответствии с которой они могут работать на врачебных должностях диагностического профиля, прежде всего, в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических организаций и научно-исследовательских лабораториях.

Общий срок обучения на медико-диагностическом факультете составляет 6 лет. Преподавание имеет некоторые особенности. На начальных курсах студенты получают базовую подготовку, необходимую для обучения любого врача. Однако наиболее основательно изучаются различные разделы химии, медицинской физики и электроники, микробиологии, нормальной и патологической физиологии. На более старших курсах (3–6) сочетается изучение клинических дисциплин со специальной подготовкой специалистов диагностического профиля. Из общего объема учебных часов около 45% отводится на клинические дисциплины: терапия, хирургия, акушерство и гинекология,

инфекционные болезни и т.д. 55% учебного времени посвящается изучению дисциплин диагностического профиля: функциональной, лучевой, УЗИ-диагностике с приоритетным изучением различных разделов клинической лабораторной диагностики. Типовые учебные программы, разработанные на факультете, ориентированы на сочетание фундаментальных знаний с конкретными знаниями по прикладной специальности. В учебных планах по клиническим дисциплинам учитывается специфика преподавания для студентов медико-диагностического профиля, в частности, уделяется больше внимания вопросам диагностики различных патологических состояний. В учебных планах по разделам клинической лабораторной диагностики предусматривается поэтапное освоение студентами данной дисциплины. На 1 этапе (3 курс) даются основы лабораторной аналитики, пропедевтика лабораторной диагностики и некоторые частные лабораторные технологии (общеклинические методы исследований). При этом преподавание базируется на знаниях, полученных на теоретических и медико-биологических кафедрах: биология, биофизика, аналитическая химия, органическая химия, биохимия, микробиология, гистология, нормальная и патологическая физиология. На 2 этапе (4–5 курс) студенты изучают отдельные разделы клинической лабораторной диагностики — клиническую биохимию, бактериологию, вирусологию, микологию, паразитологию, гематологию, цитологию, иммунодиагностику. Студентов обучают выявлять нарушения функционирования органов и систем с помощью различных лабораторных методов («синдромная» диагностика). И, наконец, на 3 этапе (6 курс) преподавание направлено на систематизацию знаний, полученных студентами по изученным ранее различным разделам лабораторной диагностики и клиническим дисциплинам. Здесь дается акцент на выработку умений интерпретировать результаты лабораторных исследований в контексте с клиническими данными и данными инструментального обследования, то есть формулировать клиническое лабораторное заключение. Поэтому темы занятий сформулированы по принципу нозологической диагностики. Цель преподавания клинической лабораторной диагностики на 6 курсе — сформировать у студентов навыки клинического

мышления, направленного на переход от выявления симптомов патологии той или иной системы к нозологическому диагнозу.

Система подготовки основана на традиционных принципах. К ним относятся посещение лекций, семинаров, лабораторных и практических занятий, работа с литературой по специальности, реферативная работа, индивидуальная работа на рабочем месте в учебных лабораториях кафедры клинической лабораторной диагностики (в течение учебного года) и в различных подразделениях клинических лабораторий ЛПУ (врачебная практика).

На медико-диагностическом факультете широко используются различные формы самостоятельной работы студентов. На практических лабораторных занятиях студенты обучаются самостоятельно выполнять различные этапы рутинных лабораторных исследований (лабораторная аналитика). На старших курсах (5–6) ведущей формой самостоятельной работы на практических занятиях становится решение обучающих задач, основанных на конкретных случаях из практики. Студентам предлагается проанализировать различные клинические ситуации и на основании имеющейся информации сделать клинико-лабораторное заключение, то есть предположить возможный характер патологии, выбрать лабораторные параметры, подтверждающие его гипотезу, и оценить их диагностическую значимость, а также составить план лабораторно-инструментального дообследования больного для верификации диагноза и разработки подходов потенциальной терапии. Применение обучающих задач способствует формированию у студентов глубоких всесторонних знаний, развивает способность рассуждать и аргументировать, побуждает студента к углублению своих знаний, поиску источников, данной литературы.

Кроме этого, в программу подготовки специалистов клинической лабораторной диагностики включено курсовое и дипломное проектирование. Подготовка курсовых работ проводится на 5 курсе, а на 6 курсе, после преддипломной практики, студенты готовят дипломный проект по наиболее актуальным вопросам лабораторной диагностики широкого спектра заболеваний как терапевтического, так и хирургического профиля. Преддипломная практика, подготовка дипломного проекта и его защита способ-

ствуют адаптации студента к последующей самостоятельной работе по специальности. Учебно-методическое руководство за прохождением преддипломной практики и консультации по оформлению дипломной работы осуществляются профессорско-преподавательским составом Гомельского медицинского университета совместно с высококвалифицированными специалистами лечебно-профилактических учреждений города.

В целом вышеописанный методический подход к обучению развивает у студентов умение дифференцировать и систематизировать полученную информацию, способствует преобразованию разрозненных знаний по отдельным учебным предметам в стройную систему, позволяющую понять общий механизм формирования патологии и причины изменения тех или иных лабораторных параметров при различных заболеваниях.

На заключительном этапе проводится итоговая государственная аттестация в виде трехступенчатого государственного экзамена, включающего тестовый контроль, проверку практических навыков, устный опрос, и защиты дипломной работы в государственной экзаменационной комиссии.

Выпускник медико-диагностического факультета в итоге обучения должен не только знать специфику работы клинко-диагностической лаборатории и уметь выполнить анализы проб биологического материала, но также уметь интерпретировать результаты анализов и использовать их в дифференциальной диагностике заболеваний и контроле за течением заболевания.

После окончания университета выпускники проходят обязательную 1-годичную стажировку, в течение которой врач-стажер по лабораторной диагностике продолжает осваивать различные лабораторные технологии и одновременно совершенствует навыки клинического мышления путем активного участия в клинических разборах, обсуждениях со специалистами лечебного профиля соответствия результатов лабораторного обследо-

вания клинической картине и т. д. Стажировка проводится под контролем кафедры клинической диагностики на различных клинических базах, утвержденных МЗ РБ.

В настоящее время на шести курсах медико-диагностического факультета обучается 257 студентов, в том числе на платной основе 41 человек. Учитывая значительную потребность в специалистах данного профиля, с 2003 года набор на обучение на бюджетной основе увеличен до 50 человек.

За свою короткую историю медико-диагностический факультет осуществил 4 выпуска. Подготовлено 76 врачей, которые успешно работают в различных медицинских учреждениях республики, обучаются в клинической ординатуре и аспирантуре.

Таким образом, первый опыт подготовки кадров по клинической лабораторной диагностике через специализированный медико-диагностический факультет свидетельствует о правильности выбранного пути и необходимости дальнейшего совершенствования данной системы подготовки специалистов. Функционирование медико-диагностического факультета позволяет решать проблему с укомплектованием клинко-диагностических лабораторий высококвалифицированными врачебными кадрами и способствует повышению общего уровня подготовки специалистов лабораторной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурко Н.С., Мухина С.А., Перельман Е.В. Развитие многоуровневой непрерывной профессиональной подготовки специалистов лабораторной диагностики // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — № 2. — С. 44–45.
2. Камышников В.С. Клиническая лабораторная служба Беларуси: проблемы и пути их решения // Медицина. — 2002. — № 3. — С. 37–40.
3. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Рационализация взаимодействия клиницистов и лаборатории на примере опыта работы Медицинского центра ЦБ РФ // Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — № 5. — С. 45–47.

Поступила 16.10.2005

МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

УДК 616-001.28/.29:616-018.1

ОЦЕНКА ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО СТАТУСА И УРОВНЯ МОРБИДНОСТИ У РАБОТНИКОВ ПОЛЕССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО РАДИАЦИОННО-ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАПОВЕДНИКА

О.А. Рыбальченко, С.Б. Мельнов, Т.В. Шиманец, Л.Г. Барри, И.В. Пальцев
Гомельский государственный медицинский университет
Центральная научно-исследовательская лаборатория
Международный государственный экологический университет им. А.Д. Сахарова

Цель настоящего исследования — определить частоту aberrаций хромосом и уровень морбидности у работников ПГРЭЗ. В исследованиях использованы классический цитогенетический анализ, стандартные методы клинического обследования работников ПГРЭЗ и статистической обработки данных. В результате исследования у работников ПГРЭЗ установлено достоверное повышение частоты aberrаций хромосом, формирование синдрома полиморбидности и наличие возрастной зависимости уровня морбидности.

Ключевые слова: цитогенетический статус, aberrации хромосом, морбидность.

**CYTOGENETIC STATUS AND MORBIDITY LEVEL FOR PERSONNEL
OF POLESYE STATE RADIOECOLOGICAL RESERVE**

O.A. Rybalchenko, S.B. Melnov, T.V. Shymanets, L.G. Barri, I.V. Paltsev
Gomel State Medical University
Central scientific-research laboratory
International State Ecological University name A.D. S

The purpose of the present study is to determine chromosome aberration frequency and morbidity level for the personnel of the Polesye State Radioecological Reserve (PSRR). The classical cytogenetic analysis, standard methods of clinical examination of the PSRR staff and statistical data processing were applied in the study. In the result, the reliable increase of chromosome aberration frequency, formation of polymorbidity syndrome, and the age dependence of the morbidity level were fixed for the PSRR personnel.

Key words: cytogenetic status, chromosome aberration, morbidity.

Введение

Роль радиационного фактора в развитии патологии организма оценивается различными авторами неоднозначно. Данные свидетельствуют, что уровень заболеваемости на загрязненных территориях Беларуси значительно превышает средние статистические показатели. Например, люди, живущие на этих территориях, болеют в 1,8–2,5 раза чаще, чем в среднем по республике. Одни исследователи указывают на то, что развитие отдельных форм патологий у населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях, повышается при увеличении степени загрязнения [3]. По мнению других авторов, радиационный фактор не является ведущим в ухудшении здоровья человека [4]. Единственным заболеванием, генез которого признан связанным с действием радиации на загрязненных территориях Республики Беларусь, Российской Федерации и Украины, является рак щитовидной железы [10].

Несомненно, что в основе практически любого соматического заболевания лежит

нарушение нормального функционирования клеток и тканей, физиологическая активность которых определяется, в первую очередь, нормальной активностью генома. Поэтому можно предположить, что явление полиморбидности у ликвидаторов может быть связано с нарушениями генетического гомеостаза. В пользу этого предположения свидетельствуют данные, полученные Фроловым и соавторами [6], которые отмечали наличие повышенной частоты хромосомных aberrаций у ликвидаторов с психопатологическими и нервными нарушениями, осложненными соматической патологией. Ими также была показана тесная взаимосвязь между уровнем цитогенетических аномалий и выраженностью вторичных иммунодефицитов. Таким образом, отслеживание геномной стабильности организма в условиях постоянно меняющегося мутагенного давления может служить важным параметром для контроля текущего состояния организма и оценки перспектив его состояния в будущем. Решение данного вопроса особенно актуально для лиц, работающих в ПГРЭЗ и проживающих в районах с

повышенным радиационным фоном. Поэтому нами была предпринята попытка оценить частоту aberrаций хромосом и уровень морбидности у работников ПГРЭЗ.

Материалы и методы

Обследование проводили по стандартной схеме. Основная группа представлена работниками закрытой 30-км зоны (лесники и рабочие лесного хозяйства), постоянно проживающими в г. Хойники Гомельской области (19 человек). Контрольную группу составили условно здоровые лица (35 человек) из г. Минска, Минской и Витебской областей. Оценку состояния генома проводили с помощью классического цитогенетического анализа. Объектом изучения явились лимфоциты периферической крови. Собранную венопункцией кровь культивировали 48 часов в питательной среде (среда RPMI-1640 и 15% эмбриональной телячьей сыворотки) с добавлением ФГА «ПанЭко» (Россия), деление клеток останавливали на 45 часу на стадии метафазы с помощью колхицина. После трехкратной фиксации пробы расщипывали на предметные стекла и приготовленные препараты окрашивали красителем Романовского-Гимзы. Цитогенетический анализ проводился на микроскопе «Nikon» (Япония) при увеличении $\times 1000$. Учитывались все типы aberrаций хромосом, иден-

тифицируемые без кариотипирования — одиночные и парные фрагменты, дицентрические и кольцевые хромосомы, атипичные хромосомы (инверсии и транслокации), а также общее число aberrаций и aberrантных клеток. Общее количество проанализированных метафазных пластинок — 2854, в контроле — 4355.

Уровень заболеваемости работников ПГРЭЗ оценивался в соответствии с МКБ-10. В анализе морбидности (морбидность оценивали как число заболеваний / пациент) использованы данные клинического обследования работников ПГРЭЗ, осуществленного силами сотрудников Гомельского государственного медицинского университета. Анализируемая выборка работников ПГРЭЗ составила 362 человека. Из них — 270 мужчин и 76 женщин. Средний возраст обследованных составил 39 лет.

Статистическая обработка полученных данных основывалась на использовании Microsoft Excel'2000 и программы Statistica'6,0. Для выявления различий между группами были использованы U-критерий Манна-Уитни и регрессионный анализ.

Результаты и обсуждения

Результаты цитогенетического анализа работников ПГРЭЗ и контрольной группы суммированы в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительный анализ цитогенетического статуса работников ПГРЭЗ и лиц контрольной группы

Параметры		Группы сравнения		P (U-критерий)
		Заповедник	Контроль	
Обследовано человек		19	35	—
Метафаз в анализе		2681	4355	—
Цитогенетический статус, %	Одиночные фрагменты	2,20±0,30	0,97±0,29	<0,05
	Парные фрагменты	2,46±0,30	0,95±0,17	<0,05
	Дицентрики и кольца	0,11±0,06	0,08±0,04	>0,05
	Атипичные хромосомы	0,19±0,08	0	<0,05
	Маркеры*	0,30±0,09	0,08±0,04	<0,05
	Полиплоидные клетки	0,41±0,12	0	<0,05
	Аберрантные клетки	4,70±0,40	2,10±0,45	<0,05
	Всего aberrаций	5,10±0,40	2,20±0,46	<0,05
	ЦГИ**	1,07±0,04	1,06±0,04	>0,05

Примечание: * — Маркеры: дицентрические, кольцевые и атипичные хромосомы; ** — ЦГИ: цитогенетический индекс (общая частота aberrаций, % / aberrантные клетки, %)

В группе работников 30-км зоны (заповедник) отмечено возрастание общей хромосомной нестабильности, что выражается в значительном росте частоты aberrаций и aberrантных клеток ($5,10 \pm 0,40\%$ и $4,70 \pm 0,40\%$ соответственно) по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы ($2,20 \pm 0,46\%$ и $2,10 \pm 0,45\%$ соответственно; в обоих случаях $P < 0,05$ относительно основной группы). Высокая частота aberrантных клеток обусловлена прежде всего увеличением числа хроматидных (одиночных) и хромосомных (парных) фрагментов ($2,20 \pm 0,30\%$ и $2,46 \pm 0,30\%$ соответственно против $0,97 \pm 0,29\%$ и $0,95 \pm 0,17\%$ в контроле; $P < 0,05$), суммарное количество которых составляет около 90% всех встречающихся в обследуемой группе aberrаций.

Среди маркеров радиационного воздействия достоверное увеличение отмечено лишь по частоте aberrаций стабильного типа — транслокаций и инверсий («атипичные хромосомы»), возникновение которых не сопряжено со значительной потерей генетического материала, и следовательно, не являющихся столь губительными для клетки по сравнению с фрагментированием хромосом, что еще раз подчеркивает факт позитивной селекции в их пользу по сравнению с нестабильными маркерными aberrациями [5]. Частота дицентрических и кольцевых хромосом лишь незначительно превышает аналогичный показатель контрольной группы ($0,11 \pm 0,06\%$ против $0,08 \pm 0,04\%$ в контроле, $P < 0,05$). По-видимому, этот факт нуждается в углубленном детальном исследовании на более репрезентативном материале, так как нарастание частоты дицентрических и кольцевых хромосом фиксировалось, как правило, при анализе от одного пациента 300 и более метафаз. С другой стороны, общее

нарастание частоты aberrаций (в первую очередь за счет aberrаций неспецифической природы) может отражать формирование у обследованных синдрома геномной нестабильности.

Кроме того, в этой группе отмечена довольно высокая частота полиплоидных клеток. Полиплоидизация хромосомного аппарата, свидетельствующая о нарушении процесса деления и в популяциях, неотягощенных действием мутагенных факторов, встречается не часто — $0,031\%$ [9]. По-видимому, данный цитогенетический эффект можно рассматривать как следствие пролонгированного радиационного воздействия. Возможно, это следствие реализации одного из консервативных механизмов репарации, когда функциональная неполноценность гена компенсируется увеличением числа его копий.

Клиническое обследование работников ПГРЭЗ свидетельствует о наличии у них синдрома полиморбидности — сочетания одновременно трех и более прогрессирующих заболеваний, имеющих различную этиологию или поражающих несколько систем организма [1, 2]. Возраст обследованных колеблется от 19 до 62 лет. В основном в ПГРЭЗ работают лица зрелого возраста: так, возраст 40 лет и старше имели 169 из 362 человек ($46,6\%$), а в возрастную группу 30 лет и старше вошли 286 человек ($78,8\%$). У большинства сотрудников ПГРЭЗ (80%) выявлено сочетание двух и более различных клинических состояний, то есть имеет место полиморбидный характер патологии [7].

Проведение регрессионного анализа позволило установить возрастную зависимость уровня морбидности у работников ПГРЭЗ (рис. 1), при этом коэффициент регрессии β был равен $0,15$ при $P < 0,05$.

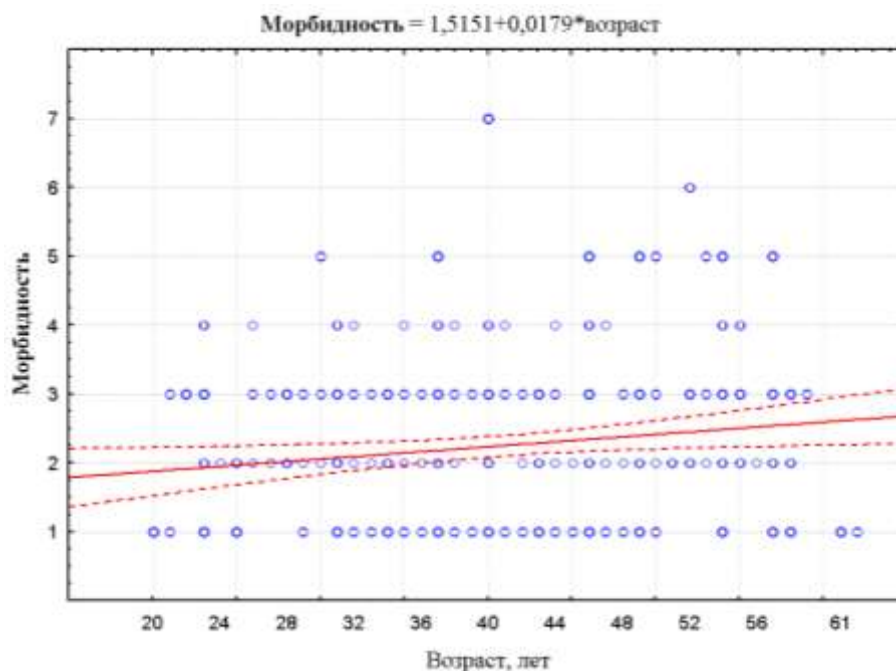


Рис. 1. Возрастная зависимость уровня морбидности у работников ПГРЭЗ

Наблюдаемая зависимость не отражает особенностей изучаемого показателя у работников ПГРЭЗ и характерна для других групп населения [8]. Для изучения отличий необходимо проведение подобных исследований также и у лиц контрольной группы.

В настоящее время не представляется возможным провести анализ взаимосвязи между цитогенетическим статусом и уровнем заболеваемости работников ПГРЭЗ. Для этого необходимо увеличить выборку. В то же время в научной литературе имеются данные, касающиеся подобного исследования у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Эти данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между цитогенетическим статусом и уровнем заболеваемости ликвидаторов. Наиболее тесная взаимосвязь отмечается между уровнем морбидности и частотой дицентрических и кольцевых хромосом, а также общей частотой аберраций хромосом ($P < 0,05$) [8].

Таким образом, у работников ПГРЭЗ выявлена дестабилизация генома, характеризующаяся повышенной частотой аберраций хромосом в основном за счет неспецифических типов: одиночных и парных фрагментов, а также полиплоидных клеток.

Уровень морбидности у работников ПГРЭЗ имеет статистически достоверную возрастную зависимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Близнюк А.И. Клинические аспекты синдрома полиморбидности у ликвидаторов // Междуна-

родный журнал радиационной медицины. — 2001. — Т. 3. — № 1–2.

2. Близнюк А.И. Полиморбидность как синдром патологического старения // Экологическая антропология. Ежегодник. — Мн.: Бел. Комитет «Дзеці Чарнобыля». — 1999. — С. 11–16.

3. Гайдук В.Н., Лазюк Д.Г. Итоги и перспективы исследования заболеваемости больных сердечно-сосудистого профиля, пострадавших в результате катастрофы на ЧАЭС // Актуальные вопросы кардиологии. — Мн., 1997.

4. Никифоров А.М., Каташкова Г.Д., Шишмарев Ю.Н. Ишемическая болезнь сердца у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья: Матер. межд. конс. совещ. — М., 1995. — С. 18–24.

5. Пяткин Е.К., Баранов А.Е. Биологическая индикация дозы с помощью анализа аберраций хромосом и количества клеток в периферической крови // Итоги науки и техники ВИНТИ. Серия Радиобиология. Биологическая индикация лучевого поражения. — М., 1986. — Т. 3. — С. 103–179.

6. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Сафонова Е.Ф. и др. Цитогенетические нарушения у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и постоянно проживающих в регионах с неблагоприятной экологической обстановкой // Цитология и генетика. — 1993. — Т. 27. — № 4. — С. 14–19.

7. Хандогина Е.К., Аггейкин В.А., Зверева С.В. и др. Цитогенетическое обследование различных групп детей, проживающих в районах Брянской области, загрязненных в результате Чернобыльской аварии // Рад. биол. и радиоэкол. — 1995. — Т. 35. — № 5. — С. 618–625.

8. Шиманец Т.В. Молекулярно-генетические нарушения и нестабильность генома при радиационном воздействии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.01, 03.00.15 / Ин-т радиобиологии. — Гомель, 2005. — 22 с.

9. Bender M.A., Awa A.A., Brooks A.L. et.al. Current status of cytogenetic procedures to detect and

quantify previous exposures to radiation // Mut. res. — 1988. — Vol. 196. — P. 103–159.

10. Repacholi M.N., Souchkevich G., Kheifets L. Whu activities to mitigate the health effects of the chernobyl accident. // Int. J. radiat. med. — 2002. — Vol. 4. — № 1–4. — P. 42–48.

Поступила 21.09.2005

УДК 616.33-006.5:616-036.22:576.31:614.876(476)

МОРФОЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА И ПОЛИПОВ ЖЕЛУДКА В РЕГИОНАХ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ

Ю.В. Крылов, М.Н. Медведев, С.В. Жаворонок

**Витебский государственный медицинский университет
Витебское областное патологоанатомическое бюро
Гомельский государственный медицинский университет**

Проведено определение методом гамма-спектрометрии содержание ^{137}Cs в секционном материале из Витебской и Гомельской областей. Установлено более высокое содержание ^{137}Cs в секционном материале из Гомельской области.

Выполнено морфоэпидемиологическое исследование рака и полипов желудка, выявленных при фиброгастроскопии в Витебской и Гомельской областных клинических больницах. Не выявлено различий в возрастной, половой структуре заболеваемости и соотношении гистологических форм рака и полипов желудка в данных стационарах.

Ключевые слова: ^{137}Cs , рак желудка, полипы желудка, морфоэпидемиология.

MORPHOEPIDEMIOLOGY OF STOMACH CARCINOMA AND POLYPS IN THE REGIONS OF REPUBLIC OF BELARUS WITH DIFFERENT LEVELS OF RADIOACTIVE CONTAMINATION

Y.V. Krylov, M.N. Medvedev, S.V. Zhavoronok

**Vitebsk State Medical University
Vitebsk Regional Pathologoanatomic Bureau
Gomel State Medical University**

The study of Cs 137 accumulation in the autopsy material by the gamma-spectrometric was performed in Vitebsk and Gomel regions. The accumulation of Cs 137 in autopsy material was more severe in Vitebsk region.

Stomach carcinoma and polyps, diagnosed by the fibrogastrosocopia in Vitebsk and Gomel regional clinical hospitals, were investigated. There were no age and sex differences in the structure of morbidity, and correlation of histological forms of stomach carcinoma and polyps in this hospitals.

Key words: Cs 137, stomach carcinoma, stomach polyps, morphoepidemyology.

Введение

Одним из подходов, используемых в постчернобыльский период для оценки радиоэкологической ситуации в том или ином регионе, а также особенностей поступления, распределения радионуклидов в организм человека и связанными с этим

возможными морфологическими изменениями в органах и тканях, является определение радионуклидов в секционном и операционном материалах [4, 6].

Для оценки влияния неблагоприятных экологических факторов используются эпидемиологические исследования. Примене-

ние эпидемиологического метода при изучении злокачественных новообразований помогает установить действие комплекса различных климатогеографических, производственных, социальных и ряда эндогенных факторов (генетических, биохимических) на заболеваемость, а также определить их значение в этиологии и патогенезе отдельных форм рака. Современный период изучения эпидемиологии онкологических заболеваний характеризуется многообразием подходов к решению этой проблемы, одним из которых является использование морфоэпидемиологических исследований, то есть эпидемиологических исследований, проведенных с учетом гистологического строения и соотношения различных микроскопических форм опухолей. При морфоэпидемиологическом изучении рака желудка широкое распространение получила классификация Р. Laugen (1965), согласно которой выделяют рак кишечного и диффузного типов [8]. При этом отмечено, что возникновение рака кишечного типа, по-видимому, связано с воздействием окружающей среды, в то время как диффузный рак связан с генетическими факторами [5].

В связи с вышеизложенным целесообразно, на наш взгляд, провести сравнительный морфоэпидемиологический анализ рака желудка с учетом пола, возраста больных и соотношения его гистологических форм в регионах Беларуси, подвергшихся радиоактивному загрязнению в различной степени, в частности, в Витебской области, считающейся «чистой», и в Гомельской области, как наиболее пострадавшей при аварии на ЧАЭС. Изучение структуры заболеваемости раком желудка в неонкологических стационарах общего профиля является достаточно часто используемой моделью в морфоэпидемиологических исследованиях, в связи с чем такой анализ может быть проведен на базе патологоанатомических отделений Витебской и Гомельской областных клинических больниц, которые примерно одинаковой мощности, профилирования и объема работы, являются центрами по оказанию квалифицированной медицинской помощи в своих регионах. Можно думать о соответствии показателей выявления рака желудка в этих стационарах тенденциям его

развития по областям в целом. Учитывая тенденцию к снижению заболеваемости раком желудка, что, возможно, связано с совершенствованием диагностики и лечением предраковых заболеваний, а также отдельные сообщения о росте заболеваемости полипами желудка среди лиц, перенесших атомные бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки [7], необходим морфоэпидемиологический анализ и предраковых заболеваний желудка, особенно полипов. Полипы, на наш взгляд, являются наиболее оптимальным объектом исследования, позволяющим объективно оценить эпидемиологическую ситуацию с предраковыми заболеваниями желудка. Это связано с тем, что, во-первых, являясь объемными образованиями, полипы практически в 100% случаев диагностируются эндоскопически и биопсируются, что в отличие от других заболеваний желудка позволяет всегда подтвердить диагноз гистологически, а отсюда более достоверно проводить морфоэпидемиологические исследования. Во-вторых, отдельные гистологические формы полипов желудка, в частности, аденоматозные полипы, являясь истинными эпителиальными доброкачественными опухолями, обладают значительной способностью к малигнизации.

Материалы и методы

Для скрининга радионуклидов в секционном материале исследовано 139 трупов умерших (90 мужчин и 49 женщин) в Витебской областной клинической больнице (ВОКБ) и 23 трупа умерших (15 мужчин и 8 женщин) в Гомельской областной клинической больнице (ГОКБ) за период с октября 1992 года по декабрь 1996 года. Определение содержания ^{137}Cs проводилось методом гамма-спектрометрии на установке РКГ-01К с детектором ПДП на основе германия.

Для радиологического исследования отбирались пробы секционного материала: печень — 0,5–1 кг; почки, селезенка и желудок — полностью. В 24 случаях проведен радиометрический анализ проб секционного материала, отобранного патологоанатомом на аутопсии для патогистологического исследования. Каждая проба включала кусочки печени, почек, селезенки, желудка, головного мозга, сердца, поджелудочной железы и других органов весом от 5 до 50 г.

Для морфоэпидемиологического анализа рака и полипов желудка были изучены архивы Витебского областного патологоанатомического бюро и патологоанатомического отделения Гомельской областной клинической больницы. Количество фиброгастроскопий за этот период составило: в ВОКБ — 65945, а в ГОКБ — 69616. При анализе биопсийных журналов с пересмотром микропрепаратов за 1986–1996 гг. отмечено 430 случаев (281 мужчин и 149 женщин) рака желудка в Витебской областной клинической больнице и 564 случая (356 мужчин и 208 женщин) — в Гомельской областной клинической больнице.

Анализ соотношения гистологических форм, динамики, возрастной и половой структуры полипов желудка, выявленных при ФГС в 1986–1996 гг., был проведен в ВОКБ. В ГОКБ он проведен не был, так как в этом лечебном учреждении до 1996 года использовалась гистологическая классификация полипов желудка, согласно которой выделяют только простые аденоматозные полипы и пролиферирующие аденоматозные полипы, что, на наш взгляд и по мнению большинства авторов, как морфологически, так и патогенетически неправомерно [1, 5]. Полный пересмотр микропрепаратов полипов желудка в ГОКБ за 1986–1995 гг. был невозможен в связи с неполным сохранением архивного материала. Поэтому мы провели сравнительный анализ гистологических форм, половой и возрастной структуры полипов желудка, диагностированных при фиброгастроскопиях в ВОКБ и ГОКБ в 1996 году, с полным пересмотром микропрепаратов.

Все больные были разделены по возрастным группам: 1 — до 30 лет (16–29); 2 — 30–39 лет; 3 — 40–49 лет; 4 — 50–59 лет; 5 — 60–69 лет; 6 — 70 лет и стар-

ше. При анализе динамики полипов и рака желудка за период 1986–1996 гг. с учетом возраста больных с целью повышения статистической достоверности результатов исследования были выделены две возрастные группы: 1 — до 50 лет; 2 — 50 лет и старше.

При анализе морфологической структуры полипов желудка различали, согласно Международной гистологической классификации ВОЗ, аденоматозный полип, гиперпластический полип, воспалительный фиброзный полип, лимфоидную гиперплазию, гетеротопии (ткани поджелудочной железы, бруннеровских желез, желудочных желез в подслизистом слое), гамартомы, ювенильный полип, гигантские гипертрофированные складки. Кроме вышеизложенных морфологических форм полипов нами выделялась фовеолярная гиперплазия, которая, по мнению ряда авторов, является ранней стадией развития гиперпластического полипа [1, 5], а также гиперпластический полип с очаговым аденоматозом.

Результаты и обсуждения

^{137}Cs был обнаружен в 108 секционных случаях в Витебской областной клинической больнице и во всех наблюдениях в Гомельской областной клинической больнице. Среднее содержание ^{137}Cs в секционном материале составило по Витебской области: печень — $1,8 \pm 0,3$ Бк/кг; почки — $1,1 \pm 0,1$ Бк/кг; селезенка — $2,1 \pm 0,8$ Бк/кг; желудок — $1,8 \pm 0,4$ Бк/кг; по Гомельской области: печень — $16,9 \pm 1,1$ Бк/кг; почки — $10,5 \pm 1,8$ Бк/кг; селезенка — $15,1 \pm 2,4$ Бк/кг; желудок — $16,2 \pm 4,5$ Бк/кг (рис. 1). Обращает на себя внимание более высокое содержание ^{137}Cs в секционном материале из Гомельской области (из районов, не относящихся к зоне жесткого радиационного контроля) по сравнению с Витебской областью.

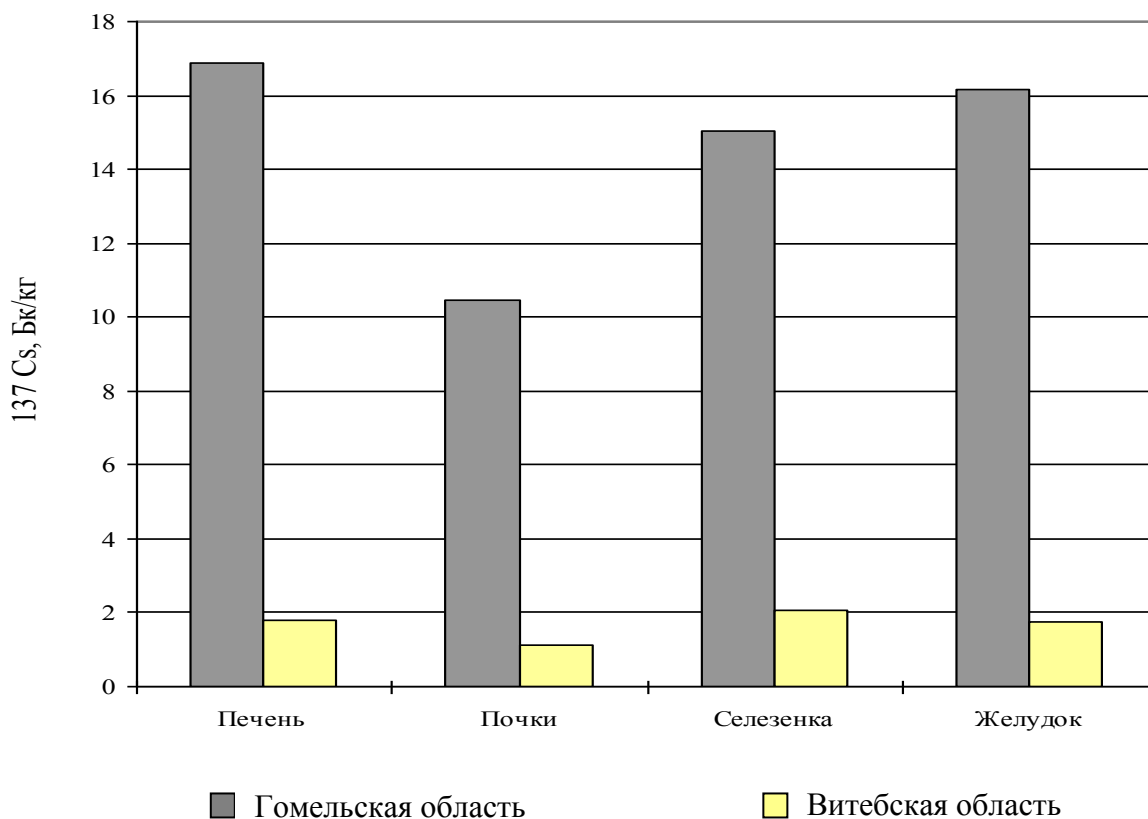


Рис. 1. Среднее содержание ^{137}Cs в секционном материале умерших в Витебской и Гомельской областных клинических больницах с октября 1992 г. по декабрь 1996 г. (по данным 162 вскрытий)

В одном наблюдении в секционном материале умершей женщины 59 лет из Чечерского района содержание ^{137}Cs значительно превышало средние значения: печень — 260 ± 11 Бк/кг, почки — 153 ± 10 Бк/кг, селезенка — 201 ± 18 Бк/кг. Особенности радиационного анамнеза не отмечено. На наш взгляд, здесь нельзя исключить поступление значительного количества радионуклидов в организм умершей с продуктами питания, не прошедшими радиометрический контроль.

Активность ^{137}Cs в секционном материале умерших в 2002 году составила: печень — $4,3 \pm 1,2$ Бк/кг; селезенка — $8,4 \pm 1,5$ Бк/кг; почки — $6,1 \pm 1,7$ Бк/кг; сердце — $3,4 \pm 0,5$ Бк/кг (Гомельская область) и печень — $2,0 \pm 0,2$ Бк/кг (Витебская область).

Учитывая тот факт, что ^{137}Cs в основном поступает в организм человека по пищевым биологическим цепям [2, 3], можно думать, что его содержание в организме напрямую связано с радиоэкологической ситуацией в районе проживания, то есть

содержание радионуклидов в секционном материале является одним из показателей радиационной обстановки в регионе. Для уточнения полученных результатов и складывающейся радиоэкологической ситуации в различных регионах необходимо, на наш взгляд, длительный радиологический мониторинг и большее количество наблюдений по отдельным районам. В этой связи нами предложен метод оценки радиоэкологической обстановки в регионе путем определения содержания радионуклидов в кусочках органов, взятых для патогистологического исследования на аутопсиях (рационализаторское предложение № 12 от 20.12.96 г., ВГМИ).

Был проведен анализ 24 проб секционного материала из Витебской области, отобранного патологоанатомом на аутопсии для дальнейшего патологоанатомического исследования — «стандартные пробы секционного материала» (каждая стандартная проба включает кусочки печени, почек, селезенки, желудка, головного мозга, сердца, поджелудочной

железы и других органов весом от 5 до 50 г), а также специально отобранных проб печени и почек для радиологического исследования — «специальные пробы» (вес от 100 г до 500 г) этих же умерших.

Среднее содержание ^{137}Cs в стандартных пробах — $2,1 \pm 1,2$ Бк/кг. Среднее содержание ^{137}Cs в специальных пробах составило: в печени — $1,2 \pm 0,7$ Бк/кг; в почках — $1,9 \pm 0,9$ Бк/кг. При сравнении полученных данных статистически достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Учитывая вышеизложенное, на наш взгляд, можно использовать данный метод в качестве дополнительного при оценке радиологической ситуации в различных регионах. Метод не требует специального забора материала для радиологического исследования, так как может быть использован текущий секционный материал, отобранный для патогистологического изучения и оформления протокола вскрытия любого патологоанатомического отделения или бюро судебно-медицинской экспертизы. А в случае изменения экологической обстановки (например, поступление загрязненных радионуклидами продуктов, выпадение радиоактивных осадков) может быть проведено радиометрическое исследование архивного секционного материала, который длительно хранится, что даст возможность подтвердить данные о радиоактивном загрязнении, а также оценить эффективность санитарно-гигиенических мероприятий.

Для адаптации классификации Р. Lauren к классификации ВОЗ, с учетом литературных данных, к раку кишечного типа от-

носили высоко- и умереннодифференцированные аденокарциномы, а к раку диффузного типа — низкодифференцированные аденокарциномы, перстневидно-клеточный и недифференцированный рак [5, 9].

За период 1986–1996 гг. частота выявления рака желудка при фиброгастроскопии составила, соответственно, для ВОКБ — $0,65 \pm 0,03\%$, для ГОКБ — $0,81 \pm 0,03\%$ ($p < 0,05$), в обоих стационарах рак желудка чаще ($p < 0,05$) встречался у мужчин, чем у женщин.

Установлено, что в обоих стационарах как у мужчин, так и у женщин рак желудка чаще встречался в возрастных группах старше 50 лет, достигая максимальных значений в 60–69 лет. Наиболее редко рак желудка выявлялся у больных до 30 лет (16–29 лет): 3 случая в ВОКБ и 11 случаев в ГОКБ. При анализе динамики выявления рака желудка в возрастных группах было обнаружено, что как в ВОКБ, так и в ГОКБ наблюдается тенденция ($r > 0,7$) к снижению частоты выявления рака желудка на 100 фиброгастроскопий (рис. 2).

При сравнительном анализе рака желудка по половому признаку установлено, что у мужчин выявление рака при фиброгастроскопии на 100 обследованных было выше в ГОКБ, чем в ВОКБ ($p < 0,05$). Отмечена также тенденция к снижению частоты выявления рака желудка у мужчин как в Гомеле, так и в Витебске ($r = 0,7$). При изучении этих же показателей у женщин отмечен более высокий, статистически значимый ($t = 2,5$; $p < 0,05$) уровень выявления рака желудка при фиброгастроскопии в Гомеле по сравнению с Витебском, при наличии тенденции к снижению.

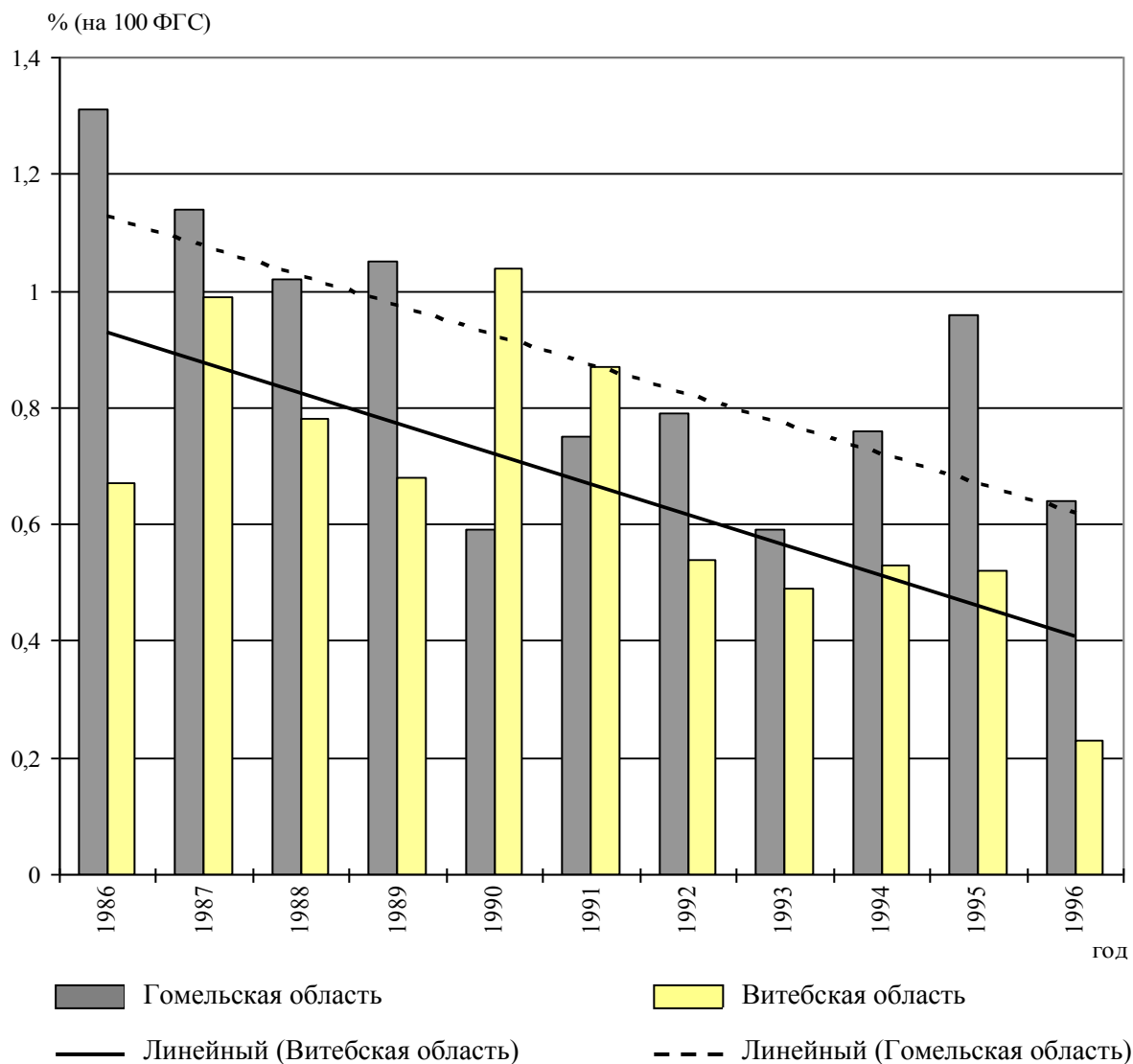


Рис. 2. Выявление рака желудка у прошедших ФГС в Витебской и Гомельской областных клинических больницах за период 1986–1996 гг. (без полового различия)

Анализ гистологических форм рака желудка показал, что в ВОКБ наиболее часто встречалась умереннодифференцированная аденокарцинома — 95 случаев (34%) у мужчин и 49 случаев (33%) — у женщин. В ГОКБ чаще других форм рака отмечалась низкодифференцированная аденокарцинома — в 138 случаях (38%) у мужчин и в 80 случаях (39%) — у женщин.

При изучении соотношения гистологических форм рака желудка, согласно классификации P. Lauren, обращает на себя внимание статистически достоверное ($p < 0,05$) преобладание частоты выявления как в ВОКБ, так и в ГОКБ диффузной формы рака, причем удельный вес диффузного рака в ГОКБ

несколько выше, чем в ВОКБ — 68% и 60% соответственно.

При сравнительном анализе динамики рака желудка за период 1986–1996 гг. отмечается тенденция к снижению частоты его выявления как в ВОКБ, так и в ГОКБ ($r > 0,7$) при более высоком уровне в ГОКБ. При этом в 1990–1991 гг. уровень выявления рака желудка при фиброгастроскопии в ВОКБ был выше ($p < 0,05$), чем в ГОКБ, что, возможно, связано с проведением в эти годы в Витебской области врачебными бригадами целенаправленных эндоскопических исследований со взятием гастробиопсии у определенных категорий населения. Полученные нами данные показали снижение выявления и диффузного ($r > 0,07$),

и кишечного рака ($r < 0,07$). При этом обращает на себя внимание то обстоятельство, что количество диффузного рака снижается более быстрыми темпами, чем кишечного и соотношение диффузного рака к кишечному смещается в сторону увеличения последнего.

За период 1986–1996 гг. при проведении 65945 фиброгастроскопий в Витебской областной клинической больнице было выявлено 1064 полипа желудка (399 — у мужчин и 665 — у женщин), частота выявления полипов на 100 ФГС составила $1,6 \pm 0,05\%$.

При гистологическом исследовании в изученном материале отмечены аденоматозные полипы, гиперпластические полипы, фовеолярная гиперплазия, воспалительный фиброзный полип, гетеротопия ткани поджелудочной железы и гиперпластические полипы с очаговым аденоматозом. При этом преобладали гиперпластические полипы ($p < 0,05$). Все выявленные гистологические формы полипов (за исключением воспалительного фиброзного полипа и гетеротопии ткани поджелудочной железы) чаще встречались у женщин.

Аденоматозные полипы наиболее часто встречались (как у мужчин, так и у женщин) в возрастной группе «60–69 лет», гиперпластические полипы — в группе «50–59 лет». Гиперпластические полипы с очаговым аденоматозом у мужчин чаще наблюдались в группах «50–59 лет» и «60–69 лет», а у женщин — в группе «60–69 лет». Частота выявления фовеолярной гиперплазии была наибольшей у мужчин в группе «40–49 лет», а у женщин — в группе «60–69 лет». Малигнизированные полипы у мужчин чаще отмечались в возрастной группе «50–59 лет», а у женщин — в группе «60–69 лет». При анализе динамики выявления наиболее часто встречающихся (гиперпластические и аденоматозные), а также имеющих наибольшее клиническое значение (аденоматозные и малигнизированные) полипов желудка за 1986–1996 гг. отмечено снижение выявления всех указанных гистологических форм полипов.

В 7,9% случаев аденоматозных полипов была выявлена малигнизация, что составило 2,4% от общего количества полипов.

Гиперпластические полипы с очаговым аденоматозом микроскопически имели строение типичного гиперпластического

полипа, однако в них выявлялся очаг аденоматозного строения, как правило, с наличием умеренновыраженной дисплазии.

В 1996 году в Витебской областной клинической больнице при проведении фиброгастроскопии выявлен 81 полип желудка (39 — у мужчин и 42 — у женщин). За этот же период в Гомельской областной клинической больнице при проведении ФГС обнаружено 111 полипов желудка (43 — у мужчин и 68 — у женщин). Частота выявления полипов на 100 ФГС составила: для ВОКБ — $1,16 \pm 0,1\%$, для ГОКБ — $1,44 \pm 0,1\%$ (различия статистически не достоверны: $t = 1,1; p > 0,05$). Наиболее часто как в ВОКБ, так и в ГОКБ встречались гиперпластические полипы. У женщин гиперпластические полипы встречались чаще, чем у мужчин. Аденоматозные полипы в ВОКБ чаще встречались у мужчин, а в ГОКБ — у женщин. Процент выявления на 100 ФГС аденоматозных и гиперпластических полипов в Гомеле выше, чем в Витебске, однако различия статистически не достоверны. Все выявленные гистологические формы полипов в обоих стационарах наблюдались в возрастных группах старше 40 лет.

Заключение

Нами предложен метод дополнительной оценки радиоэкологической обстановки в той или иной местности путем определения содержания радионуклидов в кусочках органов, берущихся для патогистологического исследования при обычных аутопсиях, что не требует специального забора материала, позволяя использовать как текущий, так и архивный материал патологоанатомических отделений или бюро судебно-медицинской экспертизы.

Содержание радионуклидов в секционном материале из различных регионов, на наш взгляд, может быть использовано в качестве итогового радиоэкологического показателя, характеризующего, в том числе, действенность социальных и медико-санитарных мероприятий по преодолению последствий аварии на ЧАЭС.

Проведенный нами сравнительный морфоэпидемиологический анализ рака и полипов желудка показал, что в постчернобыльский период как в Витебской, так и в Гомельской областных больницах

наблюдается тенденция к снижению частоты выявления рака желудка у мужчин и у женщин. Следует отметить, что сходная картина по выявлению рака желудка при фиброгастроскопии в ВОКБ и ГОКБ прослеживалась и до аварии на Чернобыльской АЭС. Снижение заболеваемости раком желудка в последние годы в Беларуси соответствует общей тенденции к уменьшению заболеваемости раком желудка в промышленно развитых странах мира, что обусловлено, возможно, как медицинскими (широкое внедрение в практику фиброгастроскопии со взятием биопсии, лечение предраковых заболеваний), так и социальными (изменение характера питания) причинами. «Положительные» факторы, видимо, пока перевешивают воздействие «отрицательных» факторов (в частности, ухудшение экологической обстановки).

Принимая во внимание тенденцию к снижению заболеваемости раком желудка, акцент, на наш взгляд, должен быть перенесен на изучение предраковых заболеваний желудка.

Отмеченная нами тенденция к снижению частоты выявления при ФГС полипов желудка позволяет предположить, что снижение заболеваемости раком желудка в последние годы вряд ли связано с улучшением диагностики и лечением предраковых заболеваний (в противном случае должно было бы наблюдаться увеличение выявления аденоматозных полипов), а обусловлено, видимо, другими причинами, в частности изменением характера питания.

Выводы

Таким образом, на основании данных, полученных нами при проведении мониторинга по содержанию радионуклидов в секционном материале, начиная с 1992 года, можно говорить о более высоком содержании ^{137}Cs в секционном материале из Гомельской области (причем из регионов, не относящихся к зоне «жесткого радиационного контроля») по сравнению

с Витебской областью. Отмечена тенденция к относительно равномерному распределению ^{137}Cs во всех внутренних органах человека.

Полученные нами данные не позволяют говорить о наличии существенных различий в возрастной, половой структуре заболеваемости и соотношении гистологических форм рака и полипов желудка, выявленных при ФГС в областных больницах Гомеля и Витебска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И. Патоморфология полипов желудка // Арх. пат. — 1981. — № 3. — С. 52–53.
2. Василенко И.Я. Продукты питания — источник поступления радионуклидов в организм человека // Вопр. питания. — 1986. — № 2. — С. 2–8.
3. Василенко И.Я. Канцерогенная опасность радиоактивного цезия // Вопр. онкол. — 1991. — Т. 37. — № 4. — С. 394–400.
4. Кривов Ю.В., Кириллов Л.М., Медведев М.Н. и др. Клинико-морфологические аспекты скрининга радионуклидов в трупном материале (Витебская и Гомельская области) // Мед. радиол. и рад. безоп. — 1996. — Т. 41. — № 1. — С. 31–34.
5. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство в 2-х томах. / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. — М.: Медицина, 1993. — Т. 2. — 688 с.
6. Лушников Е.Ф., Колеганов Ю.Ф., Ланцов С.И. и др. Содержание цезия-137 и патологические изменения в органах и тканях умерших людей // Мед. радиол. и рад. безоп. — 1996. — № 1. — С. 36–38.
7. Shigematsu I., Ch. Ito, Kamfda N. et al. Effects of a-Bomb Radiation on the Human Body edited by Hiroshima International Council for Medical Care of the Radiation-Exposed. — Tokyo, 1995. — 442 p.
8. Lauren P.A. The two histological main types of gastric carcinoma, diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification // Pathol. Microbiol. Scand. — 1965. — Vol. 64. — P. 31–46
9. Luan B. Retrospective research of patients with cancer of the stomach among patients hospitalized in regional hospital // J. Epidemiol. — 1989. — Vol. 10. — № 3. — P. 149–153.

Поступила 06.07.2005

УДК 616.36-036.12: 614.876

ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И РАДИАЦИОННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

И.В. Пальцев, А.Л. Калинин, С.В. Жаворонок

Гомельский государственный медицинский университет

В литературном обзоре приводятся данные зарубежных и отечественных ученых, свидетельствующие о росте заболеваний печени среди лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения.

Ключевые слова: хронические гепатиты, циррозы печени, ионизирующее излучение.

CHRONIC HEPATIC DISEASES AND RADIATION EFFECT

I.V. Paltsev, A.L. Kalinin, S.V. Zhavoronok

Gomel State Medical University

The references review highlights the data of research made by foreign and native scientists testifying of the increase of liver diseases among persons exposed of ionizing irradiation effects.

Key words: chronic hepatites, hepatic cirrhoses, ionizing radiation.

Болезни печени занимают существенное место среди причин ранней нетрудоспособности и смертности лиц трудоспособного возраста. Ежегодно ими заболевают не менее 1 млн. жителей земного шара, а в последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости и смертности населения. Широкая распространенность заболеваний печени и большие экономические потери, которые они влекут за собой, обуславливают пристальное внимание врачей к изучению этиологии, методов диагностики и лечения различных поражений печени [10].

На настоящий момент установлено, что основными этиологическими факторами развития хронических болезней печени являются вирусные инфекции и алкоголь [14]. Кроме того, литературные данные свидетельствуют о возможности развития патологии в результате воздействия ионизирующего излучения.

Наиболее радиочувствительными являются часто делящиеся клетки организма. Поскольку клетки здоровой печени в норме не делятся, они достаточно устойчивы к воздействию ионизирующего излучения. Однако для хронических вирусных гепатитов и циррозов печени характерна высокая митотическая активность гепатоцитов [11], что обуславливает более высокую радиочувствительность.

Радиационно-индуцированную патологию печени условно можно разделить на возника-

ющую после воздействия внешнего облучения и инкорпорированных радионуклидов.

Значительный опыт изучения заболеваний печени накоплен при наблюдении за состоянием здоровья населения, пострадавшего от ядерных бомбардировок в 1945 г. в Хиросиме и Нагасаки. Обследование большого количества людей показало, что частота обнаружения HBsAg в популяции облученных в дозе более 1 Гр была значительно выше, чем в контрольной (3,4% против 2%) [19]. Более частое выявление HBsAg может свидетельствовать о нарушении иммунитета среди высоко облученного населения. В отечественной литературе воздействие ионизирующего излучения на организм в настоящее время рассматривается как фактор, способный индуцировать или модифицировать ключевые события иммунного процесса [15]. Помимо более широкой распространенности инфекции вируса гепатита В у пострадавших от атомной бомбардировки отмечалось, что вероятность элиминации вируса из организма значительно ниже у тех лиц, которые заразились после воздействия радиации [20].

В недавно опубликованной статье Cologne J.B. и соавт. говорится о несомненной связи между воздействием радиации и развитием хронического гепатита С. Однако ее авторы отмечают, что механизм более частого развития хронической патологии печени остается неясным [16].

В 1999 г. были опубликованы данные японских ученых, основанные на обследовании 79894 человек, пострадавших от ядерной бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки. В исследование были включены 830 случаев первичного рака печени, возникших за период с 1958 по 1987 гг. Анализ этих данных позволил рассчитать относительный риск развития первичного рака печени — 0,81 на 1 зиверт, с 95% вероятностью. Максимальный пик риска выявлен в возрастной группе 20–25 лет на момент облучения. У облученных в результате атомной бомбардировки развивалась преимущественно гепатоцеллюлярная карцинома. Значительно меньше было выявлено больных с холангиокарциномой [17].

В результате длительных эпидемиологических исследований, проводимых Фондом исследований радиационных эффектов и Adult Health Study, была выявлена связь между воздействием ионизирующего излучения и развитием хронического гепатита или цирроза печени [22]. Была выявлена значительная корреляция между первичной гепатомой и радиацией [21]. В частности, при ультразвуковом скрининге 6001 человека, пострадавшего от ядерной бомбардировки, было выявлено 7 случаев гепатомы [20].

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о возможности возникновения хронической патологии печени под влиянием ионизирующего излучения. Однако в указанных случаях пострадавшие получили высокую дозу облучения, которая носила преимущественно одномоментный характер. Намного менее изучена патология печени, возникающая в организме человека при длительном воздействии малых доз радиации в результате инкорпорации радионуклидов.

Вопрос об эффектах воздействия на организм малых доз радиации до сих пор является открытым. Российским научным центром рентгенорадиологии Минздрава России и ГНТЦЭПТ Минатома России были проведены исследования, целью которых являлся анализ влияния на организм человека малых доз ионизирующего излучения при пролонгированном облучении с обработкой данных с помощью автоматизированной классифицирующей системы. В работе анализировались сведения о реакции организма на действие малых доз

радиации, не достигающих порога проявления детерминированных эффектов облучения. В результате авторы исследования пришли к выводу, что любое дополнительное надфоновое облучение вызывает негативную реакцию организма человека. Малые дозы, прямое негативное действие которых очень мало или слабо обнаруживаемо, обладают существенным потенцирующим эффектом возникновения онкологических и неонкологических заболеваний [12].

Одним из исследований в этой области являлось наблюдение за состоянием здоровья работников производственного объединения «Маяк», контактирующих с ^{239}Pu , проводившееся с 1952 по 1986 гг. Исследование показало, что первичные опухоли печени занимают 4 место (после рака легких, лейкозов, рака желудка) среди всех злокачественных опухолей, развившихся за срок наблюдения [2]. В обзоре данных регистра ПО «Маяк», насчитывающего 18830 чел., показано, что среди онкологических заболеваний второе место (после злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной ткани) в причинах смерти занимают опухоли печени — 54 случая. Среднегодовой показатель онкологической смертности от злокачественных новообразований печени среди работающих на ПО «Маяк» за 1948–1972 гг. составил у мужчин 13 на 100000 населения, у женщин — 14 на 100000 населения. В структуре заболеваемости преобладала гемангиоэндотелиома, возникающая при дозах в среднем 150 Зв [6]. Обследование большой группы работников плутониевого производства обнаружило у них умеренное повышение активности трансаминаз [13], что может свидетельствовать о нарушении функции гепатоцитов.

После катастрофы на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), занимающей первое место по масштабности своих последствий в истории радиационных аварий, значительная часть территорий оказалась загрязнена радионуклидами. В результате контакта с загрязненными продуктами, водой, воздухом большое количество людей подвергались воздействию ионизирующего излучения вследствие инкорпорации радионуклидов. Наибольшие дозы облучения получили участники ликвидации последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС [9].

В формировании внутреннего облучения доминирующая роль отводится α -частицам, которые, обладая крайне низкой проникающей способностью, тем не менее, при инкорпорации оказывают наиболее высокое разрушительное воздействие на живые ткани. По этой причине инкорпорированные радионуклиды, задерживаясь в печени, могут оказывать выраженное негативное действие на гепатоциты. По степени накопления радионуклидов печень занимает второе место, уступая лишь щитовидной железе. При исследовании участников ЛПА на ЧАЭС после работы в 30-километровой зоне в ткани печени, в желчи, панкреатическом и желудочном соке определялись инкорпорированные радионуклиды, при этом суммарная радиоактивность в ткани печени в 1986 г. была на 19–31% выше, чем в крови. Также выявлено 2–3-кратное повышение аланиновой и аспарагиновой трансминаз, γ -глутамилтранспептидазы, что авторы связывали с длительным воздействием инкорпорированных радионуклидов. Резорбция радионуклидов в кишечнике составила 97–99%, что свидетельствует об активной рекорпорации радионуклидов из кишечника [1].

По данным Белорусского государственного регистра лиц, пострадавших от катастрофы на ЧАЭС, за период с 1988 по 2003 гг. в 1–3 группах первичного учета зарегистрировано 7792 заболевших хроническим гепатитом и 611 заболевших циррозом печени. Выявлен значительный рост заболеваемости хроническими гепатитами на 100 000 населения — от 137,9 в 1988 г. до 281,2 — в 2003 г. Наибольшая заболеваемость регистрируется у участников ЛПА (1-я группа учета) и повышается на 100000 населения от 221,1 — 1988 г. до 463,8 — в 2003 г. [8].

Более значительные изменения выявлены в структуре заболеваемости циррозами печени. Увеличение заболеваемости составило (на 100000 населения) — от 14,7 в 1990 г. до 39,4 — в 2003 г. При этом самые высокие темпы роста заболеваемости циррозами печени (более чем в 6 раз) отмечались у участников ЛПА на ЧАЭС (на 100000 населения) — с 8,8 до 54,7, пик заболеваемости зарегистрирован в 2002 г. — 69,4 на 100000 населения [7].

Согласно данным целенаправленного скринингового обследования пострадавшие

го от катастрофы на ЧАЭС населения, частота выявления хронических гепатитов составила 3,4%, циррозов печени — 0,64%, что значительно превышает выявляемость названных заболеваний учреждениями практического здравоохранения, формирующими базы данных Республиканского регистра. Наиболее часто у больных хроническими гепатитами из числа пострадавших от катастрофы на ЧАЭС выявлялись маркеры вирусных гепатитов В, С и реже — микст-инфекций В+D и В+С [3].

Хронические гепатиты у больных, пострадавших от катастрофы на ЧАЭС, в 86,4% случаев имели минимальную активность болезни, у 13,6% — умеренную. Основным клиническим признаком была гепатомегалия, выявляемая путем определения всех размеров печени у 90% больных. Из других симптомов поражения печени заслуживают внимания телеангиоэктазии, обнаруженные у 21,3% больных. Из биохимических показателей у 70% больных хроническим гепатитом и циррозом печени отмечено 2–4-кратное повышение аланиновой и аспарагиновой трансминаз и γ -глутамилтранспептидазы [5].

Выявленный рост заболеваемости хроническими гепатитами и циррозами печени, а также увеличение частоты хронической персистенции вирусов гепатитов В и С у пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС населения могут быть связаны с повышенной медицинской активностью, а также с иммуносупрессией, так как у больных — участников ЛПА с поражением гепатобилиарной системы наблюдалось снижение показателей гуморального и клеточного иммунитета [4].

В целом установленное после катастрофы на ЧАЭС у пострадавшего населения увеличение частоты носительства HBsAg и анти-HCV, рост заболеваемости хроническими гепатитами и циррозами печени указывают на целесообразность проведения исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Деденко И.К., Захараш М.П., Софиевко Г.И. и др. Содержание радионуклидов в кале лиц, работавших в зоне Чернобыльской АЭС в 1986–1990 гг. // Терапевт. архив. — 1992. — Т. 64. — № 12. — С. 55–58.
2. Доценко В.Н. Профилактика и диагностика лучевых заболеваний в период пуска и освоения атомного производства на ПО «Маяк». — М., 1995. — 80 с.

3. Жаворонок С.В., Калинин А.Л., Грибаум О.А. и др. Маркеры инфицирования вирусами гепатита В, С, D и G у пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС населения // *Здравоохранение*. — 1998. — № 8. — С. 46–48.
4. Зборомирский В.В., Билецкий В.И., Дегтяренко О.М. Течение хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей на фоне повышенного радиационного воздействия // *Радиобиологический съезд, Киев 20–25 сентября, 1993: Тез. докл.* — Пушино, 1993. — Т. 1. — С. 376.
5. Калинин А.Л., Жаворонок С.В., Антипова С.И. Особенности распространения хронических заболеваний печени среди населения, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2000. — Т. 10. — № 2. — С. 45–47.
6. Кошурникова Н.А., Шильникова Н.С., Окатенко П.В. и др. Характеристика когорты работников атомного предприятия ПО «Маяк» // *Медицинская радиология*. — 1998. — № 6. — С. 43–57.
7. Пальцев И.В. Циррозы печени и ионизирующее излучение // *Материалы Республиканской науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицины» и 15-й науч.-практ. сессии Гомельского гос. мед. ун-та, посв. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне (18–20 мая 2005 г, г. Гомель)*. Выпуск 6. В 5 т. — Гомель, 2005. — Т. 3. — С. 73–74.
8. Пальцев И.В., Калинин А.Л. Влияние ионизирующего излучения на развитие хронических гепатитов // *Материалы Республиканской науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицины» и 15-й науч.-практ. сессии Гомельского гос. мед. ун-та, посв. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне (18–20 мая 2005 г, г. Гомель)*. Выпуск 6. В 5 т. Гомель, 2005. — Т. 3. — С. 71–73.
9. Севаньяев А.В. Некоторые итоги цитогенетических исследований в связи с оценкой последствий Чернобыльской аварии // *Радиационная биология и радиозоология*. — 2000. — Т. 40. — № 5. — С. 589–596.
10. Силивончик Н.Н. Цирроз печени. — Мн., 2001. — 223 с.
11. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. — СПб.: Теза, 1997. — 306 с.
12. Ставицкий Р.В., Лебедев Л.А., Мехеечев А.В. и др. Некоторые вопросы действия малых доз ионизирующего излучения // *Мед. радиология и радиац. безопасность*. — 2003. — № 1. — С. 30–39.
13. Токарская З.Б., Байсоголов Г.Д. Функциональное состояние печени у лиц, имеющих контакт с аэрозолями плутония. Сообщение I. Фракционный состав сывороточных белков и реакция Вельтмана // *Радиация и риск*. — 1995. — № 5. — С. 86–90.
14. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2002. — № 2. — С. 6–14.
15. Ярилин А.Л. Радиация и иммунитет. Вмешательство ионизирующего излучения в ключевые иммунные процессы // *Радиац. биология и радиозоология*. — 1999. — Т. 39. — № 1. — С. 181–189.
16. Cologne J.B., Pawel D.J., Sharp G.B. et al. Uncertainty in estimating probability of causation in a cross sectional study: joint effects of radiation and hepatitis-C virus on chronic liver disease // *Radiat Res*. — 2004. — Vol. 24. — P. 131.
17. Cologne J.B., Sharp G.B., Iwamoto K.S. et al. Multidepartmental research on radiation and liver cancer // *RERF News Update*. — 1999. — Vol. 10. — № 1. — P. 13–15.
18. Fujiwara S., Sharp G.B., Cologne J.B. et al. Prevalence of hepatitis B virus infection among atomic bomb survivors // *Radiat Res*. — 2003. — Vol. 159. — P. 780.
19. Kato H., Mayumi M., Nishioka K. et al. The relationship of HBs antigen and antibody to radiation in the Adult Health Study sample // *RERF TR*. — 1975. — Vol. 77. — P. 13–80.
20. Russel W., Higashi Y., Fukuya T. et al. Abdominal ultrasonographic screening of adult health study participants // *RERF TR*. — 1989. — P. 10–89.
21. Thompson D.E., Mabuchi K., Ron E. et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors // *Radiat. Res*. — 1994. — Vol. 137. — P. 17–67.
22. Wong F.L., Yamada M., Sasaki H. et al. Non-cancer disease incidence in the atomic bomb survivors // *Radiat. Res*. — 1993. — Vol. 135. — P. 418–430.

Поступила 23.08.2005

УДК 599:539.1.047+612.112

УРОВЕНЬ КЛЕТОК ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ СИСТЕМЫ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ КРЫС ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ, ОБЛУЧЕНИИ В МАЛОЙ ДОЗЕ И ПРИМЕНЕНИИ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА

Е.Ф. Конопля, Е.В. Андропова, Г.Г. Верещако

Институт радиобиологии НАН Беларуси

Изучалось состояние клеток лейкоцитарной системы и метаболической активности лимфоцитов крови крыс при аллоксановом диабете, облучении в дозе 1,0 Гр (раздельно и совместно) и на фоне применения селенсодержащего препарата. Показано, что в начальные сроки после введения аллоксана и облучения выявляется резкое снижение количества

лейкоцитов, обусловленное гибелью лимфоцитов крови. Более выраженные изменения изучаемых показателей наблюдаются при облучении диабетогенных животных. Цитохимическая активность лимфоцитов крови при указанных воздействиях повышается, достигая максимальных значений при сочетанном влиянии двух испытываемых факторов. Селексен в дозе 10 мкг/кг (по Se) оказывал положительное действие на состояние лейкоцитарной системы крови облученных диабетогенных крыс на 3 и 10 сут после воздействия.

Ключевые слова: малые дозы, аллоксановый диабет, лейкоцитарная система крови крыс, лимфоциты, ЛДГ, СДГ, селексен.

QUANTITY ANALYSIS OF RAT BLOOD LEUCOCYTE SYSTEM CELLS AND LYMPHOCYTES METABOLIC ACTIVITIES AT ALLOXANE DIABETE, LOW-DOSE IRRADIATION AND SELEXENE APPLICATION

E.F. Konoplya, G.G. Vereshchako, E.V. Andronova

Institute of Radiobiology, National Academy of Sciences of Belarus

It was investigated rat blood leucocytes system cells status and lymphocytes metabolic activity at diabetes induced by alloxane (80 mg/kg) in condition of irradiation at dose 1,0 Gy and selexene application. In initial period after irradiation and alloxane administration it was marked decreasing of leucocytes amount induced by death lymphocytes in rat blood. More changes of studied parameters it was remarked it irradiation on both non-diabetic and diabetic animals. Activities of blood lymphocytes dehydrogenases (LDH, SDH) was increased first of all in the first place at the combined action of alloxane and irradiation. Selexene aid positive effect on cells leucocyte system of diabetic rats at 3 and 10 day after irradiation.

Key words: low dose, alloxane diabeteses, rat blood leucocytes, lymphocytes, LDH, SDH, selexen.

В последние годы отмечен значительный рост эндокринной патологии, в том числе сахарного диабета. Одна из возможных причин этого явления — ухудшение экологической ситуации в ряде регионов Республики Беларусь после аварии на Чернобыльской АЭС, которая сопровождается воздействием на организм постоянного низкоинтенсивного облучения. Однако оценке роли радиационного фактора в развитии диабета до сих пор уделяется недостаточное внимание. В связи с этим представляет особую актуальность исследование влияния малых доз ионизирующей радиации на животных с вызванным экспериментально сахарным диабетом, на важнейшие системы жизнедеятельности организма, среди которых лейкоцитарная система является одной из наиболее чувствительных к действию повреждающих факторов [8, 9].

Для получения инсулиндефицитного состояния у лабораторных животных часто используется препарат аллоксан, действие которого вызывает специфическое поражение β -клеток островков Лангергарса поджелудочной железы [3].

Исходя из вышеизложенного, в задачу настоящей работы входил количественный анализ элементов лейкоцитарной системы и метаболической активности лимфоцитов крови крыс при экспериментальном диабете, вызванном введением аллоксана, и радиационном воздействии в малой дозе (1,0 Гр), а также при использовании селенсодержащего препарата — селексена.

Материал и методы исследований

Опыты проводили на белых крысах-самцах стадного разведения, которых содержали в стандартных условиях вивария (исходный возраст 4 мес, масса $225 \pm 5,43$ г). Все животные были разделены на 5 групп:

1. Контрольные крысы.
2. Животные, с экспериментально вызванным аллоксановым диабетом.
3. Крысы, подвергнутые внешнему облучению в дозе 1,0 Гр.
4. Животные, с экспериментально вызванным аллоксановым диабетом и облученные в дозе 1,0 Гр.
5. Диабетогенные крысы, облученные в дозе 1,0 Гр и получавшие селексен в дозе 10 мкг/кг (по селену).

Сахарный диабет вызывали путем подкожного однократного введения моногидрата аллоксана (мезоксалилмочевина) в физрастворе в дозе 80 мг/кг массы. Модель сахарного диабета оценивали по содержанию глюкозы в крови. В первые дни после введения препарата (1–3 сут) отмечали высокую летальность животных, в последующие дни погибали единичные крысы; выживаемость крыс спустя две недели после введения препарата составила 48,3%. Часть выживших животных на 14 день после инъекции аллоксана подвергали внешнему облучению в дозе 1,0 Гр (установка ИГУР-1, источник γ -лучей ^{137}Cs , мощность дозы 90 сГр/мин), оставшиеся диабетогенные животные до облучения получали селен (внутрибрюшинно) в дозе 10 мкг/кг (в расчете на селен). Контролем служили интактные крысы соответствующего возраста и пола.

Эксперименты ставили на 3, 10 и 30 сут после радиационного воздействия (соответственно, на 17, 24 и 44 сут после введения аллоксана). В крови животных определяли количество лейкоцитов и лейкограмму общепринятыми клиническими методами [4]. Для выявления цитохимической активности в лимфоцитах готовили мазки крови, которые высушивали на воздухе, фиксировали 30 с в 60% водном ацетоне, насыщенном ЭДТА. Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ, КФ 1.1.1.27) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ, КФ 1.3.99.1) определяли с использованием *p*-нитротетразолия фиолетового в качестве акцептора водорода. Подсчет гранул формазана (продукта реакции) проводили в 50 лимфоцитах, выявляемых в каждом препарате [6]. Полученные данные обрабатывали методами биологической статистики.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований свидетельствуют, что введение аллоксана в дозе 80 мг/кг вызывает у животных диабетогенное состояние. Это подтверждается данными о содержании глюкозы в крови, которое в период взятия материала (на 17–44 сут после введения препарата) колебалось в пределах от 9,97 до 19,14 ммоль/л**. Развитие гипергликемии у крыс после инъекции аллоксана в используемой дозе связано с поражением β -клеток островков Лангергарса поджелудочной железы [7, 10].

После введения аллоксана на 17 сут в крови животных наблюдается снижение числа лейкоцитов (на 45%) на фоне выраженной нейтрофилии (185,7%) и уменьшения в три раза количества лимфоцитов по сравнению с контролем (табл. 1). Уровень нейтрофилов, по-видимому, отражает вовлечение этих клеток крови в развитие патологического процесса в организме [5]. Одновременно в лимфоцитах крови отмечается интенсификация энергетических процессов, более выраженная для активности ЛДГ (рис. 1).

Реакция лейкоцитарной системы крови на облучение в дозе 1,0 Гр в начальном периоде (3 сут) характеризуется типичной реакцией на радиационное воздействие, которая выражается в снижении количества всех форменных элементов белой крови, особенно значимое для лимфоцитов. Следует отметить, что в этих условиях уменьшение количества нейтрофилов было незначительное (15,72%) и не носило достоверного характера, в то время как уровень лимфоцитов и моноцитов в крови крыс, облученных в дозе 1,0 Гр, снижался до очень низких значений (до 7,88 и 20,0% соответственно). Активность лактат- и сукцинатдегидрогеназной реакции в лимфоцитах крови облученных животных повышалась более чем на 20%.

Сочетанное действие аллоксана и облучения в дозе 1,0 Гр усугубляет состояние лейкоцитарной системы животных не только по сравнению с крысами с экспериментально вызванным сахарным диабетом, но также и с облученными животными, т.е. можно вполне определенно говорить об аддитивном, суммирующем эффекте повреждающих факторов. В этом случае в крови выявляется уменьшение числа нейтрофилов (до 65,71%) и крайне низкий уровень лимфоцитов (7,16%). Цитохимическая активность лимфоцитов крови животных при действии этих двух факторов (аллоксан и облучение) заметно повышается и составляет для ЛДГ 143,86%, а для СДГ — 137,65%. Интенсификация энергетических процессов в лимфоцитах, видимо, обусловлена компенсаторной реакцией сохранившихся клеток крови в связи с их высокой гибелью.

На 3 сут после облучения у диабетогенных животных, получавших селеносодержащий препарат, наблюдается нормализация числа нейтрофилов и существен-

ное повышение количества лимфоцитов в крови по сравнению с облученными животными с экспериментально вызванным диабетом. Повышение радиорезистентно-

сти животных, снижение лейкемии, вызванной облучением у животных, получавших селен, основано на антиоксидантных свойствах микроэлемента [1, 2].

Таблица 1

Количество лейкоцитов и лейкоцитарных элементов крови крыс в различные сроки после введения аллоксана (Ал) в дозе 80 мг/кг, облучении в дозе 1,0 Гр и коррекции селенсом (Se) в дозе 10 мкг/кг (по селену)

Серии опытов	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	Эозинофилы, 10 ⁹ /л	Базофилы, 10 ⁹ /л	Лимфоциты, 10 ⁹ /л	Моноциты, 10 ⁹ /л
3 сут после облучения						
Контроль	5,05±0,56	0,70±0,11	0,06±0,004	0,01±0,004	4,19±0,42	0,10±0,04
Ал	2,78±0,52*	1,30±0,20	0,02±0,008	0,01±0,008	1,39±0,30*	0,06±0,02
1,0 Гр	0,97±0,08*	0,59±0,04	0,06±0,008	0,002±0,00	0,33±0,03*	0,02±0,008
Ал+1,0 Гр	0,88±0,07*	0,46±0,03	0,04±0,013	—	0,30±0,04*	0,10±0,03
Ал+1,0 Гр+Se	1,40±0,13*	0,68±0,08	0,02±0,004	0,01±0,004	0,68±0,06*	0,02±0,013
10 сут после облучения						
Контроль	4,68±0,43	0,67±0,08	0,07±0,02	0,01±0,01	3,83±0,37	0,10±0,04
Ал	4,46±0,94	1,38±0,22*	0,16±0,07	—	2,86±0,70	0,06±0,04
1,0 Гр	1,82±0,30*	0,82±0,15	0,06±0,01	0,01±0,00	0,93±0,16*	0,04±0,01
Ал+1,0 Гр	1,15±0,11*	0,63±0,11	0,02±0,02	—	0,48±0,02*	0,01±0,00
Ал+1,0 Гр+Se	1,71±0,27*	0,73±0,16	0,02±0,0	—	0,95±0,10*	—
30 сут после облучения						
Контроль	3,28±0,48	0,57±0,09	0,04±0,01	0,03±0,02	2,64±0,46	0,03±0,02
Ал	3,64±0,61	0,58±0,19	0,03±0,01	0,01±0,01	2,87±0,55	0,07±0,02
1,0 Гр	1,96±0,39	0,60±0,13	0,03±0,02	0,03±0,02	1,25±0,26*	0,05±0,02
Ал+1,0 Гр	2,81±0,38	0,85±0,22	0,02±0,02	0,04±0,02	1,87±0,44	0,03±0,01
Ал+1,0 Гр+Se	2,24±0,60	0,65±0,14	0,05±0,03	0,02±0,02	1,47±0,42	0,05±0,02

Примечание: * — достоверные изменения при $P < 0,05$; ** — определение содержания глюкозы в крови животных проводилось м.н.с. лаборатории биохимии О.В. Лукьяненко.

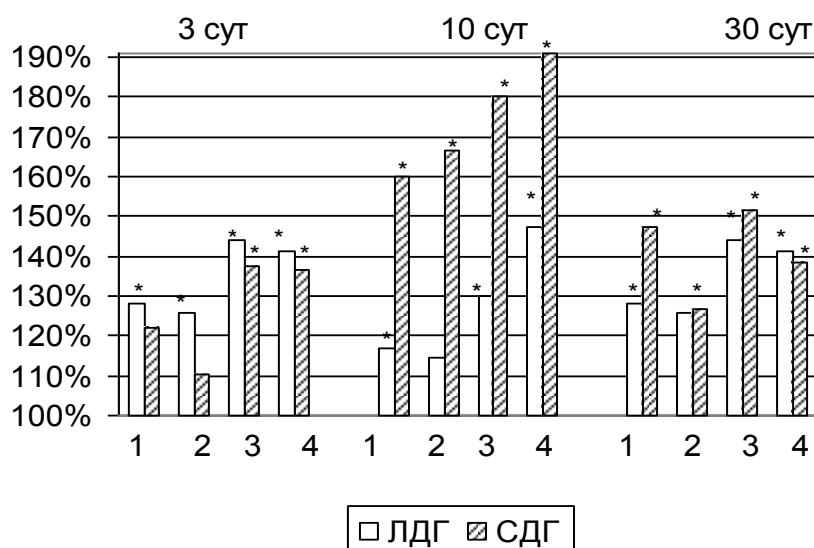


Рис. 1. Активность ЛДГ и СДГ в лимфоцитах крови крыс в различные сроки после облучения в дозе 1,0 Гр, введении аллоксана в дозе 80 мг/кг массы и селеноселена в дозе 10 мкг/кг по Se (в % по отношению к контролю):

1) облучение; 2) аллоксан; 3) аллоксан+облучение, 4) аллоксан+облучение+селеноселен.

* — достоверные изменения при $P < 0,05$ по отношению к контролю.

В следующих сериях опытов при всех указанных воздействиях выявляется тенденция к восстановлению в той или иной степени количества лейкоцитов в крови животных, что проявляется особенно выражено к 30 сут. В случае с диабетогенным состоянием количество лейкоцитов в крови крыс в последующие сроки нормализуется полностью, при этом, однако, на 24 сут после введения вещества сохраняется дисбаланс между числом нейтрофилов и лимфоцитов: количество первых в два раза превышает контрольные показатели, а вторых — снижено до 74,7%. Нормализация клеточного состава лейкоцитов в крови крыс после радиационного воздействия на 10 и 30 сут происходит наиболее медленно и лимитируется поступлением лимфоцитов из костного мозга и других лимфоидных органов и продолжительностью их жизни. Установлено, что наименее благоприятный вариант восстановления лейкоцитов и лейкограммы крови обнаруживается при совместном действии аллоксана и облучения в дозе 1,0 Гр. Селексен оказывал корректирующее (положительное) действие на количественный состав клеток лейкоцитарной системы крови облученных крыс с аллоксановым диабетом только на 3 и 10 сут, что обусловлено проявлением антиоксидантных свойств используемого препарата в ограниченном временном периоде при однократном использовании.

Таким образом, анализ количества лейкоцитов и составляющих элементов лейкоцитарного пула показывает, что на протяжении всего периода наблюдений при всех вариантах воздействия (аллоксан, облучение отдельно и совместно, а также при использовании селенсодержащего препарата) отмечаются нарушения лейкограммы, более выраженные в начальный период наблюдения, и цитохимической активности лимфоцитов крови опытных животных. В наибольшей степени это проявляется в изменениях количества нейтрофилов и лимфоцитов, что можно объяснить реактивностью нейтрофилов в ответ на воздействия, а также крайне высокой радиочувствительностью лимфоцитов (по сравнению с клетками любого другого происхождения), которые погибают в большом количестве в первые часы после воздействия. Повышение активности ЛДГ в лимфоцитах крови опытных животных на

3 сут несколько превышает таковую для СДГ, в последующие сроки, особенно на 10 сут, интенсивность сукцинатдегидрогеназной реакции, характеризующей преимущественно окислительный путь энергообеспечения, в клетках крови преобладает. Показана максимальная эффективность облучения на изучаемые показатели лейкоцитарной системы крови у животных с экспериментально вызванным диабетом. Отмечено также положительное действие селексена на изучаемые показатели крови диабетогенных крыс в начальном пострадиационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В.А. Биологические функции, метаболизм и механизмы действия селена // Успехи соврем. биологии. — 2004. — Т. 124. — № 2. — С. 157–169.
2. Книжников В.А., Шандала Н.К., Комлева В.А. и др. Снижение риска радиогенного рака и лейкемии путем обогащения диеты микроэлементом селеном и хлореллой момотаро-Е-25 // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 1998. — Т. 43. — № 5. — С. 6–13.
3. Кобак Я.М. Практикум по эндокринологии. — М.: МГУ, 1968. — 275 с.
4. Лабораторные методы в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1982. — С. 125–197.
5. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — М.: Наука, 1989. — 343 с.
6. Нарциссов Р.П. Применение п-нитротетразолия фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ лимфоцитов человека // Арх. анат. — 1969. — Т. 46. — № 5. — С. 85–91.
7. Прокопчук С.Н., Протасов М.В., Нагучева О.С., Рябчикова В.В. Опыт моделирования сахарного диабета на мелких грызунах // Учен. зап. — СПб.: ГМУ, 2002. — Т. 9. — № 1. — С. 82–85.
8. Руководство по радиационной гематологии // Совместное издание МАГАТЭ и ВОЗ. — М.: Медицина, 1974. — 328 с.
9. Суворова Л.А., Нугис В.Ю., Гордеева А.А. Результаты динамического наблюдения периферической крови здоровых людей как основа диагностики воздействия облучения в малых дозах. 1. Уровень лейкоцитов и лейкограмма // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 2004. — Т. 49. — № 5. — С. 24–34.
10. Aurelho de Lima M., Biagioni de Lima L.M., Catanheira R.D. et al. Análise quantitativa das células das ilhotas pancreáticas em ratos sob efeito de aloxana // Fac. med. Ribeirão Preto. Hosp clin. — 2001. — Vol. 3. — № 3–4. — P. 308–314.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 617-089-03+615.468.6 (043.3/5)**ХИРУРГИЧЕСКИЙ ШОВНЫЙ МАТЕРИАЛ****Д.Н. Бонцевич****Гомельский государственный медицинский университет**

В статье представлен обзор литературы по проблеме шовного хирургического материала.

Ключевые слова: традиционный шовный материал, модифицированный шовный материал, современный шовный материал, классификация шовного материала.

SURGICAL SUTURE MATERIAL**D.N. Bontsevich****Gomel State Medical University**

This article describe review from the problem of suture material.

Key words: traditional suture materials, suture materials after modification, modern suture materials, classification suture materials.

Соединение тканей является одним из самых сложных этапов хирургического вмешательства, от качества выполнения которого во многом зависит исход операции. Многочисленные публикации с описанием различных методик сопоставления тканей лишь подтверждают сложность и нерешенность данной проблемы. На сегодняшний день имеется несколько вариантов соединения тканей (хирургический шов, аппаратный шов, клеевое соединение, сварка тканей лазером). Каждому из них в равной степени присущи определенные недостатки и преимущества [5, 13]. Наиболее распространенным в настоящее время является соединение тканей посредством хирургического шва [1, 3, 6, 7, 11, 25].

Соединение тканей посредством хирургического шва предполагает использование в качестве фиксатора тканей шовный материал. На сегодняшний день известно свыше 250 наименований шовного материала различных фирм и компаний, что свидетельствует о неудовлетворенности качеством шовного материала и настоятельном поиске более совершенных хирургических нитей. Выдающийся ученый профессор хирургии Н.И. Пирогов в своем классическом труде «Начала военно-полевой хирургии» первым обозначил свойства, которыми должен обладать «идеальный» шовный материал: «тот материал для шва самый лучший, который:

а) причиняет наименьшее раздражение в прокольном канале; б) имеет гладкую, ровную (не шершавую) поверхность; в) не впитывает в себя жидкостей из ранки, не разбухает, не переходит в брожение, не делается источником заражения; г) при достаточной плотности и тягучести тонок, гибок, не объемист и не склеивается со стенками прокола. Вот идеал шва» [3, 11].

В наше время перечень свойств, которыми должен обладать «идеальный» шовный материал, значительно пополнился. На основании данных разных авторов [1, 6, 7, 8, 15, 23, 24], можно определить требования к хирургическим нитям: биоинертность, атравматичность, прочность нити должна превосходить прочность раны на всех этапах ее заживления, надежность узла и прочность на разрыв в узле, резистентность к инфекции, программируемая рассасываемость (после выполнения своей функции шовный материал должен рассасываться в кратчайшие сроки), хорошие манипуляционные качества, применимость для любых операций, отсутствие фитильности, канцерогенности и аллергенных свойств, отсутствие ферромагнитных свойств, низкая цена, простота стерилизации [3, 11].

Классификация хирургического шовного материала

Существуют многочисленные классификации шовного материала, в основу ко-

торых положены различные квалификационные признаки (по происхождению, по структуре, по предназначению и др.), поэтому они имеют односторонний характер и не охватывают всего комплекса физических, биологических и функциональных свойств, присущих шовным хирургическим нитям [3, 11].

Наиболее удачной следует считать классификацию, предложенную В.М. Буяновым (1974).

Классификация шовного материала по В.М. Буянову

К рассасывающимся материалам относятся:

- кетгут, коллаген;
- шелк;
- материалы на основе полиамидов (капрон);
- материалы на основе целлюлозы (окцелон, кацелон);
- материалы на основе полигликолидов (биосин, викрил, дексон, максон);
- материалы на основе полидиоксанов (полидиоксанон);
- материалы на основе полиуретанов (полиуретан).

К нерассасывающимся материалам относятся:

- материалы на основе полиэфиров (лавсан, мерсилен, этибонд);
- материалы на основе полиолефинов (суржипро, пролен, полипропилен);
- материалы на основе поливинилидена (корален);
- материалы на основе фторполимеров (гор-тэкс, витафон);
- материалы на основе металла (металлическая проволока, скобки).

По структуре нити различаются:

- монопить;
- полинить (полифиламентная):
 - а) крученые нити;
 - б) плетеные нити;
 - в) комплексные нити.

Характеристика свойств традиционного шовного материала

К традиционным шовным материалам относят хирургические нити из кетгута, шелка, хлопка, капрона, лавсана, которые в исторически обозримые сроки применялись и продолжают использоваться в клинической практике для сшивания поврежденных тканей человека и животных.

Нити на основе материала животного происхождения (кетгутовые нити).

Кетгут является первым натуральным рассасывающимся шовным материалом, состоящим из обработанного и очищенного коллагена [1, 3, 7]. В настоящее время применение кетгута в клинической практике весьма ограничено [1, 3, 8, 9, 10, 12] из-за ряда серьезных недостатков: сложный и дорогой процесс производства кетгутовых нитей из животного сырья; сильная загрязненность различными примесями и первичная инфицированность; сложность стерилизации; избыточная набухаемость и чрезмерное разволокнение; скручиваемость и извитость, значительно затрудняющие техническое обращение с нитью; избыточно выраженная (вплоть до аллергической) реакция тканей с образованием грубого соединительно-тканного рубца; низкие манипуляционные свойства («режет» ткани, требует завязывания 3–4 узлов); длительные сроки рассасывания — в среднем занимают 2–3 недели, однако эти сроки могут варьировать от 2 дней до нескольких лет [3, 9, 10, 25, 26]; способность стимулировать вирулентность микрофлоры (в присутствии кетгутовой лигатуры достаточно 100 микробных тел стафилококка, чтобы вызвать нагноение в окружающих тканях) [2, 3, 11, 25].

Нити на основе материалов растительного происхождения.

Шелк и хлопок относятся к условно рассасывающимся материалам природного происхождения. Большую часть прочности шелковая нить в организме человека теряет в течение 3–6 месяцев, а полное рассасывание обычно завершается к 2 годам после имплантации. Хлопок относится к нерассасывающимся шовным материалам, а это значит, что большую часть своей прочности он сохраняет на протяжении более 6 месяцев. В остальном шелк и хлопок схожи. По своим физико-механическим свойствам они считаются «золотым стандартом» в хирургии. Хирургические нити из шелка и хлопка мягкие, гибкие, прочные, позволяют вязать два узла, легко стерилизуются. В то же время данный вид шовного материала легко инфицируется, разволокняется, вызывает асептическое воспаление вплоть до образования некрозов. При использовании шелковой нити в эксперименте оказалось достаточно 10 микробных тел стафилококка, чтобы вызвать

нагноение раны [3, 11, 14, 21, 25, 26]. Шелк обладает выраженной сорбционной способностью и фитильными свойствами, поэтому может служить резервуаром и проводником микробов [11, 25].

По нашим данным, шелковые нити занимают до 10 % от общего объема использованного в республике традиционного шовного материала.

Нити, изготовленные на основе синтетических полиамидных соединений (капроновые нити). Полиамид выпускается в двух видах — монофиламентной и полифиламентной нити. Капроновые лигатуры (полиамид-6) обладают хорошей исходной прочностью (в 2 раза прочнее кетгуты и в 12,5 раза шелка), эластичностью, устойчивостью к деформации и истиранию, высоким значением разрывного удлинения (22%) [1, 3, 9, 10, 11, 16, 19, 21,]. Под действием среды организма полиамидные шовные имплантаты подвергаются разрушению, причем в зависимости от вида волокна (нейлон, капрон, силон, перлон), особенностей метаболизма организма (крыса, собака, кролик, человек), вида ткани, в которую выполнена имплантация (кожа, мышцы, печень, желудочно-кишечный тракт), потеря прочности происходит с различными скоростями. В организме крысы потеря прочности осуществлялась следующим образом: 15–20% прочности терялось в течение первых 2 недель, около 40% — в течение первого месяца и через три месяца оставалось только 28% исходной величины [3, 11]. Согласно другим данным [21, 25, 26], после годичной имплантации полиамидных нитей их прочность составила около 50% от исходной. К существенному недостатку полиамида относят высокую гидрофильность: при температуре 20°C и относительной влажности 60% влагопоглощение капроном составляет 4,5%, в водной среде полиамид поглощает еще около 12% влаги от собственного веса, при этом его прочность снижается на 11–18% [1, 8, 25]. Тканевая реактогенность полиамида зависит от вида используемого волокна: наименьшая — на монофиламентные нити, средняя — на плетеные и сильно выраженная — на крученые. Полиамид достаточно быстро теряет прочность в кислой среде с присутствием ферментов (в присутствии препарата Enzyonm линейная прочность полиамид-

ного волокна после 24-часового выдерживания в растворе с наличием препарата при pH = 4–5 и t = 37°C уменьшилась на 7,5%, узловая прочность — на 9,5%, растяжение — на 10,5% по сравнению с опытами без добавки ферментов). Имеются также данные о достаточно значительном влиянии и других факторов организма (электролитный состав, окружающая среда и др.) на метаболизм полиамида [9, 10, 11].

По нашим данным, полиамидные нити занимают до 60% от общего объема использованного в республике традиционного шовного материала.

Нити, изготовленные на основе синтетических полиэфирных соединений (полиэтилентерефталат, лавсан, дакрон), обладают высокой начальной прочностью (превышающей шелк и капрон), сохраняющейся неизменной в течение неопределенного срока; по сравнению с капроном и шелком вызывают минимальную тканевую реакцию; прочность при намокании практически не изменяется [1, 3, 25]; обладают высокой жесткостью и твердостью, практически не деградируют в организме, благодаря чему используются для производства сосудистых протезов. К недостаткам полиэфирных нитей относят ярко выраженный пилящий эффект, более низкие, чем у шелка и капрона, манипуляционные свойства. Лавсановые хирургические нити используются для соединения тканей, где присутствует ярко выраженный соединительнотканый компонент (апоневроз, связки). По нашим данным, полиэфирные нити занимают до 20% от общего объема использованного в республике традиционного шовного материала.

Способы модификации традиционных хирургических нитей

Идея модификации шовного материала принадлежит Ab Aquapendente из Падуи (1537–1619 гг.), который предложил использовать «лен, пропитанный гумми». Листер в 1869 году для придания кетгуту большей жесткости предложил покрывать его хромом [3, 11, 25]. В дальнейшем видоизменение шовного материала с целью придания ему новых свойств получило широкое распространение, и на сегодняшний день значительное количество хирургических нитей имеет различные виды покрытий, нанесенных на их поверхность. Преимуще-

ственно модифицируются полифиламентные нити для улучшения биологических свойств и устранения «пилящего эффекта».

К наиболее распространенным способам модификации традиционного шовного материала относятся:

1) импрегнация серебром и покрытие поверхности нити восковыми веществами либо силиконом (шелк, ти-крон);

2) обработка нитей раствором хромистых и йодистых солей (кетгут хромированный и йодированный);

3) клеевая обработка, нанесение на поверхность нити ионообменных смол (летилян, поликон);

4) различного типа покрытия (нурлон, карбилан, этибонд, фторлин, фторэкс).

По мнению большинства исследователей, наиболее перспективным, простым, эффективным и дешевым способом придания шовному материалу качественно новых свойств является метод нанесения на хирургические нити различных типов покрытий [1, 6, 7, 8, 11, 16, 23, 24, 25, 26].

Преимуществами данного метода перед остальными, на наш взгляд, являются: значительная эффективность метода, связанная с тем, что большинство отрицательных качеств шовного материала обусловлено недостатками поверхности нити (трение, капиллярность, фитильность и др.), которые устраняются посредством нанесения покрытия; большой выбор различных типов покрытий; техническая простота нанесения покрытия на шовный материал. К явным преимуществам методики следует отнести сохранение изначально неплохих манипуляционных свойств традиционного шовного материала и экономический эффект разработки, определяемый гораздо меньшей стоимостью модифицированного шовного материала по сравнению с разработкой и синтезом современных синтетических хирургических нитей [3, 11].

В результате модификации при помощи нанесения покрытия получают комплексные нити, которые составляют большую часть современного шовного материала: дексон 2 — дексон с поликапролатовым покрытием, покрытый викрил, супрамид (шовный материал из полиамида 6/6, полимера гексаметилендиамина и адипиновой кислоты), нуrolон (составлен из плотно сплетенных волокон нейлона, для

улучшения свойств покрыт специальным составом), обработанный шелк фирмы «Этикон» (шелк импрегнирован и покрыт смесью силикона и восковых веществ), нити этибонд экстра (полиэфирные нити равномерно покрыты полибутиллатом), фторэкс (нерассасывающиеся плетеные лавсановые нити с фторполимерным покрытием), фторлин (капроновые крученые нити с фторполимерным покрытием). Причем после модификации нити по своим качествам ничуть не отличаются от современных синтетических нитей, а стоимость их значительно меньше [3, 11].

Характеристика свойств современного шовного материала

Современный шовный материал, предназначенный для сшивания тканей, представлен хирургическими нитями, которые изготовлены из синтетических полимерных материалов, обладающих физическими и биологическими свойствами, присущими качественному материалу для швов. К ним относят дексон, викрил, максон, ПДС, нуrolон, этибонд, пролен.

По отношению к биодеструкции тканями организма современный шовный материал подразделяется на рассасывающиеся и нерассасывающиеся синтетические нити, по строению — на полифиламентный (дексон, этибонд, нуrolон, полисорб) и монофиламентный (максон, ПДС, пролен) [3, 7, 14, 20].

Современный синтетический шовный материал применяется, как правило, в специализированных отраслях хирургии (сосудистая хирургия, кардиохирургия, нейрохирургия, офтальмология), требующих прецизионной техники наложения шва.

Объем закупки составляет 10% от общего количества приобретаемого шовного материала.

Современный рассасывающийся шовный материал

Полифиламентный шовный материал характеризуется, в сравнении с аналогами из группы традиционных шовных материалов, значительными преимуществами: прочнее кетгута (полисорб примерно в 1,5 раза, дексон в 3 раза прочнее кетгута), вызывает незначительную тканевую реакцию, обладает строго определенными, близкими к оптимальным сроками потери прочности и рассасывания. Дексон и викрил теряют до

80% прочности за 2 недели, полисорб — за 3 недели, полностью рассасываются в течение 2–3 месяцев после операции [1, 3, 7, 8, 14, 17, 18, 26].

Однако и этой группе нитей свойственны недостатки, связанные, главным образом, с их структурой, которая сохраняет фитильно-капиллярные свойства и «пилящий» эффект. Для снижения «эффекта пилы» викрил покрывают стеаратом кальция (викрил с покрытием), а дексон — поликапролатом (дексон 2). В результате такой модификации снижается травмирующее действие и улучшаются капиллярные свойства нити с одновременным снижением прочности узла, что требует наложения дополнительных 2–3 узлов для большей надежности [3, 11].

Монофиламентный шовный материал характеризуется, в сравнении с аналогами из группы традиционных шовных материалов, значительными преимуществами: вследствие гладкой поверхности моноволокна обладают слабым травматическим воздействием при протягивании; нити длительное время сохраняют высокую прочность в тканях (ПДС в первый месяц теряет лишь 30% своей прочности) [15, 20, 22].

Большинство исследователей отмечают следующие недостатки монофиламентных рассасывающихся хирургических нитей: невысокая прочность (по сравнению с полифиламентными нитями), значительная потеря прочности в узле (если полипропилен теряет в узле 8–15% прочности, то ПДС — 40–50%), низкая надежность узла (для прочного завязывания ПДС рекомендуют накладывать не менее 6 узлов), большая жесткость нити, длительные сроки с возможным образованием лигатурных свищей или холедохо — либо уролитиаза) [19, 26].

Современный нерассасывающийся шовный материал

Полифиламентный шовный материал представлен нитями, произведенными на основе полиамида и полиэфиров.

На основе полиамида: супрамид (шовный материал из полиамида 6/6, полимера гексаметилендиамина и адипиновой кислоты), нуролон (составлен из плотно сплетенных волокон нейлона, для улучшения свойств покрыт специальным составом) [3, 9, 10, 11, 20].

Хирургические нити этой группы характеризуются, в сравнении с их аналогами из группы традиционных шовных материалов,

следующими преимуществами: обладают высокой прочностью, хорошими манипуляционными качествами, вызывают небольшую воспалительную реакцию, за которой следует постепенное, медленное формирование соединительнотканной капсулы (в отличие от полиамида, где присутствует постоянное хроническое воспаление) [12, 15, 16, 19].

На основе полиэфиров: нити этибонд экстра (полиэфирные нити, равномерно покрытые полибутилатом), фторэкс (нерассасывающиеся плетеные лавсановые нити с фторполимерным покрытием), ти-крон (полиэфирные нити, равномерно покрытые силиконом), тевдек (полиэфирные нити, равномерно покрытые политетрафторэтиленом).

В этой группе шовного материала различные виды покрытия значительно улучшают трибологические и манипуляционные качества шовного материала. Из недостатков можно отметить низкое сродство покрытий с полиэфирами (за исключением полибутилата), что приводит к смещению покрытия при прохождении через ткань, с формированием чередующихся четкообразных участков с отсутствием или избытком покрытия, что усиливает тканевую реакцию.

Монофиламентные синтетические шовные материалы (полипропилены, корален, гортекс) характеризуются следующими качествами: высокая биоинертность; реакция тканей на полиолефины практически отсутствует, поэтому полиолефины применяют в инфицированных тканях [3, 11, 26]; полипропилен обладает надежным узлом (можно вязать 4 узла) [25, 26]. Из недостатков можно выделить достаточно высокую стоимость нити, ее высокую жесткость [18, 23].

Выводы

1. Научные исследования различных видов шовного материала и его взаимоотношений с тканями организма являются своевременными и актуальными.

2. Существующие современные традиционные хирургические нити не отвечают требованиям «идеального» шовного материала и нуждаются в совершенствовании физических и биологических свойств.

3. Улучшенные хирургические нити могут быть получены путем разработки нового синтетического материала либо модификацией традиционных хирургических нитей.

4. Модификация хирургической нити путем нанесения биоинертного полимер-

ного покрытия на их поверхность позволяет существенно видоизменить основные свойства шовного материала, приблизив его к современным хирургическим нитям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байчоров Э.Х., Дубовой Л.М., Пасечников А.Д. Современный шовный материал, применяемый в хирургии // Здоровье — системное качество человека: Сб. ст. — Ставрополь, 1999. — С. 328–334.
2. Бондарев А.А., Бежин А.И., Должиков А.А. Оценка реакции на имплантацию хирургических нитей // Современные вопросы дерматовенерологии: Юбил. сб. науч. тр. — Курск, 1997. — 19 с.
3. Буянов, В.М., Егиев В.Н., Удотов О.А. Хирургический шов / График Групп, 2000. — 93 с.
4. Измайлов Г.А., Измайлов С.Г., Попов А.Н. Новые подходы к оценке клинической эффективности шовных материалов на современном уровне технического обеспечения ушивания ран // Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов: Материалы II Междунар. конф., Москва, 21–22 нояб. 1995 г. — М., 1995. — С. 316–319.
5. Коломейцев П.И., Шмакова М.В., Малкова Е.М. Выбор метода соединения краев кожной раны по клиническим и экспериментальным данным // Новые технологии в хирургии: Тез. докл. — Новосибирск, 1999. — С. 177–178.
6. Кулаков В.И., Абрамян Р.А. Перспективы применения новых шовных материалов в ургентной гинекологии // Акушерство и гинекология. — 1991. — № 11. — С. 53–55.
7. Маскин С.П., Маскин С.С., Коровин А.Я. Современные синтетические рассасывающиеся шовные материалы в абдоминальной хирургии // Актуальные вопросы современной хирургии. — Астрахань, 1996. — Т. 6. — С. 66–67.
8. Насиров М.Я., Будагов Т.Я. Хирургический шовный материал — проблемы и перспективы // Азербайджанский медицинский журнал. — 1990. — № 6. — С. 75–80.
9. Привалова Л.Г., Кусь А.Г., Заиков Г.Е. Полимерные волокна в хирургии. Ч. 1. // Полимеры в медицине. — 1981. — Т. 11. — № 2. — С. 177–130.
10. Привалова Л.Г., Кусь А.Г., Заиков Г.Е. Полимерные волокна в хирургии. Ч. 2. // Полимеры в медицине. — С. 44–58.
11. Пучков К.В., Селиверстов Д.В. Новые синтетические шовные материалы в хирургии. — Рязань, 1994. — 42 с.
12. Соболева С.Н. Применение синтетических материалов в экспериментальной и клинической хирургии // Вопросы клинической, экспериментальной хирургии и прикладной анатомии: Сб. науч. работ, посвящ. 100-летию каф. оператив. хирургии и клинич. анатомии СПбГМУ им. И.П. Павлова. — СПб., 1998. — С. 54–58.
13. Стародубцев Н.Г. Совершенствование шовных и клеевых способов соединения тканей в хирургии: Автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.00.27 / Перм. гос. мед. ин-т. — Пермь, 1989. — 35 с.
14. Чхиквадзе Т.Ф., Зарнадзе Н.К. Рассасывающиеся синтетические шовные материалы: Обзор // Хирургия. — 1990. — № 12. — С. 154–158.
15. Шевченко А.С. Современные представления об использовании шовного материала в хирургической и гинекологической практике // Медицина сегодня и завтра. — 1998. — № 1. — С. 161–168.
16. Cavaliere R. Suture materials. Properties and uses. // J Am Podiatry Assoc. — 1983. — Vol. 4. — P. 57–64.
17. Chu C.C. Mechanical Properties of Suture Materials // Ann. Surg. — 1981. — Vol. 193. — № 3. — P. 365–371.
18. Chu C.C., Williams D.F. Effects of physical configuration and chemical structure of suture materials on bacterial adhesion. A possible link to wound infection // American Journal of Surgery. — 1984. — Vol. 147. — № 2. — P. 197–204.
19. Chu C.C., Kizil Z. Quantitative evolution of stiffness of commercial suture materials // Surgery, Gynecology and Obstetrics. — 1989. — Vol. 168. — P. 233–238.
20. Comparative Study of Tissue Response to Polyglactone 25, Polyglactin 910 and Polytetrafluorethylene Suture Materials in Rats. H.N. Filho, M.A. Matsumoto, A.C. Batistuta etc. // Braz Dent J. — 2002. — Vol. 13. — № 2. — P. 86–91.
21. Mechanical Comparison of 10 suture materials before and after in Vivo incubation. D. Greenwald, S. Shumway, P. Albear etc. // Journal of surgical research. — 1994. — Vol. 56. — P. 372–377.
22. Mechanical Performance of Surginical Sutures. J.G. Thacker, G. Rodeheaver, J. W. Moore etc. // The American Journal of Surgery. — 1975. — Vol. 130. — P. 374–380.
23. Meyer R.D., Antonini C.J. A Review of Suture Materials, Part I. // Compendium of Continuing Education in Dentistry. — 1989. — Vol. 10. — № 5. — P. 260–264.
24. Meyer R.D., Antonini C.J. A Review of Suture Materials, Part II. // Compendium of Continuing Education in Dentistry. — 1989. — Vol. 10. — № 6. — P. 360–367.
25. Sabiston C.D. Textbook of surgery. — Toronto: Saunders Company, 1986. — 850 p.
26. Sanz L.E. Selecting the best suture material. // Contemporary Ob/Gyn. — 2001. — Vol. 4. — P. 57–72.

УДК 616.831-005.8:615.2

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ
КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ИНФАРКТЕ МОЗГА**

В.Я. Латышева, Мохамед Абдульхабиб Саид Аль-Хулайди, Л.А. Лемешков

Гомельский государственный медицинский университет

Представлены результаты анализа отечественных и зарубежных источников, посвященных лечению когнитивных нарушений у больных с инфарктом мозга, что позволит определить программы лечения и медицинской реабилитации для предупреждения перехода когнитивных нарушений в деменцию.

Ключевые слова: инфаркт мозга, когнитивные нарушения, современная фармакотерапия, предупреждение деменции.

**MODERN ASPECTS OF COGNITIVE VIOLATIONS
PHARMACOTHERAPY AT CEREBRAL INFARCTION**

V.Ya. Latysheva, Al Khulaidi Mohamed A.S., L.A. Lemeshkova

Gomel State Medical University

The article represents the analysis of domestic and foreign references dedicated to treatment of cognitive violations in patients with cerebral infarction which will allow to identify treatment and medical rehabilitation techniques to prevent transition of cognitive violations into dementia.

Key words: cerebral infarction, cognitive violations, modern pharmacotherapy, dementia prevention.

Введение

Инсульт является третьей по частоте причиной смерти в большинстве развитых стран Европы, Америки и ведущей причиной инвалидности [1, 12, 14]. Частота инсультов в индустриально-развитых странах оценивается цифрой 150 на 100 тыс. населения в год. В ближайшие 25 лет значимость проблемы инсульта как медико-социальной проблемы еще более возрастет в связи с постарением населения, увеличением в популяции доли лиц с факторами риска и «омоложением» инсультов [14]. Значительно увеличилось число лиц с различными инвалидизирующими синдромами. Одним из частых дезадаптирующих проявлений инфаркта мозга (ИМ) является нарушение высших корковых функций: снижение памяти, внимания, мышления, нарушение речи и др. [8, 12].

В последние годы проблема когнитивных нарушений у больных с ИМ привлекает все большее внимание исследователей. Рас-

ширение методических возможностей по изучению этой сложной медико-социальной проблемы позволяет оценить состояние когнитивных функций в остром периоде и проследить динамику этой патологии — в отдаленном [11, 13].

Публикации по изучению нейропсихологической характеристики когнитивных нарушений при ИМ, их структурной основе малочисленны и весьма противоречивы [7, 9, 10]. До настоящего времени нет единого мнения о факторах, увеличивающих риск развития нарушений высших мозговых функций после инсульта [13, 15]. Не исключается роль уровня образования, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы, нарушение липидного обмена и других экзо- и эндогенных факторов, запускающих каскад когнитивных нарушений, а затем и деменцию у больных, перенесших мозговую инсульт [7, 10, 11, 13]. Проблема сосудистой деменции особенно активно изучается в течение последнего десятилетия, в

то время как промежуточной стадии, к которой относятся когнитивные нарушения при ИМ, не уделяется должного внимания, а порою неврологами и не распознается.

Состояние когнитивных функций в пожилом возрасте приобретает ряд особенностей, связанных с влиянием фактора старения [6, 7, 10]. У лиц пожилого возраста появляются признаки снижения познавательной деятельности, так что при ИМ изменение когнитивных функций часто ложится на преморбидный фон. Эта проблема чрезвычайно важна, поскольку связана с вопросами диагностики когнитивной сферы, ближайшим и отдаленным трудовым прогнозом у работающего контингента, выбором адекватной терапии и медицинской реабилитации (МР) на стационарном, амбулаторно-поликлиническом и домашнем этапах.

Рядом авторов выдвинута и поддерживается концепция «легких когнитивных нарушений», которые служат фактором риска последующего развития деменции [13, 15]. Основным проявлением этого клинического феномена являются мнестические расстройства [6, 13]. В связи с этим когнитивные нарушения после инсульта должны рассматриваться как потенциально предотвратимая форма сосудистой деменции, что требует разработки программ лечения и МР для предупреждения прогрессирования заболевания. Однако в современных публикациях этому вопросу не уделено должного внимания.

Цель работы состоит в проведении литературного обзора по проблеме когнитивных нарушений у больных с ИМ для предупреждения их трансформации в деменцию.

ИМ относится к неотложным состояниям в неврологии, требующим быстрой и патогенетически обоснованной медицинской помощи в течение первых 2–3 ч с момента его развития или максимально в течение «терапевтического окна» (до 6 ч). Последствия ишемии достигают максимума через 12–36 ч (оксидантный стресс и локальное воспаление) и на 2–3 сут апоптоз переходит в длительный (в течение нескольких месяцев) процесс с прогрессированием атерогенеза и диффузного повреждения ткани головного мозга (энцефалопатии) с когнитивными нарушениями.

В настоящее время выделяют 8 этапов сложных реакций, каждый из которых явля-

ется потенциальной мишенью для терапевтических воздействий, основными из них являются: улучшение перфузии ткани — реперфузия (воздействие на 1-ый этап); нейропротективная терапия (воздействие на 2–8-й этапы) [2, 3]. Выявленные субклинические и клинические неврологические и нейропсихологические данные в этот период служат базисом ранней диагностики когнитивных нарушений, предупреждения их перехода в деменцию и создают условия для разработки и проведения активной терапии.

Возможность компенсации при ИМ зависит от локализации очага, его объема, возраста больного и степени сосудистой мозговой недостаточности, предшествующей развитию инсульта, с учетом порогового показателя обогащения мозговой ткани кислородом (падение мозгового кровотока ниже 20 мл/100 г / мин) [3, 4].

Установлено, что результаты лечения острого периода ИМ зависят от своевременности восстановления кровотока и назначения нейропротекторов, так как значительная часть ишемизированной ткани в первые несколько часов от момента развития инсульта и большая часть этой ткани (пенумбра) может трансформироваться в инфаркт, то есть слиться с его «сердцевиной», если мозговой кровотоки опускается ниже критических величин и сохраняется в таком состоянии длительное время [2, 3, 5].

Одним из основных направлений терапии ИМ является *первичная нейропротекция* — метаболическая защита мозга, которая может использоваться на догоспитальном этапе инсульта, что позволяет уменьшить размеры инфаркта, перевести его в транзиторную ишемическую атаку, в «малый» инсульт или удлинить период «терапевтического окна», расширяя возможности для тромболитической терапии [2, 3].

В последние годы стало разрабатываться новое направление для уменьшения глутаматной эксайтотоксичности путем устранения нейротрансмиттерного дисбаланса активацией тормозных систем [3, 4]. Наиболее перспективным препаратом, активирующим защитные тормозные нейротрансмиттерные системы, является препарат глицин. Глицин — аминокислота, регулятор обмена веществ с антистрессовым и ноотропным действием, показан при артериальной гипертензии (АГ), считается пер-

вичным нейропротектором при остром ИМ. У препарата нет побочных действий и противопоказаний. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показали его эффективность [2, 3, 9]. Препарат, обладает нейротрансмиттерным и общеметаболическим действием, связывает низкомолекулярные токсичные продукты, образующиеся в процессе ишемии [3]. Сублингвальное использование глицина в дозе 1–2 г/сут в течение 5 дней существенно ускоряло регресс неврологического дефицита к 6-м суткам заболевания, особенно при лечении тяжелобольных, а в дозе 3–6 г/сут вызывало антистрессовый и ноотропный эффект [3, 9].

К неконкурентным антагонистам NMDA-рецепторов относятся фенциклидин, кетамин, дизолципин, декстрометорфан, декстрорфан, церестат, ремацимид, магний. Клиническое применение основного числа препаратов прекращено из-за выраженных побочных явлений. Испытания препаратов ремацимида и магнезии при ИМ продолжаются [2, 3, 4, 9, 14].

Наряду с этим показано раннее применение других нейропротекторов первичной нейропротекции (лубелузол), которые назначают с момента заболевания для прерывания глутамат-кальциевого каскада, что позволяет удлинить период «терапевтического окна» и уменьшить размеры ИМ. В комплекс неотложной терапии ИМ в острой стадии включается реперфузия плазминогена, анкрода в первые минуты развития инсульта, когда восстановление мозгового кровотока наиболее эффективно. Допустимое время применения препаратов этой группы 3–6 ч от начала заболевания [2, 3, 4, 9].

Наиболее широко из препаратов первичной нейропротекции применяется дериват дигидропиридинов нимодипин-жиро-растворимый, легко проникающий через гематоэнцефалический барьер. При ишемическом инсульте его назначают внутривенно в дозе 2 мг/кг на протяжении 5 дней, затем перорально по 120 мг/сут в течение 21 дня [2, 3, 9].

Другим производным дигидропиридина, применяемым при ИМ, является дародипин, который назначают в дозе 150 мг/сут в течение первых 48 ч. При этом выявлена относительная безопасность препарата, тенден-

ция к улучшению функционального восстановления, но без достоверного различия в исходе инсульта и показателях летальности с группой плацебо [3,14].

Установлено антигипоксическое действие антиоксиданта эмоксипина, который назначают внутривенно, капельно по 15 мл 1%-ного раствора в течение 10 дней, а затем внутримышечно по 5 мл 1%-ного раствора — 14 дней. При этом отмечался регресс неврологической симптоматики и нормализация паттерна ЭЭГ [3, 4, 9].

Учитывая возможность выживания ткани мозга в зоне пенумбры в течение 48–72 ч после нарушения мозгового кровообращения, важным этапом является разработка и внедрение новых методов *вторичной нейропротекции* с целью прерывания отсроченных механизмов смерти клеток (отдаленных последствий ишемии) [2, 3]. По мнению авторов, вторичная нейропротекция может быть начата относительно поздно — через 6–12 ч после инсульта на протяжении 7 сут, что имеет не только терапевтическое значение, но и способствует замедлению развития церебрального атеросклероза, энцефалопатии в постинсультном периоде и предупреждению когнитивных нарушений.

Для лечения когнитивных нарушений при сосудистом поражении головного мозга используются ноотропы — сборная по своему химическому составу и фармакологическим свойствам группа препаратов, механизмы действия которых при этой патологии остаются недостаточно выясненными. Это пирацетам (ноотропил), пиридинол (энцефабол, пиридитол), акатинол, амиридин, а также церебролизин (в течение 4–6 мес) [273]. Пирацетам — ноотропный препарат, который восстанавливает текучесть мембран и улучшает функции клетки, особенно при давности инсульта менее 7 ч.

Вторичная нейропротекция уменьшает выраженность отдаленных последствий ишемии, блокирует воспалительные цитокины, молекулы клеточной адгезии, тормозит действие прооксидантных ферментов, улучшает трофическое обеспечение, прерывает апоптоз [2, 3, 5, 9]. Авторы на фоне базисной терапии с первого дня ИМ назначали ноотропил (пирацетам фирмы ИСВ, Бельгия) в дозе 12 г, внутривенно, капельно в течение 2 недель, затем 4,8 г внутрь.

При этом отмечался значительный регресс как неврологической симптоматики, так и улучшение высших психических функций, повышалась спонтанная активность, экспрессивная и импрессивная речь, слухоречевая память (особенно отсроченная), тактильный, акустический и зрительный гнозис, пространственный праксис. Установлена более выраженная эффективность лечения у больных с суммарным назначением базисной терапии и ноотропила, особенно при левосторонней локализации ИМ. Отмечалось повышение кратковременной и долговременной памяти, продуктивность внимания по пробе Бурдона, повысился во всех группах показатель точности выполнения задания. Несколько большая эффективность в отношении когнитивных функций отмечена у акатинола [3, 4, 9, 15].

Определенную защитную роль в зоне ишемии могут играть нейропептиды. В зависимости от места высвобождения они осуществляют медиаторную функцию, модулируют реактивность определенных групп нейронов, могут стимулировать или тормозить выброс гормонов, регулировать тканевой метаболизм или выполнять функцию эффекторных физиологически активных агентов. К нейропептидам относят такие препараты как церебролизин и церебролизин-гидролизат. Это белковая вытяжка из головного мозга молодых свиней, содержащая 85% аминокислот и 15% пептидов [3, 5]. Основными механизмами действия активной пептидной фракции церебролизина являются регуляция энергетического метаболизма мозга, нейротрофическое влияние и модуляция активности эндогенных факторов роста, взаимодействие с системами нейропептидов и нейромедиаторов [3, 4, 5]. Многогранные метаболические эффекты препарата, данные о нейротрофическом, нейромодуляторном, антигипоксическом и антиоксидантном действии, а также безопасность и хорошая переносимость создали предпосылки для его применения в клинических условиях.

В последние годы препарат церебролизин — водный раствор освобожденного от белка гидролизата мозга стал применяться в больших дозах внутривенно, а в последних неврологических справочниках приводится однократная доза 60 мл внутривенно [2, 3, 15]. Оценку эффективности препарата проводили по Скандинавской

шкале критериев в баллах, причем церебролизин назначали вместе с пирацетамом. У больных отмечалась стимуляция когнитивных функций (память, внимание, частично речь), регресс неврологической симптоматики, что можно объяснить активизацией всех видов гликолиза и метаболизма мозга. Уровень летальности имел тенденцию к снижению [2, 3, 5].

В 2002 г. завершилось проспективное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое SCOPE, целью которого являлась оценка эффективности антигипертензивной терапии кандесартаном, определение влияния его на уровень развития расстройств когнитивных функций и сосудистой деменции у пожилых больных. По результатам исследования снижение их развития соответственно составило 15,2 и 13,5 случаев на тысячу пациентов в год в группах с монотерапией и при комбинации с диуретиками [3, 9].

Доказано положительное влияние периндоприла на риск постинсультной деменции (на 19%), независимо от наличия АГ, моно- или комбинированной терапии [3, 6]. При сочетанном применении периндоприла и индапамида эффект был еще более выраженным. Подобной закономерности в отношении риска развития постинсультной деменции на фоне двух различных режимов терапии не выявлено.

Периндоприл — препарат, отвечающий всем современным стандартам лечения больных АГ, особенно пожилого возраста, склонных к инсультам. Высокая эффективность препарата обусловлена отсутствием «гипотонии первой дозы» в сочетании с другими положительными эффектами на сосуд как на орган-мишень АГ (коррекция дисфункции эндотелия, снижение толщины комплекса интима медиа, повышение эластичности сонных артерий и др.) [3]. Другой препарат — биотредин 0,1 сублингвально повышает умственную работоспособность за счет концентрации внимания и усиливает волевой комплекс «достижение цели», снижает психоэмоциональное напряжение, улучшает память.

Большое внимание уделяется изучению свойств нейропептидов, структурно связанных с адренкортикотропным гормоном. Особого внимания заслуживает синтетический аналог этого гормона — семакс, первый отечественный ноотропный препарат,

который оказывает сильные нейропротективные эффекты на все механизмы отсроченной смерти нейронов. Вторичный нейропротектор семакс — препарат ноотропного действия назначается с целью оказания скорой помощи при ИМ, он уменьшает летальность и инвалидизацию. Применяется его 1%-ный раствор назально в каплях. Препарат обладает выраженным эффектом при нарушениях мозгового кровообращения, так как является стимулятором умственной работоспособности, предупреждает психическое утомление и др. [2, 3, 5].

К потенциальным нейропротекторам относятся также ферменты супероксиддисмутазы, глутатион, лазароиды, хелаты железа, фенилбутил-нитрон [2, 3]. Вместе с тем пилотное исследование эффективности ряда препаратов из этой группы (тирилазада, фенил-1-бутил-нитронов) не увенчалось успехом в связи с появлением ряда побочных эффектов. Клинические испытания антиоксидантов эбсемна и мексидола продолжаются.

Следует отметить, что перечисленные препараты в эксперименте давали положительные результаты, но лишь некоторые из них (магnezия, ремацемид, лубелузол, клометиозол, глицин), относящиеся к различным фармакологическим группам, дали положительный эффект у больных. Это еще раз доказало неприемлемость прямого переноса экспериментальных данных, относительно нейропротективной эффективности препаратов, в условия клиники [2, 3].

В настоящее время начаты клинические испытания препарата моноклональных антител к JСAM-1-энлимомаба, антагониста ИЛ-1 β цинкпротопорфирина, статинов (ингибиторов редуктазы 3 гидроксил-3 метилглутарил-коэнзима А), снижающих уровень холестерина и эстрогенов в крови и чувствительность ткани мозга к фокальной ишемии [2, 3].

В исследовании «ПРОГРЕСС» было показано, что активное патогенетическое лечение в остром периоде предупреждает риск усугубления когнитивных нарушений на 71,9%, в том числе на фоне повторного инсульта — на 45% [3, 13, 15]. Эта закономерность отмечалась при сохранной до инсульта когнитивной функции и в группе больных с исходным легким интеллектуально-мнестическим снижением.

Применение ганглиозидов в терапии инсультов вызывает активирующее действие их на функционирование натрий-калиевой и магниевой АТФ-азы, нормализующее влияние на деятельность плазменных и митохондриальных ферментов [2, 3, 9]. Однако ганглиозид кронассиал также не выявил высокой эффективности на летальность и темпы восстановления неврологического дефицита, особенно у тяжелых больных.

В настоящее время разрабатываются методы антиапоптозной защиты, к которым относится препарат циклогексамид, позволяющий у экспериментальных животных уменьшить размеры инфаркта на 70% [3, 5]. Внедрение на доклиническом уровне методов «генной терапии», основанной на введении в организм животных генов-корректоров с помощью специальных вирусных носителей (векторов) и антагонистов, генов каспаз — главных индукторов апоптоза, показало обнадеживающие результаты в лечении мозговых инсультов.

К современным методам лечения инсульта относится препарат актовегин. Он улучшает аэробный энергообмен клетки, контролирует поступление и утилизацию кислорода, компенсирующего явления гипоксии и стимулирующего процессы церебрального метаболизма [2, 3].

Актовегин представляет собой высокоочищенный депротеинизированный гемодиализат, который получают методом ультрафильтрации из крови телят. Под влиянием препарата улучшается поступление и метаболизм глюкозы в клетках, нормализуются окислительно-восстановительные процессы, отмечено улучшение выполнения нейропсихологических тестов, что подтверждалось данными ЭЭГ [2, 3], нормализуется вызванный когнитивный потенциал Р 300 [3, 15]. Отмечен значительный положительный эффект у лиц, принимавших актовегин: раннее улучшение микроциркуляции и интеллектуально-мнестической деятельности. Установлено преимущество актовегина перед плацебо по основным проявлениям деменции, результатам нейропсихологического тестирования, степени поведенческих нарушений и дезадаптации в быту. Это, с учетом дизайна проведенного исследования (двойного слепого плацебо-контролируемого), полностью соответствует требованиям, предъявляемым для подтверждения эффективности препарата

в качестве ноотропного средства для восстановления когнитивных нарушений [3, 15].

Наряду с лечением при ИМ необходима и ранняя интеграция МР в лечение, что сокращает сроки стационарного лечения, трудопотери в целом и предупреждает развитие тяжелых инвалидизирующих синдромов. В связи с этим при ИМ с первых часов и дней на фоне интенсивного патогенетического лечения показана МР. Мозговой инсульт сам является мощным фактором, активирующим процессы пластичности как поврежденных, так и здоровых структур головного мозга. Вместе с тем необходимо дальнейшее усовершенствование программ реабилитационных мероприятий на всех этапах заболевания.

Концепция реабилитации, разработанная экспертами ВОЗ, дополненная белорусскими учеными и рекомендованная для внедрения в практику, с учетом экономических, географических, этнических условий, организационных и других возможностей стран, представляет систему мероприятий, направленных на быстрое и максимально полное восстановление физического, психологического и социального статуса больных вообще и перенесших ИМ в частности. Главная цель МР — интеграция больных в общество с достижением возможной медицинской, социальной и экономической независимости [8].

Целевая профилактика цереброваскулярной патологии показана лицам с АГ, повышенным риском ИБС и/или церебрального инсульта. Она занимает промежуточное положение между собственно первичной и вторичной профилактикой и включает антигипертензивную терапию у лиц с АГ, гиполипидемией либо эстрогенотерапию у лиц после наступления менопаузы [2, 3]. Авторами доказано, что наиболее эффективным методом первичной профилактики церебрального инсульта является антигипертензивная терапия. Для профилактики прогрессирования когнитивных нарушений в программу МР включают также лечение гиперлипидемии, нарушения ритма и др. [2, 3]. Профилактика повторного инсульта заключается также в назначении аспирина (325 мг в день в течение 2 лет) — препарата, обладающего стабилизирующим эффектом на состояние мнестико-интеллектуальных функций после перенесенного мозгового инсульта [3].

Назначение этих препаратов, влияющих на регенеративно-репаративные процессы, на амбулаторно-поликлиническом, стационарном и домашнем этапе МР [2, 3].

Заключение

Таким образом, современное развитие фармакоиндустрии предлагает практически здоровому здравоохранению значительное количество препаратов первичной и вторичной нейропротекции для предупреждения тяжелых последствий ИМ. Однако до настоящего времени отсутствуют четкие программы, включающие лечение и раннюю интеграцию МР в лечение. В связи с этим дальнейшие исследования по оценке таких комплексных программ позволят предупредить последствия ИМ и основных дезадаптирующих двигательных, речевых и когнитивных синдромов у больных с этой патологией а ранняя оценка когнитивных расстройств, будет способствовать снижению трудопотерь, предупреждению тяжелой инвалидности и улучшению качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Банк данных по ишемическому инсульту — основные результаты / *Е.И. Гусев, Г. Шимричк, А. Хаас и др.* // Неврол. журн. — 2002. — № 4. — С. 8–12.
2. *Виленский Б.С.* Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. — СПб. — 2002. — 394 с.
3. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
4. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Нейропротективная терапия ишемического инсульта. — I. Первичная нейропротекция // Журн. неврол. и психиатр. Приложение: Инсульт. — 2002. — № 5. — С. 3–15.
5. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Нейропротективная терапия ишемического инсульта. — II. Вторичная нейропротекция // Журн. неврол. и психиатр. Приложение: Инсульт. — 2002. — № 6. — С. 3–16.
6. *Дамулин И.В.* Деменции: Дифференциальная диагностика и терапия // Справочник поликли. врача. — 2004. — Т. 4. — № 1. — С. 18–25.
7. *Дамулин И.В.* Когнитивные нарушения. Методическое пособие для врачей. — М.: РКИ Соверо пресс, 2004. — 36 с.
8. Ограничения жизнедеятельности у больных после мозгового инсульта, черепно-мозговой травмы: Пособие для врачей НИИ медико-социальной экспертизы и реабилитации / *В.Б. Смычек, Т.Д. Рябцева, И.Я. Чапко и др.* — Мн., 2003. — 63 с.
9. *Фишер М., Шебитц В.* Обзор подходов к терапии острого инсульта: Прошлое, настоящее и будущее // Журн. неврол. и психиатр. приложение: Инсульт. — 2001. — № 1. — С. 21–32.

10. Яхно Н.Н. Актуальные вопросы нейрогериатрии / Достижения в нейрогериатрии / Под ред Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 1995. — 29 с.
11. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте // Неврол. журн. — 2004. — № 1. — С. 4–8.
12. Bogousslavsky J. On behalf of the European stroke initiative. Stroke prevention by the practitioner // *Cerebrovasc. dis.* — 1999. — № 9. — P. 1–63.
13. Clinical Manual on Mild Cognitive Impairment / J. Golomb, A. Kluger, P. Garrard, S. Ferris // London: Science Press Ltd., 2001. — 367 p.
14. Kaste M., Fogelholm R., Rissanen A. Economic burden of stroke and evaluation of new therapies. // *Publ. Health.* — 1998. — № 112. — P. 103–112.
15. Treatment of mild cognitive impairment: Value of citicoline / F. Abad-Santos, J. Novalbos-Reina, S. Gallego-Sandin, A.G. Garcia // *Rev. Neurol.* — 2002. — Vol. 35. — № 7. — P. 675–682.

Поступила 06.06.2005

УДК 616.1 – 004.6 – 022

CHLAMYDOPHILIA PNEUMONIAE И MYCOPLASMA PNEUMONIAE: СВЯЗЬ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Е.Е. Линкевич

Гомельский государственный медицинский университет

Проведен анализ влияния хламидийной и микоплазменной инфекции на развитие атеросклероза. В исследование включены образцы сосудов от 89 человек ($35,2 \pm 9,8$ лет) и сыворотки крови 98 доноров ($35,1 \pm 7,9$ лет). В результате полимеразной цепной реакции (ПЦР) атеросклеротически измененных образцов сосудов геном *C.pneumoniae* был выявлен в 45,2%, *M.pneumoniae* — в 67,9% случаев. Показатели определения ДНК *C.pneumoniae* и *M.pneumoniae* для умерших от проявлений атеросклероза ($n=25$) и от случайных причин ($n=64$) находились на одном уровне ($P>0,05$), антигенный материал изучаемых патогенов достоверно чаще выявляли в эндотелии у умерших от атеросклероза ($P<0,05$). В результате ежемесячного мониторинга специфического иммунного ответа были установлены высокие показатели активации (4 и более раз за год) хламидийной и микоплазменной инфекции у доноров — 55,1% и 79,59% соответственно. Полученные результаты согласуются с инфекционно-воспалительной концепцией атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, хламидийная инфекция, микоплазма.

CHLAMYDOPHILIA PNEUMONIAE И MYCOPLASMA PNEUMONIAE: ASSOCIATION WITH ATHEROSCLEROSIS

E.Ye. Linkevitch

Gomel State Medical University

There was performed the analysis of chlamydial and mycoplasmic infections on atherosclerosis development. Vessels samples of 89 corpses ($35,2 \pm 9,8$ years old) and blood serum of 98 donors ($35,1 \pm 7,9$ years old) were included into the investigation. As the result of PCR analysis of atherosclerotically changed vessels samples *C.pneumoniae* genom was revealed in 45,2%, *M.pneumoniae* — 67,9% of cases. Revelation indices of DNA *C.pneumoniae* and *M.pneumoniae* for died of atherosclerosis manifestations ($n = 25$) and from accidental causes ($n = 64$) were approximately at the same level ($P > 0,05$). Antigen material of the studied pathogens was reliably more often revealed in the endothelium of people died of atherosclerosis ($P < 0,05$). As the result of every month monitoring of the specific immune response there were determined high indices (4 and more times a year) of chlamydial and mycoplasmic infections activation in donors — 55,1% and 79,6%, respectively. The received data correspond with infectious inflammatory conception of atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, inflammation, chlamydial and mycoplasmic infections

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза являются основной причиной смерти трудоспособного населения. Для выработки стратегии индивидуального лечения и профилактики различных клинических проявлений атеросклероза (АС) как болезни необходимо иметь универсальное представление о механизмах его возникновения и развития.

Важным направлением научных исследований последних десятилетий явилось изучение роли иммунного воспаления в развитии и прогрессировании АС [4, 11, 14]. В рамках иммунно-воспалительной концепции атерогенеза интенсивно изучается роль микроорганизмов, тропных к клеткам сосудистой стенки и способных устанавливать персистентную инфекцию. К настоящему времени накоплены фактические данные о таких возможных механизмах патогенного действия возбудителей как специфическое повреждение клеток сосудистой стенки, запуск аутоиммунных процессов, извращение клеточного метаболизма липидов и белков, индукция патологической пролиферации и трансформации клеток, потенцирование гемокоагуляционных нарушений и свободнорадикальных процессов [1, 6, 8, 9]. Наиболее широко обсуждаются атерогенные потенции облигатного внутриклеточного паразита *Chlamydia pneumoniae* (СР) [2, 5, 12].

Цель исследования — изучить закономерности распределения локальных маркеров СР и *Mycoplasma pneumoniae* (МР) в эндотелии брюшного сегмента аорты с учетом ее морфологической характеристики, изучить динамику циркуляции специфических сывороточных маркеров СР- и МР-инфекции в популяции населения Гомельской области.

Материал и методы исследования

Брюшной сегмент аорты получен от 89 человек (35,15±9,84 лет), вскрытых в

течение 24 часов после констатации смерти в судебно-медицинском порядке. В качестве критериев атеросклеротических изменений использовались рекомендации Комитета экспертов ВОЗ.

Геном СР (фрагмент гена 448 п.н.) и МР (фрагмент гена 316 п.н.) выявляли в соскобе эндотелия коммерческими тест-системами фирмы «Biosom» (РФ). Цепную реакцию с Таq-полимеразой проводили на амплификаторе «Perkin Elmer 2400» (Франция). Антигенные маркеры СР и МР определяли тест-системами фирмы Lab-Diagnostika (РФ). Специфические IgM, IgA и IgG к СР и МР в сыворотке крови доноров определяли ИФА тест-системами EQUIPAR-SRL-Diagnostici (Италия).

Результаты исследований обработаны с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде средних и относительных величин, стандартной ошибки показателя. Использованы критерий t Student, непараметрические критерии z и χ^2 , точный критерий Фишера. Достоверным считали уровень значимости $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При морфометрическом исследовании 89 образцов брюшного сегмента аорты в 84 (94%) были обнаружены проявления атеросклеротического процесса на разных стадиях его развития — от липидных пятен и полосок до фиброзных бляшек, осложненных поражений и кальциноза.

В результате ПЦР исследования сосудов с морфологическими признаками АС был установлен высокий уровень их общей инфицированности. Геномный материал СР и/или МР был выявлен в 71 (84,5%) из 84 изучаемых образцов аорты. При этом одновременное присутствие двух возбудителей отмечено в 28,6% случаев. Показатели обнаружения ДНК СР и МР представлены в таблице 1.

Таблица 1

Выявление ДНК СР и МР в атеросклеротически измененных образцах аорты

Возраст, годы	N сосудов	Частота выявления ДНК			
		<i>Chl. pneumoniae</i>		<i>Myc. pneumoniae</i>	
		абс.	P±Sp	абс.	P±Sp
20–29	23	13	56,5±10,3	13	56,5±10,3
30–39	26	9	34,6±9,3	18	69,2±9,1
40–49	35	16	45,7±8,4	26	74,3±7,4
Всего	84	38	45,2±5,4±	57	67,9±5,1

ДНК СР была выявлена в 45,2% случаев, МР — в 67,9% случаев, что согласуется с данными других авторов, использовавших для детекции указанных микроорганизмов ПЦР [3, 7, 10, 13]. Прослеживается тенденция к увеличению показателя инфицированности МР с возрастом, однако достоверных различий между показателями инфицированности СР и МР образцов аорты для сравниваемых возрастных групп установлено не было ($P > 0,05$).

В результате исследования 5 образцов аорты без признаков АС было установлено, что все они инфицированы каким-либо из изучаемых возбудителей. В одном случае имела место ассоциированная СР / МР-инфекция — у мужчины 23 лет. У двух мужчин 20 и 23 лет зарегистрирована микоплазменная, у двух женщин 25 и 34 лет — хламидийная инфекция. Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что колонизация сосудистой стенки тропными к ней возбудителями, способными устанавливать персистентную инфекцию, может происходить еще задолго до формирования морфологических проявлений АС.

В ходе сравнительного анализа данных на установление зависимости между обнаружением ДНК изучаемых патогенов и возрастом, общей площадью атеросклеротического поражения были получены следующие результаты. Не установлена зависимость между фактом инфицированности сосудов и возрастом умерших (для СР: $t = -0,807$, $P = 0,422$; для МР: $t = 1,535$, $P = 0,129$). Не выявлена зависимость между показателем общей площади повреждения аорты и фактом ее инфицированности (для СР $z = 0,623$, $P = 0,533$; для МР $z = 1,011$, $P = 0,312$). Полученные результаты могут быть обусловлены сложными молекулярно-генетическими механизмами циркуляции возбудителей в организме хозяина, зависеть от концентрации возбудителя в ткани, его метаболической активности и установленных взаимоотношений с иммунной системой.

Установлена значимость ассоциативного взаимодействия СР и МР в атерогенезе. Так, в образцах аорты с признаками ранней стадии АС, характеризующейся наличием липоидоза, показатели выявления ДНК 1 возбудителя (СР или МР) и микст инфекции находились приблизительно на одном уровне: 51,1% и 54,2%. В сосудах с морфологическими признаками поздних стадий атерогенеза, характеризующихся наличием возвышающихся поражений (ВП), процент выявления ассоциированной инфекции был достоверно выше соответствующего показателя для 1 возбудителя: 75% против 48,9% ($\chi^2 = 4,823$, $P = 0,028$).

Для того, чтобы выяснить, изменяется ли уровень экспрессии генома изучаемых патогенов в эндотелии с развитием патологического процесса, сравнили показатели частоты обнаружения геномного и антигенного материала СР и МР в эндотелии аорты с учетом причины смерти. Секционный материал был разделен на две группы (табл. 2). Согласно приведенным в таблице данным показатели выявления ДНК как СР, так и МР в сосудах сравниваемых групп находятся приблизительно на одном уровне (для СР: $\chi^2 = 0,359$, $P = 0,549$; для МР: $\chi^2 = 0,686$, $P = 0,409$). В то же время антигенный материал изучаемых патогенов достоверно чаще был выявлен в эндотелии сосудов у группы лиц, умерших от различных проявлений АС (для СР: $\chi^2 = 4,916$, $P = 0,027$; для МР: $\chi^2 = 4,23$, $P = 0,042$). Можно заключить, что в эндотелии сосудов, которые были получены от умерших при манифестации АС, возбудители присутствовали в метаболически активном состоянии, в то время как в эндотелии сосудов, полученных при аутопсии умерших от случайных причин, — в латентной форме существования. Следовательно, патогенетическое значение имеет не просто факт присутствия патогена в сосудистой стенке, а его активная форма существования.

Таблица 2

Выявление ДНК СР и МР в АС-ки измененных сосудах в зависимости от причины смерти

Возбудитель	Показатель	Частота выявления показателя в группах				P
		Умершие от проявлений АС (n=25)		Умершие от случайных причин (n=64)		
		абс.	P±Sp	абс.	P±Sp	

Chlamydomphilia pneumoniae	ДНК	13	52,0±9,9	28	43,8±6,2	0,549
	Антиген	14	56,0±9,9*	18	28,1±5,6	0,027
Mycoplasma pneumoniae	ДНК	19	76,0±8,5	41	64,1±5,9	0,409
	Антиген	18	72,0±8,9*	29	45,3±6,2	0,042

Примечание: * — различие показателей достоверно, уровень значимости $P < 0,05$.

В ходе одномоментного серологического исследования сывороток крови 243 человек (35,41±8,18 лет) был установлен высокий уровень инфицированности СР- и МР-инфекциями. Показатель обнаружения специфических антител к СР составил 97,5%, маркеры МР-инфекции были выявлены у всех включенных в исследование лиц.

Для изучения динамики циркуляции специфических маркеров СР и МР в течение календарного года было проведено серийное ежемесячное исследование сывороток крови

98 доноров (35,1±7,9 лет). Результаты ежемесячного мониторинга показали, что у 97,96% доноров в сыворотке присутствовали антихламидийные IgG и/или IgA. За весь период наблюдения маркеры активной СР-инфекции были выявлены, как минимум, однократно у 96,94±1,74% доноров (табл. 3). Реактивация МР-инфекции в течение годового периода зарегистрирована у всех взятых в исследование доноров (100%) на фоне постоянного присутствия противомикоплазменных IgG и/или IgA (табл. 4).

Таблица 3

Частота определения маркеров активной СР-инфекции у доноров за годовой период

Возраст	N	Реактивировали СР		Частота реактиваций в году (от количества обследованных)					
				1–3		4–6		7 и более	
		абс.	P±Sp	абс.	P±Sp	абс.	P±Sp	абс.	P±Sp
20–29	27	26	96,29±3,64	14	51,85±9,62	9	33,33±9,07	3	11,11±6,05
30–39	37	35	94,59±3,72	14	37,84±7,97	17	45,95±8,19	4	10,81±5,11
40–49	34	34	100,0	13	38,24±8,33	19	55,88±8,52	2	5,88±4,04
Всего	98	95	96,94±1,74	41	41,84±4,98	45	45,92±5,03	9	9,18±2,92

Таблица 4

Частота определения маркеров активной МР-инфекции у доноров за годовой период

Возраст	N	Реактивировали МР		Частота реактиваций в году (от количества обследованных)					
				1–3		4–6		7 и более	
		абс.	P±Sp	абс.	P±Sp	абс.	P±Sp	абс.	P±Sp
20–29	27	27	100,0	10	37,04±9,29	13	48,15±9,62	4	14,82±6,84
30–39	37	37	100,0	7	18,92±6,44	23	62,16±7,97	7	18,92±6,44
40–49	34	34	100,0	3	8,82±4,86	21	61,77±8,33	10	29,41±7,81
Всего	98	98	100,0	20	20,41±4,07	57	58,16±4,98	21	21,43±4,15

Установлены высокие показатели частоты активаций изучаемых инфекций за годовой период. Так, сывороточные маркеры активной СР-инфекции определялись с кратностью 4 и более раз более чем у половины обследованных доноров — в 55,1% случаев. МР-инфекция активировалась 4 и более раз в 79,59% случаев. При этом кратность обострений инфекционного процесса не за-

висела от средней величины показателя титра IgG. Колебание значений титров IgG носило сугубо индивидуальный характер. Показатели частоты выявления активной СР- и МР-инфекции были относительно равномерно распределены среди обследуемых различных возрастных групп ($P > 0,05$). Не было выявлено статистически достоверных различий между показателями кратности реактивации

для СР и МР с учетом половой принадлежности доноров (для СР: $\chi^2 = 0,927$, $P = 0,629$; для МР: $\chi^2 = 0,821$, $P = 0,663$).

Заключение

Таким образом, полученные результаты подтверждают гипотезу о латентной форме существования инфекционного агента в сосудистой стенке, которая может устанавливаться в раннем возрасте еще задолго до формирования морфологических проявлений АС. Активация же латентной инфекции, сопровождаемая включением метаболической активности возбудителя, может провоцировать и поддерживать хроническое иммунное воспаление в сосудистой стенке. Следовательно, частоту активаций персистентных инфекций, по отношению к которым установлены атерогенные потенции и пермиссивность клеток сосудистой стенки, можно рассматривать в качестве фактора, определяющего развитие атеросклеротического процесса, и, соответственно, одного из дополнительных критериев прогнозирования течения АС. В то же время остается открытым вопрос о возможности его профилактики, так как эпидемиологический процесс в сосудистой стенке носит не контролируемый характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вотяков В.И., Амвросьева Т.В. О роли вирусных агентов в индукции атерогенеза с позиций этиопатогенетических аспектов медленных инфекций и ассоциации атеросклероза с вирусами // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 5. — С. 59–64.
2. Нге Дж., Гунта С. Chlamydia pneumoniae и атеросклероз: совпадение или закономерная связь? // Клин. микробиол. и антимикр. химиотер. — 2001. — Т. 3. — № 2. — С. 104–110.
3. Роль микоплазменных инфекций в развитии острого инфаркта миокарда: факты и предположения / И.П. Арлеевский, О.А. Чернова, Л.А. Ганеева и др. // Российск. кардиол. журн. — 2000. — Т. 24. — № 4. — С. 28–30.
4. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) // Клин. лаб. диагн. — 2000. — № 4. — С. 3–10.
5. Chlamydia pneumoniae как патогенетический фактор риска в развитии атеросклероза и его осложнений / В.А. Назорнев, С.В. Мальцева, В.Г. Селиверстова и др. // Арх. пат. — 2004. — № 2. — С. 52–60.
6. Chlamydia pneumoniae and Chlamydial Heat Shock Protein 60 stimulate proliferation of human vascular smooth muscle cells via Toll-like receptor4 and p44/p42 mitogen-activated protein kinase activation / S.Sasu, D.La Verda, N.Qureshi et al. // Circ. Res. — 2001. — № 89. — P. 244–250.
7. Endovascular presence of Chlamydia pneumoniae DNA is a generalized phenomenon in atherosclerotic vascular disease / M. Maass C. Bartels, S. Kruger et al. // Atherosclerosis. — 1998. — Vol. 140. — № 1. — P. 25–30.
8. Libby P., Simon D.I. Inflammation and thrombosis the clot thickens // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — № 13. — P. 1718–1720.
9. Pesonen E., Paakkari I., Rapola J. Infection-associated intimal thickening in the coronary arteries of children // Atherosclerosis. — 1999. — Vol. 142. — P. 425–429.
10. Relation between direct detection of Chlamydia pneumoniae DNA in human coronary arteries at postmortem examination and histological severity (Stary grading) of associated atherosclerotic plaque / M.Tomas, Y.Wong, D.Thomas et al. // Circulation. — 1999. — Vol. 99. — P. 2733–2736.
11. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease / J. Sinisalo, J. Paronen, K.J. Matilla et al. // Atherosclerosis. — 2000. — Vol. 149. — № 2. — P. 403–411.
12. Saikku P. Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis // J. Intern. Med. — 2000. — Vol. 247. — P. 391–396.
13. Specificity of detection of Chlamydia pneumoniae in cardiovascular atheroma: Evaluation of the innocent bystander hypothesis / L.A. Jackson, L.A. Campbell, R.A. Schmidt et al. // Am. J. Pathol. — 1997. — Vol. 150. — P. 1785–1790.
14. Zhdanov B.C., Чумаченко П.В., Дробкова И.П. Воспалительно-иммунологическая реакция в интима аорты и легочной артерии и развитие атеросклероза // Кардиология. — 2003. — Т. 44. — № 2. — С. 40–44.

Поступила 30.08.2005

УДК 616.1 – 092+616.132.2 – 002 – 07

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ ГОМЕЛЬСКОГО ОБЛАСТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО КАРДИОДИСПАНСЕРА С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

С.Ю. Гороховский

Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

Представлен анализ результатов коронарографии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, определена частота встречаемости различных видов поражения коронарных артерий. У ряда пациентов выявлено несоответствие данных неинвазивных исследований и коронароангиографии, что свидетельствует о необходимости использования дополнительных методов исследования.

Ключевые слова: коронароангиография, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда, коронарные артерии.

RESULTS OF CORONAROGRAPHY IN PATIENTS OF GOMEL REGIONAL CLINICAL CARDIODISPENSARY WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

S.Y. Gorokhovskiy

Gomel Regional Clinical Cardiodispensary

Analysis of results of coronarography in patients with cardio-vascular pathology is presented. It is determined frequency of different subsets of coronary arteries disease. In some cases the discrepancy between data of noninvasive tests and coronarography is revealed. This fact may be evidence of necessity to use additional diagnostic tests.

Key words: coronarography, angina pectoris, myocardium infarction, coronary arteries.

Введение

Множеством многоцентровых рандомизированных исследований показано значительное превосходство хирургической тактики лечения (чрескожные коронарные интервенции либо хирургические способы реваскуляризации миокарда) при таких формах ишемической болезни сердца (ИБС), как стенокардия напряжения высокого функционального класса, острый коронарный синдром и т.д. [4]. Конечными точками таких исследований являются качество жизни, толерантность к физической нагрузке, частота «ишемических событий» (развитие прогрессирующей стенокардии и инфаркта миокарда), смертность за период наблюдения [3]. Совершенно очевидно, что решить вопрос о тактике лечения ИБС у каждого конкретного пациента невозможно на основании лишь неинвазивных методов исследования, таких как велоэргометрия либо тредмил тест, стресс-Эхо КГ и т.п. [2].

Коронароангиография на протяжении многих лет является золотым стандартом в диагностике коронарной патологии, однако при всей сравнительной безопасности метода это — сложное дорогостоящее инвазивное исследование с определенной степенью риска, что ставит перед каждой

клиникой, располагающей лабораторией интервенционной кардиологии, ряд вопросов, касающихся направления пациентов на это исследование. Даже при самом тщательном определении показаний с использованием современного диагностического оборудования результаты коронарографии иногда оказываются совершенно неожиданными и далеко не всегда коррелируют с результатами неинвазивных тестов [3].

Цель работы — проанализировать результаты коронарографии у пациентов с различными формами сердечно-сосудистой патологии, определить частоту встречаемости тех или иных видов поражений коронарных артерий в зависимости от характера заболевания.

Материалы и методы исследования

Выполнен анализ результатов коронарографии пациентов ГОККД за 8 месяцев 2005 года.

Коронарография производилась на ангиографическом комплексе Innova 4100 GE Medical system (Франция) с использованием коронарных наборов Terumo Optitorque, в качестве контрастного агента использовался омнипак-350. Отбор пациентов осуществлялся на основании данных неинвазивных исследований — ЭКГ, ЭхоКГ, велоэргометрии, стресс ЭхоКГ с добутамином (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости различной нозологии у пациентов, которым была выполнена коронароангиография

Диагноз при направлении на коронарографию	Частота встречаемости (n=207),%
ИБС. ССН ФК2-3	24,1
ИБС. ССН ФК2-3, постинфарктный кардиосклероз	51,7
ИБС. Прогрессирующая стенокардия	3,4
ИБС. Острый и подострый периоды инфаркта миокарда	10,6
Вазоспастическая стенокардия	0,4
Клапанные пороки	9,8

Таким образом, среди пациентов, которым выполнялась коронарная ангиография, преобладали пациенты со стабильной стенокардией второго или третьего функционального класса с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе или без (75,8%), т.е. пациенты с хронической ишемической

болезнью сердца без признаков острой коронарной патологии. Больные с прогрессирующей стенокардией, острым или подострым периодом инфаркта миокарда, а также пациенты, которым предстоит клапанная коррекция, представлены в меньшем объеме (24,2%) (табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости различных типов поражения коронарного русла

Характер поражений коронарных артерий	Частота встречаемости (n=207),%
Поражение одной коронарной артерии	9,8
Поражение двух коронарных артерий	18,8
Поражение трех коронарных артерий	53,1
Неизмененные коронарные артерии	18,3

У большинства пациентов выявлен мультифокальный коронарный атеросклероз (53,1%), реже встречалось поражение одной коронарной артерии (9,8%), с рав-

ной частотой (порядка 18%) отмечено наличие двухсосудистого поражения и отсутствие изменений коронарного русла (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика пациентов с коронарным синдромом и неизмененными или малоизмененными коронарными артериями

Нозологическая форма	Количество пациентов с неизмененными коронарными артериями, n=38	Количество пациентов с малоизмененными коронарными артериями (стенозы <50%), n=6
ИБС. ССН ФК2-3, без перенесенного инфаркта миокарда	9 (23,7%)	2 (33,3%)
ИБС. ССН ФК2-3, постинфарктный кардиосклероз	6 (15,6%)	4 (66,7%)
ИБС. Прогрессирующая стенокардия	2 (5,5%)	—
ИБС. Острый и подострый периоды инфаркта миокарда	4 (10,5%)	—
Клапанные пороки	17 (44,7%)	—

У пациентов с неизмененными или малоизмененными коронарными артериями показанием для коронарографии являлась стенокардия напряжения второго и третьего функционального класса (23,7%), у ряда пациентов отмечен документально подтвержденный инфаркт миокарда в анамнезе (15,6%), 6 пациентов (10,5%) были направлены на исследова-

ния с острой коронарной патологией. Отсутствие изменений коронарных артерий отмечается у большинства пациентов с клапанными пороками, которым предстоит операция на открытом сердце.

Обсуждение

Таким образом, среди пациентов, которым выполнена коронароангиография,

предпочтение было отдано группе больных с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе, а также больным с высоким функциональным классом стабильной стенокардии напряжения. В значительно меньшем объеме представлены пациенты с вариантной стенокардией, с клиникой «атипичных» болей в области сердца, а также пациенты с острой коронарной патологией. Анализ результатов проведенных исследований показывает значительное преобладание пациентов с мультифокальным атеросклерозом коронарных артерий, что и следовало ожидать, учитывая специфику отбора пациентов.

Интерес вызывает та группа пациентов, у которых при коронарографии выявлено отсутствие изменений коронарных артерий либо гемодинамически малозначимые поражения (стенозы менее 50%). Эти больные направлялись на исследования с установленным диагнозом стенокардии напряжения высокого функционального класса либо перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе, а иногда и с острой коронарной патологией. Как видно из таблицы 3, эта ситуация отмечена у 44 пациентов из 207 обследованных. У 17 пациентов исследование производилось перед предстоящей клапанной коррекцией, и в этом случае коронарный синдром можно объяснить клапанной патологией. В то же время выполнение нагрузочных проб этим лицам зачастую бывает противопоказано, и коронарография по сути является первым и единственным верифицирующим коронарную патологию исследованием. Что же касается остальных пациентов с «чистыми» коронарными артериями, то выполнение коронарографии не позволило объяснить причину их заболевания, при этом ставя под сомнение уже установленные диагнозы.

Выводы

Результаты коронарографии не всегда можно прогнозировать, опираясь на данные неинвазивных методов исследования. Коронарный атеросклероз не является единственной причиной ИБС. Существуют и иные состояния, приводящие к ишемии миокарда, в том числе и коронарный ангиоспазм [1, 3]. Распространенность ангиоспастической стенокардии как самостоятельной формы ИБС неизвестна. По данным крупных ангиографических исследований, с помощью внутрикоронарного введения эргоновина или эргометрина спазм коронарной артерии удается вызвать у 4–11% больных с подозрением на ИБС [1]. Несмотря на то, что ангиоспастическая стенокардия встречается довольно редко, точная диагностика ее крайне важна для определения тактики лечения и решения экспертных вопросов. Пробы с внутрикоронарным введением ацетилхолина и эргоновина отличаются высокой чувствительностью и специфичностью [3, 5, 6]. Следовательно, при выявлении неизмененных или малоизмененных коронарных артерий можно увеличить информативность исследования, используя указанные провокационные пробы с минимальной степенью риска для пациента и высокой достоверностью в выявлении вазоспастической стенокардии [3, 5, 6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Ангиоспастическая стенокардия: диагностика, течение и медикаментозная терапия // Русский медицинский журнал. — 1998. — № 6. — С. 80–86.
2. Цыбин А.К., Островский Ю.П., Мрочек А.Г., Петров Ю.П. Показания для выполнения коронарографии, ангиопластики, стентирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца // Инструкция по применению. — Мн., 2003. — С. 6–19.
3. René A. Tio, Stefan H.J. Monnick, Giovanni Amoroso, Gillian A.J. Jessurun. Safety evaluation of routine intracoronary acetylcholine infusion in patients undergoing a first diagnostic coronary angiogram. // J Investig. Med. — 2002. — № 50 (2). — P. 133–139.
4. Scanlon P.J., Faxton D.P. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography. // Journal of the American College of Cardiology. — 1999. — Vol. 33. — № 6. — P. 1756–1824.
5. Hackett D., Larkin S., Chierchia S., Davies G., Kaski J.C., Maseri A. Induction of coronary artery spasm by a direct local action of ergonovine. // Circulation. — 1987. — Vol. 75. — P. 577–582.
6. Suzuki Y., Tokunaga S., Ikeguchi S. et al. Induction of coronary artery spasm by intracoronary acetylcholine: comparison with intracoronary ergonovine // Am Heart J. — 1992. — Vol. 124. — P. 39–47.

Поступила 12.09.2005

УДК 616.24 - 006.6-07-055

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО У МУЖЧИН

А.А. Окбах, О.А. Голубев, Р.В.Дорошенко

Гомельский государственный медицинский университет

В последние годы рак легкого находится на первом месте среди причин онкологической заболеваемости и смертности населения планеты. При этом большинство случаев заболевания, одногодичной летальности и смертности в целом от рака легкого и его прогрессирования отмечается в мужской популяции населения.

Ключевые слова: рак легкого, световая микроскопия, морфометрия.

**MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS
OF NONSMALL CELL CARCINOMA AMONG MALE POPULATION**

A.A. Okbah, O.A. Golubev, R.V. Doroshenko

Gomel State Medical University

Last years lung cancer is on the first place among the reasons of oncological disease and death-rate of the population of a planet. Thus the majority of cases of lung cancer and its progressing, one-year lethality and mortality takes a marked place in a male population. The purpose of research: study of morphometric characteristics of nonsmall cell carcinoma including various histological types among male population.

Key words: a lung cancer, light microscopy, morphometry.

Введение

В большинстве развитых стран мира рак легкого (РЛ) является наиболее распространенной формой опухоли в мужской популяции [2, 3, 6]. С начала шестидесятых годов прошлого столетия заболеваемость РЛ у мужчин сильно возросла. В России РЛ вышел на первое место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин к концу семидесятых годов XX века, а с середины восьмидесятых — на первое место в общей структуре онкологической заболеваемости злокачественными новообразованиями, обойдя рак желудка [2]. Соотношение мужчин и женщин составляет 6:1, средний возраст заболевших 62 года [6]. Абсолютное число умерших от РЛ увеличилось за пятнадцатилетний период на 57%. Приблизительно 80% боль-

ных умирают в течение года после подтверждения диагноза [3]. В Республике Беларусь заболеваемость РЛ неуклонно увеличивается из года в год, в 1998 г. она составила 44 человека на 100 000 населения. Болеют преимущественно лица мужского пола (23% всех онкологических заболеваний у мужчин составляет РЛ) [4].

Цель исследования: определение морфометрических характеристик немелкоклеточного рака легкого у мужчин в различных гистологических типах опухоли.

Материалы и методы

Использовался операционный материал 78 больных мужского пола центральным и периферическим РЛ. Конкретное количество пациентов и распределение их по гистологической форме РЛ и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1

Характеристики групп исследования

Возраст	Гистологические формы рака легкого				
	ПОРЛ	ПНРЛ	АК	ЖПРЛ	НКРЛ
30–40 лет	—	1	—	—	—
41–50 лет	2	2	—	3	—
51–60 лет	14	14	—	4	5
61–70 лет	8	11	3	2	3
71–80 лет	2	—	3	—	1

Примечание: * — ПОРЛ — плоскоклеточный ороговевающий РЛ; ПНРЛ — плоскоклеточный неороговевающий РЛ; АК — аденокарцинома; ЖПРЛ — железисто-плоскоклеточный РЛ; НКРЛ — низкодифференцированный РЛ.

Вырезка кусочков проводилась в день операции. При этом вне зависимости от локализации новообразования вырезались фрагменты в направлении от периферии опухолевого узла к центру. В дальнейшем все кусочки тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине и подвергали стандартной проводке с заливкой в парафин. Из данных блоков готовили срезы толщиной 5–7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для обзорной микроскопии, морфометрии, определения гистологического типа опухоли. Для детализации структур стромы и паренхимы срезы выборочно окрашивали пикрофуксином по ван Гизону, по Гомори [4].

Морфометрическое исследование проводилось с учетом классических представлений [1] с помощью окулярной сетки для цитогистометрических исследований.

При этом подсчитывалось количество клеточных элементов, совпадающих с тест-точками сетки в 10 полях зрения при увеличении микроскопа $\times 400$ в каждом исследуемом случае.

Математическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ STATISTICA 6,0 с применением непараметрических методов.

Результаты и обсуждение

В результате морфометрического исследования гетерогенной группы РЛ, в которую были объединены: плоскоклеточный ороговевающий РЛ, плоскоклеточный неороговевающий РЛ, аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный РЛ и низкодифференцированный РЛ, были получены результаты, представленные в таблице 2.

Таблица 2

Морфометрические показатели компонентов паренхимы и стромы при раке легкого

Объект исследования	Показатели элементов паренхимы, стромы (M + m)
Фibroциты	3,81 + 1,14
Фibroбласты	12,96 + 1,76
Лимфоциты	70,53 + 9,16
Плазмоциты	0,51 + 0,15
Макрофаги	12,85 + 1,32
Эндотелиальные клетки	9,02 + 1,19
Паренхиматозные клетки	209,24 + 18,70
Некроз	98,59 + 15,31

Показано, что при применении непараметрических методов (Mann-Whitney U Test) выявляются достоверные различия морфометрических показателей в разных гистологических типах немелкоклеточного РЛ. Выявлены достоверные различия между морфометрическими показателями фиброцитов, фибробластов и лимфоцитов ($p < 0,001$), а также эндотелиоцитов ($p < 0,05$) при плоскоклеточном ороговевающем и неороговевающем РЛ. При этом количество фиброцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток в строме плоскоклеточного РЛ по мере пони-

жения дифференцировки уменьшается, а лимфоцитов — увеличивается. Достоверно больше ($p < 0,05$) показатели фиброцитов, фибробластов, эндотелиоцитов при плоскоклеточном ороговевающем РЛ по сравнению с низкодифференцированным РЛ, однако в тканях последнего достоверно выше ($p < 0,05$) показатели лимфоцитов и макрофагов. Подобная тенденция в отношении тех же показателей при низкодифференцированном и плоскоклеточном неороговевающем РЛ не выявлена. В тканях высокодифференцированной аденокарциномы легкого и пло-

скоклеточного ороговевающего РЛ достоверно различны ($p < 0,05$) показатели фиброцитов, фибробластов, лимфоцитов, макрофагов, эндотелиоцитов и площади некроза. В сравнении с тканями умереннодифференцированной аденокарциномы в строме плоскоклеточного неороговевающего РЛ содержится больше лимфоцитов ($p < 0,05$). Интересно, что в тканях железисто-плоскоклеточного и плоскоклеточного ороговевающего РЛ отличаются показатели фиброцитов, фибробластов, лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов и эндотелия ($p < 0,05$). При этом в тканях железисто-плоскоклеточного РЛ увеличивается количество лимфоцитов и макрофагов, а показатели фиброцитов, фибробластов, эндотелия и плазмоцитов уменьшаются.

Выводы

1. Морфометрический анализ с применением непараметрических методов (Mann-Whitney U Test) для математико-статистической обработки полученных результатов является высокоинформативным и позволяет выявить достоверные различия стромальных показателей в опухолевой ткани РЛ.

2. На примере различных гистологических типов немелкоклеточного РЛ, имеющих разную степень гистологической дифференцировки (высокая, средняя, низкая), показана общая для всех типов немелко-

клеточного РЛ устойчивая тенденция к увеличению в стромальном клеточном инфильтрате показателей лимфоцитов и макрофагов по мере понижения дифференцировки карциномы легкого.

3. Полученные результаты, видимо, могут быть использованы при построении индивидуального прогноза при РЛ в совокупности с данными о возрасте и характере лимфогенного метастазирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии. — М.: Медицина, 1984. — 288 с.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. — М., 2002.
3. Двойрин В. В., Трапезников Н.Н. Статистика рака легкого в России // Вестн. ОНЦ РАМН. — 1996. — № 2. — С. 3–12.
4. Дзюбан В.П. Центральный рак легкого // Новости лучевой диагностики. — 2001. — № 1–2. — С. 11–15.
5. Микроскопическая техника: Руководство / Под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. — М.: Медицина, 1996. — 544 с.
6. Dumont P., Gasser B., Rouge C et al. Bronchioalveolar carcinoma: histopathologic study of evolution in series of 105 surgically treated patients // Chest. — 1998. — Vol. 113. — № 2. — P. 391–395.

Поступила 12.07.2005

УДК 616.24 - 006.6-18-07

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАК ОДИН ИЗ ВОЗМОЖНЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РАКА ЛЕГКОГО

А.А. Окбах, О.А. Голубев, Р.В. Дорошенко

Гомельский государственный медицинский университет

Иммуногистохимические характеристики карцином вместе с их традиционными патоморфологическими параметрами, такими как размер, гистологический тип, степень дифференцировки, пути метастазирования и другими находят широкое применение в клинической практике как для уточнения прогноза, так и выбора наиболее адекватной схемы лечения.

Ключевые слова: рак легкого, иммуногистохимическое исследование, прогноз.

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS AS ONE OF POSSIBLE PROGNOSTIC MARKERS FOR LUNG CANCER

A.A. Okbah, O.A. Golubev, R.V. Doroshenko

Gomel State Medical University

Immunohistochemical research of various types of carcinoma is widely spread together with routine study of their common morphological parameters, such as the size, histological type, a

degree of a differentiation, a metastatic routes and others. Both of these methods are of great importance in clinical oncology for specification of the forecast, and a choice of the most adequate circuit of treatment.

Key words: lung cancer, immunohistochemical research, prognosis.

Введение

Иммуногистохимические методы с применением моноклональных антител создают условия для быстрого и эффективного обнаружения очагов дисплазии эпителия [4] и выявления карциномы, определения степени злокачественности (дифференцировки) опухоли [2] и прогноза [5]. В ряде случаев иммуногистохимические методы позволяют определить гистогенез, гистологическую форму и локализацию первичной опухоли, тогда как другие способы для уточнения этих данных оказываются несостоятельными [7]. Большие потенциальные возможности иммуногистохимических методов с применением моноклональных антител не вызывают сомнений, так как данный метод позволяет уточнить многообразие биологии опухолей [6]. Для оценки степени злокачественности и ростовых характеристик используют иммуногистохимические окраски на онкофетальные антигены, моноклональные антитела Ki-67, а также ростовые факторы (онкогены, рецепторы трансферина) [3]. Показано, что возможна морфологическая оценка прогрессии рака легкого (РЛ) с помощью иммуногистохимической окраски на раково-эмбриональный антиген (СЕА) и исследования маркеров пролиферативной активности [3]. При иммуногистохимическом исследовании обнаружено

постепенное увеличение экспрессии СЕА от участков в периферических отделах опухолевого узла, морфологически трудноотличимых от атипичской аденоматозной гиперплазии, к солидным тяжам в центральной части РЛ на примере бронхиолоальвеолярного варианта. Интенсивность окрашивания соответствует усилению ядерной атипичии и клеточного полиморфизма. Показано, что в узлах РЛ (на примере аденокарцином) участки с более выраженной атипичией показывают увеличение числа клеток, экспрессирующих Ki-67, то есть пролиферирующих клеток, находящихся в G1-, G2- и S-фазе митотического цикла [3]. Обнаружены при РЛ и изменения некоторых онкогенов и продуцируемых ими белков, включая с-Ki-ras, с-myc, с-erb-B2, p53 [8].

Цель исследования: определение иммуногистохимических характеристик рака легкого в различных гистологических типах опухоли для возможного использования при индивидуальном прогнозировании.

Материалы и методы

Использовался операционный материал 89 больных центральным и периферическим РЛ. Конкретное количество пациентов и распределение их по гистологической форме РЛ представлено в таблице 1. Возраст большинства больных на момент исследования составлял от 51 года до 70 лет.

Таблица 1

Характеристики групп исследования

Гистологические формы рака легкого	Всего случаев	Проведено иммуногистохимическое исследование
Плоскоклеточный ороговевающий рак	27	14
Плоскоклеточный неороговевающий рак	28	15
Аденокарцинома	13	13
Железисто-плоскоклеточный рак	12	7
Низкодифференцированный рак	9	9

Вырезка кусочков проводилась в день операции. При этом вне зависимости от

локализации новообразования вырезались фрагменты в направлении от периферии

опухолевого узла к центру. В дальнейшем все кусочки тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине и подвергали стандартной проводке с заливкой в парафин. Из данных блоков готовили срезы толщиной 5–7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для обзорной микроскопии, определения гистологического типа опухоли. Для детализации структур стромы и паренхимы срезы выборочно окрашивали пикрофуксином по ван Гизону, по Гомори [1].

Материал из центральных зон опухолевых узлов РЛ (табл. 1) подвергнут иммуногистохимическому исследованию с помощью непрямого иммунопероксидазного-антипероксидазного метода, при котором изучали детекцию Ki-67 и p53, используя моноклональные антитела фирмы DAKO. Исследование экспрессии мутантного гена апоптоза P-53 (Clone DO-7) и маркера пролиферации Ki-67 проводилось иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител корпорации DAKO. Иммуногистохимическая экспрессия мутированного гена — су-

прессора выражалась в отчетливом ядерном окрашивании коричневого цвета. Далее в произвольно выбранных участках при увеличении микроскопа $\times 900$ производили подсчет абсолютного количества клеточных элементов, несущих в ядрах специфические антигены в 10 полях зрения. Чтобы убедиться в достоверности положительных результатов, полученных при проведении иммуногистохимического исследования, исключалась возможность неспецифических реакций с помощью контрольных анализов. Математическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ STATISTICA 6,0 с применением непараметрических методов.

Результаты и обсуждение

В результате иммуногистохимического исследования гетерогенной группы РЛ, в которую были объединены: плоскоклеточный ороговевающий РЛ, плоскоклеточный неороговевающий РЛ, аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный РЛ и низкодифференцированный РЛ, были получены результаты, представленные в таблице 2.

Таблица 2

Иммуногистохимические характеристики компонентов паренхимы и стромы при раке легкого

Объект исследования	Показатели элементов паренхимы, стромы (M + m)	
	Ki-67	P 53
Фибробласты	3,69 + 2,01	0,51 + 0,31
Эндотелиальные клетки	7,96 + 2,91	3,89 + 1,60
Паренхиматозные клетки	19,76 + 1,86	15,44 + 1,18

Показано, что при применении непараметрических методов (Mann-Whitney U Test) выявляются достоверные различия показателей компонентов паренхимы и стромы, дающих детекцию Ki-67 и p53 в разных гистологических типах РЛ. Выявлены достоверные различия между показателями фибробластов, эндотелиоцитов и эпителиальных клеток экспрессирующих Ki-67 ($p < 0,05$) при плоскоклеточном ороговевающем и неороговевающем РЛ. При этом количество фибробластов и эндотелиальных клеток в строме плоскоклеточного РЛ по мере понижения дифференцировки уменьшается, а паренхиматозных клеток — увеличивается. Достоверно больше

($p < 0,05$) показатели паренхиматозных клеток, дающих детекцию Ki-67 при плоскоклеточном неороговевающем РЛ по сравнению с плоскоклеточным ороговевающим РЛ. В тканях высокодифференцированной аденокарциномы легких содержится больше эндотелиоцитов экспрессирующих Ki-67 и p53 по сравнению с низкодифференцированным РЛ ($p < 0,05$). В тканях низкодифференцированной аденокарциномы содержится больше паренхиматозных клеток, дающих детекцию Ki-67 и p53 ($p < 0,05$) по сравнению с плоскоклеточным ороговевающим и неороговевающим раками, а также низкодифференцированным РЛ. Среди паренхиматозных клеток в железисто-

плоскоклеточном РЛ содержится больше клеток экспрессирующих Ki-67 и p53 по сравнению с плоскоклеточным ороговевающим и неороговевающим раками ($p < 0,05$). В то же время в тканях последних выше экспрессия Ki-67 в эндотелии ($p < 0,05$).

Выводы

1. Иммуногистохимический анализ с применением непараметрических методов (Mann-Whitney U Test) для математико-статистической обработки полученных результатов позволяет провести не только качественный, но и количественный учет факторов пролиферации (Ki-67 и p53) и выявить достоверные различия их экспрессии в различных гистологических типах РЛ.

2. Повышенная экспрессия Ki-67 и p53 в паренхиматозных клетках низкодифференцированной аденокарциномы легкого по сравнению с другими гистологическими типами РЛ может быть использована для индивидуального прогнозирования течения РЛ в совокупности с данными о возрасте, путях метастазирования, продолжительности жизни после оперативного лечения.

3. Иммуногистохимические характеристики железисто-плоскоклеточного рака требуют дальнейшего уточнения, так как указывают на высокую степень злокачественности данной формы РЛ, но этот факт в доступной нам литературе до сих пор не получил необходимой оценки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Микроскопическая техника: Руководство / Под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. — М.: Медицина, 1996. — 544 с.
2. Пожарисский К.М., Семглазов В.Ф., Упоров А.В. Современные методы определения пролиферативной активности опухолей (на примере рака молочной железы) // Съезд Международного Союза ассоциаций патологоанатомов, 2-й: Тезисы. — М., 1999. — С. 238–239.
3. Чучалин А.Г., Харченко В.П., Галил-Оглы Г.А. и др. Бронхиолоальвеолярный рак // Пульмонология. — 2001. — Т. 10. — № 2. — С. 12–20.
4. Inohara H., Honjo Y., Yoshii T. Expression of galectin 3 in fine needle aspirates as a differential diagnostic marker between benign and malignant thyroid neoplasms // Cancer. — 1999. — Vol. 85. — P. 2475–2484.
5. Jansen P.L., Hupperets P.S., Arends J.W. et al. MIB-1 labelling index is an independent prognostic marker in primary breast cancer // Br. J. Cancer. — 1998. — Vol. 78. — № 4. — P. 460–465.
6. Melanie A. Lynch, Trevor A. Petre, Huijuan Song et al. Growth Factor (TGF)-Mediated Growth Inhibition Is a Function of Membrane-Bound TGF Type II Receptor in Human Breast Cancer Cells // Gene Expression. — 2001. — Vol. 9. — № 4 (5). — P. 157–171.
7. Ronay G., Zimmermann H.D., Tulusan A.H. Lymphknotenmetastase lines «plattenepithelkarzinoms» als manifestation lines okkulten mammakarzinoms // Patologie. — 1988. — Vol. 9. — № 5. — P. 309–312.
8. Westra W.H., Baas I.O., Hruban R.H. et al. K-ras oncogene activation in atypical alveolar hyperplasias of the human lung // Cancer Res. — 1996. — Vol. 56. — P. 2224–2228.

Поступила 10.08.2005

УДК 616.24-006.6-07 (476.2):572.7

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАКА ЛЕГКОГО У НАСЕЛЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Р.В. Дорошенко, О.А. Голубев, С.Л. Ачинович

**Гомельский государственный медицинский университет
Гомельский областной клинический онкологический диспансер**

В последние годы проблема рака легкого (РЛ) привлекает пристальное внимание врачей и исследователей самых различных специальностей. В настоящее время РЛ находится на первом месте как в общей структуре онкологической заболеваемости, так и причин смертности населения планеты, особенно его мужской популяции.

Ключевые слова: рак легкого, заболеваемость, возрастные группы, световая микроскопия.

CLINICO-MORPHOLOGICAL FEATURES OF LUNG CANCER IN POPULATION OF GOMEL REGION

R.V.Doroshenko, O.A. Golubev, S.L. Achinovich

**Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary**

Over the last recent years the lung cancer has been a subject to scrutinize by doctors and investigators of many fields. At present, lung cancer rates the first both within the general structure of oncological diseases and reasons of mortality of the world's population, especially in males.

Key words: lung cancer, morbidity, age groups, light microscopy.

Введение

Рак легкого (РЛ) — это злокачественная опухоль, возникающая из эпителиальных клеток крупных (главный, долевого, промежуточный, начало сегментарного) и сегментарных бронхов и их ветвей, а также бронхиол [3, 5, 12]. В мире ежегодно заболевает РЛ около 1 миллиона человек. Важно, что РЛ является одной из ведущих причин смерти онкологических больных в большинстве стран мира [6, 15]. В Республике Беларусь и в Российской Федерации РЛ занимает первое место, как в общей структуре онкологических заболеваний, так и среди злокачественных опухолей у мужчин [6, 7]. Ежегодно в Беларуси регистрируется более 4000 вновь выявленных больных РЛ [8]. Пятилетняя выживаемость этих больных не превышает 10–15%, а при мелкоклеточном раке этот показатель составляет лишь 1–3% [7].

Увеличение заболеваемости злокачественными новообразованиями легких находится в прямой зависимости от роста потребления сигарет и числа курящих. Загрязнение вдыхаемого воздуха родоном, асбестом, хромом, продуктами термической обработки угля, нефти и газа, древесной и металлической пылью резко увеличивает риск возникновения РЛ [5]. В большинстве развитых стран РЛ является наиболее распространенной формой опухоли у мужчин и остается одной из важнейших медицинских и социально-экологических проблем. Соотношение мужчин и женщин составляет 6:1, средний возраст заболевших 62 года [7]. РЛ — это еще и этническая проблема. Высокие показатели заболеваемости РЛ зарегистрированы среди чернокожего населения США, низкие — в таких странах Азии, как Индия и Япония [7]. Увеличивается абсолютное число умерших от РЛ, прирост за последние 15 лет составил 57%. Приблизительно 80% больных

умирают в течение года после подтверждения диагноза [12].

Основным методом лечения РЛ является операция, однако более половины больных в момент обращения за помощью уже неоперабельны и могут рассчитывать только на лучевую терапию [1, 10, 13]. В исследованиях, выполненных в последние годы, сформированы группы риска по возникновению РЛ, куда относят следующих лиц: курильщиков старше 40 лет; рабочих вредных производств в настоящем и прошлом (асбест, никель, радиоактивность и другие); перенесших туберкулез; больных с хроническими заболеваниями легких (очаговый и диффузный пневмосклероз, хронический бронхит); пациентов с затяжной пневмонией или повторными пневмониями одной локализации; людей с излеченным раком другой локализации [14]. Было установлено, что РЛ — процесс отчасти генетически детерминированный [14], что подтверждается установленными генетическими факторами риска возникновения РЛ, а именно: существованием первично-множественных опухолей (лечение ранее по поводу злокачественной опухоли); три наблюдения и более РЛ в семье (у ближайших родственников). К фоновым заболеваниям легкого для РЛ можно отнести диффузный и локализованный пневмосклероз, врожденные кисты, хронические специфические и неспецифические воспалительные процессы, свищи, приобретенные кисты, дистрофические изменения бронхов, рубцы различного происхождения, инородные тела, антропокоз, пневмокониоз [2, 11]. С морфологической точки зрения фон не является непосредственным предшественником опухоли, он только способствует злокачественной трансформации. К настоящему времени получены убедительные данные о том, что центральный и периферический рак различается не только локализацией и структурами, из ко-

торых он развивается, но и особенностями этиологии, патогенеза, морфогенеза и гистогенеза. В становлении и развитии центрального РЛ имеет значение вдыхание канцерогенных веществ, а периферического — проникновение канцерогенов с током крови и лимфотоком, что подтверждается экспериментальными и клиническими данными [5].

Уточнение значимых моментов для возникновения и развития РЛ в зонах экологического неблагополучия (воздействие малых доз радиации, недостаток микроэлементов и другие факторы) является важным для оценки состояния здоровья населения региона.

Цель данной работы — выявить особенности заболеваемости РЛ у населения Гомельской области с учетом гистологического типа опухоли.

Материалы и методы

Проведена систематизация ряда статистических данных (файлы — отчеты с указанием возраста, места проживания, года постановки диагноза, патоморфологической формы РЛ) с позиции выборочной ретроспективной экспертизы патоморфоло-

гических заключений и распределения больных РЛ по полу и возрасту за последние 10 лет в Гомельской области. Кроме того, исследован свежий операционный материал 30 больных центральным РЛ, 30 пациентов, пораженных периферическим РЛ. Вырезка кусочков проводилась в день операции. При этом вне зависимости от локализации новообразования вырезались фрагменты из центральной части опухолевого узла, его периферических отделов. В дальнейшем все кусочки тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине и подвергали стандартной проводке с заливкой в парафин. Из данных блоков готовили срезы толщиной 5–7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для обзорной микроскопии. Данные были систематизированы и подвергнуты анализу при помощи специально разработанного программного комплекса «Гомагоча» [4].

Результаты и обсуждение

По итогам анализа за последние 10 лет 2429 лиц, состоящих на учете по РЛ, а также свежего операционного материала получены следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1
Данные о заболеваемости РЛ мужчин и женщин за последние 10 лет

Морфологическая форма РЛ	Мужчины	Женщины	Всего	% от всех случаев РЛ
Плоскоклеточный неороговевающий	479	33	512	21,1
Плоскоклеточный ороговевающий	1064	34	1098	45,2
Аденокарцинома	75	7	82	3,4
Солидная аденокарцинома	40	6	46	2
Крупноклеточный	284	7	291	12
Мелкоклеточный	389	11	400	16,3
Всего	2331	98	2429	100

Из данных, представленных в таблице 1, хорошо видно, что мужчины заболевают РЛ более чем в 20 раз чаще, чем женщины. По статистическим данным других регионов, соотношение среди заболевших лиц мужского и женского пола составляет 8:1 [9]. В ряду различных гистологических типов РЛ преобладают высокодифференцированные формы (плоскоклеточный оро-

говевающий рак), что согласуется с данными мировой статистики [16]. Однако не менее часто встречаются и низкодифференцированные формы РЛ — плоскоклеточный неороговевающий рак и мелкоклеточная карцинома.

Распределение заболевших по возрастным группам выглядит следующим образом (табл. 2).

Таблица 2
Заболеваемость РЛ в различных возрастных группах

Возрастная группа	Количество пациентов	Мужчины	Мужчины, %	Женщины	Женщины, %
30–34	2	2	0,08	0	0

35–39	21	20	0,82	1	0,04
40–44	73	68	2,8	5	0,2
45–49	150	141	5,8	9	0,4
50–54	241	237	9,8	4	0,16
55–59	416	409	17	7	0,3
60–64	549	527	21,7	22	0,9
65–69	507	488	20	19	0,8
70–74	335	319	13,1	16	0,7
75–79	114	101	4,2	13	0,5
80–84	17	15	0,6	2	0,08
85–89	3	2	0,08	1	0,04
90–94	1	1	0,04	0	0
Всего	2429	2330	95,2	99	4,7

Максимальное количество заболевших наблюдается в возрастной группе от 60 до 64 лет. В этой группе отмечается наибольшее количество больных лиц женского пола среди всех когорт сравнения. Однако число женщин во всех группах не идет в сравнение с количеством заболевших РЛ мужчин. Резкое снижение числа заболевших РЛ в старших возрастах объясняется, во-первых, снижением популяции стариков, во-вторых — смертью от естественных причин и других заболеваний.

Заключение

Таким образом, заболеваемость РЛ в Гомельской области, которую можно отнести к зоне экологического неблагополучия, — высокая. Среди всех гистологических форм преобладают относительно высокодифференцированные формы РЛ — плоскоклеточный ороговевающий рак (45,2%), в то же время незначительно меньшую группу (37,3%) составляют низкодифференцированные плоскоклеточные неороговевающие РЛ и мелкоклеточные карциномы. Наибольшее число случаев заболевания РЛ отмечено в возрасте от 55 до 74 лет. При этом наибольшее количество РЛ выявлено в возрастной группе 60–64 года у мужчин, которые на момент чернобыльской аварии находились в трудоспособном возрасте. Следовательно, с определенной долей вероятности можно предположить взаимосвязь факторов экологического неблагополучия с развитием РЛ, однако эта проблема требует дальнейшего изучения, прежде всего с позиций углубленного патоморфологического изучения биологических особенностей и морфогенетических потенций паренхиматозного и стромального компонентов опухолевой ткани РЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барчук А.С., Вагнер Р.И., Лемехов В.Г. и др. Современные подходы к диагностике и лечению рака легкого // *Вопр. онкол.* — 1997. — Т. 43. — № 1. — С. 15–21.
2. Бахлаев И.Е., Толтинский А.П., Романчук И.Ю. Первичный актиномикоз легких, симулировавший периферический рак // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* — 1995. — № 3. — С. 73.
3. Галил-Оглы Г.А., Харченко Н.В., Гуревич Л.А., Берцанская А.М. Бронхиолоальвеолярный рак легкого // *Арх. пат.* — 1995. — Вып. 5. — С. 64–70.
4. Голубев О.А., Дорошенко Р.В., Надыров Э.А., Мишин А.В. Рац.предложение № 668 «Автоматизированная система статистической обработки базы медицинских данных».
5. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. — М.: Радикс, 1994. — 216 с.
6. Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Статистика рака легкого в России // *Вестн. ОНЦ РАМН.* — 1996. — № 2. — С. 3–12.
7. Дзюбан В.П. Центральный рак легкого // *Новости лучевой диагностики.* — 2001. — № 1–2. — С. 11–15.
8. Злокачественные новообразования в Беларуси в 1991–2000 гг. // Под ред. Н.Н. Пилипцевича и др. — Мн.: БЕЛЦМТ, 2001.
9. Самсонов В.А. Опухоли и опухолевые поражения легких. — Петрозаводск, 1995.
10. Коган Е.А. Предрак и рак легкого // *Арх. пат.* — 1989. — № 11. — С. 76–83.
11. Коган Е.А., Ганзен Т.Н., Серов В.В. Склероз и канцерогенез // *Арх.пат.* — 1992. — Вып. 8. — С. 5–11.
12. Трахтенберг А.Х. Рак легкого. — М.: Медицина, 1987. — 304 с.
13. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак легкого: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1994. — 480 с.
14. Чучалин А.Г., Харченко В.П., Галил-Оглы Г.А. и др. Бронхиолоальвеолярный рак // *Пульмонология.* — 2001. — Т. 10. — № 2. — С. 12–20.
15. Austoker J, Sanders D, Fowler G. Smoking and cancer: smoking cessation // *BMJ.* — 1994. — Vol. 308. — P. 1478–1482.

УДК 616.65-007.61-08-084.

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

В.Я. Латышева, Аль-Кабаб Тауфик Ахмед

Гомельский государственный медицинский университет

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – одно из наиболее часто встречающихся урологических заболеваний и самое распространенное у мужчин пожилого и старческого возраста. Многие вопросы этой проблемы до настоящего времени остаются спорными и не решенными.

Представлен обзор исследований отечественных и зарубежных авторов, обобщающих современные подходы к консервативному, оперативному лечению и профилактике этого заболевания.

Ключевые слова: ДГПЖ, фармакотерапия, физические факторы, хирургическое лечение.

**CONTEMPORARY TREATMENT AND PREVENTION
OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY**

V.Ya Latysheva, Taufik Ahmed Al-Kabab

Gomel State Medical University

The benign prostatic hypertrophy is one of the most frequent urological diseases commonly met in elderly men. Many issues of this problems are not yet solved and remain disputable.

The present article reviews domestic and overseas references which generalize contemporary approaches to the conservative, operative treatment and prevention of the disease.

Key words: benign prostatic hypertrophy, pharmacotherapy, physical factors, surgical treatment.

Введение

Эпидемиологические показатели свидетельствуют о том, что распространенность ДГПЖ в большинстве стран достигает 20% у 50-летних мужчин, 50% — у 60-летних, 57% — у 70-летних и 80% — у лиц старческой группы. Свыше 50% мужчин в возрасте 50–60 лет имеют нарушения мочеиспускания, старше 60 лет — 60% и более, у лиц более 80 лет они достигают 90%, основной причиной которых является это заболевание, что свидетельствует об актуальности, научно-практической и социально-экономической значимости проблемы.

ДГПЖ представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний мужчин пожилого и старческого возраста и характеризуется комплексом симптомов, которые проявляются затрудненным, учащенным повелительным мочеиспусканием,

особенно в ночное время, симптомами недержания мочи.

Новейшие достижения современной фармакоиндустрии предложили множество лекарственных препаратов для лечения ДГПЖ, однако их необходимо принимать длительно, месяцами и годами, все они дорогостоящие, что затрудняет их приобретение лицами пожилого и старческого возраста.

«Золотым стандартом» лечения ДГПЖ является трансуретральная резекция (ТУР), на втором месте — аденомэктомия простаты. Вместе с тем как оперативное вмешательство, так и лекарственная терапия имеют значительное число противопоказаний в связи с сопутствующей патологией соматического профиля, особенно у лиц пожилого возраста, что требует поиска новых современных методов лечения этого заболевания.

Цель работы — обобщение современ-

ных методов лечения и профилактики больных с ДГПЖ.

Согласно Международной классификации заболеваний предстательной железы, термин «доброкачественная гиперплазия предстательной железы» наиболее точно отражает возрастные процессы, происходящие в ней, чем ранее применяемый «аденома предстательной железы».

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что у мужчин до 40 лет почти у 20% при микроскопическом исследовании обнаруживаются изменения в предстательной железе. В последующие годы этот показатель достигает 40%, хотя клинически ДГПЖ может себя не проявлять. В 50 лет и старше вероятность развития ДГПЖ составляет 30% [36]. Она обнаруживается почти у 90% мужчин старше 80 лет, а признаки нарушения мочеиспускания определяются у 60% лиц старше 60 лет. Данные ВОЗ о заболеваемости ДГПЖ позволяют сделать предположение, что у 85% мужчин со временем разовьется гиперплазия простаты, а у 95% она будет обнаружена на аутопсии.

Значительные успехи в раскрытии патогенеза ДГПЖ и достижения фармакоиндустрии позволили создать медикаментозные препараты, способные оказывать эффективное, патогенетическое, направленное и безопасное воздействие на больных с этим заболеванием. Это обусловлено, с одной стороны, появлением и внедрением современных эффективных лекарственных препаратов, других немедикаментозных методов лечения, с другой — наличием противопоказаний к оперативному лечению и высоким риском послеоперационных осложнений.

Несмотря на приоритет хирургического лечения ДГПЖ, в настоящее время широко применяются фармакологические препараты и различные физические факторы.

Согласно современным требованиям, программы лечения ДГПЖ должны включать следующие положения:

- уменьшение степени инфравезикальной обструкции;
- купирование симптомов нарушенного мочеиспускания;
- снижение объема остаточной мочи;
- уменьшение риска развития острой задержки мочи;
- предупреждение почечной недоста-

точности;

- улучшение качества жизни больных.

Традиционно лечение ДГПЖ подразумевает выжидательную тактику, особенно по отношению к лицам до 50–55 лет, до формирования выраженного дискомфорта, развития осложнений. Рекомендуется режим питания, включая ограничение употребления кофе, алкоголя, пива и других напитков.

При слабо выраженной симптоматике (суммарный балл шкалы IPSS не превышает 8) рекомендуется динамическое наблюдение, а с умеренно выраженными клиническими проявлениями заболевания проводится лекарственная терапия ДГПЖ.

Лечение в ранней стадии (при отсутствии остаточной мочи) в основном направлено на расширение шейки мочевого пузыря и усиление функции.

Абсолютными показаниями для лечения ДГПЖ являются:

- клиническая симптоматика, нарушающая качество жизни (суммарный балл симптомов по шкале IPSS превышает 19);
- острая задержка мочеиспускания;
- хроническая задержка мочеиспускания;
- рецидивирующая макрогематурия;
- формирование почечной недостаточности;
- наличие камней в мочевом пузыре;
- повторные инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей.

При резко выраженном синдроме нижних мочевых путей назначаются лекарственные препараты, относящиеся к 3 группам: антагонисты альфа1-адренергических рецепторов, ингибиторы 5 альфа1-редуктазы и экстракты растительного происхождения. Это омник («Ямянучи»), дальфаз СР («Санофи»), корнам (КРКА), кардура («Пфайзер»), степегис («Эгис») и др. [1, 2, 7, 8, 9].

Они блокируют альфа-адренорецепторы шейки мочевого пузыря, стромальной части предстательной железы и задней уретры, что приводит к урежению мочеиспускания, увеличению максимальной скорости мочеиспускания и ускорению опорожнения мочевого пузыря. Однако при этом необходимо учитывать, что применение этих препаратов может вызывать резкое снижение артериального давления (АД), головокружение, обмороки [1, 12].

На втором месте после антагонистов альфа1-рецепторов находятся лекарствен-

ные препараты — ингибиторы 5 альфа1-редуктазы (финастерид, дутастерид). Препараты снижают концентрацию дигидротестостерона путем подавления его образования из тестостерона. Действие финастерида находится в зависимости от размеров предстательной железы, а эффективность действия отмечается при приеме не менее 6 мес в связи с гормональным действием препарата. Финастерид (проскар) имеет строение молекулы, сходное со структурой молекулы тестостерона. Благодаря этому тормозится процесс его превращения в дигидротестостерон, что предотвращает прогрессирование гиперплазии предстательной железы. При приеме препарата свыше 6 мес увеличивается максимальная скорость мочеиспускания в 83% случаев, а объем предстательной железы уменьшается у 74% больных. Однако лечение антиандрогенными препаратами приводит к появлению импотенции (сексуальной дисфункции).

В тех случаях, когда размеры железы достаточно большие, а выраженность клинических симптомов невелика, также назначают финастерид, блокирующий превращение дигидротестостерона, задерживающего ее рост. Срок применения препарата от 6 до 12 мес. В последние годы появились работы по комбинированной терапии альфа-адреноблокаторов и финастерида, что приводит к стойкому улучшению показателей мочеиспускания и возможности отмены одного из них, чаще — первого.

Установлено, что при длительном применении альфа-блокаторов у больных уменьшаются симптомы нарушенного мочеиспускания, снижается сумма баллов по различным опросникам, повышается максимальная скорость мочеиспускания и улучшается качество жизни. Длительный опыт применения альфа-блокаторов, в частности, доксазозина показал, что он оказывает благоприятное воздействие на повышение сексуальной функции у мужчин — как на эрекцию, так и на эякуляцию. Альфа1-адренорецептор доксазозин (кардура, фирма «Pfizer International, Inc», США) в качестве коммерческого препарата применяется в мире как гипотензивный. Впоследствии были выявлены новые его терапевтические эффекты, в частности, как препарата при симптоматическом лечении ДГПЖ, препятствующего ее увеличению.

Установлено, что помимо прямого действия на кавернозную ткань за счет уменьшения интракорпорального вазоконстрикторного тонуса. Можно также утверждать, что доксазозин имеет двойной механизм действия на мочевой пузырь: первый миотропный, вызывающий расслабление шейки мочевого пузыря, задней уретры, уменьшение уретрального сопротивления, и второй — сосудистый, реализующийся по схеме: блокада альфа-адреноблокаторов сосудов — вазодилатация — активизация органного кровообращения — улучшение биоэнергетики детрузора — восстановление адаптационной и сократительной активности детрузора — уменьшение степени выраженности расстройств мочеиспускания. Можно полагать в целом, что клинический эффект препарата связан с активацией органного кровообращения и существенным улучшением адаптационных свойств детрузора.

Вместе с тем следует отметить, что блокаторы альфа1-адренорецепторов (альфузорин, доксазозин, празозин и тамсулозин) показаны преимущественно больным с сохранным функциональным состоянием мочевого пузыря, при наличии или преобладании ирритативных симптомов заболевания, независимо от исходного объема гиперплазированной железы [8]. Блокируя альфа1-адренорецепторы детрузора и сосудов мочевого пузыря, адреноблокаторы улучшают нарушенное кровообращение, восстанавливают энергетические запасы тканей стенки мочевого пузыря, способствуя ликвидации дизурии у этих больных. При нарушении функции мочевого пузыря их действие менее эффективно.

Широкое применение в лечении ДГПЖ нашли лекарственные препараты растительного происхождения. Пермиксон (экстракт американской вееролистной пальмы) обладает ингибирующей активностью в отношении фермента 5 альфа-редуктазы. Он подавляет процесс связывания дигидротестостерона с цитоплазмическими рецепторами и конкурирует с ним на уровне связывания с внутриклеточными рецепторами. При этом уменьшается образование простагландинов в ткани предстательной железы вследствие его противовоспалительного и противоотечного действия (доза 320 мг в сутки в течение 3 мес). Препарат оказывает многофакторное дей-

ствии, включая антиандрогенный, антипролиферативный и противовоспалительный эффект. По мнению авторов, он обладает также противоотечным, инактивирующим действием на тканевые факторы роста и, в отличие от финастердина, не влияет на половую активность. Пермиксон уменьшает гиперплазированную предстательную железу, но требует длительного применения. По мнению авторов, он приводит к снижению пролиферативной активности железистых структур, атрофии эпителия предстательной железы и, возможно, влияет на течение предстательной дисплазии. Пермиксон превращает тестостерон в наиболее его активную форму — дигидротестостерон. Снижая активность щелочной 5 альфа-редуктазы, он замедляет гиперпластические процессы, уменьшает степень выраженности клинических проявлений и при лечении в течение 6 мес уменьшает размеры простаты, улучшая качество жизни больных. В группу включены также другие аналогичные препараты (трианол, уртика-плюс), однако действие их до конца не изучено.

С целью замедления роста ДГПЖ и уменьшения ее объема используются также полиеновые антибиотики (мефартрицин, леворин), которые снижают уровень эстрогенов, участвующих в пролиферации стромального компонента в предстательной железе, за счет выведения их из организма. Однако эффект наблюдается только через 6–13 мес.

Снижает образование простагландинов, обладает противоотечным и противовоспалительным действием и препарат серпенс («Лизафарм»), который лучше назначать после курсового лечения финастеридом и в первой стадии заболевания. Лечение проводят под контролем простатического специфического антигена (ПСА) не менее 2–3 мес.

Несмотря на общепринятую модель лекарственной терапии ДГПЖ, следует отметить значительные ограничения и противопоказания к назначению различных препаратов. Тем более следует учесть, что заболевание чаще встречается у лиц пожилого и старческого возраста с отягощенной соматической патологией, прием лекарственных препаратов должен быть длительным (до 12 мес и более), а эффект не всегда предсказуемым и оправданным. Вместе с тем в выборе методов лечения ДГПЖ при отсутствии абсолютных показаний к опера-

тивным или другим интервенционным методам лечения (ретенция мочевых путей, рецидивирующая инфекция мочевых путей, почечная недостаточность, камни мочевого пузыря, возвратная гематурия) предпочтение отдается фармакотерапии.

В последние годы широко разрабатываются немедикаментозные методы лечения [4, 6, 10]. К ним относятся:

- микроволновая термотерапия;
- трансуретральная игольчатая абляция предстательной железы;
- трансректальный сфокусированный ультразвук;
- интерстициальная лазерная коагуляция простаты;
- установка простатических стентов и др.

Назначаются эти физические факторы лицам пожилого и старческого возраста, когда медикаментозная терапия не эффективна и имеются противопоказания к хирургическому удалению ДГПЖ.

Широкое применение в урологической практике нашли лазерные аппараты [5]. Известны 4 типа лазеров для лечения ДГПЖ. Наиболее часто используется гольмиевый лазер. Лазеротерапия рекомендуется больным, принимающим антикоагулянты при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, если им не показана трансуретральная резекция (ТУР) [13, 14] и трансуретральная инцизия [15], а также если больной хочет сохранить эякуляцию.

К разделу современных технологий относится малотравматичный метод лечения — электровапоризация, основанный на эффекте выпаривания ткани предстательной железы (объемом до 40 см³) специальными роликовыми электродами под воздействием тока высокой мощности. Возможно комбинированное проведение ТУР и вапоризации [11]. Вапоризация и лазерная деструкция выполняются по тем же показаниям, что и ТУР, однако в связи с минимальной кровопотерей их можно применять при более значительной массе железы. Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук трансректальным методом позволяет выполнить неинвазивную абляцию аденомы, которая проводится под общей анестезией или глубокой аблацией. Метод трансуретральной игольчатой абляции относится к простым и безопасным процедурам, которые дают эффект в 50–60% случаев [2].

В последние годы все шире при лечении ДГПЖ стало применяться высокотемпературное воздействие. Принята терминология, согласно которой в зависимости от уровня и способа подачи энергии и ее действия на ткань предстательной железы выделяют принципиально разные методы лечения: гипертермию, термотерапию и термоабляцию. О гипертермии следует говорить, если температура в тканях поддерживается в интервале 40–45°C, что позволяет эффективно воздействовать на опухолевые клетки, сохраняя интактными здоровые ткани [3]. Термотерапия предусматривает повышение температуры в тканях предстательной железы выше 45°C. При этом подведение энергии всегда осуществляется трансуретральным доступом. Во время термотерапии зона некротических изменений образуется в глубине ткани предстательной железы, тогда как слизистая уретры остается интактной, для чего используются системы охлаждения различной конструкции.

Установлено, что гипертермия обладает стимулирующим физиологическим эффектом, при этом отмечается активизация микроциркуляции и иммунитета. При температуре 42–45°C выявляется ингибирующий эффект, который вызывает угнетение репликации ДНК, подавление клеточной полиферации. При термотерапии с низкоинтенсивным режимом (45–50°C) наблю-

дается угнетение альфа-адренорецепторов, точечный геморрагический некроз, антипролиферативный эффект. Высокоинтенсивный режим (50–70°C) сопровождается альфа-адреноблокадой, обширной зоной геморрагического некроза.

Термоабляция или термодеструкция (70–200°C) вызывает выраженные деструктивные изменения в области простатической уретры, коагуляционный и геморрагический некроз, абляцию при трансуретральной радиочастотной термодеструкции, а также коагуляционный некроз с минимальными перифокальными изменениями, абляцию при сфокусированной термоабляции [14].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что в настоящее время в мировой практике для лечения ДГПЖ наиболее широко применяются консервативное лечение (лекарственная терапия) и лечение различными физическими факторами.

Вместе с тем основным методом лечения ДГПЖ является аденомэктомия. Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение показания к хирургическому удалению ДГПЖ.

Абсолютными показаниями к аденомэктомии являются:

- острая задержка мочи;
- наличие в мочевом пузыре остаточной мочи;
- появление симптомов поражения почек.

«Золотым стандартом» хирургического лечения ДГПЖ является ТУР предстательной железы, на втором месте — трансуретральное эндоскопическое рассечение предстательной железы, реже — скрытая аденомэктомия.

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов предпочтительнее выполнять ТУР, если хирург производит ее за один час. Открытая аденомэктомия считается более показанной при камнях и дивертикулах мочевого пузыря. Она позволяет ликвидировать инфравезикальную обструкцию и восстановить нарушенное мочеиспускание [15].

Трансуретральное рассечение ДГПЖ применяется при массе железы не более 40 г, в более молодом возрасте, когда необходимо сохранить половую функцию и либидо. Особенностью хирургического лечения ДГПЖ у лиц пожилого и старческого возраста является наличие у них ряда сопутствующих заболеваний. При этом одно заболевание увеличивает послеоперационную

летальность в 2 раза, два — в 4, три и более — в 14 раз. Существенное влияние на исход операции оказывает ее характер — плановый или срочный. Кроме того, необходимо учитывать, что в отдаленном периоде после ТУР или открытой аденомэктомии возникают осложнения в виде недержания мочи, стриктуры уретры, кровотечения, ретроградной эякуляции или ее прекращения и особенно хронической инфекции мочевых путей, что нередко требует реопераций.

Заключение

Таким образом, ДГПЖ является одной из актуальных проблем современной урологии.

Представленные данные свидетельствуют о достижении фармакоиндустрии, хирургии в лечении этого заболевания. Вместе с тем проблема требует дальнейшей разработки новых методов как хирургического, так и консервативного методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Винаров А.З. α -Адреноблокаторы в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы: настоящее и перспективы // Современные подходы к лечению гиперплазии простаты и эректильной дисфункции: Материалы симпозиума. Российский пленум урологов. — Омск, 23 сент., 1999. — Урология. Приложение. — 2000. — № 2. — С. 2–10.

2. Лоран О.Б., Вишневицкий Е.Л., Вишневицкий А.Е., Данило В.В. Влияние доксазозина на функцию мочевого пузыря у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Современные подходы к лечению гиперплазии простаты и эректильной дисфункции: Материалы симпозиума. Рос. Пленум урологов. — Омск, 23 сент., 1999. — Урология. Приложение. — 2000. — № 2. — С. 14–19.

3. Гресь А.А., Мацкевич О.Г., Будревич А.Е. «Рецидив» ДГПЖ после открытой аденомэктомии // Состояние и эволюция методов лечения с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Тез. док. симп. — Мн., 1995. — С.122–123.

4. Доста Н.И. Оценка симптомов нижних мочеполовых путей и выбор лечения доброкачественной гиперплазии простаты // Рецепт. — 2001. — № 4. — С. 45–50.

5. Аляев Ю. Монура (фосфомицина тропепо-

мол) в профилактике и лечении инфекции мочевыводящих путей // Врач. — 2000. — № 8. — С. 38–40.

6. Древаль С.В., Гольдин Д.А., Субботин А.В. Преимущество лазерной хирургии доброкачественной гиперплазии простаты у больных с сопутствующими заболеваниями: Обзор литературы // Урол. и нефрол. — 1999. — № 3. — С. 52–55.

7. Кривобородов Г.Г., Имамов О.Э. Лечение аденомы предстательной железы методами локальной гипертермии и термотерапии // Тер. архив. — 1995. — № 10. — С. 45–48.

8. Лопаткин Н.А. Длительное лечение больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы простаскармом // Урология и нефрология. — 1996. — № 1. — С. 2–4.

9. Лоран О.Б., Пушкарев Д.Ю., Раснер П.И. Патогенетические основы медикаментозной терапии симптоматической доброкачественной гиперплазии простаты α -адреноблокаторами // Леч. врач. — 2001. — № 9. — С. 22–25.

10. Мазо Е.Б., Дмитриев Д.Г. Клинический эффект применения препарата «Простамол-уно» у больных с ДГПЖ и хроническим простатитом // Урология. — 2001. — № 5. — С. 38–41

11. Кривобородов Г.Г., Коблов Н.Л., Маленко В.П., Трошин И.И. Отдаленные результаты локальной трансректальной гипертермии у больных с доброкачественной простатой и ее осложнениями // Урол. и нефрол. — 1995. — № 6. — С. 47–48.

12. Barna J., Jolba M., Fowler C. Transurethral Vaporization of the Prostate. — Berlin, 1994. — 59 p.

13. Chappie C.R., Andersson K.F., Bono V.A. α -blockers clinical results in: proceedings of the fourth international consultation on BPH — Paris, 1997. — P. 616–632.

14. Crowley A.R., Horowitz M., Chan E. Transurethral resection of the prostate versus open prostatectomy: Long-term mortality comparison. // J. Urol. — 1995. — Vol. 153. — P. 695–697.

15. Dahlstrand C., Walden M., Deirsson G. Transurethral microwave thermotherapy versus transurethral resection for symptomatic obstruction: a prospective randomized study with a 2-year follow-up. // Br. J. Urol. — 1995. — Vol. 76. — P. 614–618.

16. Edrars L. Transurethral incision of the prostate or bladder neck incision // The Prostate. — 1989. — P. 245–249.

Поступила 14.07.2005

УДК 616.34 - 07 – 006.6

СКРИНИНГ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (литературный обзор)

Е.И. Михайлова, С.И. Пиманов, Э.Н. Платошкин, Н.В. Филипенко

Гомельский государственный медицинский университет
Витебский государственный медицинский университет

Колоректальный рак (КРР) занимает в настоящее время в структуре онкологических заболеваний по частоте третье и по смертности второе место после рака легких. Пятилетняя выживаемость больных с КРР определяется стадией болезни на момент постановки диагноза. Массовое использование основных методов скрининга с последующим эндоскопическим или рентгенологическим обследованием пациентов группы повышенного риска является адекватными мерами для своевременной диагностики и лечения рака толстой кишки.

Ключевые слова: колоректальный рак, методы скрининга, эндоскопические и рентгенологическое обследование, иммуноферментные тесты.

SCREENING FOR COLORECTAL CANCER
(literature review)

E.I. Mikhailova, S.I. Pimanov, E.N. Platoshkin, N.V. Filipenko

Gomel State Medical University
Vitebsk State Medical University

At present, in structure of oncological diseases colorectal cancer takes the third place in frequency and the second place in mortality after cancer of lungs. Five-year survival rate of patients with colorectal cancer is determined by the stage of disease at the moment of making the diagnosis. Mass usage of basic screening methods with further endoscopic or radiological investigation of the patients in a higher risk group is an adequate action for an in time diagnostics and treatment of colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, screening methods, endoscopic and x-ray examination, immune-enzyme tests.

Введение

Колоректальный рак является в настоящее время глобальной проблемой в медицине, так как занимает в структуре онкологических заболеваний по частоте третье и по смертности второе место после рака легких. По данным IDCA (International Digestive Cancer Alliance) ежегодно в мире регистрируется 950 000 новых случаев рака толстой кишки [51]. Максимальная заболеваемость КРР зарегистрирована в штате Коннектикут (США) и Саскачеване (Канада) — 50 случаев на 100 000 населения [14]. По сведениям Американского противоракового общества, ежегодно от этого заболевания умирает более 60 000 человек и регистрируется 140 000 новых случаев заболевания [7, 13]. В России в 1960 г., по данным Онкологического научного центра РАМН, было зарегистрировано 5007 больных с впервые установленным диагнозом КРР, а к 2002 г. их число увеличилось более чем в 7 раз и достигло 37999. Если в 1991 г. в Республике Беларусь заболеваемость КРР составляла 11,5 на 100 тыс. населения, то к 2003 г. этот показатель вырос до 17,8 [11, 17].

Риск развития КРР в течение всей жизни, по данным Ивашкина В.Т., составляет у мужчин 6,02%, а у женщин — менее 5,77% [2]. Вероятность заболеваемости КРР значительно возрастает после 50 лет. Пятилетняя выживаемость за последние 5 лет возросла с 46 до 62%, однако величина этого показателя целиком определяется стадией болезни на момент постановки диагноза [2, 3]. При локальной форме рака она составляет 92%, при раке с регионарными метастазами — 64%, при раке с отдаленными метастазами — 7%. В 41% случаев диагностика происходит на стадии неинвазивного рака, в 35% — рака с метастазами в регионарные лимфатические узлы, в 16% — рака с отдаленными метастазами [2]. За рубежом структура выявляемости КРР по стадиям сходная. Во время первичной диагностики в США у 37% больных рак выявляется без метастазов, у 28% — с регионарными метастазами и у 35% — с отдаленными [3]. В Республике Беларусь аналогичные показатели ранней диагностики КРР также неудовлетворительны. Так, в 1995 г. только у 29,7% больных этот диагноз установлен на 1–2 стадиях заболевания, в то время как у 32,0% пациентов диагностиро-

ван уже на 4 стадии [17]. В 2003 г. аналогичные показатели составили 50,0% и 21,6% соответственно [11]. Даже исходя из этих цифр, приходится признать, что в половине случаев диагностика запаздывает. В то же время существуют надежные доказательства того, что снижение уровня смертности от КРР может быть достигнуто путем выявления и лечения ранних его форм наряду с выявлением и удалением аденоматозных полипов [44]. Решение этой задачи возможно лишь посредством массового лабораторного и/или инструментального скрининга популяции с повышенным риском КРР, даже при отсутствии каких-либо жалоб пациентов и симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. Вывод о необходимости скрининга для выявления КРР был сделан ведущими специалистами из-за отсутствия клинических проявлений заболевания на ранних стадиях и обоснован многочисленными исследованиями [3, 15, 42, 50]. Факторы, повышающие риск развития КРР, представлены в таблице 1 [38].

Принципы скрининга и его экономическая целесообразность

Определение термина «скрининг» (применимо к неопластической патологии тол-

стой кишки) — это идентификация у пациента нераспознанного ранее заболевания путем опроса, физикального и лабораторного исследований или с помощью других процедур, которые могут быть выполнены относительно быстро [15].

Основные принципы скрининга КРР:

1. Пациенты с клиническими симптомами КРР не подлежат скринингу, а должны быть обследованы в соответствии с подозреваемым заболеванием.

2. Семейные и индивидуальные факторы риска должны быть оценены при решении вопроса о методе и времени начала скрининга.

3. Врач должен рекомендовать дальнейшее обследование толстой кишки после положительного результата скринингового теста.

4. Пациент должен быть проинформирован о положительных и отрицательных сторонах каждого из применяемых тестов и схем, что позволит ему сделать информированный выбор [1].

5. Скрининг должен быть экономически целесообразен.

6. В результате успешного скрининга заболевание должно выявляться преимущественно на курабельных стадиях [33].

Таблица 1

Факторы, повышающие риск развития колоректального рака

<p>Возраст старше 40 лет</p> <p>Семейный полипозный синдром:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Наследственный аденоматоз толстой и прямой кишки. • Синдром Gardner. • Синдром Turcot. • Синдром Peutz-Jeghers. <p>Семейный раковый синдром:</p> <p>Наследственный неполипозный КРР (HNPCC — heredity nonpolyposis colorectal cancer):</p> <p>Наличие у членов семьи и близких родственников КРР или спорадической колоректальной аденомы.</p> <p>Наличие в анамнезе пациента спорадического КРР (у женщин — также рака молочной железы и эндометрия).</p> <p>Воспалительные заболевания кишечника:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хронический язвенный колит. • Болезнь Крона. • Радиационный проктоколит. • Инвагинальная лимфогранулема.

Анализ стоимостной эффективности скрининговых программ по КРР показывает, что данные проекты достигают доволь-

но больших успехов при вполне приемлемых для общества затратах. Скрининг КРР является экономически более выгодным, чем

многие другие скрининговые программы, широко вошедшие в практику в ряде зарубежных стран, например, маммография как метод скрининга рака молочной железы. В США, по данным G.S. Gazelle, год продления жизни больным раком молочной железы или шейки матки при проведении скрининговых программ обходится в \$ 8000–50000, а стоимость одного года продления жизни больным КРР благодаря программам, основанным на выявлении скрытой крови в кале, составляет, по различным источникам, от 2 до 15 000 \$. При проведении колоноскопии в качестве скрининговой программы 1 раз в 10 лет аналогичные цифры составляют \$ 9000–22000 за один год продления жизни пациента [22]. Примерная стоимость скрининга населения США составляет более 1 млрд. долларов в год.

В Европе один год продления жизни больным КРР обходится приблизительно в \$5000 [19]. Стоимость продления года жизни больным КРР благодаря программе исследования скрытой крови в кале в Дании составила \$2100–5300 [24].

Стоимость Австралийской программы по скринингу КРР, в которой участвовали 24000 пациентов, составила примерно 740 000 \$ в год, что соответствует 4800 \$ при выявлении каждого случая полипа и 15 700 \$ при выявлении одного больного КРР [23].

При проведении в Японии программы скрининга КРР иммунохимическим методом выявления скрытой крови в кале стоимость 1 теста составила \$10,91, при положительном результате теста дальнейшее обследование пациента обходилось в \$136,36. Стоимость выявления 1 случая КРР благодаря данной программе составила \$4136,36 [41].

Скрининговые методы

В клинической практике существует 4 основных скрининговых метода для выявления КРР:

- анализ кала на скрытую кровь;
- гибкая сигмоидоскопия;
- фиброколоноскопия;
- ирригоскопия методом двойного контрастирования толстой кишки.

Самым дешевым и широко используемым методом скрининга является анализ кала на скрытую кровь, чаще всего основанный на выявлении обладающего пероксидазной активностью гемоглобина с помощью гваякового теста, бензидиновой или

пиридиноновой пробы. По данным российских ученых, из тестов на скрытую кровь в кале наименее чувствительной является проба Вебера с гваяковой смолой; ее положительный результат характеризует кровопотерю не менее 30 мл/сут, в то время как проба с бензидином бывает положительной при суточной кровопотере 10–15 мл. С другой стороны, из-за высокой чувствительности бензидиновая проба менее достоверна, так как ее результат в значительной степени зависит от влияния катализаторов, содержащихся в пищевых продуктах.

Большинство тестов, используемых в амбулаторной практике, основаны на клее «гваяк», который может окисляться в присутствии пероксидазы и перекиси водорода. Тест желательно проводить с пробами, взятыми из нескольких порций кала (3 последовательных дефекации). За несколько дней до исследования рекомендуется исключить употребление мяса, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, препаратов железа и антиоксиданты типа витамина С. Разработаны несколько вариантов данного теста («Hemoccult», «Hemoccult II»), однако их чувствительность не превышает по самым оптимистичным данным 50%, а при ранних формах КРР составляет только около 5–10% [30]. Lieberman D. et al. сообщают о низкой чувствительности этого теста (23,9%) даже в диагностике опухоли более 10 мм в диаметре. В этом же исследовании ложноположительные результаты встречались в 6,2% случаев [37]. По данным Letsou G. et al., у 59% пациентов с полипами и у 36% с раком толстой кишки тест на скрытую кровь был отрицательным [35]. По нашим предварительным данным, чувствительность гемоккульт-теста по отношению к полипам толстой кишки составляет 60%, КРР — 68,8%. Проведенное в Германии скрининговое обследование более 60 тысяч пациентов 47–75 лет с использованием теста на скрытую кровь показало снижение смертности от рака толстой кишки в течение 10 лет в группе скрининга на 18% [32]. Рекомендуется проводить тест на скрытую кровь по крайней мере один раз в год. При сравнении двух скрининговых методик, использующих тест на скрытую кровь — ежегодное прохождение теста или раз в два года, выживаемость в группе ежегодного скрининга была достоверно большей [39]. В то же время суще-

ствует мнение, что снижение смертности от КРР в европейских странах после рандомизированных исследований по скрытой крови было достигнуто не только благодаря скринингу как таковому, но и за счет более тщательного и интенсивного наблюдения за данной популяцией [19]. Преимущество этого метода состоит в относительно небольшой стоимости и технической простоте теста: пациент может проводить его в домашних условиях.

Иммунохимические тесты определения скрытой крови в кале, основанные на иммунологической реакции с человеческим гемоглобином, не требуют специальной диеты и ограничения приема медикаментов [38, 47]. Чувствительность метода, по данным различных авторов, весьма переменчива и колеблется в пределах 26–95%, специфичность приближается к 90%, а частота ложноположительных результатов — к 5%. По нашим предварительным данным, чувствительность иммунохимического теста (gab-OCCULT «GABMED», Норвегия) по отношению к полипам толстой кишки составляет 66,7%, к КРР — 88,8%. Однако в качестве скрининга эта проба используется реже из-за более высокой стоимости и необходимости ее постановки в условиях лаборатории.

Изотопные методы (с радиоактивным хромом — ^{51}Cr) позволяют определять

скрытую кровь в кале количественным способом. Они более специфичны, чем пероксидазные тесты, однако менее практичны для широкомасштабных скрининговых исследований и используются только для определения следовых количеств крови. Комбинация с другими методами может позволить уточнить локализацию источника кровотечения. Чувствительность изотопных методов составляет 5 мл крови/сут.

К еще одному типу методов определения скрытой крови в кале относится гемопорфириновая проба, основанная на реакции флюоресценции дикарбоксилированных порфиринов. Таким образом возможно определение содержания гемоглобина, миоглобина, гемов и порфиринов гемодериватов. Следовательно, при проведении гемопорфириновой пробы необходимы соблюдение диеты и ограничение приема медикаментов, как при использовании реакции с гваяковой смолой. Чувствительность метода низкая [47], его проведение требует постановки сложных лабораторных тестов, а стоимость одного исследования настолько велика, что исключает его массовое использование.

Таким образом, к основным достоинством анализа кала на скрытую кровь следует отнести простоту исследования и его относительную дешевизну, к основным недостаткам — высокую частоту ложноположительных и ложноотрицательных результатов (табл. 2) [18, 39].

Таблица 2

Причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов теста на наличие скрытой крови в кале

Ложноположительные результаты	Ложноотрицательные результаты
<p>Мясо и рыба в рационе.</p> <p>Дивертикулез.</p> <p>Аноректальная патология:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Геморрой • Аноректальные трещины • Проктит <p>Присутствие пероксидазы кожуры овощей и фруктов (помидоры, вишня и т. п.).</p> <p>Патология желудочно-кишечного тракта:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гастропатия вследствие приема нестероидных противовоспалительных препаратов. • Язвенная болезнь. • Пищеводная грыжа. 	<p>Рацион с низким содержанием шлаков.</p> <p>Витамин С в рационе.</p> <p>Несоблюдение сроков проведения анализа.</p> <p>Нарушение техники приготовления мазков.</p> <p>Отсутствие кровотечения из новообразования в момент сбора материала.</p> <p>Использование просроченных тест-наборов и реактивов.</p>

• Новообразования желудка.

В последние годы в зарубежной печати появились результаты пока еще немногочисленных исследований, предлагающих фекальный кальпротектин (ФК) в качестве скринингового теста органической патологии желудочно-кишечного тракта, в т.ч. и КРР. Кальпротектин — белок, содержащийся в большом количестве в цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов, активированных макрофагов и, в меньшей степени, моноцитов. Биологическая роль кальпротектина не выяснена, имеются данные о его антимикробной, кальций-связывающей и регуляторной активности. ФК определяется иммуно-ферментным анализом в пробах кала исследуемых, взятых из одной дефекации. По мнению Hoff G. et al., чувствительность ФК по отношению к любой неоплазии составляет 27% со специфичностью 76%. Чувствительность ФК по отношению к КРР составляет около 67% [27]. Похожие данные получили в своем исследовании Johne et al., определив чувствительность ФК в пределах 64% [28]. Hoff G. et al. обнаружили, что информативность иммунохимических тестов на скрытую кровь выше, чем ФК и составляет 35%. Специфичность теста на скрытую кровь оказалась на уровне 90% [27]. Kronborg et al. не нашли статически достоверной разницы между уровнем ФК у больных с аденомой кишечника и без нее. Вместе с тем авторы обнаружили, что концентрация ФК возрастает при заборе не одного, а двух образцов кала из последовательных дефекаций. Не были найдены изменения в уровне ФК через 6–12 месяцев после удаления полипов. Авторы объясняют это тем, что уровень ФК был обусловлен не присутствием полипов, а воспалением слизистой кишечника [31]. По нашим предварительным данным, чувствительность теста по отношению к полипам толстой кишки невелика и составляет всего лишь 42,8%, а вот к КРР, напротив, значительно выше и достигает 92,3%.

Таким образом, работы по изучению ФК еще очень немногочисленны, а приводимые в них результаты исследований во многом нуждаются в уточнении. Чтобы окончательно оценить возможность использования ФК в

скрининге КРР необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

В качестве скрининговой методики была также предложена сначала «жесткая», затем — гибкая сигмоидоскопия. Сигмоидоскопия позволяет успешно диагностировать КРР левой половины толстой кишки [44]. На основе обследования 2885 пациентов Lieberman D. et al. сообщали, что гибкая сигмоидоскопия позволяет выявить неоплазму кишки в 70,3% случаев [35], по данным других авторов, эта методика позволяет выявить до 95% аденом и 80% — инвазивного КРР [45]. Однако проксимальные отделы ободочной кишки для обследования этим способом недоступны, а около 30% опухолей этой области не ассоциированы с синхронными опухолями дистальной части кишки и при проведении сигмоскопии будут пропущены. Недостатком является и необходимость при выявлении патологии левой половины толстой кишки повторного исследования — фиброколоноскопии (ФКС). На основе обследования 4411 пациентов Muller et al. сообщают о 60-процентном снижении риска смерти от КРР при использовании скрининговой сигмоидоскопии [43]. Скрининговая эффективность сигмоидоскопии одинакова при ежегодном осмотре и при осмотре раз в три года: развитие злокачественной опухоли из полипа редко происходит быстрее, чем за 3 года [29, 49]. По данным ряда авторов, «защитный эффект» сигмоидоскопии может длиться до 10 лет [48]. Однако сигмоидоскопия никогда не была популярной в виде скрининга из-за недоброжелательного отношения к ней пациентов, возможно, вследствие дискомфорта, который сопровождает эту процедуру [4]. Высока и вероятность осложнений при ее проведении. Например, частота перфорации составляет 0,01% (1 на 10 000) [21].

Использование комбинации теста на скрытую кровь и сигмоидоскопии повышает эффективность скрининга по сравнению с любым из этих методов, взятым отдельно. Однако даже сочетание однократного теста на скрытую кровь с сигмоидоскопией позволяет выявить злокачествен-

ную опухоль толстой кишки только у 75,8% пациентов [37].

ФКС в настоящее время играет ведущую роль в установлении или исключении колоректальной патологии [6, 36]. Однако не следует считать ФКС методом абсолютно и 100% исключаящим патологию толстой кишки. Тщательное морфологическое исследование с отбором большого количества биоптатов, повторными и расширенными биопсиями повышают вероятность правильного диагноза, но не позволяет избежать ошибок. У 5–15% пациентов ФКС не может быть выполнена в полном объеме, включающем осмотр слепой кишки, из-за плохой подготовки пациентов и технических сложностей, возникающих при выполнении процедуры [4, 21]. Так, по данным П.А. Никифорова, у 28 из 377 пациентов через год после выполнения колоноскопии был выявлен рак II или III стадии, а у 34 — рак I стадии, что косвенно свидетельствует о возможном пропуске этой патологии при первичном осмотре [6]. Часто не диагностируются опухоли в местах физиологических изгибов. Rex et al. сообщают о ложноотрицательной диагностике 25% аденом размером менее 10 мм и 6% — размером более 10 мм при стандартной ФКС [44]. В одном из исследований скрининговая ФКС позволила уменьшить встречаемость КРР на 3570 случаев на 100000 населения в течение 10 лет [43].

Главными недостатками колоноскопии являются ее дискомфорт для обследуемого, дороговизна и возможные осложнения. Установлено, что приблизительно при 0,2% колоноскопий возникают такие осложнения, как кровотечения или перфорации [4, 15]. На 10 000 процедур приходится 1–3 случая перфорации [21]. Имеются данные, что при использовании ФКС для скрининга КРР у женщин в возрасте 50–55 лет число случаев прободения составит около 2 на каждый случай обнаружения рака [15].

Большинство исследователей считает, что такие сложные диагностические тесты, как ФКС, выполнение которой стоит дорого, требует специального визита к врачу и подготовки кишечника, показаны для обследования пациентов с симптомами КРР, но не для скрининга. Имеются неопровержимые доказательства необходимости скри-

нинга с использованием ФКС у людей с повышенным риском развития КРР по семейному анамнезу (синдромы Линча, Пейтца-Егерса, Тюрко, семейный ювенильный полипоз, полипоз толстой кишки) [38]. Однако для массового скрининга процедура малоприемлема [15].

Ирригография с двойным контрастированием является достаточно чувствительным методом выявления КРР и аденом больших размеров (более 90%). Ряд авторов сообщают о более высокой его эффективности при инфильтративном росте опухоли [20]. Недостатками ирригографии являются низкий процент диагностики раннего КРР, в особенности его поверхностно распространяющихся форм, значительное количество ложноположительных результатов и невозможность морфологической верификации диагноза. Данная методика позволяет выявить 50–80% полипов менее 1,0 см, 70–90% — более 1,0 см и 55–85% — рака стадии А, В по Duke [26]. В любом случае при обнаружении патологии проведение ФКС необходимо для подтверждения и морфологической верификации диагноза. Winawer S. et al. на основе обследования 973 пациентов, ранее перенесших полипэктомию, сравнили эффективность диагностики полипов толстой кишки с помощью двойного контрастирования с барием и ФКС [52]. Ирригография выявила только 39% полипов, обнаруженных при ФКС, причем эта цифра варьировала от 32 до 52% при образованиях менее 0,5 и более 0,6 см соответственно. Таким образом, степень выявления полипов при ирригографии в значительной степени зависела от их размеров. Необходимо отметить, что не было выявлено 48% аденом размером больше 1,0 см — наиболее опасных в плане озлокачествления. При проведении ФКС не были выявлены 20% аденом (26% и 6% при образовании менее 0,5 см и 0,6 — 1,0 см соответственно), диагностированных с помощью ирригографии, однако ни одного образования более 1,0 см в диаметре пропущено не было. Рекомендуемая частота выполнения ирригографии с двойным контрастированием с целью скрининга КРР — 1 раз в 5 лет, хотя сведения о снижении смертности после скрининга путем ирригоскопии отсутствуют [21].

По сравнению с эндоскопическими методами вероятность осложнений при ирри-

гографии с двойным контрастированием невелика (1 перфорация на 25 000 исследований), хотя для популяции здорового населения этот риск является существенным. Немаловажен и тот факт, что риск многократного длительного рентгенологического облучения окончательно не выяснен [16].

Новым методом диагностики патологии толстой кишки является виртуальная колоноскопия, впервые предложенная в 1994 году. Она позволяет на основе множества срезов, полученных с помощью компьютерного томографа и обработанных специальной программой, получить изображение толстой кишки изнутри. Этот метод выявляет образования более 10 мм в 90% случаев, а менее 10 мм — в 70–80% случаев [34]. Однако возможны и ложноположительные результаты, чаще всего обусловленные неадекватной подготовкой. Большим недостатком виртуальной колоноскопии является невозможность морфологической верификации диагноза.

Одним из перспективных направлений в диагностике КРР является исследование уровня онкомаркеров. Если для выявления наследственных форм полипозов толстой кишки и КРР молекулярно-генетическая диагностика является достаточно признанным методом в развитых странах, то для скрининга спорадического рака такие методики еще находятся на этапе поисковых исследований [31]. Широкое внедрение в практику молекулярно-генетических маркеров в качестве скрининговых тестов еще не произошло.

Наиболее перспективным в этом отношении считался раково-эмбриональный антиген (РЭА). Однако позднее оказалось, что уровень РЭА повышен при многих других заболеваниях. Например, экспрессия маркера наблюдается у 60–90% больных КРР, у 50–80% — раком поджелудочной железы, у 25–50% — раком желудка и молочной железы, а также у 20% курильщиков. Содержание РЭА повышено при гепатитах, неспецифическом язвенном колите и болезни Крона. Кроме того, РЭА мало чувствителен на начальных стадиях КРР [15].

Установлено, что в процессе канцерогенеза участвуют несколько генов: ген APC (adenomatosis polyposis coli), онкогены K-ras и N-ras, ген p53, DCC-ген (detect-

ed in colorectal cancer), DNA MMR-гены (mismatch repair).

Ген APC расположен в длинном плече 5-й хромосомы. Он ответственен за угнетение апоптоза и стимуляцию пролиферации эпителия. При семейном аденоматозном полипозе мутация гена APC наблюдается в 80% случаев.

Трансформирующие гены семейства ras расположены в хромосоме 12 (K-ras) и хромосоме 1 (N-ras). Мутации этих генов обнаруживаются у 50% больных КРР. При этом поток воздействий, активирующих пролиферацию клетки, не блокируется и происходит ее непрерывное деление.

Ген p53 в норме тормозит клеточную прогрессию и трансформацию. Его мутация исключает возможность репарации ДНК, а также апоптоза клетки. Мутация этого гена обнаруживается в 75% случаев злокачественного новообразования толстой кишки. Считается, что экспрессия данного гена является маркером неблагоприятного прогноза для больных КРР.

Ген DCC отвечает за процессы клеточной адгезии. При снижении его экспрессии наблюдается рассеивание опухолевых клеток. Частота мутации данного гена при КРР достигает 70%.

Мутация DNA MMR-генов приводит к снижению процессов репарации в клетках. Их структура нарушена в 15% случаях наследственного неполипозного КРР.

Мутация гена APC приводит к семейному аденоматозному полипозу.

Заболевания с наследственными генетическими дефектами генов K-ras, p53 и DCC неизвестны. Их мутации являются приобретенными в процессе жизни. Некоторые авторы рассматривают определение мутированных генов как возможность первичной профилактики КРР в будущем, хотя этот вопрос полностью не изучен. Замещение или подавление мутированных генов составляет перспективное направление в профилактике и лечении КРР, однако оно находится в стадии эксперимента [3, 5].

Определение мутации гена K-ras по экспрессии его белка в образцах кала пациента является многообещающим направлением скрининга КРР, но пока доступная для широкого применения методика отсутствует. В то же время не удалось установить корреляционную связь между

мутацией гена K-ras в образцах опухоли толстой кишки и дальнейшим прогнозом течения болезни.

Определение маркера СА-19-9 имеет прогностическое значение при КРР. На практике он используется после оперативного лечения опухоли для оценки радикальности ее удаления [3].

Большинство специалистов считает необходимым дальнейшие глубокие исследования онкомаркеров КРР. По их мнению, в будущем этот метод может стать ведущим в скрининговой диагностике онкологической патологии.

Весьма полезными в диагностике КРР представляются возможности трансабдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) толстой кишки. Для диагностики воспалительных заболеваний толстой кишки чувствительность метода колеблется от 77% до 91%, специфичность составляет 91–97%, прогностическая ценность положительного результата достигает 95%, а отрицательного — 78%. Применительно к КРР приводятся следующие диагностические характеристики: чувствительность ультразвукового метода составляет 97%, специфичность — 72% [5]. Точность диагностики КРР, по данным большинства авторов, определяется подбором больных, стадией и локализацией опухоли. УЗИ ободочной кишки широко применяется для оценки распространенности, локализации и топографических соотношений при различных патологических процессах кишечника, в том числе при КРР. Использование его на дооперационном этапе у больных КРР позволяет с высокой достоверностью определить распространение опухолевого процесса и обосновать лечебную тактику [8].

По данным С.И.Пиманова и соавт., ультразвуковая трансабдоминальная скрининговая диагностика КРР I стадии невозможна, при II стадии нередко наблюдаются ложноотрицательные результаты, тогда как в случае III–IV стадии УЗИ позволяет выявить почти всех больных КРР [10].

Делались попытки создания методов УЗИ кишечника, основанных на принципах ирригоскопии, при его заполнении жидкими средами. Однако метод является трудоемким, требует больших затрат времени и сопряжен с дискомфортом для

больного. Поэтому он неприемлем для скрининга КРР.

Таким образом, наиболее эффективный и экономически выгодный способ проведения скрининга КРР остается предметом дискуссий. Постоянно разрабатываются и апробируются как новые виды тестов, например, генетическое тестирование, иммуноферментные тесты на скрытую кровь, так и алгоритмы проведения скрининга. Однако непреложной истиной остается факт, что скрининг населения для выявления колоректального рака экономически обоснован и необходим.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агашин М.Ю., Хамошин А.В. Скрининг колоректального рака // Методическая разработка. — Владивосток, 2002.
2. Ивашкин В.Т. Колоректальный рак // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 1. — С. 88–95.
3. Гарин А.М. Рак толстой кишки. Современное состояние проблемы. — М.: ИЧП фирмы «РИЧА», 1998. — 58 с.
4. Гастроэнтерология: пер. с англ. / Под ред. Дж. Александра Вильямса, Х. Дж. Биндера. — М.: Медицина, 1985. — 320 с.
5. Лемешко З.А. Возможности выявления рака толстой кишки при ультразвуковом исследовании // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — Т. 6. — № 4. — С. 131–132.
6. Никифоров П.А. Клинико-эндоскопическая диагностика рака толстой кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии — 1997. — № 3. — С. 19–20.
7. Основы современной клинической онкологии. — Саратов: Слово, 1995.
8. Орлова Н.П. Клиническое значение ультразвукографии в диагностике рака толстой кишки // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6. — № 19. — С. 1258–1264.
9. Пиманов С.И., Лемешко З.А., Вегасова Е.В. Скрининговая диагностика рака ободочной кишки // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2001. — № 6. — С. 15–23.
10. Пиманов С.И., Вегасова Е.В., Луд Н.Г. Скрининговая ультразвуковая диагностика рака ободочной кишки // SonoAce International. — 2002. — № 10. — С. 5–11.
11. Поляков С.М., Мощик К.В., Левин Л.Ф. Злокачественные новообразования в Беларуси 1994–2003 гг. — Мн.: БелЦМТ, 2004. — 203 с.
12. Портной Л.М. Место современной традиционной рентгенологии в диагностике опухолей толстой кишки // Методическое пособие. — М., 2000.

13. *Смулевич В.Б., Соленова Л.Г., Белякова С.В.* Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований. — М.: ВИНТИ, 1988.
14. Эпидемиология неинфекционных заболеваний / Под ред *А. М. Вихерта и А. В. Чаплина.* — М.: Медицина, 1990. — 272 с.
15. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология. — М.: Медиа сфера, 1998. — 620 с.
16. *Фромм Г., Алберт М.Б.* Раннее выявление колоректального рака // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — Т. 8. — № 4. — С. 79–82.
17. *Якимович Г.В., Поляков С.М.* Злокачественные новообразования в Беларуси 1986–1995 гг. / Под ред. *А.Е.Океанова.* — Мн.: БелЦМТ, 1996. — 171 с.
18. *Ahlquist D.A., Wieand H.S., Moertel C.G. et al.* Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia // *JAMA* — 1993. — Vol. 269. — P. 1262–1267.
19. *Coebergh J.W.W.* Challenges and pitfalls of mass screening in the European Union // *Europ. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 36. — P. 1469–1472.
20. *Fork F.T.* Double contrast enema and colonoscopy in polyp detection // *Gut.* — 1981. — № 22. — P. 971–977.
21. *Frommer D.J.* What's new in colorectal cancer screening? // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1998. — Vol. 13. — № 5. — P. 528–533.
22. *Gazelle G.S., McMahon P.M., Scholz F.J.* Screening for colorectal cancer // *Radiology.* — 2000. — Vol. 215. — № 2. — P. 327–335.
23. *Gow J.* Costs of screening for colorectal cancer: An Australian programme // *Health Economics.* — 1999. — Vol. 8. — № 6. — P. 531–540.
24. *Gyrd Hansen D., Sogaard J., Kronborg O.* Colorectal cancer screening: efficiency and effectiveness // *Health Econ.* — 1998. — Vol. 7. — P. 9–20.
25. *Hixson L.J., Fennerty M.B., Sampliner R.E., Garewal H.S.* Prospective blinded trial of the colonoscopic miss-rate of large colorectal polyps // *Gastrointest Endosc.* — 1991. — № 37. — P. 125–127.
26. *Hoff G., Foertser A., Vatn M.N., Sauer J., Larsen S.* Epidemiology of polyps in the rectum and colon. Recovery and evaluation of unresected polyps 2 years after detection // *Scand J Gastroentero.* — 1986. — № 21. — P. 853–862.
27. *Hoff G., Gratmol E., Thiis-Evensen E., Bretthaur M. et al.* Testing for fecal calprotectin in the Norwegian Colorectal Cancer Prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSureOBT) // *Gut.* — 2004. — № 53. — P. 1329–1333.
28. *Johne B., Kronborg O. et al.* A new fecal calprotectin test for colorectal neoplasia. Clinical results and comparison with previous method // *Scand J Gastroenterol.* — 2001. — № 36. — P. 291–296.
29. *Knight K.K.* Occult blood screening for colorectal cancer // *JAMA.* — 1989. — № 261. — P. 567–569.
30. *Kronberg O., Fenger C., Olsen J., Jurgensen O.D., Sundergaard O.* Randomised study of screening for colorectal cancer with fecal occult blood test at funen in Denmark. *Lancet* (in press).
31. *Kronborg O., Ugstad M, Fuglerud P, et al.* Faecal calprotectin levels in a high risk population for colorectal neoplasia. — *Gut.* — 2000. — № 46. — P. 795–800.
32. *Kruskal J.B.* Virtual colonoscopy // *UpToDate.com.* — 2000.
33. *Lambert R.* An overview of the epidemiology and prevention of digestive cancer // *World Gastroenterol. News.* — 2003. — Vol.8. — № 2. — P. 21–25.
34. *Letsou G. et al.* Screening for colorectal neoplasms. A comparison of the fecal occult blood test and endoscopic examination // *Dis Colon Rectum.* — 1987. — № 30 (11). — P. 839–843.
35. *Lieberman D.A. et al.* Of Colonoscopy to Screen Asymptomatic Adults for Colorectal Cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — № 343. — P. 162–168.
36. *Lieberman D.A. et al.* One-Time Screening for Colorectal Cancer with Combined Fecal Occult-Blood Testing and Examination of the Distal Colon // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — № 345. — P. 555–560.
37. *Mandel J.S., Bond J.H., Church T.R., Snover D.C., Bradley G.M., Schuman L.M., Ederer F.* Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — № 328. — P. 1365–1371.
38. *Mandel J.S.* Colorectal cancer screening // *Cancer metastasis REV.* — 1997. — Vol. 16. — P. 263–279.
39. *Calabresi Ed.P., Schein Ph.S., Rosenberg S.A.* Medical Oncology. Basic Principles and Management of Cancer. — New York-Toronto — London, 1985.
40. *Muller A.D., Sonnenberg A.* Protection by endoscopy against death from colorectal cancer // *Arch Intern Med.* — 1995. № 155. — P. 1741–1748.
41. *Nakama H., Zhang B., Fattah A.S.M.A.* A cost-effective analysis of the optimum number of stool specimens collected for immunochemical occult blood screening for colorectal cancer // *Eur. J. of Cancer.* — 2000. — Vol. 36. — P. 647–650.
42. Recommendations on cancer screening in the European Union: Position Paper/ Advisory Committee on Cancer Prevention // *Europ. J. Cancer.* — 2000, — Vol. 36. — P. 1473–1478.
43. *Rex D.K.* Surveillance colonoscopy after resection of colorectal polyps and cancer // *ISSN 1070.* — 7212–1998. — Vol. 6. — № 2. — P. 1–5.
44. *Rozen P. et al.* The relative value of fecal occult blood tests and flexible sigmoidoscopy in screen-

- ing for large bowel neoplasia // *Cancer*. — 1987. — № 60 (10). — P. 2553–2558.
45. *Selby J.V.* Sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer: the Kaiser Permanenter Multifase Evaluation Study // *J. Clinical Epidemiology*. — 1988. — № 41. — P. 427–434.
46. *Selby J.V., Friedman G.D., Quesenberry C.P., Weiss N.S.* A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — № 326. — P. 653–657.
47. *St. John D.S.B., Young G/P.* Stool occult blood testing for colorectal cancer: a critical analysis // *Pract. Gastroenterol.* — 1992. — № 8. — P. 19–23.
48. *Winawer S.J. et al.* Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — № 329. — P. 1977–1981.
49. *Winawer S.J.* Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale // *Gastroenterology*. — 1997. — Vol. 112. — P. 594–642.
50. *Winawer S.J. et al.* A Comparison of Colonoscopy and Double-Contrast Barium Enema for Surveillance after Polypectomy // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — № 342. — P. 1766–1772.
51. *Winawer S., Classen M.* The International Digestive Cancer Alliance // *World Gastroenterol. News*. — 2003. — Vol. 8. — № 1. — P. 23–26.
52. *Yoshida Y.* Mass screening of colorectal cancer. Abstracts of Russia — *Jap. Med. Simposium*. — Khabarovsk, 1998. — P. 318.

Поступила 08.08.2005

УДК 616.36-002-036.12-097

АУТОИММУННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

Демчило А.П.

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлен обзор литературы по аутоиммунным проявлениям при хроническом вирусном гепатите С — частота встречаемости, клинические особенности заболевания и принципы лечения.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, аутоантитела, аутоиммунный гепатит, интерферон.

AUTOIMMUNE MANIFESTATIONS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Demtchilo A.

Gomel state medical university

Review of the literature is presented in article on autoimmune manifestations in chronic viral hepatitis C — a frequency of finding, clinical particularities of the disease and principles of the treatment.

Key words: chronic viral hepatitis C, autoantibodies, autoimmune hepatitis, interferone.

Хронический вирусный гепатит С является одной из актуальных проблем в гепатологии. Характерной особенностью инфекции является ее высокая хроничность, составляющая 60–80%, с возможным развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Для хронической HCV-инфекции характерно малосимптомное течение и отсутствие клинико-биохимических признаков, несмотря на прогрессирующий характер гистологических изменений в ткани

печени. В большинстве случаев хронический гепатит С (ХГС) имеет бессимптомное течение вплоть до поздних стадий, когда развивается цирроз печени. У некоторых больных заболевание выявляется только при развитии декомпенсации цирроза или развитии гепатоцеллюлярной карциномы [7].

В патогенезе хронической HCV-инфекции имеют значение прямое цитопатическое действие вируса, высокая способность вируса к изменчивости, что обуславливает неполно-

ценность протективного иммунитета, Т-клеточная анергия, отсутствие вируснейтрализующих свойств у антител, аутоиммунные реакции [5]. Участие аутоиммунных механизмов в повреждении печени при ХГС предполагается на основании высокой частоты выявления серологических маркеров аутоиммунитета. Выявление сывороточных аутоантител отражает наиболее частый феномен аутоиммунизации при HCV-инфекции, который диагностируют у 40–65% больных [1]. В качестве ключевого звена в патогенезе развития внепеченочных проявлений HCV-инфекции рассматривается лимфотропность вируса с преимущественной репликацией в В-лимфоцитах, следствием которой становятся снижение порога активации В-лимфоцитов, их клональная пролиферация, повышенная продукция иммуноглобулинов (различных аутоантител, поли- и моноклонального IgM с активностью ревматоидного фактора) и образование иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов [8]. В ряде исследований продемонстрирована повышенная частота развития аутоиммунных осложнений у больных с гаплотипами главного комплекса гистосовместимости HLA DR3, DR4, DR52 и DQ2, т.е. с гаплотипами, ассоциированными с аутоиммунным гепатитом (АИГ) и другими аутоиммунными заболеваниями.

Персистенция вируса гепатита С в организме приводит к нарушениям функционирования иммунной системы, основным проявлением которых является появление органоспецифических и неспецифических аутоантител в сыворотке крови, во многих случаях сопровождаемое аутоиммунным поражением соответствующих органов.

Спектр аутоантител достаточно широк и включает антинуклеарные (ANA, у 8–63% больных), антигладкомышечные (SMA, 5–65%), антимитохондриальные (AMA, 4–8%), антифосфолипидные — до 25%, антииреоидные (10–20%), к печеночно-почечным микросомам (ЛКМ — 1,0–20%), антитела к ДНК и нуклеопротеинам, антигенам цитоплазмы нейтрофилов (ANCA) [1, 2]. Чаше всего титры этих антител не достигают значений, являющихся диагностическими для той или иной патологии. У 90% больных титры антинуклеарных и антимитохондриальных антител не превышают 1:80, еще реже встречаются больные, серопозитивные одновременно по двум антителам

[1, 9]. Кроме того, нередко аутоантитела при ВГС-инфекции являются поликлональными, в то время как при аутоиммунных заболеваниях печени они контактируют со строго определенными эпитопами. Высказывается предположение, что все выявляемые при HCV-инфекции аутоантитела являются вторичным феноменом по отношению к деструкции ткани и поликлональной активации В-лимфоцитов цитокинами, не связаны с этиологическим фактором и не имеют патогенетического и клинического значения [1]. Причиной появления ряда аутоантител, например, ЛКМ-1 против печеночного микросомального цитохрома P450 2D6, может быть разрушение клеток печени и выход в кровяное русло внутриклеточных белков. Фрагменты этих белков могли не контактировать с Т-лимфоцитами в процессе их созревания, и клональная делеция специфических к ним Т-лимфоцитов не произошла. Другая точка зрения предполагает этиологическую роль HCV в развитии аутоиммунных проявлений [11]. Среди возможных механизмов индукции HCV-аутоиммунных реакций основную роль отводят механизму молекулярной мимикрии между антигенными структурами вируса и эпитопами клеток хозяина [8]. Индукция аутоантител может происходить за счет сходства структуры эпитопов белков ВГС и белков организма-хозяина. Например, один из эпитопов белка нуклеокапсида ВГС имеет большое сходство с аутоэпитопом анти-GOR антител, и этот эпитоп ВГС может стимулировать образование анти-GOR антител. Это не аутоантитела, а анти-вирусные антитела с перекрестной реактивностью против белков организма-хозяина. Подобные механизмы индукции аутоиммунитета за счет сходства эпитопов белков вируса и организма-хозяина постулируются для аутоиммунных реакций, вызываемых различными вирусами, например, вирусом простого герпеса, а также другими инфекционными агентами.

Аутоиммунные реакции развиваются в тех случаях, когда в организме появляются специфические антитела или субпопуляции Т-клеток, способные взаимодействовать с собственными антигенами. В качестве аутоантигенов могут выступать белки, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды, сахара, стероиды.

Антинуклеарные аутоантитела (ANA) — гетерогенная группа аутоантител к нуклеопротеидам, гистонам и негистоновым белкам. В общем виде их часто объединяют названием антиядерные антитела или антинуклеарный фактор. ANA выявляются при самых различных заболеваниях человека. В частности, их наличие может быть связано с такими заболеваниями, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, смешанные заболевания соединительной ткани, склеродермия, синдром Шегрена, дерматомиозит, полимиозит, аутоиммунный гепатит, а также при вирусном гепатите, циррозе, мононуклеозе и других вирусных инфекциях. Частота положительной реакции на ANA среди нормальной популяции составляет примерно 2–4% [6].

Антинуклеарные антитела подразделяются на три группы: истинные ядерные антитела (анти ANA — dsДНК, ssДНК, гистоны, ядерные РНК и ДНК), антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (анти ENA — Sm, sn-RNP, Scl 70, PM-1) и антитела к цитоплазматическим антигенам (SS-A (Ro), SS-B (La), Jo-1).

На сегодняшний день наиболее изученными являются двуспиральная (нативная) ДНК (dsДНК), односпиральная (денатурированная) ДНК (ssДНК), Sm — антитела к негистоновым белкам (soluble macroglobulin), sn-RNP (малые частицы ядерных нуклеопротеинов), комплекс RNP/Sm, который стабилизируется рибонуклеиновой кислотой, антиген Scl-70 (scleroderma antibody) — белок с молекулярной массой 70 kD, связанная с транспортной РНК гистидин РНК-синтетаза (Jo-1 антиген) [6].

Антитела к ДНК подразделяются на 2 группы — антитела, связывающиеся с денатурированной односпиральной ДНК — ssДНК, и антитела, связывающиеся с нативной двуспиральной ДНК — dsДНК

Антитела к односпиральной ДНК направлены против нуклеотидного компонента, который в нативной ДНК находится внутри спиральной пространственной структуры молекулы. Они являются главными составляющими большинства антиядерных антител. Эти антитела неспецифичны и выявляются при разнообразных заболеваниях соединительной ткани — системной красной волчанке, ревматоидном артрите, аутоиммунном гепатите, а также при миелолейкозах.

Антитела к двуспиральной dsДНК относятся к группе антинуклеарных антител, направленных против фосфатного компонента ДНК. Они являются более специфичными и появляются в основном при системной красной волчанке. При количественном обследовании на наличие антител к ДНК методом иммуноферментного анализа повышенным считается уровень более 20 Ед/мл.

Антимитохондриальные антитела (АМА) — гетерогенная группа аутоантител против различных белков, расположенных на внутренней и внешней мембране митохондрий. В настоящее время известны антитела к 9 антигенам внутренней и внешней митохондриальной мембраны. При использовании флуоресцентного анализа на срезах различных органов антимиохондриальные антитела проявляют различную специфичность. Для АМА-M1 аутоантигеном является кардиолипид, для АМА-M2 — белки альфа-кетодегидрогеназного комплекса, для АМА-M4 — белки, связанные с сульфитоксидазой, АМА-M7 — саркосиндегидрогеназа, АМА-M9 — белки, связанные с гликогенфосфорилазой. Для некоторых субтипов АМА их специфический основной белок-антиген остается неизвестным.

Субтипы анти-M2, -M4, -M8, -M9 выявляются при первичном билиарном циррозе печени. Титр антимиохондриальных антител часто коррелирует с активностью ПБЦ. АМА могут обнаруживаться на доклинической стадии и не исчезают на протяжении всего периода болезни. Антитела к антигену внутренней мембраны митохондрий M2 обнаруживают почти во всех случаях ПБЦ и считают патогномоничными для этого заболевания. Антимиохондриальные антитела M4 выявляют при заболевании с чертами как ПБЦ, так и аутоиммунного гепатита (overlap-syndrome), M8 — при быстропрогрессирующей форме ПБЦ, M9 — на ранних стадиях ПБЦ. Остальные антитела ассоциированы с другими заболеваниями: анти-M1 — с сифилисом, анти-M3 — с лекарственным гепатитом или лекарственной красной волчанкой, анти-M5 — с заболеваниями соединительной ткани (СКВ, аутоиммунная гемолитическая анемия), анти-M7 — с миокардитом, кардиомиопатией [6, 9]. При количественном обследовании на наличие антимиохондриальных антител

методом иммуноферментного анализа повышенным считается уровень более 10 Ед/мл.

При HCV-инфекции нередко обнаруживается ряд органоспецифических антител (антитела к тиреоглобулину, тиреопероксидазе, к микросомам щитовидной железы, к тромбоцитам и др.), в основе образования которых, наряду с активацией В-лимфоцитов, предполагаются механизмы молекулярной мимикрии [1].

Многие авторы указывают на связь между HCV-инфекцией и тиреоидной патологией. Поражение щитовидной железы представляет собой один из наиболее частых аутоиммунных синдромов, ассоциированных с HCV-инфекцией. Аутоантитела к тканям щитовидной железы могут выявляться у 5,2–12,5% больных ХГС [1] и даже до 60% [2]. При HCV-инфекции регистрируются различные формы дисфункции щитовидной железы — гипо-, гипертиреоз, аутоиммунный тиреоидит (АИТ), обнаружение антител к тиреоглобулину (анти-ТГ) и тиреопероксидазе (анти-ТПО) в диагностических титрах. Частота выявления антитиреоидных антител у больных ХГС колеблется в различных регионах от 4,6 до 61,1%. Наиболее часто обнаруживаются анти-ТПО — у 5,6–15%, анти-ТГ — у 4,7% [8]. Вместе с тем лишь небольшая часть больных, имеющих антитиреоидные антитела, страдает тиреоидной дисфункцией, протекающей, как правило, субклинически [2, 10].

С присутствием аутоантител связаны аутоиммунные заболевания, частота которых у больных ХГС достоверно выше, чем у неинфицированных ВГС: смешанная криоглобулинемия, аутоиммунные тиреоидит и тромбоцитопения, красный плоский лишай, поздняя кожная порфирия, кожные аллергические реакции, ксеростомия и ксерофтальмия, аутоиммунный гепатит в дополнение к вирусному, миозиты и миалгии, полиневропатия, синдром Шегрена, артралгии и артриты. Для больных гепатитом С характерна также большая частота встречаемости сахарного диабета по сравнению с неинфицированными лицами.

Роль HCV-инфекции как основного этиологического фактора доказана при смешанной криоглобулинемии. При В-клеточной лимфоме, иммунной тромбоцитопении, синдроме Шегрена, аутоиммунном тиреоидите,

поздней кожной порфирии, красном плоском лишае имеются доказательства роли HCV-инфекции как одного из этиологических факторов. При других заболеваниях (узелковый периартериит, синдром Бехчета, фиброзирующий альвеолит, полимиозит, дерматомиозит, миокардит, полиартрит, ревматоидный артрит, миастения, системная склеродермия, сахарный диабет, витилиго, узловатая эритема, множественная миелома, аутоиммунная гемолитическая анемия, апластическая анемия и др.) роль HCV-инфекции как одного из этиологических факторов вероятна, требуются дополнительные доказательства [8].

Следует подчеркнуть ряд особенностей внепеченочных проявлений при HCV-инфекции:

- внепеченочные проявления наблюдаются чаще у женщин, за исключением узелкового периартериита и злокачественной лимфопрлиферации;
- частота их выявления нарастает по мере увеличения длительности персистенции вирусов и существования болезни печени;
- внепеченочные проявления болезни наблюдаются в разных сочетаниях, что создает картину системного заболевания;
- активность хронического заболевания печени не всегда совпадает с наличием и выраженностью внепеченочных проявлений;
- внепеченочные проявления могут приобретать ведущее значение в картине болезни и определять ее прогноз (миокардит, узелковый периартериит, васкулит);
- позднее распознавание хронических вирусных заболеваний печени может быть обусловлено преобладанием внепеченочных проявлений;
- при лечении хронического вирусного гепатита должен учитываться иммуномодулирующий эффект интерферона, что может привести к нарастанию иммунологических нарушений, прогрессированию и появлению новых внепеченочных проявлений;
- внепеченочные проявления вирусных гепатитов заслуживают внимания в связи с интенсивно изучаемой в последние годы ролью вирусов гепатита в развитии аутоиммунного гепатита;
- отмечается идентичность внепеченочных проявлений (аутоиммунных синдромов) и изменений ряда лабораторных показателей (гипергаммаглобулинемия, аутоантитела)

при аутоиммунных гепатитах и хронических вирусных гепатитах В и С [8].

Важным самостоятельным аспектом проблемы является взаимосвязь HCV-инфекции и аутоиммунного гепатита. Аутоиммунный гепатит в самостоятельную нозологическую форму выделен с 50-х годов, однако стандартные критерии его диагностики сформулированы лишь в самое последнее время [9]. Появилась возможность исключать вирусную инфекцию с помощью чувствительных и специфичных диагностиче-

ских методов, подтверждать наличие иммунных реакций с помощью диагностических наборов с иммуносерологическими маркерами. Это позволило считать существование аутоиммунного гепатита доказанным, а стандартизацию методов его диагностики — вполне оправданной. Детальный серологический анализ подтвердил гетерогенность аутоиммунного гепатита. Выделяют четыре типа аутоиммунного гепатита в зависимости от сочетания выявляемых аутоантител (табл. 1).

Таблица 1

Серологические отличия разных типов аутоиммунного гепатита [7]

Тип аутоиммунного гепатита	Аутоантитела					
	ANA	LKM1	SLA	SMA	AMA	HCV
1	+	-	-	+	-	-
2a	-	+	-	-	-	-
2в	-	+	-	-	-	+
3	-	-	+	+/-	+/-	-
4	-	-	-	+	-	-

Примечание: Аутоантитела: ANA — антинуклеарные, LKM1 — печеночно-почечные микросомальные, SLA — к растворимому печеночному антигену, SMA — к гладкой мускулатуре, AMA — антимиохондриальные.

Стандартизированные критерии позволяют поставить определенный диагноз аутоиммунного гепатита, но при использовании этих критериев отсеиваются многие больные с признаками аутоиммунных нарушений. Атипичные формы аутоиммунного гепатита встречаются достаточно часто.

Классификация атипичных форм аутоиммунного гепатита [9].

1. Смешанные синдромы:

— аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз;

— аутоиммунный гепатит и первичный склерозирующий холангит;

— аутоиммунный гепатит и хронический вирусный гепатит.

2. Обособленные синдромы:

— аутоиммунный холангит;

— идиопатический хронический гепатит.

Смешанный синдром: аутоиммунный гепатит / хронический вирусный гепатит — может быть с преобладанием вирусного

компонента или с преобладанием аутоиммунного компонента.

Было установлено, что анти-HCV с преимущественной частотой обнаруживаются при аутоиммунном гепатите 2 типа - субтипе 2b. Избирательная частота HCV-инфекции при аутоиммунном гепатите подтверждается и при определении HCV-РНК методом ПЦР. Субтип 2b, в отличие от классического аутоиммунного гепатита (субтип 2a), весьма близок по течению к хроническому ГС. При данном субтипе регистрируется слабая реакция больных на ГКС. Высказывается предположение о том, что HCV-инфекция «запускает» механизмы формирования аутоиммунного гепатита, возможно, в результате нарушений процессов апоптоза гепатоцитов [7]. Такой преимущественной способностью обладает HCV 1a. Развитие аутоиммунных механизмов, только меньшей выраженности, описано и при некоторых других вирусных инфекциях (HDV, Herpes simplex-1, вирус

Эпштейна-Барр). Остается невыясненным, какие механизмы лежат в основе трансформации транзиторных аутоиммунных реакций, присущих вирусным инфекциям, в стабильные, определяющие самопрогрессирующий характер патологических изменений в печени. Возможно, решающее значение имеет генетическая предрасположенность больных к формированию аутоиммунного гепатита. Особенности распределения разных HLA-фенотипов на разных территориях, наряду с неодинаковой структурой генотипов HCV, также могут обусловить отмеченные различия в частоте обнаружения анти-HCV у больных аутоиммунным гепатитом. Согласно третьему объяснению, избирательная частота выявления анти-HCV может быть связана с так называемой молекулярной мимикрией. Основным критерием установления аутоиммунного гепатита 2-го типа является накопление LKM 1-антител. Допускают, что в их присутствии индикация анти-HCV может давать ложноположительные реакции [7].

Многие исследователи отмечают, что нет гистопатологических признаков, которые могут быть патогномичными для гепатита С. Невозможно поставить диагноз HCV-инфекции на основании только гистопатологических признаков, не имея клинических и серологических данных. Биопсия может дать гистологическую характеристику поражения печени, но не диагностировать HCV-инфекцию.

С другой стороны, не отрицается, что существует ряд гистологических признаков, которые часто встречаются при HCV-инфекции. К морфологическим признакам, которые могут с большой вероятностью встречаться при гепатите С, относят сочетание жировой и гидропической дистрофий, фокальные некрозы гепатоцитов, выраженную гетерогенность гепатоцитов, активацию синусоидальных клеток, цепочки лимфоцитов в синусоидах, наличие лимфоидных фолликулов в портальных трактах, поражение желчных протоков и их пролиферацию [12]. Наиболее достоверным, но непостоянным признаком гепатита С являются так называемые лимфоидные фолликулы, которые представлены скоплением В-лимфоцитов, вокруг которых располагаются Т-лимфоциты. При хроническом гепатите С чаще и более выражена

гетерогенность гепатоцитов, проявляющаяся в дисплазии гепатоцитов вплоть до дисконфлюэнтности печеночных балок. В то же время при гепатите С, по сравнению с гепатитом В, менее выражены компенсаторно-приспособительные реакции, которые проявляются менее частой регистрацией многоядерных гепатоцитов и полиморфизмом их ядер. Гистологическая активность также зависит от иммуноопосредованных процессов, в частности, аутоиммунных, что косвенно подтверждается выраженной лимфоцитарной инфильтрацией перипортальной соединительной ткани вплоть до развития лимфоидных фолликулов [9].

Необходимо отметить высокое сходство общей гистологической картины при хроническом гепатите С и аутоиммунном гепатите, при котором также отсутствуют специфические гистологические признаки [3, 4]. С гистологической точки зрения АИГ представляет собой воспаление ткани печени, характеризующееся развитием перипортального гепатита со ступенчатыми или мостовидными некрозами, лимфомacroфагальной инфильтрацией в портальной и перипортальной зонах, нередко со значительным количеством плазматических клеток. В большинстве случаев АИГ ведет к нарушению дольковой структуры печени с избыточным фиброгенезом и к формированию цирроза печени. Цирроз имеет черты макронодулярного и формируется на фоне незатухающей активности патологического процесса. Изменения гепатоцитов представлены гидропической, реже жировой дистрофией [3, 9].

Выраженное морфологическое сходство не позволяет определить, какое из заболеваний преобладает — аутоиммунный гепатит или вирусный. Важно отметить, что у больных со смешанными признаками наличие умеренного или выраженного ступенчатого некроза и выраженной инфильтрации портальных трактов плазматическими клетками служит решающим доказательством преобладания аутоиммунного компонента, а выраженная жировая дистрофия, поражение желчных протоков или значительное скопление лимфоидных клеток в портальной системе свидетельствуют о преобладании вирусного заболевания [9].

При различных повреждениях печени происходит регенерация паренхиматозных клеток и восстановление стромы. При нарушении регенераторного процесса в печени происходит постепенное накопление соединительной ткани (склероз, фиброз), наступает структурная перестройка органа и формируется цирроз [12]. Доказано, что степень гистологической активности коррелирует со скоростью развития фиброза как при гепатите В, так и при гепатите С. В то же время такие морфологические проявления как лимфоидные фолликулы, стеатоз, холангит не имеют прогностического значения для формирования цирроза печени [12]. Некоторые исследования показали, что при HCV-инфекции степень воспаления остается относительно постоянной в течение более чем 20 лет от момента инфицирования, но степень фиброза увеличивается со временем.

Лечение

Лечение случаев верифицированной ВГС-инфекции с выраженным аутоиммунным компонентом представляет особые трудности. Назначение а-интерферона (ИФН), который сам по себе является индуктором аутоиммунных процессов, может привести к обострению клинического течения заболевания, вплоть до развития прогрессирующего ухудшения функции печени [1]. Описаны случаи развития фульминантной печеночной недостаточности на фоне применения а-ИФН у больных ХГС с наличием маркеров аутоиммунизации. В то же время кортикостероиды при вирусном гепатите способствуют усилению репликации вируса за счет подавления механизмов естественной противовирусной резистентности. Как правило, наличие аутоантител, не обладающих органоспецифичностью, и криоглобулинов не сказывается на эффективности терапии интерфероном. У таких больных практически не отмечено возникновение дополнительных побочных реакций по сравнению с больными ХГС без аутоиммунных проявлений. Более того, лечение одним интерфероном и интерфероном с рибавирином приводит к ослаблению аутоиммунных реакций и исчезновению клинических симптомов криоглобулинемии вместе с уменьшением или исчезновением виремии [8]. Это является дополнительным свидетельством тому факту,

что ВГС может быть этиологическим агентом данных аутоиммунных заболеваний. Однако применение интерферона при наличии антитиреоидных и LKM-1 антител часто вызывает усиление аутоиммунной реакции. Присутствие данных аутоантител в сыворотке крови является противопоказанием к такому лечению. У пациентов с гепатитом С и аутоиммунными реакциями также повышен риск развития сахарного диабета при лечении интерфероном.

Предлагается применение кортикостероидов при титрах ANA или SMA более 1:320, в случае же меньшей выраженности аутоиммунного компонента и выявления сывороточной ВГС РНК рекомендуется назначение а-ИФН [9]. Другие авторы предпочитают не придерживаться столь строгих критериев, указывая на хороший эффект иммуносупрессоров (преднизолон и азатиоприна) при ВГС-инфекции с выраженным аутоиммунным компонентом.

Возможные варианты тактики лечения больных ВГС-инфекцией с аутоиммунным компонентом предусматривают:

- ориентирование на титры аутоантител;
- проведение иммуносупрессивной терапии, т.к. на основании отечественного и зарубежного клинического опыта следует признать, что применение иммуносупрессоров при ХГС с аутоиммунными проявлениями безопаснее, чем а-ИФН;
- подавление иммуносупрессорами аутоиммунных проявлений с последующим применением а-ИФН [9].

Терапия а-ИФН даже у больных без значительного исходного аутоиммунного компонента может приводить к появлению разнообразных аутоиммунных синдромов. Их выраженность варьирует от бессимптомного образования аутоантител до развернутой клинической картины классического аутоиммунного заболевания. По крайней мере, один вид аутоантител появляется на фоне интерферонотерапии у 33–87% больных ХГС. Наиболее частым из аутоиммунных синдромов является нарушение функции щитовидной железы в форме гипо- или гипертиреоза, развивающееся у 2,5–20% пациентов. При этом данная патология может сохраняться и после отмены а-ИФН [13].

К другим аутоиммунным синдромам и заболеваниям, возникающим или манифестирующим на фоне интерферонотерапии,

относятся сахарный диабет, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, псориаз, ревматоидный артрит, СКВ-подобный синдром, саркоидоз, первичный билиарный цирроз.

Прогнозировать возникновение подобных осложнений затруднительно. Необходимыми до начала лечения а-ИФН представляются тщательная верификация диагноза гепатита С и определение максимально возможного исходного спектра аутоантител. Необходимо тестирование пациентов с гепатитом С на наличие аутоиммунных проявлений из-за частой необходимости особого подхода к их лечению. И наоборот, пациенты с определенными аутоиммунными заболеваниями должны быть тестированы на инфицирование ВГС, поскольку системное действие ВГС, которое в настоящее время более чем очевидно, может вызывать аутоиммунные проявления.

Таким образом, вирус гепатита С, персистируя как в гепатоцитах, так и в лимфоидных клетках и приводя не только к органоспецифичным, но и к системным нарушениям, может считаться возбудителем мультисистемного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Буевров А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. — М.: Вести, 2001. — 102 с.
2. Ключарева А.А. Лечение вирусных гепатитов. — М.: Доктор Дизайн, 2003. — 216 с.
3. Критерии диагностики аутоиммунного гепатита. Отчет Международной группы по аутоиммунному гепатиту, 1999 г. // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 9 (1) — С. 12–15.

УДК: 616.98+614.2]:616.342-002.54

РОЛЬ HELICOBACTER PYLORI, СОЦИАЛЬНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ ФАКТОРОВ В СТАНОВЛЕНИИ И РАЗВИТИИ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЫ

С.А. Шут, О.А. Голубев, Т.С. Угольник

Гомельский государственный медицинский университет

В статье приводится анализ факторов риска развития дуоденальной язвы и их роль в предрасположенности к данному заболеванию. Установлено, что наибольший риск развития дуоденальной язвы существует у лиц с хроническим антральным гастритом с явлениями атрофии, чаще мужского пола и у курящих. Инфекция *Helicobacter pylori* непосредственно не является фактором риска развития дуоденальной язвы. Ее влияние проявляется через прогрессирование атрофических процессов в антральном отделе желудка.

Ключевые слова: дуоденальная язва, *Helicobacter pylori*, факторы риска.

4. Никитин И.Г., Стржаков Г.И. Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 3. — С. 7–11.

5. Подымова С.Д. Болезни печени. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.

6. Потехин О.Е., Малышев В.С. Современное состояние иммунологической диагностики аутоиммунных заболеваний // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2000. — № 1 — С. 44–47.

7. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. — СПб.: ТЕЗА, 1997. — 306 с.

8. Хронический вирусный гепатит / Под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной. — М.: Медицина, 2002. — 384 с.

9. Czaja A.J. The variant forms of autoimmune hepatitis. Translated with permission of the American College of Physicians. — 1996. — № 125. — P. 588–598.

10. Broussolele C., Steineur M.P., Bailly F. et al. Hepatitis C virus infection and thyroid diseases // Rev. Med. Intern. — 1999. — № 20 (9). — P. 766–773.

11. Manns M.P. Autoantibodies in chronic hepatitis: Diagnostic reagents and scientific tools to study etiology, pathogenesis and cell biology // Progr. Liver Dis. — 1994. — Vol. 12. — P. 137–156.

12. Saaden S., Cammell G., Carey W.D. et al. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C // Hepatology. — 2001. — Vol. 33. — № 1. — P. 196–200.

13. Wong V., Fu A.X., George J. et al. Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis. // Clin Endocrinol (Oxf). — 2002. — № 56 (6). — P. 793–798.

Поступила 18.10.2005

ROLE OF HELICOBACTER PYLORI, SOCIAL AND MEDICAL FACTORS IN DEVELOPMENT OF DUODENAL ULCER

S.A. Shut, O.A. Golubev, T.S. Ugolnik

Gomel State Medical University

The article analyses risk factors of the development of the duodenal ulcer and their role in predisposition to this illness. It has been defined that the highest risk of the duodenal ulcer development is represented in people with chronic antral gastritis and atrophy phenomenon, most frequently in men and smokers. The *Helicobacter pylori* directly is not the risk factor for the duodenal ulcer development. Its influence is manifested through the progressing of atrophic processes in the antral region of the stomach.

Key words: duodenal ulcer, *Helicobacter pylori*, risk factors.

Для объяснения процессов, сопровождающих возникновение язв желудка и двенадцатиперстной кишки, было предложено большое количество различных теорий [1]. Установлено, что существенную роль в процессе повреждения слизистой оболочки играют факторы внутренней среды (наследственная предрасположенность, конституциональные особенности, пол), факторы внешней среды (социально-экономический статус, курение, стрессовые ситуации, нарушения сна, инфекция *Helicobacter pylori*). Дополнительными звеньями патогенеза являются расстройства гемодинамики, гемокоагуляции и иммунитета [1, 3, 4, 5, 6]. С 80-х годов XX столетия в становлении и развитии многих заболеваний гастродуоденальной зоны рассматривается инфекционная теория, по которой основным звеном патогенеза заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки является *Helicobacter pylori* (Hр) [3, 5, 7]. Однако у большинства инфицированных лиц клинические проявления болезни не развиваются в течение всей жизни, более того, язвенная болезнь развивается только у одного из 8–10 инфицированных Hр [6].

Целью нашего исследования явилось изучение различных факторов риска развития дуоденальной язвы (ДЯ) и их роли в предрасположенности к данному заболеванию.

Материал и методы

Обследованы 62 больных ДЯ — пациенты отделения гастроэнтерологии городской клинической больницы № 3 г. Гомеля: 38 мужчин (61,29%) и 24 женщины (38,71%), средний возраст которых составил вне зависимости от пола $33,48 \pm 1,52$ года. Контрольную группу (61 человек) составили практически здоровые доноры: 17 мужчин (27,87%) и 44 женщины (72,13%), средний возраст которых — $35,22 \pm 1,67$ года. Алгоритм клинического обследования вклю-

чал сбор жалоб и анамнеза, объективный осмотр, анкетирование с помощью разработанной нами «Анкеты по выявлению патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта», эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с биопсией слизистой оболочки желудка (СОЖ) по стандартной методике, гистологическое исследование с применением гистохимических методик и диагностику *Helicobacter pylori* с помощью быстрого уреазного теста и гистологическим методом. Эндоскопическое обследование проводилось всем больным ДЯ на 1–3 день поступления в стационар. До проведения эндоскопии больные не получали антимикробных препаратов, назначались лишь антисекреторные препараты и антациды.

Статистическая обработка полученного материала осуществлялась с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 с использованием критерия χ^2 и метода логистической регрессии с вычислением коэффициента отношения шансов (ОШ), доверительного интервала (ДИ) и критерия относительного риска (RR).

Результаты и обсуждение

Эндоскопическая картина СОЖ у больных ДЯ характеризовалась наличием изолированного антрального гастрита, пангастрита и пангастрита в сочетании с проксимальным дуоденитом, который отмечался более чем в 80% случаев. В контрольной группе в 81% случаев был отмечен изолированный антральный гастрит.

При морфологическом исследовании биоптатов СОЖ преимущественно антральный хронический гастрит был выявлен у 39 больных (62,90%), хронический гастрит антрального отдела и тела желудка — у 23 пациентов (37,10%). В биоптатах из антрального отдела желудка наблюдались явления хронического гастрита различной степени

активности без явлений атрофии (27,42%) и с явлениями атрофии (72,58%). Явления атрофии, выявленные в гастробиоптатах, во всех случаях были минимальными. В биоптатах из тела желудка атрофические изменения СОЖ выявлены не были.

При интеграции двух методов выявления *Helicobacter pylori* установлено нали-

чие инфекции у 67,74% обследованных. Сравнительный анализ данных эндоскопической картины в группах Нр-негативных и Нр-позитивных больных и доноров выявил более обширное поражение СОЖ у инфицированных Нр лиц (табл. 1).

Таблица 1

Эндоскопическая картина СОЖ у больных ДЯ и лиц контрольной группы

Эндоскопическая картина	Больные ДЯ, n = 62		Контрольная группа, n = 61	
	Нр «-», n = 20	Нр «+», n = 42	Нр «-», n = 23	Нр «+», n = 38
Изолированный антральный гастрит, %	25,0	2,3	91,3	76,3
Пангастрит, %	5,0	12,1	0	5,3
Пангастрит и проксимальный дуоденит, %	70,0	85,6	8,7	18,4

Среди Нр-негативных больных ДЯ изолированный антральный гастрит встречался достоверно чаще, чем среди Нр-позитивных ($\chi^2 = 7,93$, $P = 0,005$). Отмечено также большее число лиц с пангастритом и пангастритом в сочетании с проксимальным дуоденитом среди инфицированных Нр лиц, однако различия недостоверны.

Морфологическое исследование биоптатов СОЖ, полученных при эндоскопии, показало, что в группе больных, инфицированных Нр, наблюдались характерные изменения СОЖ, более часто выявлялся хронический антральный гастрит с явлениями атрофии, хотя достоверных отличий получено не было (табл. 2).

При наличии геликобактерной инфекции у больных ДЯ значительно реже наблюдался хронический антральный гастрит без явлений атрофии и чаще хронический антральный гастрит с явлениями атрофии, чем при отсутствии инфекции, однако достоверных различий в данной группе наблюдения не получено. В контрольной группе выявлены сходные изменения, а также установлена достоверно большая частота встречаемости нормальной СОЖ у Нр-негативных доноров ($\chi^2 = 8,85$, $P = 0,003$) по сравнению с Нр-позитивными. Полученные данные свидетельствуют о несомненной роли Нр-инфекции в развитии и прогрессировании хронического гастрита.

Таблица 2

Морфологические изменения СОЖ у больных ДЯ и лиц контрольной группы

Морфологическая картина СОЖ	Больные ДЯ, n = 62		Контрольная группа, n = 61	
	Нр «-», n = 20	Нр «+», n = 42	Нр «-», n = 23	Нр «+», n = 38
Нормальная СОЖ, %	0	0	39,2	7,9
Хронический антральный гастрит без явлений атрофии, %	40,0	21,4	47,9	55,3
Хронический антральный гастрит с явлениями атрофии, %	60,0	78,6	12,9	36,8

Результаты анкетирования больных ДЯ показали, что 39 опрошенных (62,9%) отмечали наличие в анамнезе стрессовых ситуаций, курили — 26 человек (41,94%), регулярно употребляли алкоголь — 9 человек (14,52%), 31 человек (50%) отмечали

частые нарушения диеты, 22 человека имели отягощенный наследственный анамнез по ДЯ (35,48%). При анкетировании доноров установлено, что 30 опрошенных (48,39%) отмечали наличие стрессовых ситуаций, курили — 9 человек (14,52%), регулярно упо-

требляли алкоголь — 6 человек (9,67%), 27 человек (43,55%) отмечали частые нарушения диеты, 17 человек имели отягощенный наследственный анамнез по ДЯ (27,41%).

Проведенный с помощью метода логистической регрессии анализ факторов риска показал, что наибольший риск развития ДЯ имели лица с атрофическими явлениями в слизистой оболочке антрального отдела желудка, чаще мужского пола и лица,

имеющие вредную привычку курения. Результаты ранжирования по степени риска развития дуоденальной язвы свидетельствуют о невысоком риске заболевания у носителей Нр-инфекции, лиц с отягощенным наследственным анамнезом по ДЯ, а также при наличии хронических стрессов. Нарушения диеты и употребление алкоголя практически не приводят к развитию заболевания, а возможно, являются лишь провоцирующими факторами (табл. 3).

Таблица 3

Риск развития ДЯ при наличии различных факторов

Фактор риска	ОШ	ДИ	RR
Хронический антральный гастрит с явлениями атрофии	1,93	1,13–2,72	6,11
Мужской пол	1,44	2,10–0,77	4,15
Курение	1,38	0,65–2,10	3,88
<i>Helicobacter pylori</i>	1,57	0,18–2,95	1,93
Язвенная болезнь у родственников	1,15	0,21–2,08	1,86
Наличие стрессовых ситуаций	1,25	0,05–2,44	1,81
Женский пол	–1,44	2,10–0,77	0,24
Нарушения диеты	0,41	–0,23–1,04	0,22
Употребление алкоголя	0,30	–0,05–0,64	0,15

При анализе анкет больных ДЯ и доноров было отмечено наличие нескольких факторов у одного лица. Проведена сравнительная оценка риска развития заболевания при сочетании различных факторов (табл. 4). Результаты свидетельствуют о

значительном увеличении риска развития ДЯ при сочетанном влиянии нескольких факторов. Отмечено, что присоединение Нр-инфекции при наличии других воздействий не приводит к значительному повышению степени риска развития ДЯ.

Таблица 4

Риск развития дуоденальной язвы при сочетанном влиянии различных факторов

Фактор 1	RR 1	Фактор 2	RR 2	RR при сочетании факторов
Хр. антральный гастрит с явлениями атрофии	6,11	Курение	3,88	10,44
Хр. антральный гастрит с явлениями атрофии	6,11	Мужской пол	4,15	8,49
Мужской пол	4,15	Курение	3,88	7,17
Мужской пол	4,15	ДЯ у родственников	1,86	7,08
Мужской пол	4,15	Стрессовые ситуации	1,81	5,94
Хр. антральный гастрит с явлениями атрофии	6,11	Женский пол	0,24	5,27
Мужской пол	4,15	<i>Helicobacter pylori</i>	1,93	4,14

Выводы

Наибольший риск развития дуоденальной язвы существует у лиц с хроническим

антральным гастритом с явлениями атрофии, чаще мужского пола и у курящих.

Инфекция *Helicobacter pylori* непосредственно не является фактором риска развития дуоденальной язвы. Ее влияние проявляется через прогрессирование атрофических процессов в антральном отделе желудка, что подтверждается на большой группе наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А., Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Леонтьева Н.В. Клиническая патофизиология. — М.: ВУНМЦ, 1999. — 464 с.

2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — 496 с.

3. Бутов М.А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. — 2003. — № 5. — С. 5–9.

4. Василенко В.Х., Гребнев А.Л., Шентулин А.А. Язвенная болезнь. Современные представления о патогенезе, диагностике, лечении. — М.: Медицина, 1987. — 288 с.

5. Фролькис А.В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность. — СПб., 1995. — 290 с.

6. Циммерман Я.С., Телянер И.И. Концепция патогенеза язвенной болезни и перспективы ее лечения // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 3. — С. 35–41.

7. Шкитин В.А., Штирна А.И., Старовойтов Г.Н. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека // Клин. микробиология и антимикробная терапия. — 2002. — № 2. — Т. 4. — С. 128–145.

Поступила 07.06.2005

УДК 616.37-002-036.12-089+616.37-003.4

ХИРУГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ С КИСТОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Барат Али

Гомельский государственный медицинский университет

В работе проанализированы непосредственные результаты хирургического лечения (прямых операций на поджелудочной железе) у 115 больных хроническим панкреатитом. Наш опыт свидетельствует, что в подавляющем большинстве случаев кисты поджелудочной железы являются постнекротическими. Оптимальными сроками выполнения этих вмешательств можно считать 4–5 месяцев после перенесенного острого приступа. Эффективность цистогastro-, цистоеюно- и цистодуоденостомии примерно одинакова. Наружное дренирование является вынужденным вмешательством. Главным недостатком его является возможность формирования длительно существующих наружных панкреатических и гнойных свищей.

Ключевые слова: хронический панкреатит, хирургическое лечение.

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS CHRONIC PANCREATITIS WITH CYST THE PANCREAS

Barat Ali

Gomel State Medical University

In work direct results of surgical treatment (direct operations on a pancreas) at 115 patients with a chronic pancreatitis are analyzed. Our experience testifies that in overwhelming majority of cases cysts a pancreas are postnecrotic. It is possible to count optimum terms of performance of these interventions 4–5 months after the transferred sharp attack. Efficiency cystgastro-, cystojeuno- and cystoduodenostomy is approximately identical. External drainage is the compelled intervention. The main thing lack of him is an opportunity of formation is long existing external pancreatic and purulent fistulas.

Key words: chronic pancreatitis, surgical treatment.

Введение

Кисты поджелудочной железы — одна из наиболее распространенных патологий органов панкреатобилиарной зоны. Вопросам диагностики и лечения кист поджелудочной железы в литературе уделено большое внимание [1, 2, 3, 4, 6, 9]. Вместе с тем актуальность проблемы улучшения результатов хирургического лечения пациентов велика и в настоящее время. Одним из путей, способствующих улучшению непосредственных результатов оперативного лечения этого контингента больных, является оптимизация выбора метода вмешательства и сроков его выполнения.

Материал и методы

По поводу кисты поджелудочной железы оперировано 115 больных (73,7%). Мужчин было 104, женщин — 11. Возраст пациентов от 27 до 65 лет. По локализации кисты поджелудочной железы больные распределились следующим образом:

- 1) в головке панкреас — 34 (29,6%);
- 2) в теле органа — 43 (37,4%);
- 3) в хвосте органа — 22 (19,1%);
- 4) в теле и хвосте органа — 26 (13,9%).

Осложненные кисты выявлены у 17 больных (14,8%). У 5 пациентов имело место кровотечение в полость кисты, у 6 больных развилось нагноение кисты, еще у 6 пациентов киста больших размеров сдавливала наружные желчные пути, что вызывало механическую желтуху.

Оперативному лечению подвергались больные с диаметром кисты поджелудочной железы не менее 40–50 мм. Показания к операции выставляли не менее чем через 4–5 месяцев после перенесенного острого панкреатита, в период вне обострения заболевания. Условием для выполнения операции являлась сформированная киста поджелудочной железы. Во время вмешательства предпочтение отдавалось операциям внутреннего дренирования кисты. В зависимости от локализации кисты выполняли цистодуоденостомию (при локализации в головке органа) или цистогастростомию (при локализации в теле поджелудочной железы). Цистоеюностомию выполняли при невозможности выполнить внутреннее дренирование кисты в желудок или 12-перстную кишку. Основным условием выполнения этой операции являлось расположение кисты поджелудочной железы в зоне, непосредственно не связанной со стенкой же-

лудка или двенадцатиперстной кишки, а также при условии достаточной толщины и плотности стенки самой кисты. Во всех случаях цистоеюноанастомоз накладывали на выключенной по Ру петле тонкой кишки.

При локализации кисты в головке поджелудочной железы и наличии расширения вирсунгова протока с панкреатолитиазом в альтернативу двум симультанным операциям (дуоденоцистостомии и панкреатоеюностомии) выполняли дуоденоцистовирсунгостомию по разработанной методике проф. Ю.Б. Мартова с соавт. [5, 7].

Дистальную резекцию поджелудочной железы (тела и хвоста органа вместе с кистой) выполняли при локализации кисты в хвосте органа и при ее размерах не более 6–7 см в диаметре, а также при возможности полностью мобилизовать тело и хвост поджелудочной железы вместе с кистой без угрозы повреждения рядом лежащих сосудов и органов.

Наружное дренирование кисты поджелудочной железы выполняли при следующих показаниях: не полностью сформированная псевдокиста поджелудочной железы, быстрое нарастание ее объема в условиях не купированного обострения панкреатита, угроза разрыва кисты, кровотечение в полость кисты, нагноение содержимого кисты.

Изолированное удаление кисты (цистэктомия) выполняли в единичных случаях. Условием для выполнения этого вмешательства было расположение кисты поджелудочной железы в корпорокаудальном отделе, а также отсутствие связи кисты с панкреатическим протоком. Как правило, размеры такой кисты не превышали 4–6 см, она имела только рыхлые сращения с окружающими тканями, разделение которых не представляло технических сложностей.

Результаты и обсуждение

С локализацией кисты поджелудочной железы в головке органа оперировано 34 пациента (29,6%). У 5 больных киста головки поджелудочной железы сочеталась с расширением вирсунгова протока в теле и хвосте органа и вирсунголитиазом, у 1 пациента имело место сочетание хронического панкреатита с кистой в головке органа и язвенной болезнью 12-перстной кишки, еще у 1 пациента исходящая из головки поджелудочной железы киста распространялась на

тело органа и парапанкреатическую клетчатку. У 1 больного на почве сдавления кистой поджелудочной железы ретропанкреатической части общего желчного протока имела место механическая желтуха.

Выполнены следующие оперативные вмешательства: дуоденоцистосунгостомия — 4, цистодуоденостомия — 25, цистодуоденостомия в сочетании с панкреатоеюностомией — 1, цистодуоденостомия в сочетании с комбинированной желудочной ваготомией — 2, цистодуоденостомия в сочетании с холедоходуоденоанастомозом — 1, цистодуоденостомия в сочетании с цистогастростомией — 1.

Длительность пребывания пациентов, оперированных по поводу кисты головки панкреаса в стационаре в среднем составляла 17,6 койко-дня. После дуоденоцистосунгостомии и цистодуоденостомии в изолированном виде пребывание больных в стационаре не превышало в среднем 18,3 койко-дня.

В раннем послеоперационном периоде осложнения развились у 3 больных, что составило 8,8%. Кровотечение из острой язвы 12-перстной кишки диагностировано у 1 больного после дуоденоцистосунгостомии. После цистодуоденостомии у 1 пациента выявлен абсцесс брюшной полости, потребовавший повторного оперативного вмешательства — вскрытия и дренирования абсцесса. Еще у 1 больного после аналогичной операции развилась не полная подкожная эвентрация в послеоперационную рану. После проведенного консервативного лечения сформировалась послеоперационная вентральная грыжа. Все больные выписаны из стационара. Средняя длительность лечения в стационаре больных с послеоперационными осложнениями составляла 44,0 койко-дня.

С локализацией кисты поджелудочной железы в теле органа оперировано 43 больных (37,4%). У 9 больных киста тела поджелудочной железы сочеталась с расширением панкреатического протока, у 2 из них имел место вируснолитиаз. У 5 больных до операции выявлена желчекаменная болезнь. Выполнены следующие оперативные вмешательства: цистогастростомия — 21, цистогастростомия в сочетании с холецистэктомией — 3, панкреатоеюностомия — 7, панкреатоеюностомия в сочетании с холецистэктомией — 1, цистоеюностомия — 4, панкреатогастростомия — 2, цистоомен-

топексия — 2, цистэктомия — 2, цистэктомия в сочетании с холецистэктомией — 1.

Средняя длительность пребывания в стационаре пациентов, оперированных по поводу кисты тела поджелудочной железы, составляла 18,2 койко-дня. Наибольшая длительность лечения в стационаре отмечена у больных после цистэктомии — в среднем 22,5 койко-дня. После цистоеюностомии длительность пребывания пациентов в стационаре составляла в среднем 19,2 койко-дня. После наиболее распространенной операции в этой группе пациентов — цистогастростомии длительность лечения в стационаре в среднем составляла 18,7 койко-дня. Наименьшая длительность пребывания в стационаре после операции отмечена у больных после панкреатоеюностомии — в среднем 15,3 койко-дня, после цистооментопексии — в среднем 17,5 койко-дня и после цистогастростомии в сочетании с холецистэктомией — в среднем 17,3 койко-дня.

В послеоперационном периоде осложнения развились у 3 больных (6,9%). У одного больного после операции цистогастростомии выявлено кровотечение в кисту из зоны цистогастростомы. Кровотечение остановлено консервативными мероприятиями с использованием эндоскопических методов. У 1 больного также после цистогастростомии развилась неполная подкожная эвентрация. Впоследствии сформировалась вентральная грыжа. Еще у 1 пациента после цистоеюностомии диагностирован абсцесс брюшной полости. Абсцесс вскрыт и дренирован. Пациент выписан из стационара на 20 сутки. Средняя длительность лечения в стационаре больных с послеоперационными осложнениями составляла 24,3 койко-дня.

С локализацией кисты в хвосте поджелудочной железы оперировано 22 пациента (19,1%). У 1 больного имело место сочетание кисты хвоста поджелудочной железы с язвенной болезнью желудка, у 2 пациентов — с желчекаменной болезнью. Выполнены следующие оперативные вмешательства: левосторонняя резекция поджелудочной железы вместе с кистой — 14, левосторонняя резекция железы вместе с кистой в сочетании с холецистэктомией — 1, цистэктомия в сочетании с спленэктомией и резекцией желудка по Бильрот II — 1, наружное дре-

нирование кисты поджелудочной железы — 4, наружное дренирование в сочетании с холецистэктомией — 1, наружное дренирование кисты поджелудочной железы в сочетании с цистогастростомией — 1.

Средняя длительность лечения в стационаре пациентов этой группы составляла 18,2 койко-дня. Среди пациентов, которым была выполнена резекция тела и хвоста поджелудочной железы вместе с кистой, средняя продолжительность лечения в стационаре составила 19,0 койко-дней. У больных с наружным дренированием кисты поджелудочной железы пребывание в стационаре в среднем составляло 17,2 койко-дня.

В послеоперационном периоде осложнения развились у 2 больных (9%). У 1 больного выявлен абсцесс брюшной полости после левосторонней резекции тела и хвоста поджелудочной железы, потребовавший повторного оперативного вмешательства — вскрытия и дренирования гнойника. 1 пациент после наружного дренирования кисты тела поджелудочной железы погиб на 13 сутки послеоперационного периода от массивной тромбоэмболии легочной артерии. Летальность — 4,5%. Средняя длительность лечения в стационаре больных с послеоперационными осложнениями составляла 49 койко-дней.

С локализацией кисты поджелудочной железы в теле и хвосте органа оперировано 16 пациентов (13,9%). У 1 больного обширная киста тела и хвоста поджелудочной железы сочеталась с язвенной болезнью желудка, еще у 1 — до операции выявлена желчекаменная болезнь. Выполнены следующие оперативные вмешательства: наружное дренирование кисты поджелудочной железы — 13, наружное дренирование кисты в сочетании с резекцией желудка по Бильрот I — 1, левосторонняя резекция тела и хвоста поджелудочной железы вместе с кистой — 1, левосторонняя резекция тела и хвоста поджелудочной железы вместе с кистой в сочетании с холецистэктомией — 1.

Средняя длительность лечения в стационаре больных этой группы составляла 33,8 койко-дня. Такая значительная средняя продолжительность лечения этих паци-

ентов в стационаре связана с одним случаем послеоперационного осложнения. Больной после левосторонней резекции тела и хвоста поджелудочной железы в сочетании с холецистэктомией находился в стационаре в течение 78 суток.

При наружном дренировании кисты поджелудочной железы длительность пребывания пациентов в стационаре в среднем составляла 28,0 койко-дня.

В послеоперационном периоде осложнения развились у 5 пациентов (31,2%). После наружного дренирования кисты поджелудочной железы у 1 больного диагностирован внутрибрюшной абсцесс, что потребовало повторного оперативного вмешательства. У 2 больных сформировался длительно существующий наружный панкреатический свищ. У 1 — развился гнойно-некротический деструктивный панкреатит. После операции левосторонней резекции поджелудочной железы вместе с кистой в сочетании с холецистэктомией сформировался абсцесс брюшной полости, что также потребовало повторного оперативного вмешательства. В итоге все пациенты выписаны из стационара. Средняя длительность пребывания больных с послеоперационными осложнениями в стационаре составляла 40 койко-дней.

Оценивая в целом непосредственные результаты хирургического лечения больных, оперированных по поводу кисты поджелудочной железы, мы установили, что из 115 пациентов осложнения в раннем послеоперационном периоде развились у 13, что составило 11,3%. Кровотечение из язвы выявлено у 1 больного, абсцесс брюшной полости диагностирован у 5 больных, не полная эвентрация в подкожную клетчатку развилась у 2 больных, кровотечение в кисту из зоны цистогастростомы — у 1 пациента, наружный панкреатический свищ сформировался у 2 больных, деструктивный послеоперационный панкреатит развился у 1 больного, тромбоэмболия легочной артерии — у 1 больного. Повторные оперативные вмешательства потребовались у 5 больных (4,3%). Умер 1 пациент, летальность — 0,86% (табл. 1).

Таблица 1

Послеоперационные осложнения и длительность лечения в стационаре больных хроническим панкреатитом с кистой поджелудочной железы

Вид осложнения	Головка	Тело	Хвост	Тело и хвост
Общее число осложнений (%)	3 (8,8%)	3 (6,9%)	2 (9,0%)	5 (31,2%)
Кровотечение из язвы	1	—	—	—
Абсцесс брюшной полости	1	1	1	2
Эвентрация	1	1	—	—
Кровотечение в кисту	—	1	—	—
Наружный панкреатический свищ	—	—	—	2
Деструктивный панкреатит	—	—	—	1
ТЭЛА	—	—	1	—
Повторно оперировано	1	1	1	2
Длительность лечения (дней)	44,0	24,3	49,0	40,0
Летальность	—	—	1 (4,5%)	—

Сравнивая длительность лечения в стационаре больных первой группы в целом, мы установили, что среди пациентов, которые не имели послеоперационных осложнений, она была невысокой и в сред-

нем составляла 18,0 койко-дня. В то же время среди больных, у которых развились осложнения после операции, средняя длительность лечения в стационаре достигала 37,8 койко-дня (табл. 2).

Таблица 2

Послеоперационные осложнения и длительность лечения в стационаре больных хроническим панкреатитом с кистой поджелудочной железы

Локализация кисты ПЖ	Число больных	Число осложнений	Длительность лечения без осложнений	Длительность лечения с осложнениями	Летальность
Головка	34 (29,6%)	3 (8,8%)	16,1	44,0	—
Тело	43 (37,4%)	3 (6,9%)	17,7	24,3	—
Хвост	22 (19,1%)	2 (9,0%)	18,2	49,0	1 (4,5%)
Тело и хвост	16 (13,9%)	5 (31,2%)	23,6	40,0	—
ВСЕГО	115 (100%)	13 (11,3%)	18,0	37,8	1 (0,86%)

Как видно из приведенных таблиц 1 и 2, наибольшее число осложнений среди оперированных пациентов развилось у больных после операции по поводу кисты тела и хвоста поджелудочной железы (5 больных — 31,2%). У этих пациентов основным видом оперативного вмешательства было наружное дренирование кисты поджелудочной железы. Длительность лечения этих пациентов в стационаре достигала в среднем 40,0 койко-дня. В то же время среди оперированных пациентов, не имевших осложнений после операции по поводу кисты тела и хвоста поджелудочной железы, средняя продолжительность пребывания в стационаре составляла 23,6 койко-дня.

После операции по поводу кисты головки поджелудочной железы, а также по поводу кисты тела поджелудочной железы осложнения развились у одинакового числа больных (по 3 пациента — 8,8% и 6,9% соответственно). Продолжительность лечения в стационаре этих больных отличалась друг от друга и составляла в среднем 44,0 и 24,3 койко-дня соответственно. Невысокая длительность лечения больных с послеоперационными осложнениями (после операции по поводу кисты тела поджелудочной железы) — 24,3 койко-дня была связана с относительно невысокой тяжестью развившихся осложнений.

Длительность лечения пациентов, оперированных по поводу кисты тела и головки поджелудочной железы и не имевших послеоперационных осложнений, была самой малой и в среднем составляла 16,1 койко-дня после операции при кисте головки и 17,7 койко-дня после операции по поводу кисты тела поджелудочной железы.

В процентном отношении значительное число осложнений имело место у больных после операции по поводу кисты хвоста поджелудочной железы (2 больных — 9,0%). Длительность лечения этих больных в стационаре также была самой значительной — в среднем 49,0 койко-дня. В то же время среди пациентов этой группы, не имевших послеоперационных осложнений, средняя продолжительность лечения в стационаре составляла 18,2 койко-дня.

Заключение

Проведенный анализ свидетельствует, что наличие кисты поджелудочной железы, как правило, является показанием к

оперативному лечению. В 14,8% случаев у больных развиваются осложнения (кровотечение в кисту, нагноение, механическая желтуха). В подавляющем большинстве случаев кисты поджелудочной железы являются постнекротическими — следствие перенесенного деструктивного панкреатита. У значительной части больных с кистами поджелудочной железы удается выполнить радикальное вмешательство — внутреннее дренирование кисты или резекцию железы с кистой. Оптимальными сроками для выполнения этих вмешательств можно считать 4–5 месяцев после перенесенного острого приступа. Эффективность цистогastro-, цистоеюно- и цистодуоденостомии примерно одинакова. В отдельных случаях при наличии кисты в головке поджелудочной железы и расширении вирсунгова протока может быть рекомендована дуоденостомия. Вариант дренирования целесообразно выбирать исходя из анатомических особенностей расположения кисты, стараясь дренировать ее в прилежащий полый орган (12-перстная кишка — при кисте головки, желудок — при кисте тела). При отсутствии спаяния стенки полого органа с кистой следует накладывать цистоеюноанастомоз на выключенной по Ру петле.

Наружное дренирование является вынужденным вмешательством. Главным недостатком его является возможность формирования длительно существующих наружных панкреатических и гнойных свищей, нередко требующих в дальнейшем повторных вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айрзпетян А.Т., Кубышкин В.А., Буриев И.М. Хирургическая тактика при кистозных опухолях и истинных кистах поджелудочной железы // Материалы Российско-Германского симпозиума «Хирургия поджелудочной железы на рубеже веков». — М., 2000. — С. 2–3.
2. Данилов М.В., Федоров В.Д. Повторные и реконструктивные операции при заболеваниях поджелудочной железы. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2003. — 423 с.
3. Джоробеков А.Д., Султаналиева Т.А., Акылбеков И.К., Аталиев К.Б., Алапаев А.Ш. Хирургическая тактика при хроническом панкреатите с преимущественным поражением головки поджелудочной железы // Анналы хирургической гепатологии. — 2003. — Т. 8. — № 2. — С. 196.

4. Красильников Д.М., Салимзянов Ш.С., Миннегалеев М.М., Миргасимова Д.М., Бородин М.А. Тактика при кистах поджелудочной железы // Сб. науч. трудов, посвященных 60-летию кафедры общей хирургии Красноярского ГМА. — Красноярск, 2001. — С. 70–73.

5. Мартов Ю.Б., Подолинский С.Г., Васильев О.М. Дуоденоцистосвирунгостомия у больных хроническим панкреатитом при сочетании кисты головки поджелудочной железы с расширением вирсунгова протока // XII съезд хирургов РБ. 22–24 мая 2002 г. Материалы съезда. — Мн., 2002. — Ч. 1. — С. 72–73.

6. Нестеренко Ю.А., Глабай В.П., Шаповальянц С.Г. // Хронический панкреатит. — М., 1997. — 173 с.

5. Патент А61В 17/00 ВУ 4887 С1 Способ дуоденоцистосвирунгостомии / Мартов Ю.Б., Подолинский С.Г., Щастный А.Т. — № 4887; Заявка № а19980531; Приоритет по дате 1998.06.02; Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республики Беларусь 2002.09.03.

6. Салимзянов Ш.С. Оптимизация хирургического лечения больных с кистами поджелудочной железы и хроническим панкреатитом // Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. — Казань, 2002. — 15 с.

7. Warshaw A.L., Rattner D.W. Timing of surgical drainage for pancreatic pseudocyst // Ann Surg. — 1985. — Vol. 252. — P. 720–724.

Поступила 07.07.2005

УДК 618.33-07+618.5-07

ДИАГНОСТИКА УГРОЖАЕМЫХ СОСТОЯНИЙ ПЛОДА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В РОДАХ

Н.В. Шаргаева

Гомельский государственный медицинский университет

Кардиотокография является одним из основных методов диагностики угрожаемых состояний плода во время беременности и в родах. Кардиомониторное наблюдение позволяет своевременно выявить нарушения сердечного ритма плода, выбрать оптимальную акушерскую тактику, снизить перинатальную заболеваемость и смертность. При исследовании сердечной деятельности плода по балльной системе оценивают базальный ритм частоты сердечных сокращений, его вариабельность, характер медленных ускорений и замедлений, которые сопоставляют с сократительной деятельностью матки или двигательной активностью плода. Применение шкал для балльной оценки кардиотокограммы способствует объективной диагностике патологического состояния плода.

Ключевые слова: кардиотокография, базальный ритм, вариабельность, акцелерация, децелерация, функциональные состояния плода.

DIAGNOSTICS OF FETUS' THREATENING CONDITIONS DURING PREGNANCY AND IN DELIVERY

N.V. Sharhaeva

Gomel State Medical University

Cardiotocography is one of the basic methods of diagnostics of a fetus' threatening conditions during pregnancy and in delivery. Supervision with the cardiomonitor allows to reveal in due time infringements of a fetus' heart rhythm, to choose optimal obstetrician tactics, to decrease rate of perinatal disease and death. At research of a fetus' heart rhythm on ball system estimate basal rhythm of heart beating frequency, its variability, character of slow acceleration (accelerations) and deceleration (decelerations) an heartbeat which compare with contractive activity of a uterus or motion activity of a fetus. Application of scales for a mark estimation of cardiotocogram promotes objective diagnostics of a pathological condition of a fetus.

Key words: cardiotocography, a basal rhythm, variability, acceleration, deceleration, functional conditions of a fetus.

Кардиотокографическое исследование

Кардиотокография — регистрация на бумаге с помощью электронной аппаратуры числа сердечных сокращений плода одновременно с изменениями сократительной активности матки или шевелениями плода. Кардиотокографическое исследование проводится при помощи фетальных мониторов, основанных на эффекте Допплера. Сердечная деятельность плода может быть записана с помощью неинвазивного (наружного ультразвукового датчика, фонокардиографа) или инвазивного датчика (посредством фиксации спирального электрода на подлежащей части плода с прямой регистрацией электрокардиограммы). Маточная активность записывается с помощью наружного тензометрического электрода или посредством интраамниально введенного катетера. Изолированная запись частоты сердцебиения плода называется кардиотокограммой (тахограммой), сократительной деятельности матки — токограммой (гистерограммой), движений плода — актограммой.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) плода зависит от состояния матери, маточно-плацентарного кровообращения, осложнений беременности, родов, приема лекарственных препаратов. Оптимальным для кардиотокографического исследования плода является время с 9 до 14 или с 19 до 24 часов, когда в наибольшей степени проявляется его биологическая активность. Кардиотокография (КТГ) не должна проводиться натошак или в течение часа после внутривенного введения раствора глюкозы. Продолжительность регистрации частоты сердцебиения плода во время беременности составляет 20–30 минут, при обнаружении патологических ритмов — 40 минут и более, во время родов — в течение 5 схваток. Перед выполнением функциональных проб базовая запись КТГ проводится 10 минут.

Регистрация сердечных сокращений производится на бумажной ленте, движущейся со скоростью 1, 2, 3 см/мин. В зависимости от методики исследования и возможностей аппаратуры КТГ может проводиться в положении женщины на левом боку, сидя, в свободном движении (с помощью телеметрических систем) [2, 3, 4, 7, 9].

Наружная кардиотокография (неинвазивный, непрямой способ)

В клинической практике наибольшее распространение имеют наружные ультразвуковые датчики. Применение наружной кардиотокографии позволяет проводить непрерывное наблюдение за сердечной деятельностью плода в течение длительного промежутка времени. При проведении исследования не бывает осложнений, побочных реакций, к нему нет противопоказаний. Данный способ информативен при целом плодном пузыре, раскрытии акушерского зева до 8 сантиметров. Перед регистрацией определяют положение, позицию, вид позиции, предлежание плода. На кожу передней брюшной стенки или ультразвуковой датчик наносят связующее вещество, улучшающее проводимость ультразвука (специальный раствор, вазелиновое масло). Наружный датчик для фиксации сердечной деятельности плода помещают на передней брюшной стенке беременной в точке наилучшей слышимости сердечных тонов плода. Наружный тензометрический датчик (для фиксации сократительной деятельности матки или движений плода) накладывают в области правого угла матки, на него гель не наносится [1, 2, 4, 6, 10].

Внутренняя кардиотокография (инвазивный, прямой способ)

Прямая кардиотокография применяется для более точной диагностики глубины гипоксического поражения тканей плода при отсутствии плодного пузыря, раскрытии акушерского зева более 8 сантиметров, во втором периоде родов. Внутренний датчик (спиралевидный электрод) накладывают на кожу головки плода, интраамниально вводят катетер для прямого измерения внутриматочного давления (количественная оценка силы схваток). Исследование выполняется с соблюдением правил асептики и антисептики, обосновывается в истории родов. При проведении инвазивной КТГ получается качественная запись, не зависящая от движений родильницы, плода, расположения подлежащей части плода в родовом канале, отсутствует сдавливающий эффект от ремней фиксации. Внутренняя КТГ противопоказана при длительном безводном периоде, наличии признаков инфицирования, перед операцией кесарева сечения. [1, 2, 4, 6, 10]/

Терминология

Для оценки КТГ последовательно анализируются 4 основные параметры сердечного ритма плода: базальный ритм, вариабельность базального ритма (частота и амплитуда осцилляций), акцелерации, децелерации. В родах параметры кардиотокограммы оценивают в сопоставлении с гистерограммой.

Базальный ритм — средняя частота сердечных сокращений плода, сохраняющаяся в течение 10 минут или в промежутках между схватками, без учета частоты сердцебиения во время акцелераций и децелераций. Базальный ритм (БР) измеряется в ударах в минуту (уд/мин). Минимальная продолжительность записи КТГ, в течение которой можно судить о базальном ритме, равна 10 минутам. Размах колебаний базального ритма в пределах нормы составляет 120–160 ударов в минуту.

Тахикардией называют увеличение частоты сердечных сокращений плода выше верхнего предела базального ритма (160 уд/мин) в течение 10 мин и более. По степени тяжести выделяют умеренную (161–180 уд/мин) и выраженную (больше 181 уд/мин) тахикардию. Степень тяжести тахикардии соответствует степени выраженности гипоксии плода.

Брадикардией называют снижение частоты сердечных сокращений плода ниже 120 уд/мин в течение 3 минут и более. По степени тяжести выделяют умеренную (119–100 уд/мин) и выраженную (ниже 100 уд/мин) брадикардию. Появление брадикардии свидетельствует о снижении резервных возможностей организма плода, постоянная брадикардия может быть признаком врожденного порока сердца.

Вариабельность сердечного ритма плода — колебания (осцилляции) продолжительности сердечных циклов от удара к удару под воздействия симпатических и парасимпатических импульсов на синусовый узел проводящей системы сердца плода. Ее оценивают по амплитуде и частоте осцилляций. Подсчет вариабельности базального ритма проводят каждую минуту в течение 10 минут.

Амплитуда осцилляций (ширина записи КТГ) — разница между наибольшей и наименьшей частотой сердечных сокращений в течение одной минуты, выражен-

ная в ударах в минуту. В норме эти колебания составляют 6–25 уд/мин.

Классификация типов вариабельности по амплитуде (Hammacher, 1968):

- тип 0 («немой») — 0–3 уд/мин;
- тип I (низкоундулирующий) — 3–6 уд/мин;
- тип II (ундулирующий или вибрирующий) — 25 уд/мин;
- тип III (сальтаторный или скачущий) — 25 и более уд/мин.

Снижение амплитуды осцилляции до 3–5 уд/мин (низкоундулирующий тип) или возрастание выше 25 уд/мин (сальтаторный тип) относят к умеренным изменениям сердечной деятельности плода, ниже 3 уд/мин (немой тип) — к выраженным изменениям. При неосложненном течении родов немой тип вариабельности базального ритма может быть обусловлен воздействием наркотических и седативных средств.

Частота осцилляций — изменение длительности сердечных сокращений от удара к удару (разница временных интервалов между систолами). Подсчитывается по количеству пересечений линии, проведенной через середины амплитуд, или по количеству пиков частоты сердцебиения плода в минуту. Нормальная частота осцилляций составляет 7–12 циклов в минуту. По частоте осцилляции делятся на низкие — менее 3 уд/мин, умеренные — 3–6 уд/мин, высокие — более 7 уд/мин.

Акцелерация — повышение частоты сердечного ритма плода с амплитудой выше 15 уд/мин и продолжительностью более 15 с. Акцелерации, возникающие в ответ на движения плода, называются спорадическими, в ответ на маточные сокращения — периодическими. Периодические акцелерации отражают степень компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы плода в родах, связаны с сокращениями матки или со сдавлением пуповины. При физиологическом течении родов за 30 минут наблюдается не менее 4 акцелераций продолжительностью 20–40 с. По форме акцелерации могут быть вариабельными (разнообразными) и равномерными (похожими друг на друга). Типичные акцелерации имеют треугольную форму и одну вершину.

Децелерация — урежение частоты сердечного ритма плода с амплитудой более 15 уд/мин и длительностью более 15 с.

По амплитуде падения ритма выделяют легкие децелерации (15–30 в уд/мин), умеренные (30–45 в уд/мин), тяжелые (более 45 в уд/мин). По длительности децелерации делятся на легкие (до 30 с), умеренные (30–60 с), выраженные (более 60 с). По отношению к сократительной деятельности матки децелерации бывают спорадическими (несвязанными с маточными сокращениями) и периодическими. Периодические децелерации по форме классифицируются на пикообразные и переменные (разнообразные), напоминающие буквы V, U, W; по отношению к схватке — на ранние и поздние. Некоторые авторы периодические децелерации классифицируют как Dip's 0, I, II, III (Caldeyro-Barcia, 1965): Dip 0 — пикообразная децелерация, Dip I — ранняя децелерация, Dip II — поздняя децелерация, Dip III — переменная децелерация.

Пикообразная децелерация (Dip 0) может быть спорадической и периодической, наблюдается у плодов с обвитием пуповины, является первым предвестником возникновения фетального дистресса. Патофизиологическая основа — гемодинамические изменения в пуповине.

Ранние (Dip I) периодические децелерации («зеркало») маточных сокращений возникают в ответ на схватки, сопровождаются быстрым падением и восстановлением частоты сердечного ритма. Патофизиологической основой их возникновения является влияние блуждающего нерва на сердечную деятельность плода при прижатии головки плода к костным образованиям таза. Ранние децелерации возникают в конце первого периода родов и в периоде изгнания плода, одинаково часто встречаются при физиологических и осложненных родах, расцениваются как признак компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы плода. Регулярное появление Dip I с высокой амплитудой (более 30 уд/мин), в сочетании с другими патологическими характеристиками КТГ, является признаком нарушения состояния плода.

Поздняя (Dip II) децелерация появляется через 20–60 секунд после начала схватки. Патофизиологическая основа возникновения этих децелераций — действие гипоксии на миокард плода. Появление этого типа децелераций является признаком нарушения маточно-плацентарно-плодового кро-

вотока и прогрессирующей гипоксии плода.

У переменных децелераций (Dip III) постоянно меняются амплитуда, продолжительность и время запаздывания. По форме они делятся на V, U, W-образные. Патофизиологической основой развития переменных децелераций служит патология пуповины (узел пуповины, оболочечное прикрепление), сдавление вены и артерий пуповины частью плода к стенке матки [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11].

Аntenатальная кардиотокография

Основное показание для кардиотокографии — выявление угрожаемого состояния плода. С помощью современных фетальных кардиомониторов можно зарегистрировать сердечную деятельность плода с 12–16 недели беременности. Стабильную качественную запись КТГ, которая позволяет охарактеризовать состояние плода, можно получить с 28–32 недель беременности, когда сформирован миокардиальный рефлекс (учащение сердцебиения плода в ответ на его спонтанные шевеления) и можно оказать плоду квалифицированную медицинскую перинатальную помощь. До этого срока гестации все критерии сердечного ритма плода малоинформативны, а интерпретация КТГ сопровождается высоким процентом ложноположительных результатов. Кардиомониторное наблюдение во время беременности позволяет проводить динамический контроль за состоянием плода, оценить эффективность проводимой терапии, выбрать оптимальный срок и способ родоразрешения. Начальное исследование сердечного ритма плода показано всем беременным, госпитализируемым в акушерский стационар.

Основные показания для обязательного проведения кардиотокографического исследования в группе пациенток с высоким риском перинатальных потерь:

- 1) возраст беременной старше 30 лет;
- 2) отягощенный акушерский анамнез (перинатальные потери, задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды в анамнезе);
- 3) заболевания беременной (гипертензия различного генеза, диабет, хронические заболевания почек, болезни сердечно-сосудистой системы, анемии и др.);
- 4) гестоз;
- 5) переношенная беременность;

- 6) многоплодная беременность;
- 7) Rh-изоиммунизация;
- 8) задержка внутриутробного развития плода;
- 9) маловодие, многоводие, преждевременное созревание плаценты;
- 10) изменение плодового кровотока по данным доплерометрии;
- 11) снижение числа шевелений плода, ощущаемых беременной;
- 12) предыдущая патологическая кардиотокограмма;
- 13) проведение дородовой подготовки.

У пациенток группы низкого перинатального риска динамическое кардиотокографическое наблюдение в антенатальном периоде проводят в 32–34 и 37–38 недель беременности в амбулаторных условиях, в стационаре — 1 раз в неделю. В группе высокого риска при нормальном типе КТГ интервал между исследованиями составляет 3–5 дней. При осложнениях беременности КТГ выполняют при любом изменении в состоянии беременной. При патологическом типе кардиотокограммы показано дополнительно обязательное ультразвуковое исследование беременной, ежедневный перинатальный мониторинг с одновременным использованием функциональных проб и нестрессового теста до нормализации состояния плода или до принятия решения о необходимости родоразрешения [1, 2, 4, 5, 6, 7, 10].

Функциональные пробы оценки состояния плода

Реактивность плода — изменение его сердечной деятельности в ответ на действие различных факторов. Оценка реакции сердца плода на спонтанное шевеление носит название нестрессового теста. Тест называется стрессовым при применении внешних раздражителей. В основе нестрессового теста лежит миокардиальный рефлекс: реакция сердечно-сосудистой системы плода (наличие акцелераций) в ответ на его спонтанные шевеления. Сердцебиение плода регистрируют в течение 20 минут. Реактивным (положительным) тест считают, если в ответ на шевеления возникают не менее двух акцелераций. При регистрации одной акцелерации тест считается сомнительным, при отсутствии акцелераций — ареактивным (отрицательным). В случае сомнительного и ареактивного теста запись необходимо продолжить до 60

минут для исключения фазы «сна» плода. Если зарегистрирован положительный нестрессовый тест, кардиотокографическое исследование повторяют через 5–7 дней.

Нестрессовый тест нельзя считать надежным методом диагностики дистресса плода. Он позволяет провести первичную оценку сердечной деятельности плода и выделить беременных с высоким перинатальным риском, подлежащих дальнейшему комплексному обследованию с использованием более информативных методов.

Для объективной оценки состояния плода и резервных возможностей фетоплацентарной системы используются следующие **функциональные пробы**:

- моделирующие родовой процесс (материнский тест; окситоциновый стрессовый тест);
- воздействующие непосредственно на плод (атропиновый тест, акустический тест, пальпация плода);
- изменяющие параметры маточного и плодового кровообращения (физическая нагрузка, пробы с изменением газового состава воздуха, проба с задержкой дыхания);
- рефлекторные (термические пробы);
- терапия плацентарной недостаточности.

Диагностическая значимость антенатальной кардиотокограммы возрастает при динамическом исследовании. Отсутствие положительной динамики на КТГ, отрицательные сдвиги на фоне проводимого лечения свидетельствуют о прогрессировании плацентарной недостаточности, необходимости досрочного прерывания беременности. Срок и метод родоразрешения должен решаться на основании детального динамического анализа антенатальной КТГ с учетом акушерской ситуации, данных других дополнительных методов исследования [2,4,5,6,7,10].

Биофизический профиль плода

Качество диагностики плацентарной недостаточности повышается при применении биофизического профиля плода — формальной шкалы биофизической активности плода и факторов его обитания. Для оценки состояния плода по биофизическому профилю используются 6 параметров:

- результаты нестрессового теста, проводимого при кардиомониторном исследовании;
- пять показателей, определяемых при эхографии: дыхательные движения, шеве-

ления, разгибания и сгибания (мышечный тонус) плода, объем околоплодных вод, степень зрелости плаценты.

Вначале производится запись кардиограммы в течение 20 минут, затем ультразвуковое исследование с оценкой

остальных параметров биофизического профиля плода в течение 30–40 мин. После 30-недельного срока беременности показано развернутое биофизическое тестирование плода с применением двухбалльной системы оценки каждого признака.

Шкала биофизического профиля плода (А.М. Vintzeleos Al., 1983 г.)

Параметр	Оценка, баллы		
	2	1	0
Нестрессовый тест	Наличие 5 акцелераций и более, связанных с движениями плода	2–4 акцелерации, связанные с движениями плода	1 акцелерация или их отсутствие
Двигательная активность плода	Наличие не менее трех больших (туловища и конечностей) эпизодов двигательной активности плода в течение 30 мин наблюдения	1 или 2 движения плода в течение 30 мин наблюдения	Отсутствие движений плода в течение 30 мин наблюдения
Частота дыхательных движений плода	Регистрация за 30 мин 1 эпизода дыхательных движений продолжительностью не менее 60 с	Регистрация за 30 мин 1 эпизода дыхательных движений продолжительностью 30–60 с	Отсутствие дыхательных движений плода в течение 30 мин или продолжительность их менее 30 с
Мышечный тонус	Конечности плода находятся в состоянии флексии, туловище согнуто, головка прижата к груди. После полного совершения движения плод возвращается в исходное положение	Не менее 1 эпизода возвращения конечностей плода из разогнутого в согнутое положение	Конечности в разогнутом положении. Движения плода не сопровождаются их сгибанием. Кисть раскрыта
Объем околоплодных вод	Околоплодные воды визуализируются в полости матки. Вертикальный диаметр свободного пакета вод более 2 см	Вертикальный диаметр свободного пакета вод 2–1 см	Тесное расположение мелких частей плода. Вертикальный диаметр наибольшего свободного участка вод менее 1 см
Степень зрелости плаценты	0, I или II степень	Не ясна	III степень

При получении результатов исследования акушерская тактика зависит от количества баллов по биофизическому профилю плода, признаков зрелости плода, подготовленности родовых путей. Суммарная оценка 12–10 баллов соответствует нормоксическому состоянию плода; 9–8 — удовлетворительному, 7–6 — сомнительному, расценивается как проявление начальных признаков гипоксии; 5–4 — неудовлетворительному, указывает на выраженное страдание плода и высокий риск перинатальных гипоксических осложнений. При оценке состояния плода в 4–7 балла необходимо динамическое ультразвуковое

исследование с доплерометрией, проведение терапии, при оценке 3 балла и менее показано немедленное родоразрешение [2, 3, 4, 6, 7, 10].

Интранатальная кардиотокография

Интранатальная КТГ записывается синхронно с записью гистерограммы. В норме сердечный ритм плода во время схваток не изменяется. В первом периоде родов запись КТГ производят каждые 3 часа, с последующим звуковым контролем. Второй период родов желательно вести под постоянным звуковым контролем за сердечной деятельностью плода, т.к. интранатальные потери происходят именно в этот промежуток времени.

Показания для прерывистой интранатальной КТГ (неинвазивного метода):

- госпитализация в родильный стационар;
- нормальные показатели сердечного ритма плода в течение 30 мин записи;
- физиологическое течение родов;
- целый плодный пузырь.

Показания для постоянного мониторинга:

- роженицы группы высокого риска;
- оперированная матка;
- патологическое окрашивание околоплодных вод;
- проведение родоактивации (возбуждение, стимуляция родовой деятельности);
- появление аускультативных симптомов гипоксии плода;
- инфузионная терапия плацентарной недостаточности;
- ведение преждевременных, запоздалых родов;
- ведение родов при узком тазе, тазовом предлежании плода, многоплодной беременности.

При преждевременных родах прямой метод записи кардиомониторной кривой противопоказан.

Показания для постоянного мониторинга путем прямой КТГ (инвазивного метода):

- группа беременных высокого риска с 8–9 см раскрытия акушерского зева, второй период родов;
- интранатальная гипоксия плода [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

Интерпретация кардиотокограмм

По отношению к страданию (гипоксии) плода КТГ является чувствительным, но не специфичным методом исследования. Превеличение диагностических возможностей кардиотокографического мониторинга приводит к поспешному оперативному вмешательству, недооценка — к перинатальной смерти.

При интерпретации КТГ необходимо учитывать гестационный возраст плода, состояние активности плода, экстрагенитальную или акушерскую патологию беременной, медикаментозную терапию, положение беременной при записи (на спинке или боку), клиническое течение беременности и родов.

Знание основных параметров кардиотокограммы и их характеристик позволяет провести визуальную оценку кардиотоко-

графической кривой. Анализ результатов исследования состоит из двух частей:

1) оценка реактивности плода по данным нестрессового теста;

2) подробный анализ кардиотокографической кривой с применением оценочных шкал.

Анализ кардиотокограммы включает оценку базальной частоты сердцебиения плода, variability базального ритма (изменения мгновенной частоты и амплитуды сердечных сокращений), акцелераций, децелераций. Полученные результаты анализируются с использованием балльной системы трактовки. Каждый признак оценивается от 0 до 2 баллов. Оценка «0» баллов отражает выраженные признаки страдания плода, 1 балл — начальные признаки страдания плода, 2 балла — нормальные параметры. Подсчитывается сумма баллов по каждому признаку, которая указывает на наличие или отсутствие нарушения сердечной деятельности плода. При формировании заключения о состоянии плода необходимо учитывать не только подсчитанную сумму баллов, но и комплексную визуальную оценку кардиотокографической кривой. Балльная оценка сердечной деятельности плода выявляет нарушения в состоянии плода, определяет показания к проведению функциональных проб, ультразвукового исследования, доплерометрии [1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

Для стандартизации оценки данных кардиотокографии во время беременности целесообразно придерживаться единой классификации, предложенной перинатальным комитетом Международной Федерации акушеров и гинекологов. Согласно этой классификации кардиотокограммы делятся на нормальные, подозрительные и патологические.

Тактика наблюдения за беременной зависит от вида полученной кардиотокограммы. Если на КТГ получены препатологические данные, то для уточнения состояния плода необходимо использовать функциональные пробы, «нестрессовый» тест, ультразвуковое исследование, доплерометрию, лечение акушерской или экстрагенитальной патологии. В случае отсутствия положительной динамики на КТГ или нарастании внутриматочной гипоксии плода целесообразно обсудить вопрос о сроке и способе родоразрешения [2, 5, 10, 11].

Классификация антенатальных кардиограмм (FIGO)

Показатель	Клинические критерии		
	Нормальные	Препатологические	Патологические
Базальный ритм, уд/мин	110–150	100–110 или 150–170	<100 или >170
Вариабельность базального ритма, уд/мин	5–25	5–10 > 40 мин или > 25	< 5 > 40 мин или синусоидальный ритм
Акцелерации (за 10 мин)	2 или более > 40 мин	Отсутствуют	Отсутствуют
Децелерации	Отсутствуют или спорадические неглубокие и короткие	Спорадические любого типа, кроме тяжелых	Любые из выраженных, длительных и поздних

Клиническая интерпретация антенатальной КТГ представляет трудности ввиду большой индивидуальной вариабельности

кривых. С целью унификации и упрощения трактовки данных антенатальной КТГ предложена следующая балльная система оценки.

Шкала для оценки сердечной деятельности плода во время беременности (Г.М. Савельевой и др., 1984 г.)

Параметр сердечной деятельности плода	Баллы		
	0	1	2
Базальная ЧСС, уд/мин.	< 100 > 180	100–120 160–180	120–160
Вариабельность ЧСС: Частота осцилляций в 1 мин. Амплитуда осцилляций в 1 мин.	< 3 5 или синусоидальная	3–6 5–9 или >25	> 6 6,10–25
Акцелерации	Отсутствуют	Периодические	Спорадические
Децелерации	Поздние, длительные, вариабельные	Поздние, кратковременные, вариабельные	Отсутствуют, ранние

Оценка 8–10 баллов указывает на нормальное состояние плода, 5–7 баллов — на начальные признаки нарушения сердечной деятельности плода, 4 балла и менее — на выраженные изменения состояния плода.

Диагностическая ценность антенатальной КТГ повышается при динамическом исследовании. Отсутствие положительной динамики, отрицательные сдвиги на фоне проводимого лечения свидетельствуют о прогрессировании плацентарной недостаточности, нецелесообразности дальнейшего сохранения беременности. Вопрос о времени и методе прерывания беременности решается с учетом акушерской ситуации, на основании детального динамического анализа

КТГ и данных дополнительных методов исследования [1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10].

В нашей стране для объективной оценки состояния плода в родах наиболее широкое клиническое применение получили шкалы Н. Krebs и W. Fisher. Интранатальные кардиограммы сопоставляют с акушерской ситуацией, клиническими критериями оценки состояния плода, сократительной деятельностью матки.

По данным Fischer (1976), нормальное состояние плода расценивается при наличии 8–10 баллов, препатологическое, компенсированное, указывающее на необходимость мониторингового контроля, — при 7–6 баллах, декомпенсированное — при 5 баллах и меньше [2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

Шкала балльной оценки кардиотокограмм (Fischer и соавт, 1976 г.)

Показатели	Оценка состояния, баллы		
	0	1	2
Базальная частота, уд/мин	< 100, > 180	100–119 161–180	120–160
Амплитуда осцилляций, уд/мин	< 5	5–9, > 30	10–30
Частота осцилляций, мин	< 2	2–6	> 6
Акцелерации	Отсутствуют	Периодические	Спорадические
Децелерации	Поздние, неблагоприятные вариабельные	Вариабельные	Отсутствуют или спорадические (Dip0)

Шкала оценки КТГ (Krebs H., 1979 г.)

Признак	Степень выраженности признака		
	0 баллов	1 балл	2 балла
Базальный ритм, уд/мин	< 100 > 180	100–120 160–180	120–160
Амплитуда осцилляций, уд/мин	< 3 —	3–5 25	6–25 —
Частота осцилляций	3	3–6	Более 6
Число акцелераций за 30 мин	0	1–4 спорадические или периодические	5 и более спорадических
Децелерации	Поздние или вариабельные (тяжелые, атипичные)	Ранние (тяжелые) или вариабельные (легкие, умеренные)	Нет или ранние (легкие, умеренные)

По данной шкале состояние плода оценивается как нормальное при наличии 8–10 баллов, как пограничное — при наличии 6–7 баллов, как угрожающее — при 5 баллах и менее [2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

В настоящее время для облегчения интерпретации КТГ разработаны и внедрены программы компьютерной оценки кардиотокографических кривых, позволяющие диагностировать состояние плода, давать рекомендации по ведению беременности и родов. Основными преимуществами автоматизированной системы анализа кардиотокограмм являются более высокая по сравнению с традиционными методами информативность, полная автоматизация обработки получаемой информации, унификация результатов, устранение «сна» плода на конечный результат анализа, неограниченное долгое хранение информации, ее воспроизведение в любой момент времени.

Применение данных программ уменьшает субъективизм суждений, облегчает работу врачей. Наибольшее распространение получила компьютерная программа «Система 8002» фирмы Оксфорд, созданная для наблюдения за состоянием плода в антенатальном периоде. Программа проводит детальный анализ в реальном времени многих параметров кардиотокограммы, рассчитывает различные индексы, сравнивает их с нормативными значениями, сопоставляет со сроком беременности. Разработанная система оценки кардиотокограмм в антенатальном периоде получила название критериев Dawes/Redman [2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

Систематизировать особенности кардиотокографических кривых в родах до сих пор не удалось из-за многообразия изменений, отсутствия четкой границы между нормой и патологией. Работы по совершенствованию программ для автоматиче-

ского анализа интранатальных КТГ ведутся, однако следует помнить, что электронное мониторное наблюдение не является методом, заменяющим клиническое наблюдение за роженицей в родах [5, 6, 7, 9, 10, 11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И., Демидов В.Н., Сигизбаева И.Н. и др. Возможности антенатальной компьютерной кардиотокографии в оценке состояния плода в III триместре беременности // Акушерство и гинекология. — 2001. — № 5. — С. 12–16.

2. Воскресенский С.Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль: Учебное пособие. — Мн.: Книжный дом, 2004. — 304 с.

3. Кириленко В.П., Зеленко Е.Н., Воскресенский С.Л. Особенности кардиотокографических проявлений при тяжелой гипоксии плода // Здоровоохранение. — 2002. — № 12. — С. 32–37.

4. Коган И.Ю., Полянин А.А., Павлова Н.Г. Оценка функционального состояния плода при беременности и в родах // Акушерство и гинекология — 2003. — № 2. — С. 110–115.

5. Медведев М.В., Юдина Е.В. Задержка внутриутробного развития плода. — 2-е изд. — М.: РА-ВУЗДПГ, 1998. — 208 с.

6. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. — М.: МИА, 1997. — 440 с.

7. Чернуха Е.А. Родовой блок. — М.: Триада-Х, 1999. — 533 с.

8. Mantel R., Geijn H.P., Ververs I.A.P., Copray F.J.A. Automated analysis of near-term antepartum fetal heart in relation to fetal behavioral states: the Sonicaid System 8000 // Am J Obstet Gynecol. — 1994. — Vol. 165. — № 1. — P. 57–65.

9. Weiner Z., Farmakides G., Schulman H. et. al. Computerized analysis of fetal heart rate in postterm pregnancy: Prediction of intrapartum fetal distress and fetal acidosis // Am J Obstet Gynecol. — 1994. — Vol. 171. — № 4. — P. 1133–1138.

10. Dawes G.S., Moulden M., Redman C.W.G. Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor // Obstet Gynecol. — 1992. — Vol. 80. — № 4. — P. 673–678.

11. Pardey J., Moulden M., Redman C.W.G. A computer system for the numerical analysis of non-stress tests. // Am J Obstet Gynecol. — 2002. — Vol. 186. — № 5. — P. 1095–1103.

Поступила 26.08.2005

УДК 616.718.19-001-083.98(035)

СИМПТОМОКОМПЛЕКС «ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТРИАДА» — ЭТО СИГНАЛ СКОРОЙ СМЕРТИ ПОСТРАДАВШЕГО С ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМОЙ ТАЗА И ПРИЗЫВ К ЕГО СПАСЕНИЮ

М.М. Дятлов

Гомельский государственный медицинский университет

Наличие симптомокомплекса «диагностическая триада» у пострадавших с тяжелой травмой костей таза, осложненной разрывом его магистральных сосудов — это сигнал скорой смерти после госпитализации. Показана закономерность ее угрозы. Смерть неизбежна в ближайшие часы после госпитализации, если не выполняются немедленная ревизия сосудов в забрюшинном пространстве и пособия по прекращению кровотечения из них и компенсации кровопотери. Симптомокомплекс «диагностическая триада» позволяет прижизненно и до операции выставить диагноз «повреждение магистральных сосудов таза в забрюшинном пространстве» и является показанием к неотложному выполнению жизне- спасающего оперативного вмешательства.

Ключевые слова: перелом таза, разрыв сосудов, «диагностическая триада», скорая смерть.

DIAGNOSTIC TRIAD SYMPTOME COMPLEX — RAPID DEATH SIGN OF A PATIENT WITH SEVERE PELVIC INJURY AND APPEAL TO HIS RESCUE

M.M. Dyatlov

Gomel State Medical University

The appearance of the diagnostic triad symptom complex in patients with severe pelvic injury complicated by the disruption of its great vessels is a signal of rapid death after hospitalization. The patient is likely to die unless an emergent vessels revision in retroperitoneal cavity is

performed, bleeding is stopped and blood loss is compensated. The diagnostic triad symptom complex allows life-time pre-operative diagnosis of the affection of great vessels in retroperitoneal cavity and indicates to the emergent life-saving operation.

Key words: pelvic fracture, disruption of vessels, diagnostic triad, rapid death.

Введение

При нестабильных повреждениях таза, особенно типа «С» (по классификации АО), возникает реальная угроза смертельно опасного массивного кровотечения. Это происходит чаще на фоне сочетанной травмы вследствие разрыва магистральных сосудов таза в забрюшинном пространстве. По данным литературы, при особо тяжелых повреждениях таза — с доминирующей травмой его магистральных кровеносных сосудов — больные погибали в 89–100% случаев [17, 22]. Бороться с массивным кровотечением в забрюшинном пространстве крайне сложно, и протекает оно иногда очень коварно.

При нем в первые часы теряется до 3–5,5 л крови [3, 11, 15, 18], вытекающей из поврежденных внутритазовых магистральных кровеносных сосудов, а также пресакральных и околопузырных венозных сплетений и крупных бесклапанных сосудов губчатой кости таза, не имеющих тенденции к самопроизвольному гемостазу, пока не произойдет самосдавление этих сосудов обширной гематомой [7, 9, 19, 20].

D. Rothenberger и соавт. сообщали, что если повреждения общей, внутренней подвздошных и бедренной артерий при переломах таза составили 1%, то летальность от них была несоизмеримо выше — 86%, а от разрывов магистральных сосудов только самого таза — 100% [22, 23].

Кровотечение из их ветвей или сосудов губчатой ткани костей таза продолжается несколько дней (до 5–8 сут), вызывая массивное обескровливание больного [10]. Но массивное кровотечение из магистральных сосудов таза в забрюшинном пространстве приводит к скорой смерти, по нашим данным, через 3–5 ч [5]. Одним из первоначальных средств для спасения таких пострадавших является раннее начало интенсивной инфузионной терапии (уже на догоспитальном этапе [4]), максимально быстрое обнаружение причины массивного кровотечения.

У этих пострадавших сразу при госпитализации нередко отмечаются нормальные показатели в крови эритроцитов, гемо-

глобина, гематокрита, а через 2–3 ч — прогрессирующее снижение их, несмотря на инфузию эритроцитной массы и плазмы [1]. Поэтому некоторые авторы [16] определяют эритроциты, гемоглобин, гематокрит, газы артериальной крови, протромбиновое время, количество тромбоцитов в первый час после поступления, через 12 и спустя 24 ч. По нашему опыту, оптимальная частота определения показателей красной крови в часах в первые сутки такова: 1–2–4–6–9–12 ч. Также и артериальное давление через 2–3 ч резко снижается, а пульс исчезает или становится нитевидным [8]. Однако измерение артериального давления расценивается как грубый метод оценки состояния больного и перфузии, особенно если травмированный многие годы страдает артериальной гипертензией или он в преклонном возрасте [8], когда артериальное давление может оставаться на ложно хорошем уровне.

Стремительное угасание пострадавшего вследствие массивного неуправляемого внутреннего кровотечения выдвигает главную задачу в первые минуты после госпитализации — найти источник жизнеопасного кровотечения и прекратить его. Возникает потребность в способе ранней диагностики разрыва магистральных сосудов в забрюшинном пространстве, чтобы неотложно выполнить жизнеспасующее оперативное вмешательство, которое должно быть выполнено, по нашему мнению, не позже 2–3 часов после поступления травмированного.

Цель работы — обратить внимание на высокую информативность симптомокомплекса «диагностическая триада», означающего разрыв магистральных сосудов таза в забрюшинном пространстве, прогнозирующего неминуемость скорой смерти пострадавших с тяжелой травмой костей таза (осложненной разрывом этих сосудов), если проводится традиционная выжидательная тактика (с осуществлением только консервативного лечения), и являющегося показанием к неотложной жизнеспасующей операции на указанных сосудах.

Материал и методы

Наш клинический материал включает 24 пострадавших с повреждениями сосудов таза в возрасте от 7 до 78 лет (в среднем — 37 лет), в их числе было 2 ребенка 8 и 9 лет. У 18 пострадавших имелись повреждения 4–8 областей тела с 4–10 различными травмами скелета и внутренних органов одной, двух и трех полостей, у 4 — 4 травмы, у 2 — 2 других (кроме таза) повреждения. Посредством лапаротомии прооперировано 15 травмированных спустя различное время после госпитализации: через 20–30 мин — 5 человек, спустя 1,5–2 ч — 6, через 3–6 ч — 4 больных. Перед лапаротомией у 5 из них произведена лапароскопия, у 4 — лапароцентез. Кроме того, им выполнены 25 следующих неотложных и срочных операций: перевязка внутренней подвздошной вены — у 5 больных, шов наружной подвздошной вены — у 2, протезирование наружной подвздошной артерии и перевязка ее (по 1) — у 3 пациентов, ушивание мочевого пузыря и эпицистостома — у 4 (в том числе с ушиванием уретры — у 1 из них), ушивание брыжейки кишечника — у 3 (с резекцией тонкой кишки — у 1 из них), только диагностическая лапаротомия — у 4 и ампутация бедра — у 1 пострадавшего (у некоторых выполнены 2–3 операции одновременно).

Разрывы сосудов таза непосредственно привели к смерти 17 пострадавших из 24 травмированных: 3 из них — на месте дорожно-транспортного происшествия, 14 — в больнице (через 1–3 ч — 8, спустя 5–30 ч после госпитализации — 6 больных). У 6 из 24 они явились главной причиной летального исхода в сочетании с другими осложнениями: 5 умерли в различное время — через 1,5 ч – 6 дней после поступления вследствие сочетания массивного обескровливания (преимущественно) с тяжелой черепно-мозговой травмой, 1 — через 4 дня вследствие сочетания массивного обескровливания, перитонита и почечной недостаточности. Выжил 1 больной. 9 пострадавших из 15 прооперированных умерли на операционном столе: через 15–25 мин после начала вмешательства — 5 травмированных, спустя 1 ч — 3, через 2 ч 40 мин — 1 пострадавший.

Всего выявлено 32 сосудистых нарушения. У 3 больных оказались поврежденными

пресакральные венозные сплетения. У 21 пострадавшего разорвано 29 магистральных кровеносных сосудов: 17 вен и 12 артерий (одновременно наружные подвздошные артерия и вена — у 2 пострадавших, внутренняя подвздошная артерия и нижняя полая вена — у 2, наружная подвздошная артерия и нижняя полая вена — у 1, внутренняя и наружная подвздошные вены — у 1, внутренние подвздошные артерия и вена — у 2, обе общие подвздошные артерии — у 1, общая подвздошная артерия — у 1, наружная подвздошная артерия — у 2, внутренняя подвздошная вена — у 8 погибших). Из 32 поврежденных сосудов было больше магистральных вен — у 17 (53,1%) больных, меньше артерий — у 12 (37,5%) и венозных сплетений — у 3 (9,4%) пострадавших.

Повреждения сосудов таза диагностированы клинически у 4 больных, на операционном столе до вскрытия брюшинного пространства — у 2, во время операционной ревизии его — у 4 (но у 6 из перечисленных 10 травмированных — поздно, почти в агональном состоянии), на аутопсии — у 14 погибших. Другими словами, у 20 (85%) больных разрывы сосудов таза не обнаружены при жизни или поздно диагностированы.

Для ранней диагностики жизнеопасного массивного кровотечения в брюшинном пространстве вследствие разрыва магистральных сосудов таза мы разработали способ его обнаружения и симптомокомплекс «диагностическая триада».

Способ заключается в прижизненном дооперационном выявлении повреждений этих сосудов в брюшинном (и как его части — внутритазовом) пространстве. Задача решается на основании того, что при одновременном учете данных указанных трех типов из патогенетических принимают во внимание механизм травмы — тупой удар сбоку, спереди, снизу, сзади или в их сочетании либо переезд (наезд) транспортного средства через таз; из рентгеновских учитывают типичное медиальное смещение острого края дистального отломка тазовой кости при над- и чрезвертлужных переломах, смещение половины таза при переломе или вывихе, а решающее значение придают сочетанию этих данных с быстрым нарастанием отрицательной ди-

намики лабораторных показателей красной крови и с неэффективностью своевременной интенсивной и полноценной по объему и скорости инфузионной терапии: с сохраняющимся более 2 ч критическим уровнем артериального давления (70–60 / 50–40 мм рт. ст.), уменьшением в 2–4 раза содержания в крови гемоглобина, эритроцитов и сокращением гематокрита в 2–4 раза за первые 2 ч после начала интенсивной инфузионной терапии при обязательном исключении внутреннего кровотечения в брюшинной, грудной и черепной полостях.

Наличие симптомокомплекса «диагностическая триада» при повреждениях тазового кольца или вертлужной впадины позволяет выставить диагноз «повреждение магистральных сосудов таза», что требует неотложного оперативного вмешательства в брюшинном пространстве. Клинически до лапаротомии и вскрытия брюшинного пространства мы диагностировали разрыв этих сосудов своевременно у 4 пострадавших. Однако только у одного больного было успешно проведено неотложное вмешательство. У двоих была задержка операции по причине субъективных особенностей хирургов, долго сомневавшихся в точности клинического диагноза: подтвержден он был при вскрытии брюшинного пространства, но с трагическим опозданием. У одного травмированного задержка с операцией на 4 часа также привела к смерти на операционном столе до обработки операционного поля — вследствие «пустого сердца». Клинический диагноз подтвердили на аутопсии.

Обсуждение

В литературе высказывается мнение, что невозможна дооперационная клиническая диагностика повреждения подвздошных сосудов вследствие тяжести состояния больного [2, 14]. Однако это осуществлено нами в представленном симптомокомплексе «диагностическая триада» [6].

Срочное применение в диагностическом комплексе многопроеctionной косой, обзорной рентгенограмм таза и брюшной полости, ультразвукового исследования их и лапароцентеза, лапароскопии значительно повышают достоверность диагностики [12, 13, 15, 20]. Наличие 1 л и более диapedезно пропотевшей крови в брюшинную полость из брюшинного пространства, выявляемой при ревизионной лапаротомии через

4–5 ч после травмы, является показанием к вскрытию брюшинного пространства для дальнейшей ревизии, поиска кровоточащих (магистральных) сосудов и остановки профузного кровотечения. Кроме того, при неуспехе интенсивной терапии в течение 2 ч в случае терминального состояния или шока 3 степени вследствие кровотечения при систолическом давлении крови, не поднимающемся выше 60–65 мм рт. ст., нужно думать о повреждении крупных сосудов таза и не выжидать больше, а немедленно предпринимать оперативное вмешательство — лапаротомию с целью ревизии брюшинного пространства.

Однако хирурга, предпринимающего лапаротомию и вскрывающего брюшинную гематому, подстерегают несколько факторов, объясняющих неудачу вмешательств. Считается неблагоприятным вскрывать гематому (если она не нарастает) [24], исходя из того, что может наступить спонтанный гемостаз, когда давление в гематоме уравнивается с давлением в сосудистом русле. При вскрытии же гематомы — потере тампонады может возникнуть неуправляемое кровотечение [18]. «Ящик Пандоры» открылся — так оценивают эту ситуацию [21].

Действия по отношению к брюшной и внутритазовой гематоме на лапаротомии, при которой не обнаружено повреждение внутренних органов брюшинной полости, были у нас различными и не всегда верными. Раньше мы придерживались распространенного взгляда, что благоприятнее не вскрывать ее, если она не увеличивается. Отказ от вскрытия ее у 4 наших больных привел к роковой диагностической ошибке, невыполнению адекватных хирургических пособий и быстрой смерти травмированных. Вскрытие гематомы у 4 других пострадавших позволило установить верный диагноз и произвести необходимое пособие на сосудах (хотя и с задержкой) и этим создать предпосылки для сохранения жизни (трое из них умерли, но по другим причинам, не от геморрагии).

Теперь полагаем, что при обнаружении повреждения внутренних органов во время диагностической лапаротомии в случае наличия обширных размеров брюшинной гематомы, нарастания величины, а также пульсации ее при сохранении

уровня артериального давления ниже критического, несмотря на адекватную интенсивную инфузионную терапию, и при исключении кровотечения в других двух полостях, сомнения могут быть рассеяны ревизией гематомы.

В настоящее время на основе разработанного данного симптомокомплекса при получении информации по телефону о тяжелой травме тазовых костей мы можем выставить диагноз «повреждение магистральных сосудов таза в забрюшинном пространстве» и дать рекомендацию выполнить неотложную операцию по спасению пострадавшего.

Выводы

1. Симптомокомплекс «диагностическая триада» при тяжелой травме тазовых костей является высоко информативным признаком скрытого массивного кровотечения в забрюшинном пространстве вследствие разрыва магистральных сосудов таза и закономерным сигналом об угрозе жизни и скорой смерти пострадавшего.

2. Симптомокомплекс «диагностическая триада» позволяет прижизненно и до операции выставить диагноз «повреждение магистральных сосудов таза в забрюшинном пространстве» и является показанием к неотложному выполнению жизнеспасающего оперативного вмешательства.

3. Смерть неизбежна через 3–5 часов после госпитализации, если не выполняются немедленная ревизия сосудов в забрюшинном пространстве и пособия по прекращению кровотечения из них и компенсации кровопотери.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметдинов Р.Б. и др. Профилактика гнойных осложнений забрюшинных гематом // Актуальные вопросы гнойной хирургии: Сб. научн. тр. Куйб. мед. ин-та, 1988. — С. 65–71.
2. Бельков Ю.А., Расулов Р.А., Дубинин Е.Ф., Григорьев Е.Т. Лечение сочетанных повреждений подвздошных сосудов // Ангиология и сосудистая хирургия. — 1997. — № 3 (прилож.) / Повторные реконструктивные операции. Травматические повреждения сосудов: Материалы VI Междунар. конф. Росийск. общества ангиологов и сосудистых хирургов (1–3 октября 1997 г.). — М., 1997. — С. 113–114.
3. Гамзяков Г.А. Закрытые переломы таза, осложненные забрюшинными гематомами // Вестник хирургии Грекова. — 1955. — Т. 75. — № 4. — С. 67–74.
4. Гурьев В.Н., Русаков А.Б., Родин Б.М., Яковенко Л.М., Николаев А.П., Морозов А.К. Актуальные аспекты оказания помощи и лечение пострадавших с множественной и сочетанной травмой на догоспитальном этапе // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1981. — № 4. — С. 10–12.

5. Дятлов М.М. Повреждения кровеносных сосудов таза при его нестабильных переломах и вывихах у больных с сочетанной травмой // Вестник травматологии и ортопедии Приорова. — 1999. — № 2. — С. 27–33.

6. Дятлов М.М., Медведский М.А., Рогович Г.С. Повреждения сосудов таза у погибших с его сочетанными дорожно-транспортными травмами // Оказание помощи пострадавшим в дорожно-транспортном происшествии: материалы научн.-практ. конф. (26 ноября 1997 г.). — Мн., 1997. — С. 27–30.

7. Лазарев А.Ф. Оперативное лечение поврежденной таза: Автореф. дис. ... д.м.н. — М., 1992. — С. 39.

8. Марков И.Н., Алтаидзе Б.Н. Посттравматические забрюшинные гематомы // Хирургия Пирогова. — 1986. — № 11. — С. 74–80.

9. Минеев К.П. Клинико-морфологическое обоснование хирургической тактики при тяжелых повреждениях таза, осложненных массивным кровотечением. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Пермь, 1991. — С. 30.

10. Пожарский В.Ф. Реанимация при тяжелых скелетных травмах. — М.: Медицина, 1972. — С. 54–55.

11. Руцкий А.В., Гришин Н.И. Повреждение магистральных кровеносных сосудов. — Мн. Беларусь, 1985. — С. 86–127.

12. Стэльмах К.К. Анатомо-биомеханическое обоснование чрескостного остеосинтеза множественных повреждений таза аппаратами внешней фиксации // Современные технологии в травматологии и ортопедии: Материалы науч. конф. (2–26 мая 1999 г.). — М., 1999. — С. 31–32.

13. Цыбуляк Г.И. Лечение тяжелых и сочетанных повреждений. — СПб.: Гиппократ, 1995. — С. 29–46, 164–176, 182–193, 344–358.

14. Черкес-Заде Д.И., Лазарев А.Ф. Применение аппаратов наружной фиксации для оптимизации условий репаративной регенерации при переломах костей таза // Вестник травматологии и ортопедии Приорова. — 1996. — № 1. — С. 52–56.

15. Черкес-Заде Д.И., Лазарев А.Ф. Принципиальные вопросы тактики оперативного лечения повреждений тазового кольца // Вестник травматологии и ортопедии Приорова. — 1996. — № 4. — С. 27–33.

16. Cryer H.M., Miller F.B., Evers B.M., Rouben L.R., Seligson D.L. Pelvic Fracture Classification: Correlation with Hemorrhage // J.Trauma. — 1988. — № 28. — P. 973–980.

17. Evers B.M., Qryer H.M., Miller F.B. Pelvic Fracture Hemorrhage Priorities in management // Arch.

Surg. — 1989. — № 124. — P. 422–424.

18. *Panetta T., Sclafani S.J.A., Goldstein A.S., Phillips T.F., Shafiq G.W.* Percutaneous Transcatheter Embolization for Massive Bleeding from Pelvic Fractures // *J. Trauma*. — 1985. — № 25. — P. 1021–1029.

19. *Pohlemann T., Culemann U., Gansslen A., Tscherné H.* Die schwere Beckenverletzung mit pelviner Massenblutung: Ermittlung der Blutungsschwere und Klinische Erfahrung mit der Notfallstabilisierung // *Unfallchirurg*. — 1996. — № 99 (10). — P. 734–743.

20. *Rieger H.* Das instabile Becken. — München-Bern-Wien-York. — W. Zuckschwerdt. — 1996. — P. 40–42, 83–96.

21. *Rieger H., Winde G., Brug E., Senninger N.*

Die offene Beckenfraktur – eine Indikation zur Laparotomie? // *Chirurg*. — 1998. — № 69. — P. 278–283.

22. *Rothenberger D., Fischer R., Perry J.* Major Vascular Injuries Secondary to Pelvic Fractures: An Unsolved Clinical Problem // *Am. J. Surg.* — 1978. — № 136. — P. 660–662.

23. *Rothenberger D., Fischer R., Strate R.G. et al.* The mortality associated with pelvic fractures // *Surgery*. — 1978. — № 84 (3). — P. 356–361.

24. *Vieg Ph., Hajji A., Le Reveille R., Darrieus H., Chaussard J.F.* Les complications vasculaires des fractures du bassin // *Paris: J. Chir.*, 1989. — № 126 (10). — P. 507–513.

Поступила 16.03.2005

УДК 611.124:591.4

ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ СУХОЖИЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА И НЕКОТОРЫХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ ЖИВОТНЫХ

А.Р. Ромбальская, П.И. Лобко

Белорусский государственный медицинский университет

На основании результатов исследования установлено, что количество сухожильных хорд широко варьирует в желудочках сердца человека и собаки. У человека число сухожильных хорд колеблется от 1 до 11, а у собаки — от 2 до 7. Добавочные хорды встречаются в желудочках сердца человека и собаки, причем чаще в левом желудочке, и являются в большинстве случаев причиной возникновения шумов в сердце.

Ключевые слова: сердце, сухожильные нити, человек, собака.

VARIANT ANATOMY OF THE TENDINOUS CHORDAS OF THE HUMAN AND SOME MAMMALS CARDIAC VENTRICLES

A.R. Rombalskaya, P.I. Lobko

Belarusian State Medical University

It has established that the number of the tendinous chordas varies in the cardiac ventricles of the human and the dogs. At the human the number of chordas varies from 1 to 11, the dogs have from 2 to 7. Supplementary chordas meets in the cardiac ventricles of the human and the dogs, mostly in the left one, and it is the cause of the heart noise.

Key words: heart, tendinous chords, human, dog.

Из данных литературы известно, что сухожильные образования желудочков сердца человека построены не всегда одинаково [1, 4, 6]. Поэтому актуальность нашего исследования заключается в установлении закономерностей и выявлении индивидуальных особенностей в строении сухожильных образований желудочков сердца человека и млекопитающих живот-

ных. Исследование сердец животных, в частности, собаки позволило привести некоторые данные к сравнительной анатомии сухожильных образований сердца при вертикальном у человека и горизонтальном у собаки расположении тела в пространстве.

В литературе встречаются единичные работы по этому вопросу, но очень мало информации, в которой дается сравнение

анатомии сухожильных образований сердца человека и животных. Недостаточно также, на наш взгляд, информации о добавочных сухожильных хордах в желудочках сердца. Данные о строении сухожильных образований особенно важно учитывать в кардиологии — при диагностике, профилактике и подборе методов лечения некоторых заболеваний сердца и в кардиохирургии — при операциях на сердце. К сухожильным образованиям желудочков сердца человека и животных относятся сухожильные нити [2, 5].

Сухожильные нити или хорды имеют вид круглых или лентообразных тяжей, покрытых эндокардом, отходящих от сосочковых мышц и прикрепляющихся к желудочковой поверхности и свободным краям створок предсердно-желудочковых клапанов. По своему ходу от сосочковой мышцы до створки клапана сухожильные нити дихотомически делятся от 1 до 4 раз [5, 7]. У человека сухожильные нити могут идти к одной створке предсердно-желудочкового клапана от одной или нескольких сосочковых мышц. У животных к одной створке хорды идут от двух смежных сосочковых мышц. Также у животных в области дна левого желудочка можно встретить две очень тонкие, часто ветвящиеся, поперечные или добавочные хорды сердца. Добавочными принято считать хорды, идущие не от сосочковых мышц к створкам атриовентрикулярных клапанов, как обычно, а от одной стенки желудочка сердца к другой, либо от сосочковой мышцы к другой сосочковой мышце, либо нити, соединяющие сосочковые мышцы и стенки желудочков [3, 8].

Домницкой Т.М. и соавт. (1988 г.) на основании локализации по данным ЭхоКГ выделены 4 группы необычно расположенных хорд:

1) тонкие, высоко расположенные в полости левого желудочка, соединяющие заднюю сосочковую мышцу или мышечный слой задней стенки и базальные отделы межжелудочковой перегородки;

2) соединяющие среднюю треть межжелудочковой перегородки и заднюю стенку левого желудочка;

3) соединяющие среднюю треть межжелудочковой перегородки и диафрагмальные отделы задней стенки левого желудочка;

4) множественные в полости левого и правого желудочков.

При наличии добавочных хорд в полости желудочков аускультативно выслушивались шумы сердца. У пациентов с высоко расположенными добавочными хордами регистрировался систолический шум на верхушке сердца в 100% случаев. При локализации хорд в средней и нижней трети шум встречался лишь в 30% и 26,7% соответственно. Эти шумы возникают в связи с тем, что добавочные хорды, являясь препятствием току крови как в систолу, так и в диастолу, приводят к выраженной турбулентности тока крови, причем, чем ближе расположена добавочная хорда к выходному тракту левого желудочка, тем выше интенсивность шума. Это связано с увеличением скорости внутрисердечного тока и изгнания крови из левого желудочка, а также с длиной добавочной хорды, вибрация которой служит одной из причин шума. Однако наличие добавочных хорд в сердце не сопровождается отклонением от нормальных морфометрических показателей. Чаще всего, по данным литературы [3], встречались добавочные хорды, прикрепляющиеся одним концом к боковой стенке желудочка, а другим — к межжелудочковой перегородке. Во всех подобных случаях в области прикрепления к межжелудочковой перегородке определялось утолщение миокарда, образующее деформацию контуров полости левого желудочка в этом месте. В правом желудочке добавочные хорды встречались чаще в области выносящего тракта.

Цель работы — установить закономерности и индивидуальные особенности строения сухожильных образований сердца человека и собаки и дать им сравнительную характеристику.

Материалом для нашего исследования послужили 45 препаратов человеческих сердец из морга 9 ГКБ г. Минска и 6 препаратов сердец собак из вивария БГМУ. Препараты фиксировались в 10%-м растворе формалина, а перед исследованием промывались проточной водой. Измерение и исследование сухожильных образований проводились с помощью макромикроскопического метода с помощью микроскопа МБС-2, а также циркуля и линейки. Мы сравнивали строение сухожильных образований желудочков сердца человека и соба-

ки и особое внимание уделили добавочным хордам. Число хорд на препаратах сердец людей широко варьирует: минимальное число хорд, отходящих от одной мышцы, равно 1, максимальное — 11. У собаки от сосочковых мышц отходит минимально 2 сухожильные нити, максимально — 7. У человека и у собаки сухожильные нити по своему ходу от сосочковой мышцы до створки клапана делятся. Поэтому количество хорд, отходящих от одной сосочковой мышцы, значительно меньше, чем прикрепляющихся к створкам. На наших препаратах у человека число прикрепляющихся к створкам сухожильных нитей варьировало от 19 до 46, а у собаки — от 4 до 10. От величины площади поверхности сосочковых мышц зависит количество сухожильных нитей, отходящих от сосочковых мышц. Так как в левом желудочке сосочковые мышцы крупнее, чем в правом, то и количество сухожильных нитей, отходящих от них, больше, чем в правом и составляет приблизительно 1,5:1 соответственно. Отмечено, что количество прикрепляющихся к створкам клапанов сухожильных нитей в правом желудочке больше, чем в левом и составляет приблизительно 2:1 соответственно. Более многочисленные разделения их по пути к створкам в правом желудочке, возможно, является компенсаторным механизмом, т.к. от самой мышцы отходит меньшее число сухожильных нитей и часто отсутствует септальная сосочковая мышца. На одном из препаратов в левом желудочке от передней сосочковой мышцы отходит сухожильная нить, которая по ходу к створке не делится, а выходит из сосочковой мышцы мышечными волокнами, затем переходит в сухожильную часть и в средней трети снова преобразуется из сухожильной в мышечную (хотя обычно такого не происходит) и прикрепляется к той части створки, где близко нет других сухожильных нитей. Возможно, благодаря мышечной части происходит адекватное регулирование створки (имеется большая сила мышцы), т.к. в данном месте сухожильных нитей явно не хватает. Но в таких случаях может быть и другая особенность, когда сухожильные нити, отходя от сосочковой мышцы, делятся не на две (дихотомически), а сразу на четыре, т.е. таким образом количество прикрепляющихся сухожильных нитей увеличивается

в несколько раз и они занимают большую поверхность створки. На одном из препаратов сухожильные нити прикреплялись к свободному краю створки, будучи заключенными в дубликатуру эндокарда. На другом препарате в левом желудочке сухожильные нити прикреплялись к свободному краю створки, а потом шли далее на некотором протяжении под эндокардом по желудочковой поверхности створки. Мы предполагаем, что эти нити функционируют вместе, как одна система, что усиливает и адаптирует работу подклапанного аппарата. Что же касается добавочной хорды, то на наших препаратах она присутствовала в 5 случаях в левом желудочке и в 1 случае в правом (сердце человека). В 2 случаях в левом желудочке добавочные сухожильные хорды шли от сосочковой мышцы к стенке желудочка, в 2 случаях соединяли сосочковые мышцы друг с другом, причем в 1 из этих вариантов сухожильных хорд было две и они шли параллельно. Еще в одном случае в левом и правом желудочках добавочная хорда шла между передней и септальной стенками. В сердце собаки добавочная хорда была только в 1 случае в правом желудочке в виде двух параллельных сухожильных нитей, идущих от задней сосочковой мышцы к передней стенке желудочка. Также, как описано в литературе, мы наблюдали утолщение миокарда в области начала и прикрепления добавочных сухожильных хорд, что, на наш взгляд, является доказательством того, что, с одной стороны, данные хорды нарушают нормальную гемодинамику, создавая препятствие току крови, а с другой стороны, имея в основании мышечный компонент, связанный с мышечными волокнами стенок и сосочковых мышц, являются препятствием либо перерастяжению желудочков сердца, либо излишней подвижности сосочковых мышц при прохождении тока крови через полость желудочка. Так как сухожильные нити относятся к аппарату фиксации сосочковых мышц, нами была определена степень фиксации сосочковых мышц. На человеческом сердце передние сосочковые мышцы имеют более сильную фиксацию, чем задние и в левом, и в правом желудочках. На сердце собак передняя и задняя сосочковые мышцы имеют одинаковую степень фиксации в обо-

их желудочках, а сухожильные хорды от двух смежных сосочковых мышц идут к одной створке в правом и левом желудочках. В этом наши данные совпадают с данными литературы. Сведения о взаимоотношениях сухожильных нитей, отходящих от раз-

ных сосочковых мышц к створкам клапанов в правом и левом желудочках сердца человека, представлены в таблице, где знаком плюс обозначено наличие сухожильных хорд, а знаком минус — их отсутствие.

Таблица

**Прикрепление сухожильных нитей к створкам клапанов
в желудочках сердца человека**

Сосочковые мышцы Створки	Передняя	Задняя	Септальная
Левый желудочек			
Передняя	+	-	-
Задняя	+	+	-
Правый желудочек			
Передняя	+	+	+
Задняя	+	+	-
Септальная	-	+	+

Выводы:

1. Строение сухожильных образований в желудочках сердца схоже у человека и собаки и мало зависит от положения тела в пространстве.

2. Число сухожильных хорд широко варьирует в сердце человека и собаки.

3. У человека и собаки в левом желудочке сердца большее число хорд, отходящих от сосочковых мышц, а в правом — прикрепляющихся к створкам предсердно-желудочковых клапанов.

4. Добавочные хорды встречаются в желудочках сердца человека и собаки, причём чаще в левом желудочке.

5. Различно прикрепление хорд в сердце: у собаки хорды, относящиеся к одной створке, идут от двух смежных сосочковых мышц, а у человека это не является постоянным.

6. У собак, по данным литературы, в области верхушки левого желудочка отмечены поперечные хорды сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ю.К. Макроскопическая анатомия сердца. — М., 1994. — С. 23, 26–27.
2. Бакулев А.Н. Большая медицинская энциклопедия. — 1963. — Т. 29. — С. 870.
3. Домницкая Т.М. и соавт. Значение аномально расположенных хорд в происхождении акцидентальных шумов сердца у детей // Кардиология. — 1988. — Т. 28. — № 7. — С. 28–32.
4. Елкин Н.И. К анатомии полостей сердца // Тезисы докладов на 9-м Международном конгрессе анатомов. — 1970. — С. 140.
5. Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца. — 1987. — С. 48-51, 55, 57, 73, 78-79.
6. Михайлов С.С. Анатомия человека. — М., 1999. — С. 441–443.
7. Ромбальская А.Р., Лобко П.И. Значение особенностей подклапанного аппарата сердца человека в кардиологии // Морфология и кардиология на службе спорта и здоровья. — Мн., 2005. — С. 48.
8. Celano V., Pieroni P.R., Morera J.A. et al. // Circulation. — 1984. — Vol. 69. — P. 924–932.

Поступила 18.05.2005

УДК 616.98+616.311.2]:616.097

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АНТИГЕНОВ HLA-СИСТЕМЫ I КЛАССА
У НОСИТЕЛЕЙ HELICOBACTER PYLORI ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕРИОДОНТА**

Т.С. Угольник

Гомельский государственный медицинский университет

В статье приводится анализ распределения антигенов HLA-системы I класса при заболеваниях периодонта у носителей *Helicobacter pylori* в ротовой полости. Обследовано 78 че-

людей с заболеваниями периодонта. HLA-фенотип устанавливали в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте, учитывали антигены локусов А и В I класса HLA-системы. Тип носительства Hр устанавливали по числу положительных результатов уреазного теста с содержимым зубодесневых карманов ротовой полости 1 раз в неделю, в течение 5 недель подряд. Установлено, что у лиц с заболеваниями периодонта, имеющих в фенотипе антиген В7 I класса HLA-системы, имеется предрасположенность к персистенции *Helicobacter pylori* в ротовой полости.

Ключевые слова: носители *Helicobacter pylori*, заболевания периодонта, антигены HLA-системы, ротовая полость.

INCIDENCE OF HLA-SYSTEM I CLASS ANTIGENS IN HELICOBACTER PYLORI CARRIERS AT PERIODONTIUM DISEASES

T.S. Ugolnik

Gomel State Medical University

The I class HLA-system antigen distribution at the patients with periodontium diseases and *Helicobacter pylori* in the oral cavity has been analyzed in the present paper. We examined 78 patients with periodontium diseases. HLA phenotype was determined by a standard microlymphocytotoxic test considering the I class antigens of A and B locuses. The type of Hр carrying was determined considering the number of positive results of urease test with the contents of dentogingival pockets of an oral cavity once a week for 5 weeks at a time. It was defined that patients with periodontium diseases having I class B7 antigen of HLA system had also susceptibility to *Helicobacter pylori* persistence in the oral cavity.

Key words: *Helicobacter pylori* carriers, periodontium diseases, oral cavity.

Введение

В настоящее время значительно расширились представления о роли иммуногенетических факторов в формировании предрасположенности организма к различным заболеваниям [5]. Известно, что сила иммунного ответа и способность иммунной системы реагировать на различные антигены генетически контролируются [13].

Установлено, что ротовая полость является первичным местом контакта *Helicobacter pylori* (Hр) с организмом человека. Основными путями передачи геликобактерной инфекции являются oro-оральный и орально-фекальный [3, 14]. Данные отечественных и зарубежных исследователей подтверждают присутствие Hр в различных отделах ротовой полости [2, 3, 15]. Имеются сведения о связи между наличием *Helicobacter pylori* в ротовой полости и заболеваниями периодонта [12].

Известно, что прогрессирование заболеваний периодонта зависит от одновременного воздействия ряда факторов: системной и локальной восприимчивости макроорганизма, видового состава микрофлоры ротовой полости, количества патогена и факторов его вирулентности, усло-

вий окружающей среды [11].

При изучении роли различных микроорганизмов в развитии заболеваний периодонта большое значение уделяют особенностям восприимчивости макроорганизма. Имеются сведения, что резистентность периодонта к повреждающему действию экзо- и эндогенных факторов генетически детерминирована [11].

Связь генов HLA-системы с инфекционными заболеваниями представляет особый интерес в связи с тем, что полиморфизм HLA комплекса затрудняет адаптацию возбудителя [13]. В доступной литературе отсутствуют сведения, характеризующие особенности распределения антигенов гистосовместимости у лиц с заболеваниями периодонта при персистенции Hр в ротовой полости.

В связи с вышеизложенным было актуальным изучение иммуногенетических параметров у носителей Hр в ротовой полости при заболеваниях периодонта.

Целью настоящего исследования явилось изучение распределения антигенов HLA-системы I класса при заболеваниях периодонта у носителей Hр в ротовой полости.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 78 человек с заболеваниями периодонта: 26 мужчин (33,3%) и 52 женщины (66,7%). Средний возраст обследованных лиц составил $20,22 \pm 0,21$ лет.

Стоматологический статус в группе наблюдения устанавливали на основании данных клинического обследования и индексных показателей: КПУ (кариес, пломба, удаленный зуб), DI-S (индекс зубного налета), CI-S (индекс зубного камня), ОНI-S (упрощенный индекс гигиены), КПИ (комплексный периодонтальный индекс) по П.А. Леусу [7]. Периодонтит выявлен у 10 человек (12,82 %), гингивит — у 68 человек (87,18%).

Определение типа носительства Нр в ротовой полости проводили по предложенному нами способу выявления постоянных носителей Нр [10]. Тип носительства устанавливался по числу положительных результатов уреазного теста с содержимым зубодесневых карманов (ЗДК) ротовой полости. Обследование проводили 1 раз в неделю, в течение 5 недель подряд. В группу постоянных носителей Нр вошли лица, имеющие 5 положительных результатов, в группу транзиторных носителей Нр — лица, имеющие от 1 до 4 положительных результатов на протяжении всего периода обследования. Лица с отрицательными результатами уреазного теста в течение 5-ти недель подряд составили группу с отсутствием Нр в ротовой полости.

Учитывая неоднозначные мнения о диагностических характеристиках уреазного теста [4], в период определения типа носительства Нр в ротовой полости однократно была проведена диагностика Нр с помощью молекулярно-генетического метода. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) параллельно уреазному тесту с помощью праймеров, специфических для фрагмента гена *ureC*, проводили определение Нр в содержимом ЗДК ротовой полости с целью подтверждения принадлежности выявляемой биохимическим методом уреазы к Нр. ПЦР проводили на наборах Helicorol II, НПФ «Литех», Россия. Обработку клинического образца и выделение ДНК Нр проводили в соответствии с инструкцией по использованию реагентов. Визуализацию продуктов ПЦР осуществляли методом электрофореза в 1% агарозном геле на длине волны 310 нм. Появление

полосы, соответствующей по электрофоретической подвижности положительному контрольному образцу, указывало на наличие ДНК Нр в анализируемой пробе.

HLA-фенотип устанавливали в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте с использованием панелей антисывороток Белорусского Республиканского центра иммунологического типирования органов и тканей. В анализе учитывали 12 антигенов локуса А и 18 антигенов локуса В I класса HLA-системы. Учитывая широкое распространение заболеваний периодонта среди населения Республики Беларусь [1], сравнивать частоту встречаемости антигенов HLA-системы I класса у носителей Нр в ротовой полости при заболеваниях периодонта с группой доноров было неправомерно. Ассоциацию антигенов HLA-системы I класса с носительством Нр в ротовой полости при заболеваниях периодонта устанавливали путем сравнения частоты встречаемости антигенов у лиц с отсутствием Нр в содержимом ЗДК с частотой встречаемости антигенов у носителей Нр в ротовой полости.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета статистических программ Statistica, версия 6,0 (StatSoft, USA) с использованием непараметрических показателей: коэффициента корреляции Спирмена (r_s) и критерия χ^2 [9]. Данные в тексте представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего арифметического. Частоту встречаемости HLA-антигенов (F, %) у обследованных лиц определяли из процентного соотношения числа индивидуумов, имеющих данный антиген, к общему числу индивидуумов в группе. Для определения силы ассоциации между антигенами HLA-системы и носительством Нр рассчитывали показатель относительного риска RR (Relative Risk) по модифицированной формуле для малых выборок. Величина RR, равная 1, указывала на отсутствие различий в частоте встречаемости HLA-антигенов в сравниваемых группах, величина $RR < 1$ — на отрицательную ассоциацию, $RR > 1$ — на положительную ассоциацию [8].

Результаты и обсуждение

При проведении корреляционного анализа между результатами биохимического метода определения Нр и данными ПЦР — анализа содержимого ЗДК выявлена до-

стоверная положительная корреляционная взаимосвязь ($p < 0,001$).

Проведенными исследованиями установлено, что в обследованной группе лиц с заболеваниями периодонта 64 человека (82,1%) являлись носителями Нр в ротовой полости. Среди них постоянных носителей Нр было 27 человек (42,2%), транзиторных носителей — 37 человек (57,8%). У 14 человек (17,9%) Нр в содержимом ЗДК выявлен не был.

Структура стоматологического статуса в группах носителей Нр в ротовой полости была представлена следующим образом: постоянные носители Нр — 18,5% лиц с периодонтитом и 81,5% — с гингивитом; транзиторные носители Нр — 5,4% лиц с периодонтитом, 94,6% — с гингивитом. В группе с отсутствием Нр в содержимом ЗДК периодонтит выявлен у 21,4%, гингивит — у 78,6% обследованных.

Анализ распределения HLA-антигенов I класса не выявил статистически значимых различий между сравниваемыми группами по локусу A. Наиболее часто в группах носителей Нр при заболеваниях периодонта по сравнению с группой с отсутствием Нр в ротовой полости встречался антиген В7. Частота встречаемости антигена В₇ в группе постоянных носителей Нр составила 25,9%, в группе транзиторных носителей — 24,3%. У лиц с заболеваниями периодонта, не имеющих Нр в содержимом ЗДК ротовой полости, антиген В₇ не встречался ($F = 0\%$).

Сравнительный анализ частот встречаемости антигена В₇ при заболеваниях периодонта в группах носителей Нр в ротовой полости по сравнению с группой, резистентной к Нр, показал увеличение частоты встречаемости данного антигена в группах постоянных и транзиторных носителей Нр (соответственно: $\chi^2 = 4,38$ и $4,14$; $p < 0,05$). Величина относительного риска (RR) в группе постоянных носителей Нр составила 10,61; в группе транзиторных носителей — 9,67.

Полученные данные позволяют предположить существование ассоциативной связи между антигеном В7 I класса HLA-системы и персистенцией Нр в ротовой полости у лиц с заболеваниями периодонта.

В специальной литературе имеются сведения о роли генетических факторов в развитии периодонтитов. По степени влияния наследственного фактора выделяют

три группы периодонтитов: обусловленные исключительно генетическими факторами (периодонтит при синдромах Дауна, Папийон-Лефевра); формы периодонтитов, которые в большей степени обусловлены генетическими факторами; периодонтиты с минимальной генетической составляющей.

Периодонтиты 2-ой группы чаще всего связаны с наследственным нарушением иммунологических реакций организма. Дефекты клеточного и гуморального звеньев иммунитета проявляются в недостаточной антибактериальной и антиинфекционной защите тканей периодонта. По данным В.Н. Шабалина и Л.Д. Серовой, 1988 г., антиген В7 I класса HLA-системы относится к антигенам, связанным с низкой иммунореактивностью, и имеет ассоциативные связи с достаточно широким кругом патологии [13]. Предполагаемая ассоциативная связь между антигеном В₇ I класса HLA-системы и носительством Нр в ротовой полости у лиц с заболеваниями периодонта может свидетельствовать о том, что персистенция Нр в ротовой полости в определенной степени генетически детерминирована и реализуется по линии нарушения иммунологической реактивности.

Учитывая полиаллельность HLA-системы и необходимость определения рс (корригированного значения) с учетом числа определяемых антигенов, особенно для впервые выявленных ассоциаций антигенов HLA-системы с заболеваниями [5, 8], необходимы дальнейшие исследования по изучению распределения антигенов HLA-системы у носителей Нр в ротовой полости. Исследования в данном направлении нам представляются перспективными, так как полученные данные позволят разработать подходы к формированию групп риска для организации мер по ранней диагностике и направленной профилактике заболеваний периодонта у лиц молодого возраста.

Заключение

Проведенными исследованиями выявлена более частая встречаемость антигена В7 I класса HLA-системы при заболеваниях периодонта у постоянных и транзиторных носителей Нр в ротовой полости по сравнению с лицами, резистентными к Нр. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что у лиц с заболеваниями периодонта, содержащих в своем фенотипе антиген В7 I класса

HLA-системы, имеется предрасположенность к персистенции Нр в ротовой полости.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Артюшкевич А.С.* Клиническая периодонтология: Практик. пособие. — Мн.: Ураджай, 2002. — 303 с.
2. *Злыднева М.Н., Пасечников В.Д., Копейкин Ю.П., Чуков С.З.* Зубной налет как фактор риска внутрисемейной передачи инфекции *Helicobacter pylori* // Здоровье — системное качество человека: Сб. ст. — Ставрополь, 1999. — С. 195–196.
3. *Зоркин В.В., Пасечников В.Д., Брагин Е.А. и др.* Оро-оральный путь распространения *Helicobacter pylori*: выделение бактерий из дентальных бляшек у супругов, родителей и их детей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997. — Т. 7. — № 5. — С. 27–28.
4. *Коваленко Т.В., Конорев М.Р.* Сравнительная оценка практической эффективности уреазного теста для диагностики *Helicobacter pylori* в различных участках желудочно-кишечного тракта // Альманах Гастроэнтерология 2004. — Сб. рецензированных статей и тезисов к республиканскому семинару «Достижения гастроэнтерологии в практику», 25–26 февраля 2004 г. — Мн.: Доктордизайн, 2004. — С. 71–74.
5. *Коненков В.И.* Медицинская и экологическая иммуногенетика. — Новосибирск, 1999. — 250 с.
6. *Леус Л.И.* Хронический оральный сепсис как фактор риска системных болезней // Здоровоохранение. — 2002. — № 2. — С. 26–29.
7. *Леус П.А.* Некоторые методы прогнозирования кариеса и индексов диагностики болезней пародонта / Методические рекомендации для студентов-стоматологов. — Мн.: МГМИ, 1992. — 55 с.
8. *Певницкий Л.А.* Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями // Вестник академии медицинских наук СССР. — 1998. — № 7. — С. 48–51.
9. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. — М.: МедиаСфера, 2003. — 312 с.
10. *Острейко Н.Н., Угольник Т.С., Седяров И.А. и др.* Способ выявления постоянных носителей *Helicobacter pylori*. Заявка на изобретение. Приоритет установлен 16.09.1999. Положительное решение о выдаче патента на изобретение от 01.09.2004 по заявке а 19990865.
11. Современные аспекты клинической пародонтологии / Под ред. *Л.А. Дмитриевой*. — М.: МЕДпресс, 2001. — 128 с.
12. *Цимбалитов А.В., Робакидзе Н.С.* Состояние полости рта у *Helicobacter pylori* — инфицированных больных / Современные проблемы стоматологии: Сб. тез. научн. трудов. — М., 1999. — С. 250–252.
13. *Шабалин В.Н., Серова Л.Д.* Клиническая иммуногематология. — Л.: Медицина, 1988. — 312 с.
14. *Megraund F.* Transmission of *Helicobacter pylori*: faecaloral versus oral-oral route // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1995. — Vol. 9. — № 2. — P. 85–91.
15. *Riggio M.P., Lennon A.* Identification by PCR of *Helicobacter pylori* in subgingival plaque of adult periodontitis patients // J. Med. Microbiol. — 1999. — Vol. 48. — № 3. — P. 317–322.

Поступила 19.10.2005

УДК: 616.85:616.839

ВЕГЕТАТИВНЫЙ СТАТУС И ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ У БОЛЬНЫХ НЕВРОТИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

О.В. Шилова

Гомельский государственный медицинский университет

В работе отражены результаты исследования вегетативного статуса 93 больных невротическими расстройствами и анализ их реагирования на гипоксию в процессе лечения методом прерывистой нормобарической гипоксии. Обнаружено, что пациенты с тревожными расстройствами и дезадаптивными типами вегетативного тонуса и реактивности (симпатическим и гиперсимпатическим) тяжелее субъективно реагировали на гипоксию и оценивали результат лечения как более значимый, чем пациенты соматоформными расстройствами и пациенты с нормальными и ваготоническими типами тонуса и реактивности.

Ключевые слова: невротические расстройства, вегетативный статус, адаптация, гипоксия.

VEGETATIVE STATUS AND FEATURES OF ADAPTATION TO HYPOXIA IN PATIENTS WITH NEUROTIC DISORDERS

O.V. Shilova

Gomel State Medical University

The study results of vegetative status of 93 patients with neurotic disorders and analysis of

their reaction to hypoxia in process of treatment with the method intermittent normobaric hypoxia were shown in this work. There was found out that patients with anxiety disorders and de-sadaptive types of vegetative tonus and reactivity (sympathic and hypersympathic) subjectively reacted more serious on hypoxia and estimated the results of treatment as more significant than the patients with somatoform disorders and normal or vagotonic types of tonus and reactivity.

Key words: neurotic disorders, vegetative status, adaptation, hypoxia.

Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства являются наиболее распространенной формой психической патологии (до 90%) [1]. Современный патоморфоз невротических расстройств проявляется в виде преобладания соматизированных форм с высоким уровнем жалоб вегетативного характера [13].

Важность изучения вегетативного статуса больных и коррекции его при лечении отмечается многими авторами [6]. Известно, что появление соматических симптомов при тревожных и депрессивных расстройствах чаще всего является признаком гиперсимпатикотонии. Длительное, хроническое поддержание высокого уровня стресса приводит к нарушению регуляции сосудистого тонуса, усугубляет вегетативную симптоматику, расширяет психопатологическую картину [9].

Для лечения невротических расстройств используются разнообразные методы в рамках комплексного подхода. Традиционно широко применяемые психотропные средства, как известно, вызывают множество побочных эффектов: физическое и психическое привыкание, нарушение социального функционирования, соматические осложнения [10]. Методы психотерапии оцениваются как эффективные, но требуют сложной подготовки специалистов, а также высокого интеллекта и наличия мотивации у пациентов [8]. В результате формируется большая группа пациентов, устойчивых как к медикаментозной, так и психотерапевтической помощи [12]. Используются и немедикаментозные методы: гомеопатия, бальнеотерапия, фармакопунктура, игло-рефлексотерапия и др. [2].

В последние десятилетия эффективно применяются патогенетические методы терапии, в частности, повышение неспецифической резистентности организма за счет адаптации к гипоксии. При этом формируется функциональный, комплексный структурный след, в рамках которого уве-

личивается содержание серотонина и дофамина, синтетическая активность в коре головного мозга и вегетативных центрах, что приводит к повышению устойчивости мозга к стрессорным воздействиям [7]. Из методов, основанных на адаптации к гипоксии, как наиболее эффективный и безопасный зарекомендовал себя метод прерывистой нормобарической гипоксической терапии (ПНГТ). Он успешно применяется в лечении различной патологии [3, 4, 7]. По результатам лечения больных с вегетативно-сосудистыми нарушениями у 72% обследованных среди ваготоников и у 28% — среди симпатикотоников наблюдался сдвиг в сторону эйтонии после проведенного курса ПНГТ. Более выраженный эффект от лечения наблюдался у пациентов с симпатикотоническим типом вегетативной нервной системы [7]. По литературным данным, пациенты хорошо переносят ПНГТ (с 1–3%-ной непереносимостью), однако особенности адаптации к гипоксии у пациентов с невротическими расстройствами при ПНГТ в зависимости от состояния вегетативной нервной системы в литературе не обнаружено.

Целью работы является анализ особенностей клинических реакций пациентов невротическими расстройствами на ПНГТ в зависимости от исходного типа вегетативного статуса и нозологической принадлежности.

Материалы и методы

Были обследованы и пролечены методом ПНГТ 93 больных невротическими расстройствами, находившихся на лечении в 1999–2002 гг. в отделенческой клинической больнице Гомельского отделения Белорусской железной дороги.

По полу и возрасту в группе невротических расстройств больные распределились следующим образом: 39 мужчин (средний возраст $31,6 \pm 1,6$ лет) и 54 женщины (средний возраст $32,9 \pm 1,3$ лет).

Нозологически (в соответствии с критериями МКБ-10) группа невротических

расстройств была представлена следующими заболеваниями: соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы F45.3 — 52 (57,8%) пациента и 40 (42,2%) пациентов — с тревожными и фобическими расстройствами. В их числе: расстройство адаптации, смешанная тревожная и депрессивная реакция F43.22 — 18 пациентов, смешанное тревожное и депрессивное расстройство F41.2 — 8, агорафобия с паническим расстройством F40.01 — 10, генерализованное тревожное расстройство F 41.1 — 5 пациентов. Диагностика проводилась в соответствии с критериями МКБ-10 на основании индивидуального психиатрического консультирования с психопатологическим обследованием по общепринятой методике опроса.

Кардиоинтервалографическое исследование с оценкой вегетативного тонуса и вегетативной реактивности проводилось всем больным в покое и после ортостатической пробы аппаратом «Kard» на базе персонального IBM совместимого компьютера [2].

Оценка субъективной клинической реакции на гипоксическую пробу, состояния в процессе лечения проводилась по результатам устных самоотчетов в 1 день как реакция на гипоксическую нагрузку, на 5 день лечения как результат первичной адаптации и в последний день — по субъективной оценке степени редукции клинических симптомов.

Результаты и обсуждение

При анализе кардиоинтервалограмм в покое у больных невротическими расстройствами исходный вегетативный тонус был следующим: нормотония — у 32 (35,1%) человек, ваготония — у 36 (40,7%), симпатикотония — у 15 (16,5%), гиперсимпатикотония — у 6 (7,7%) человек. Нормальная вегетативная реактивность наблюдалась у 20 (22,5%), асимпатикотоническая — у 44 (49,4%), гиперсимпатикотоническая — у 25 (28,1%) обследованных.

Практически все пациенты, несмотря на полученную инструкцию о сущности метода, возможных ощущениях в процессе лечения, его новизне, полезности и безопасности, испытывали определенную тревожность в 1 день перед гипоксической пробой, что психологически объяснимо.

Гипоксическая проба выявила невысокий уровень негативных ощущений: за

время эксперимента было 5 отказов. У одной пациентки на фоне непереносимости гипоксии возникло интенсивное головокружение с тошнотой до рвоты. У троих при дополнительном исследовании выявлено расстройство личности диссоциального и истерического круга с нарушением адаптации. Еще у одной пациентки обнаружилось рентные установки.

В процессе первичной адаптации за первые 2–3 дня произошло привыкание к гипоксии, ее степень стала условно желательной. У большинства пациентов (67%) возникало желание «прилечь, подремать» после сеанса. Остальные отмечали бодрость, готовность проходить дальнейшие процедуры и общаться. Объективно уже в ранние сроки несколько снижалась гиперреактивность вегетативных реакций и напряжение в общении и поведении больных.

После 5 дня процесс лечения стабилизировался. Пациенты брали с собой на сеанс литературу для чтения, активно интересовались, будет ли сеанс в субботу. Происходила дезактуализация переживаний. Объективно значительно снизилась степень астенизации в процессе дневной активности, повысился общий жизненный тонус. Удовлетворенность лечением была высокой.

Предпринимались попытки оценить плацебо-эффект в процессе лечения. Для этого компрессор включался без гипоксикатора и через маску поступал атмосферный воздух, а не гипоксическая смесь. Пациенты отмечали отсутствие эффекта и либо прекращали лечение, ссылаясь на то, что «ничего не происходит», либо жаловались на «плохую работу аппарата».

Таким образом, можно предположить, что ощущение нехватки кислорода в процессе лечения является условно желательным и субъективно значимым показателем его эффективности. Кроме того, усилия по преодолению некоторого дискомфорта в процессе вдыхания гипоксической смеси закрепляли мотивации к выздоровлению, что особенно актуально в лечении невротических расстройств, склонных к хронизации. Пациенты, лечившиеся повторно в больнице, активно обращались с предложением направить их на лечение, связывая это с его высокой эффективностью.

В 1 день, при гипоксической пробе отсутствие субъективных ощущений отмети-

ли 11 (19,0%) чел. Они легко переносили гипоксическую нагрузку. По нозологической принадлежности это 79% больных соматоформными расстройствами, по состоянию вегетативной нервной системы преобладали пациенты с нормальным тонусом (50%), ваготонусом (37,5%) и асимпатикотонической реактивностью (62,5%).

Незначительная нехватка воздуха отмечалась у 28 (48,3%) чел. Из них 50% — больные соматоформными расстройствами, по 25% — тревожно-депрессивными и тревожно-фобическими. По состоянию вегетативной нервной системы была наибольшая представленность нормального и ваготонического тонусов (73,6%), асимпатикотонический (56%) и гиперсимпатикотонический (29,4%) типы реактивности.

Значительная нехватка воздуха и/или головокружение отмечалась у 17 (29,3%) чел. В данной группе преобладали пациенты с тревожными расстройствами (52%). По состоянию вегетативной нервной системы наибольшая представленность ваготонуса — 41% и дезадаптивных типов тонуса — 37%, вегетативной реактивности — равномерно.

Седация, снятие внутреннего напряжения наблюдалось у двух пациентов соматоформными расстройствами с нормальной и ваготонической реактивностью и тонусом.

У 50% пациентов с дезадаптивными типами вегетативного реагирования отмечалась незначительная нехватка воздуха в первые дни терапии, у 38% — значительная.

По итогам первых 5 дней лечения реакции были следующими.

Отсутствие субъективных ощущений со второго дня отмечали у себя 17 (28,8%) пациентов, из них 77,5% лечили соматоформное расстройство, наибольшая представленность состояния вегетативной нервной системы — ваготония и нормотония (по 44%) с асимпатикотоническим (56%) и гиперсимпатикотоническим (28%) типами реактивности.

Ощущение незначительной нехватки воздуха в течение первых 2–3 дней отмечали 12 (20,3%) пациентов, из них 59% лечили тревожные расстройства. Распределение типов вегетативного тонуса и реактивности следующее: нормотония и ваготония — по 37,5%, дезадаптивные типы — 25%; асимпатикотоническая и гиперсимпатикотоническая реактивности — 50% и 37,5% соответственно.

Сочетание незначительной нехватки в первые 2–3 дня с седацией отметили 19 (32,2%) пациентов. В группе преобладали больные соматоформными расстройствами (54%), в структуре вегетативного тонуса — ваготонус (45,5%) и дезадаптивные типы (36,4%), реактивности — асимпатикотоническая — 42,9%, нормальная и гиперсимпатикотоническая — по 28,6%.

Развитие субъективно значимой седации наблюдалось у 11 (18,6%) пациентов. Преобладали больные с тревожными расстройствами (63%). Среди видов тонуса вегетативной нервной системы симпатический и гиперсимпатикотонический составляют 55,4%, среди видов реактивности преобладает асимпатикотоническая (63,6%). Длительно ощущаемого субъективного дискомфорта не было ни у одного из пациентов. Отсутствие субъективно ощущаемого эффекта после лечения пациенты не отмечали.

Слабо положительный эффект отметили у себя 13 (22%) пациентов, 70% из них лечили соматоформное расстройство, преобладали нормальный тонус вегетативной нервной системы (47,1%). Дезадаптивные типы вегетативной нервной системы составили 27,7%. Реактивность преобладала асимпатикотоническая (50%). Слабое субъективное ощущение от лечения у больных соматоформными расстройствами может быть связано с длительным существованием неприятных (вегетативных) жалоб и «сенсорной памятью».

Положительный эффект отметили у себя 34 (57,6%) пациента, 46% из них — больные тревожными расстройствами. В данной группе больных отмечался высокий уровень представленности ваготонического тонуса вегетативной нервной системы (51%) и двух типов реактивности: асимпатикотонической и гиперсимпатикотонической (46% и 36% соответственно).

Выраженный положительный эффект отмечали у себя 12 (20,4%) пациентов. В данной группе преобладают пациенты с тревожными расстройствами (60%). В структуре вегетативного тонуса — дезадаптивные (51%), из типов реактивности — асимпатикотоническая (75%).

У 78% пациентов с симпатическим и гиперсимпатическим типами тонуса и гиперсимпатическим типом реактивности отмечали положительный и выраженный положительный эффекты от лечения.

В процессе лечения доля пациентов с нормальным вегетативным тонусом возросла за счет остальных видов тонуса: с 32 (35,1%) до 47 (54,7%) человек. Количество пациентов с ваготоническим тонусом незначительно снизилось — с 36 (40,7%) до 31 (36,05%), симпатикотоническим — с 15 (16,5%) до 6 (6,98%), гиперсимпатикотоническим — с 6 (7,7%) до 32 (2,32%) обследованных. При анализе динамики структуры вегетативной реактивности выявлена устойчивая тенденция к увеличению доли нормальной вегетативной реактивности: с 20 (22,5%) до 41 (48,8%) человека. Доля ваготонической (асимпатикотонической) реактивности снизилась с 44 (49,4%) до 34 (40,5%). Наиболее значимым представляется снижение доли гиперсимпатикотонической реактивности: с 25 (28,1%) до 9 (10,7%) чел.

Выводы

1. Больные невротическими расстройствами в целом хорошо переносят нормобарическую гипоксическую терапию. При гипоксической пробе отмечалась в большинстве случаев незначительная нехватка воздуха, более выраженная у пациентов с симпатическими типами тонуса и реактивности вегетативной нервной системы. Сочетание нехватки воздуха с седацией или просто незначительная нехватка воздуха в процессе лечения расценивались как условно желательные и переносились легко. Субъективно результат лечения расценивался как положительный всеми пациентами.

2. Пациенты с соматоформным расстройством вегетативной нервной системы легче переносят гипоксическую нагрузку и адаптацию к гипоксии, в то же время субъективно менее значимо оценивали результат лечения.

3. Пациенты с тревожными расстройствами реагировали на гипоксию с более выраженным сенсорным дискомфортом, с гиперактивацией дыхания и чувством нехватки воздуха, но успешнее адаптировались и оценивали результат лечения как более значимый и седатирующий. Симпатические типы тонуса и реактивности вегетативной нервной системы коррелировали с затруднениями в адаптации к гипоксии и значимыми улучшениями состояния после лечения. Данные могут свидетельствовать о более выраженных нарушениях физиологических функций и их регуляции у пациентов с тревожными расстройствами и симпатическим ти-

пом вегетативного реагирования.

4. В процессе лечения происходит снижение симпатических влияний и увеличение доли пациентов с нормальным типом вегетативного реагирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства: Учеб. пособие. — М.: Медицина, 2000. — 496 с.
2. Березовская М.А. Технология комплексного немедикаментозного лечения хронических посттравматических расстройств: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Гос. науч. центр соц. и суд. психиатр. им. Сербского. — Томск, 2001. — 24 с.
3. Евсегнеева М.В. Прерывистая нормобарическая гипоксия в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у работников промышленного предприятия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.17, 14.00.16 / РУДН. — М., 1994. — 22 с.
4. Егорова Е.Б. Клинико-экспериментальное обоснование использования нормобарической гипоксии для профилактики осложнений беременности в группе высокого риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21, 14.00.16/ Всесоюз. НИИ охр. здор. матери и ребенка. — М., 1987. — 24 с.
5. Зарубин Ф.Е. Характеристика факторов, определяющих вариабельность основных показателей вегетативной регуляции у детей по данным кардиоинтервалографии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09. / СПб. педиатр. мед. ин-т. — СПб, 1993. — 17 с.
6. Ивлева Е.И. Повышение эффективности терапии больных невротическими расстройствами на основе коррекции вегетативного гомеостаза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Рос. гос. мед. ин-т. — Воронеж, 2001. — 24 с.
7. Караиш Ю.М., Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактики и реабилитации. — М.: Медицина, 1988. — 352 с.
8. Кондрашенко В.Т., Донской Д.И. Общая психотерапия: Учеб. пособие. — 2-е изд., доп. и перераб. — Мн.: Вышэйшая школа, 1997. — 464 с.
9. Ладик Б.Б., Марченко С.А., Александров А.А. Клиническое значение симпатикотонических соматовегетативных проявлений при тревожно-депрессивных расстройствах // Фундам. науки и достиж. клин. медицины и фармации: Тез. докл. 57-й науч. сессии ВГМУ. — Витебск: ВГМУ, 2002. — С. 163–164.
10. Мосолов С.Н. Клиническое применение антидепрессантов. — СПб, 1995.
11. Обухов С.Г., Шустер Э.Е., Картюк В.А. Психодиагностика характеристик личности: Метод. рекомендации / Гроднен. мед. ин-т. — Гродно, 1995. — 23 с.
12. Оценка методов лечения психических расстройств // Доклад научной группы ВОЗ по лече-

нию психических расстройств. — М.: Медицина; Женева: ВОЗ, 1993. — С. 64–73.

13. Rief W., Hessel A., Braehler E. Somatization symp-
УДК 616-008.9+613.24

toms and hypochondriacal features in the general population // Psychosom. Med. — 2001. — № 63 — P. 595–602.

Поступила 05.07.2005

РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА АЛИМЕНТАРНО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

М.П. Каплиева, Н.М. Ядченко, Н.А. Дебой, Е.В. Момот

Гомельский государственный медицинский университет

При обследовании населения Гомеля избыточная масса тела выявлена более, чем у 60% лиц, причем с доминирующим абдоминальным типом жировоголожения среди мужчин и женщин. Результаты анкетирования показали низкий уровень знаний населения независимо от уровня образования об осложнениях ожирения и мерах его профилактики.

Ключевые слова: ожирение, избыток массы тела, артериальная гипертензия, гликемия, холестерин.

INCIDENCE OF ALIMENTARY OBESITY BY SCREENING

M.P. Kapliyeva, N.M. Yadchenko, N.A. Deboy, E.V. Momot

Gomel State Medical University

Obesity was found out in more than 60% under examination of Gomel people and abdominal type of obesity was dominated among males and females. Using questionnaires authors showed less informed level of the people independent from professional education about complications of obesity and its prevention.

Key words: obesity, metabolic syndrome, arterial hypertension, glycemia, cholesterol.

Ожирением считается состояние, сопровождающееся избытком массы тела более 20% за счет усиления липогенеза и снижения липолиза. В последнее десятилетие ожирение расценивают как патологическое состояние, то есть болезнь, которая инициирует так называемый метаболический «X»-синдром вследствие формирования инсулинорезистентности [2]. Кроме ожирения этот синдром включает сахарный диабет 2 типа, артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС) и гиперкоагуляцию. Высокая смертность от перечисленных заболеваний является не только медицинской, но и общей социальной проблемой, что диктует необходимость профилактики и лечения алиментарно-конституционального ожирения [3].

Материалы и методы

Нами обследовано 1175 человек в возрасте от 18 до 65 лет одного из предприятий г. Гомеля. Среди обследованных мужчин было 36,6%, а женщин — 63,4%. Распределение обследованных лиц по возрастным

группам выглядело следующим образом: до 20 лет — 1,7%, от 20 до 45 лет — 44,0%, от 45 до 60 лет — 36,0%, старше 60 — 18,3%.

Оценка массы тела проводилась с помощью общепринятого индекса массы тела Кетле (ВМІ). Тип жировоголожения определяли отношением объема талии к объему бедер [1]. У всех обследованных измерялось артериальное давление (АД). У лиц с избытком массы проводили анкетирование по вопросам:

1. Знаете ли вы, что у вас есть ожирение?
2. В чем причина ожирения?
3. Знаете ли вы, какой у вас уровень холестерина?
4. Каковы пределы нормального АД?
5. Как часто вы измеряете АД?
6. Как часто вы измеряете уровень сахара в крови?
7. Причиной каких заболеваний может стать ожирение?
8. Пытались ли вы бороться с избытком массы тела?

9. Нужен ли специальный консультативный кабинет по ожирению?

Результаты и обсуждение

Определение индекса Кетле у обследованных лиц показало, что избыточная масса тела различной степени отмечалась более, чем у половины обследованных (61,7%). В возрастной группе до 20 лет не было случаев ожирения, от 20 до 45 лет ожирение ($ВМІ > 30$) наблюдалось в 5,7% случаев, а старше 45 лет — в 14,8%. Пограничный избыток массы тела ($ВМІ 25-29,9$) отмечался преимущественно в этих же возрастных группах (15,4% — у лиц от 20 до 45 лет и 13,1% — от 45 до 60 лет соответственно). Нельзя достоверно оценить показатели в группе старше 60 лет, так как в пенсионном возрасте большая часть населения не работает в производственных учреждениях.

Определение типа жировоголожения среди 725 лиц с выявленным ожирением I–III сте-

пеней показало, что у всех мужчин и 89,8% женщин наблюдался абдоминальный (самый неблагоприятный) тип жировоголожения, а у 10,2% женщин — глютеофеморальный тип жировоголожения.

Известно, что частота многих заболеваний зависит от социального уровня людей, в первую очередь, от уровня знаний, образованности, и в частности, от знаний о собственном здоровье. С другой стороны, среди «кабинетных работников» с малоподвижным образом жизни доминируют лица с высшим образованием.

Нами проанализированы показатели $ВМІ$ в зависимости от уровня образования. Наибольшая распространенность ожирения и пограничного избытка массы тела выявлена среди лиц со средним образованием (28,0%), а среди лиц с высшим образованием — 12,6%. Результаты представлены в таблице.

Таблица

Оценка массы тела в зависимости от уровня образования

Масса тела	Образование										Всего	
	высшее		среднее специальное		среднее техническое		среднее		начальное			
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
Дефицит массы тела	7	0,6±0,23	—	—	—	—	27	2,3±0,44	—	—	34	2,9±0,49
Норма	114	9,7±0,86	67	5,7±0,69	27	2,3±0,44	201	17,1±1,1	7	0,6±0,23	416	35,4±1,4
Пограничное состояние	74	6,3±0,71	94	8,0±0,79	13	1,1±0,3	215	18,3±1,13	—	—	396	33,7±1,38
Ожирение 1–2 степени	74	6,3±0,71	47	4,0±0,57	47	4,0±0,57	101	8,6±0,82	40	3,4±0,53	309	26,3±1,28
Ожирение 3 степени	—	—	7	0,6±0,23	—	—	13	1,1±0,3	—	—	20	1,7±1,38
Всего	269	22,9±1,23	215	18,3±1,13	87	7,4±0,76	537	47,4±1,46	47	4,0±0,57	1175	100

Среди обследованных лиц с ожирением было проведено анкетирование. Из 53 респондентов 77% с разным уровнем образования знали о наличии у них ожирения. На вопрос, знают ли они о причинах ожирения, около 30% ответили отрицательно, 24,5% связывали ожирение с наследственностью, а алиментарную причину (избыток жиров и углеводов в питании) указали 25,2%. Уровень образования не влиял на результаты опроса.

На вопросы, знают ли они об индивидуальном уровне сывороточного холестерина и нормальных его показателях, 72,3% ответили отрицательно, оказалось, что лишь один респондент ответил правильно. Практически у всех лиц, в том числе с высшим образованием затруднение вызвал вопрос: «Что такое холестерин?».

Измерение АД у обследованных показало, что у лиц с ожирением I и II степени артериальная гипертензия наблюдалась в

43,1% случаев, а среди лиц с пограничной массой тела — у 32,8%, т.е. более 70% лиц с избытком массы тела страдали артериальной гипертензией, в большинстве случаев не зная об этом. 26% анкетированных затруднялись указать норму АД, а на вопрос о кратности определения АД 22% ответили «1 раз в месяц», 13% — «1 раз в год», около 19% — не измеряли вообще, и лишь 28% измеряли АД еженедельно у участкового врача или медсестры, так как состояли на диспансерном учете по заболеваемости артериальной гипертензией.

Оказалось, что наиболее внимательны к своему уровню АД лица с высшим образованием (т.е. все опрошенные контролировали АД от одного раза в год до ежедневной тонометрии).

Вопрос об уровне «сахара в крови», то есть гликемии не вызвал затруднений у опрошенных, что отражает результаты плодотворной работы эндокринологов по профилактике и раннему выявлению сахарного диабета: 83% определяли гликемию не реже одного раза в год, из них половина — раз в полгода. Лишь один респондент с начальным образованием не желал знать свой уровень гликемии.

Неожиданными оказались результаты опроса обследованных об осложнениях ожирения. Более половины затруднились ответить или ответили неправильно, и лишь 24% (лица с высшим образованием) указали артериальную гипертензию или сахарный диабет.

Из всех опрошенных на вопрос: «Пытались ли вы бороться с избытком массы тела?» — более половины ответили отрицательно, 43% — что попытки не увенчались успехом, и лишь 5% указали, что было достигнуто снижение массы тела.

Результаты анкетирования показали, что население независимо от уровня образования мало информировано об опасности ожирения, методах его профилактики и лечения. Поэтому 68% респондентов с ожирением подтвердили необходимость создания специального консультативного кабинета по ожирению.

Ожирение является болезнью цивилизации, в формировании которой доминируют средовые факторы (гиподинамия, неправильное питание, социальные условия). По результатам исследований в США оказалось, что более 60% взрослых американ-

цев страдают избытком массы тела (ИМТ), более 20% школьников страдают ожирением, а среди детей от 5 до 10 лет — 15% имеют избыток массы тела [4].

Наши антропометрические обследования детей в г. Гомеле показали, что в возрасте от 3 до 7 лет ИМТ I степени (по центильным таблицам) наблюдался у 0,5% детей, а ИМТ II степени — у 0,1% (всего обследовано 2750 детей). Среди 1015 детей школьного возраста от 7 до 17 лет частота избыточной массы тела составила 6,8%. Таким образом, с возрастом увеличилась когорта детей с избытком массы тела, что отражает неблагоприятную тенденцию к увеличению частоты ожирения с возрастом.

Выводы

1. Избыток массы тела (BMI>25) отмечался у 61,7% лиц обоего пола, обследованных в безвыборочной взрослой популяции. Наибольшая частота избытка массы тела выявлена в возрастной группе 45–60 лет (27,8%).

2. У всех лиц мужского пола и у 89,8% женского наблюдался неблагоприятный абдоминальный тип жировоголожения.

3. Более 70% лиц с избытком массы тела страдали артериальной гипертензией.

4. Результаты анкетирования показали низкий уровень знаний населения об осложнениях ожирения, мерах борьбы и профилактики независимо от уровня его образования.

5. В связи с «омоложением» ожирения в популяции, высокой распространенностью этого состояния и опасностью осложнений необходимо начать информировать и обучать население правильному питанию, правильному дозированию и распределению физической нагрузки, умению оценить индекс массы тела. Это позволит выявить начальные степени ожирения, которые значительно лучше поддаются лечению под контролем врача. Оптимально создание информационно-консультативного кабинета или центра по профилактике и лечению ожирения для предупреждения осложнений, связанных с избыточной массой тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С.А. Лечение ожирения. Рекомендации для врачей. — М.: ЭНЦ РАМН, 2001. — 21 с.
2. Гинзбург М.М., Козуница Г.С. Синдром инсулинорезистентности // Проблемы эндокринологии. — 1997. — № 1. — С. 40–43.

3. Каплиева М.П. Ожирение. Методическое пособие. — Гомель, ГогМИ. — 1998. — 18 с.

4. Bonadonna R.C., Groop L., Kraemer N. et al.

// Metabolism. — 2000. — Vol. 39. — № 5. — P. 452–459.

Поступила 04.11.2004

УДК 616-07:519.22

ВЫБОР МЕТОДОВ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

В.М. Мицура, М.Н. Стародубцева

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлен обзор современных методов статистического анализа в медико-биологических исследованиях. Приведены основные определения и статистические процедуры, обычно применяемые при планировании и анализе медико-биологических данных с помощью программы STATISTICA. Показаны возможности и ограничения методов статистического анализа, основные ошибки, возникающие при их некорректном применении. Иллюстрацией служат оригинальные примеры статистического анализа из практики авторов.

Ключевые слова: статистический анализ, медико-биологические исследования.

CHOICE OF METHODS OF THE STATISTICAL ANALYSIS IN MEDICAL AND BIOLOGIC RESEARCHES

V.M. Mitsura, M.N. Starodubtseva

Gomel State Medical University

In article the review of modern methods of the statistical analysis in medical and biologic researches is submitted. The basic definitions and the statistical procedures usually used at planning and the analysis of the medical and biologic data with the help of program STATISTICA are resulted. Opportunities and restrictions of statistical analysis methods, the basic mistakes arising on their incorrect application are shown. As an illustration original examples of the statistical analysis from practice of authors serve.

Key words: statistical analysis, medical and biologic researches.

Обобщенные количественно-качественные величины, характеризующие различные явления и процессы, являются статистическими показателями. В отличие от индивидуальных значений, называемых признаками, статистические показатели являются характеристиками какого-либо свойства совокупности (группы) в целом. Множество биологических и медицинских статистических признаков и показателей следуют нормальному распределению, при котором отклонения значений от среднего значения симметричны, причем малые отклонения более вероятны, а большие — менее вероятны. График такого распределения имеет колоколообразный вид (так называемая «кривая Гаусса»). Распреде-

ление статистического признака по нормальному распределению предполагает отсутствие зависимости (обратной связи) между членами статистической совокупности. Поэтому нормальную форму статистического распределения вероятности считают частным случаем общего статистического распределения вероятности, так называемого фрактального распределения или распределения Парето [7]. Это распределение по сравнению с нормальным распределением имеет более толстые хвосты и выше пик в связи с наличием обратной связи между членами статистической совокупности. Известным примером такого рода распределения является пример из социологии: чем больше статей опубликовал академик,

тем более вероятна его очередная публикация. Интенсивность публикаций академика подкрепляется активностью его учеников, аспирантов, молодых ученых.

При анализе большого объема статистических совокупностей независимых признаков, согласно предельной центральной теореме, распределение считают нормальным. Даже если изначально распределение признака не подчинялось нормальному закону, то распределение, составленное из средних выборочных значений всевозможных выборок их этой генеральной совокупности, будет следовать нормальному закону распределения. Так, распределение показателей физического развития, колебания уровня гемоглобина, холестерина крови и т.п. среди большого количества здоровых людей обычно является нормальным.

Нормально распределенные статистические совокупности могут количественно описываться и сравниваться с помощью параметрических методов статистики. В клинических исследованиях, когда изучается ряд тех или иных показателей у больных, особенно при небольшом объеме выборке (менее 30), чаще всего нет оснований счи-

тать распределение нормальным, поэтому статистический анализ проводится с помощью непараметрических методов, не требующих нормальности распределения (табл. 1) [4, 8, 9]. Непараметрические методы отличаются простотой, для них не требуется вычислять какие-либо параметры (средние значения, стандартные отклонения и др.), поэтому они могут использоваться для анализа данных, не имеющих явного количественного выражения. Применение непараметрических критериев статистического анализа целесообразно на этапе разведочного анализа, при малом числе наблюдений (до 30), когда нет уверенности в соответствии закону нормального распределения. Однако если данных много (объем выборки более 100), то не имеет смысла использовать непараметрические критерии [9]. Следует также учитывать, что параметрические критерии мощнее непараметрических. Эффективность непараметрических методов по сравнению с параметрическими составляет 63-95% в зависимости от используемого метода. Кроме того, при использовании непараметрических критериев теряется часть полученной в опыте информации [8, 10].

Таблица 1

Наиболее распространенные статистические критерии, применяемые для решения типовых задач в области медицинской статистики (по [8] с изменениями)

Сравниваемые показатели	Параметрические тесты	Непараметрические тесты	Методы сравнения долей
Две независимые группы	Критерий Стьюдента (двухвыборочный), дисперсионный анализ	Критерий Манна-Уитни, критерий Уилкоксона, медианный критерий	Критерий χ^2 , точный критерий Фишера
Более двух независимых групп	Дисперсионный анализ, критерий Стьюдента для множественных сравнений, критерий Даннета	Критерий Краскела-Уоллиса, медианный критерий	Критерий χ^2
Одна группа, связанные измерения	Критерий Стьюдента для связанных пар (парный тест), дисперсионный анализ	T-критерий Уилкоксона, критерий знаков	Критерий Мак-Нимара
Одна группа, несколько связанных измерений	Дисперсионный анализ повторных измерений, критерий Шеффе для зависимых выборок	Критерий Фридмана	Критерий Кокрена
Два и более сопряженных ряда чисел (выявление коррелятивной связи)	Коэффициент корреляции Пирсона	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена	

Статистический анализ данных обычно проходит несколько этапов. Первым из них

является проведение мероприятий по описательной статистике, то есть расчет количественных статистических показателей. Наиболее часто используемыми количественными статистическими показателями являются среднее значение, медиана и среднеквадратическое отклонение. Здесь же рассматривается вопрос о соответствии распределения нормальному распределению вероятности. Среднее значение (чаще всего используется среднее арифметическое) обозначается буквой М (Mean) — показатель центральной тенденции, хорошо характеризует данные, которые группируются в определенном месте, и не пригодно, например, для временных рядов. Медиана — это срединная варианта, центральный член ранжированного ряда. Обозначается Me (Median) и используется для определения среднего уровня признака в числовых рядах с неравными интервалами в группах или если исходные данные представлены в виде качественных признаков. Медиану можно использовать вместо среднего значения, когда в числовом ряду мало значений и имеются «выскакивающие» варианты (при использовании непараметрических критериев). Среднеквадратичное отклонение σ (другое ее название — стандартное отклонение, standard deviation, SD) характеризует разброс данных в выборке [2, 10].

Вторым этапом является статистическое оценивание, то есть проводится оценка параметров генеральной совокупности по параметрам выборочной совокупности. На этом этапе важно знание нормальности анализируемой статистической совокупности. В зависимости от этого возможно использование параметрических и непараметрических методов анализа данных для сравнения средних и дисперсий. На этом этапе рассчитываются границы доверительного интервала, в который с доверительной вероятностью попадает среднее значение генеральной совокупности, оцениваемое по выборочным параметрам. Границы доверительного интервала описываются стандартной ошибкой m (другое ее название — средняя квадратичная ошибка среднего выборочного, standard error of mean, SEM) в виде: $M \pm m$. Параметры m и σ связаны между собой соотношением:

$$m = z_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}},$$

где n — объем выборки, а $z_{\alpha/2}$ — коэф-

фициент, связанный с доверительной вероятностью и объемом выборки [6]. Важно всегда в тексте работы приводить значения объема выборки и доверительной вероятности.

Следующим этапом является проверка статистических гипотез. В этих случаях результаты выборки используются для проверки предположений (гипотез) относительно тех или иных свойств распределения генеральной совокупности или сравнении параметров различных выборок. Обычно проверяют справедливость предположения (нулевую гипотезу H_0), противоположного результату, который желают получить. Тогда противоположная гипотеза называется альтернативной (H_1). Тестирование гипотез проводится на наличие различий между выборочными параметрами, средними значениями и дисперсиями. При этом важным параметром является уровень значимости (или мера надежности, p или α), это — вероятность ошибочности вашего вывода (например, о наличии статистически значимого различия между двумя группами). Если p меньше некоей пороговой величины (в медико-биологических исследованиях принимается равной 0,05), считают, что вывод (например, о различии групп) можно признать статистически значимым. Величина 0,05 — это не обязательное, но рекомендуемое значение уровня значимости. Иногда уровень значимости p ошибочно называют «доверительной вероятностью». Доверительная вероятность имеет противоположный смысл ($1-p$). Тогда фраза в тексте статьи «доверительная вероятность считалась значимой $< 0,05$ » обозначает: «мы доверяем нашим данным не более, чем на 5%». В связи с широким использованием англоязычных статистических пакетов на настоящий момент принято проводить тестирование гипотез по методу p -значения.

Использование выражения «достоверные различия ($p < 0,05$)» считается некорректным. Вместо него следует использовать выражение «статистически значимые различия», а также вместо выражения $p < 0,05$ приводить фактические значения достигнутого уровня значимости, например, $p = 0,002$ [5, 9]. При этом значение p меньше 0,05 указывает на высокую статистическую значимость различий параметров различных статистических совокупностей, значение p между 0,01 и 0,05 указывает на статистически значимые

различия между совокупностями, а значении p больше 0,05 — на то, что нет оснований считать выборки принадлежащими различным генеральным совокупностям [10].

Нужно учитывать также, что не все статистически значимые различия являются клинически значимыми. Например, у двух групп больных уровни гемоглобина могут статистически значимо различаться ($M_1 = 130$ г/л, $M_2 = 140$ г/л), а клинически различие может быть совсем незначительным [2].

В практической деятельности также часто возникает необходимость выявления и оценки влияния отдельных факторов на изменчивость какого-либо признака. Под факторами обычно понимают также различные независимые показатели. Дисперсионный анализ позволяет устанавливать степень влияния факторов на изменчивость параметров статистической совокупности (среднего значения признака и его дисперсии). По количеству факторов, соответственно, называют однофакторный дисперсионный анализ, двухфакторный, трехфакторный [6].

Для анализа статистических данных в настоящее время используются многочисленные компьютерные программы, такие как Microsoft Excel, Microsoft Access, STATISTICA, SPSS, SAS и другие [3]. В электронных таблицах MS Excel есть возможность анализа данных с использованием многих статистических методов [4]. Чтобы активизировать функции статистического анализа в MS Excel, необходимо из меню «Сервис» выбрать команду «Надстройки» и в появившемся диалоговом окне установить флажок «Пакет анализа». После этой процедуры, зайдя в меню «Сервис», последним пунктом мы сможем увидеть команду «Анализ данных». Открыв его, можно выбрать статистический метод обработки данных. Из специализированных статистических пакетов самым популярным является STATISTICA. В настоящее время доступна 6-я версия этой программы, имеются специальные издания по работе с ней [1].

В пакете STATISTICA можно не только определить, соответствуют ли данные нормальному закону распределения, но и, в противном случае, описать их каким-либо другим законом [1, 3, 9].

Проверить соответствие полученных данных нормальному закону распределения

можно двумя способами. Первый из них — с помощью построения графиков на нормальной вероятностной бумаге, второй — с помощью критериев согласия. Первый способ является «глазомерным», т. к. позволяет провести лишь наглядное сравнение. Упрощенно построение графиков на нормальной «вероятностной бумаге» можно представить следующим образом. На плоскости в двумерной системе координат проводится прямая линия, построенная путем математического расчета, рядом с которой откладываются значения полученных экспериментальных вариантов. Если все полученные экспериментальные данные располагаются на указанной прямой либо в непосредственной близости от нее, то распределение описывается нормальным законом. В программе STATISTICA v.6: «Basic Statistics and Tables — Descriptive statistics — Prob. & Scatterplots — Normal probability plot».

В отличие от «глазомерного» способа расчет критериев согласия более точно позволяет сопоставить полученные данные с каким-либо законом распределения. В тех случаях, когда ваши данные являются целыми числами (дискретными величинами), их сопоставление нужно проводить по критерию χ^2 . Если же данные являются дробями, их нужно сопоставлять каким-либо законам распределения по критерию Колмогорова-Смирнова.

Рассчитать критерий Колмогорова-Смирнова для нормального распределения можно в модуле «Basic Statistics and Tables» программы Statistica. Для этого в аналогичном диалоговом окне либо из меню «Analysis» стартовой панели выбрать команду «Descriptive Statistics». Далее в разделе «Distribution» (в программе STATISTICA v.6 — «Normality») нужно установить флажок в строке «K-S and Lilliefors test for normality». После этого необходимо нажать либо кнопку «Frequency tables», либо «Histograms». Выполнение указанной последовательности действий приведет к появлению таблицы частот (или гистограммы), где в верхней части указано значение коэффициента Колмогорова-Смирнова и уровень значимости p . Если показанный уровень значимости $p > 0,05$, принимается нулевая гипотеза об отсутствии различий между теоретическим нормальным распределением и имеющимися данными. В таком

случае данные могут быть описаны законом нормального распределения, т.е. можно применять параметрические критерии. Если же $p \leq 0,05$, нулевая гипотеза отвергается, распределение не может считаться нормальным, параметрические критерии не могут применяться. Например, надпись «K-S d = 0,09867, $p > 0,20$ » означает, что коэффициент d Колмогорова-Смирнова равен 0,09867, а ваши данные описываются нормальным законом ($p > 0,20$).

Несмотря на то, что критерии Колмогорова-Смирнова и χ^2 достаточно четко позволяют ответить на вопрос, каким законом описываются полученные данные, их недостатком является то, что при малых значениях выборки достоверность оценки снижается. Поэтому рекомендуется при малом числе наблюдений для оценки достоверности использовать оба способа: «глазомерный» и оценку по критериям согласия.

В тексте работы нужно указать, какие критерии проверки нормальности использовались. При этом можно ограничиться только тем, что привести значения использованных критериев проверки нормальности и значений « $p = \dots$ » с соответствующим комментарием. Помимо этой информации можно привести еще и графики. Это может быть либо гистограмма с линией ожидаемой нормальной функции плотности или функции распределения, либо же график распределения на «вероятностной бумаге».

Обычно краткое описание использованных методов статистики состоит из перечисления этих методов в традиционном разделе «Материалы и методы». Здесь же приводятся данные о размере (объеме) выборки, а также соответствующих групп и подгрупп, название статистических методов и критериев и значение критического уровня значимости. Весьма желательно показать соотношения отдельных подгрупп наблюдений по группирующим признакам, например, по полу, возрасту. Обычно это отражают в таблицах, давая значения доли

в процентах для наблюдений по каждой подгруппе. При описании качественных признаков следует указать их природу — ранговые, порядковые или же номинальные, классификационные [5].

Параметрические метода анализа

Пример 1. В качестве примера использования параметрических статистических критериев в медицинских исследованиях приведем сравнение абсолютных и относительных уровней Т-хелперов у больных хроническим гепатитом С (ХГС), получающих интерферонотерапию (I группа) в сравнении с контрольной группой.

С помощью программы STATISTICA, v.6 вначале проверялось соответствие распределения значений Т-хелперов нормальному распределению. При оценке нормальности распределения по критерию Колмогорова-Смирнова (как описано выше) получены следующие значения: для относительно (в %) содержания Т-хелперов $d = 0,102$ и $p > 0,20$; для абсолютного числа Т-хелперов $d = 0,110$ и $p > 0,20$. Таким образом, данные соответствуют нормальному распределению.

Для сравнения данных в исследуемых группах применяли критерий Стьюдента для независимых групп («t-test, independent») в модуле «Basic Statistics / Tables» программы STATISTICA). Группирующей вариантой (grouping) будет код группы (контроль/I группа), а зависимыми переменными (dependent) — значения Т-хелперов. Программа рассчитывает ряд показателей (M, n, σ , t-критерий Стьюдента и уровень его значимости p). Полученные данные внесены в таблицу (табл. 2). На основе анализа данных сделан вывод, что относительные и абсолютные уровни Т-хелперов у больных ХГС во время интерферонотерапии значимо ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,003$ и $p = 0,011$ соответственно).

Таблица 2

Значения Т-хелперов у больных ХГС, получающих интерферонотерапию

Показатель	Контроль (M \pm m, n = 26)	I группа (M \pm m, n = 36)	p
Т-хелперы, %	40,54 \pm 0,80	36,15 \pm 1,06	p = 0,003
Т-хелперы, 10 ⁹ /л	0,49 \pm 0,02	0,38 \pm 0,04	p = 0,011

Пример 2. Часто именно форма кривой распределения имеет большое значение для выявления различий между статистическими совокупностями. В качестве примера рассмотрим анализ данных изменения фазы колебаний консоли атомно-силового микроскопа при простукивании поверхностей контрольных эритроцитов и эритроцитов, подвергшихся воздействию окисляющего агента — пероксинитрита. Каждая картинка изменения фазы размером $0,5 \times 0,5$ мкм содержала более 1000 данных. Для статистического анализа было выбрано по 20 картинок трех различных групп: контроль (контроль 1), положительный контроль (контроль 2) и опытный образец. В качестве

положительного контроля были использованы поверхности эритроцитов, обработанных деактивированным пероксинитритом. Распределение изменения фазы каждой картинки принималось близким к нормальному в связи с большим объемом выборки ($n > 100$). Кроме того, анализу подвергались выборки, составленные из средних значений параметров каждой картинки в пределах данного образца. Эти условия способствуют применению параметрических критериев сравнения данных. Проверке подвергалась гипотеза об отсутствии различий между статистическими совокупностями опытного и контрольных образцов (H_0). Результаты статистического анализа представлены на рисунке.

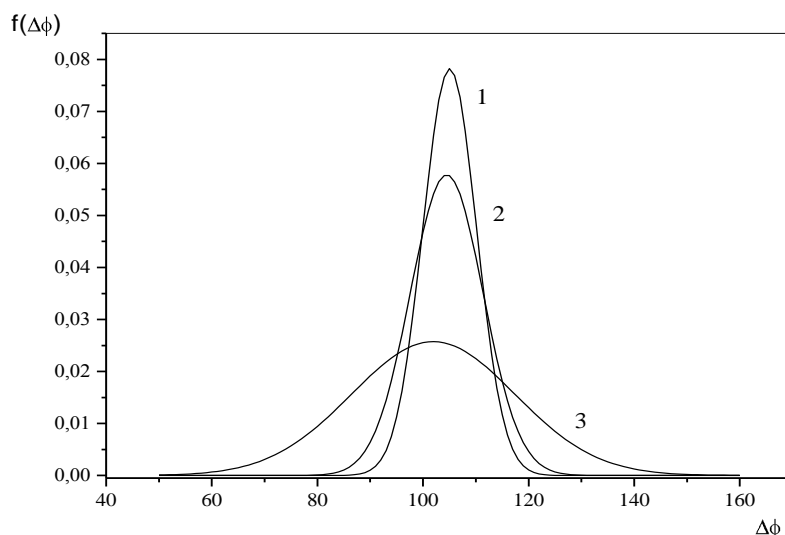


Рис. 1. Плотность вероятности распределения разности фаз для контрольных (1 и 2) и опытных (3) образцов мембраны эритроцита

Распределение плотности вероятности изменения фазы было аппроксимировано функцией Гаусса (функцией нормального распределения) с помощью инструментов программы Origin со следующими параметрами (в градусах):

1 — $M = 104,5 \pm 0,8$, $2\sigma = 13,9 \pm 3,63$.

2 — $M = 105,1 \pm 0,4$, $2\sigma = 11,2 \pm 2,44$.

3 — $M = 101,9 \pm 0,9$, $2\sigma = 25,3 \pm 3,82$, $\alpha = 0,05$, $n = 20$.

Наиболее важным результатом статистического анализа являлось то, что среднеквадратическое отклонение изменения фазы для опытных образцов статистически достоверно различалось от среднеквадратических отклонений контрольных образцов

($p = 8,5 \times 10^{-5}$ для контроля 1, $p = 4 \times 10^{-7}$ для контроля 2 соответственно), что позволило сделать вывод об увеличении степени неоднородности структуры мембраны эритроцита при обработке пероксинитритом, не сопровождающееся изменением формы эритроцита, что может лежать в основе изменения транспортных свойств эритроцита.

Непараметрические методы анализа

Пример 3. В качестве примера использования непараметрических критериев приведено сравнение уровней цитокина ФНО- α в исследуемых группах (обозначения групп, как в примере 1).

Вначале проверили с помощью программы STATISTICA, v.6 соответствие дан-

ных (значений ФНО- α) нормальному распределению. Получено значение критерия Колмогорова-Смирнова: $d = 0,377$ и $p < 0,01$. Таким образом, данные не соответствуют нормальному распределению.

Для сравнения данных в двух независимых группах применили тест Манна-Уитни («Mann-Whitney U test» модуля «Nonparametric Statistics»). Группирующей вариантой (grouping) будет код группы (контроль/І группа), а зависимой переменной (dependent) — числовые значения ФНО- α . Программа рассчитывает ряд показателей (суммы рангов по группам, n , U , Z , и уровень значимости p). Для расчета уровня p среднее арифметическое (M), его ошибка (m), стандартное от-

клонение (σ) не рассчитываются. Однако для указания, значение в какой группе является большим или меньшим, для описания в тексте используется среднее арифметическое (M) или медиана Me (как в нашем случае, когда имеется несколько «выскакивающих вариантов» в І группе, которые значительно превышают M).

Полученные данные представлены в таблице (табл. 3), медиану (Me) вычислили в разделе «Ordinal descriptive statistics (median, mode,...)» модуля «Nonparametric Statistics». Сделан вывод, что уровни ФНО- α у больных ХГС во время интерферонотерапии значимо выше, чем в контрольной группе ($p = 0,005$).

Таблица 3

**Сывороточные уровни ФНО- α у больных ХГС,
получающих интерферонотерапию**

Цитокин	Контроль (Me , $n = 10$)	І группа (Me , $n = 20$)	p
ФНО- α , пг/мл	6,0	60,39	$p = 0,005$

Таким образом, проблема выбора статистических методов анализа медико-биологических данных зависит от задач конкретного исследования. Знание основных возможных направлений статистического анализа и владение навыками работы со статистическими программами существенно упрощает получение и представление результатов в научных работах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. 2-е изд. — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.
2. Гемджян Э.Г. Статистическая обработка в медицине. <http://www.ed.blood.ru>.
3. Герасевич В.А. Компьютер для врача: Самоучитель. — СПб.: БХВ-Петербург, 2002. — 640 с.
4. Зайцев В.М., Зуева Л.П., Лифляндский В.Г. и др. Прикладная медицинская статистика — СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2000. — 300 с.

5. Леонов В. Три «Почему ...» и пять принципов описания статистики в биомедицинских публикациях. <http://www.biometrika.tomsk.ru:8101/principals.htm>.

6. Мацкевич И.П., Свирид Г.П. Высшая математика: теория вероятности и математическая статистика: Учеб. — Мн.: Выш. шк., 1993. — 269 с.

7. Петерс Э. Хаос и порядок на рынках капитала: новый аналитический взгляд на циклы, цены и изменчивость рынка. Пер. с англ. — М.: Мир, 2000. — 333 с.

8. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. — 256 с.

9. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. — СПб.: ВМЕДА, 2002. — 266 с.

10. Mario F. Triola Elementary statistics. — New York: The Benjamin / Cummings publishing company, Inc., 1989. — 784.

Поступила 03.06.2005

ПРОБЛЕМЫ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 616.33-002.44-07

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: МЕТОДОЛОГИЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ

В.М. Лобанков

Гомельский государственный медицинский университет

В экономически развитых странах принята стратегия лечения больных язвенной болезнью, основанная на консервативной тактике, хирургическая применяется, главным образом, по неотложным показаниям. Попытки практиковать аналогичные подходы в отечественных условиях терпят фиаско. Это связано с низкой реализуемостью эффективной консервативной терапии, несравнимо более высокой (в 4–6 раз) частотой неотложных операций и поэтому заметно возросшей летальностью. Автором представлена и проанализирована совокупность факторов, которые следует учитывать при определении оптимальной лечебной стратегии. Показано, что актуальность превентивной плановой хирургии язвенной болезни не утрачена.

Ключевые слова: язвенная болезнь, консервативная и хирургическая тактика, превентивная плановая хирургия.

PEPTIC ULCER: METHODOLOGY OF DECISION-MAKING

V.M. Lobankov

Gomel State Medical University

In economically developed countries peptic ulcer treatment strategy is based on conservative tactic. Surgery is used in urgent indication firstly. The same approach is applied in our country. It is connected with the low level of performing effective medical treatment and higher (in 4–6 times) frequency of urgent operations and so greatly increased lethality in peptic ulcer. The author presents and analyses factors that must be taken in to consideration while choosing the optimal treatment strategy in peptic ulcer. It is marked that in our country preventive definite surgery in peptic ulcer patients is steal actual.

Key words: peptic ulcer, conservative and surgical tactics, preventive definite surgery.

Одним из достижений мировой гастроэнтерологии XX века можно считать снижение оперативной активности при язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки. В экономически развитых странах за последнюю декаду прошлого столетия отмечено существенное уменьшение количества плановых операций и несколько в меньшей степени — неотложных. Суммарное количество операций, выполняемых при ЯБ, как правило, не превышает 10 на 100 тыс. населения в год. Наиболее частым поводом для хирургического лечения являются язвенные кровотечения, развивающиеся, главным образом, у лиц пожилого и старческого возраста, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Перфоративные язвы стали встречаться весьма редко, снизилась частота язвенных стенозов [8, 10, 11]. Если 15–20 лет назад достаточно широко применялась плановая органосохраняющая хирургия при торпидном или агрессивном течении ЯБ, то в настоящее время подобная тактика практикуется редко. Произшедшие перемены обусловлены

возросшей эффективностью консервативной терапии ЯБ, основанной на широком применении блокаторов желудочной секреции, а с 90-х годов — антигеликобактерных схем лечения [7, 9].

В развивающихся странах и в странах с так называемой переходной экономикой, к которым можно отнести «постсоветские» республики, ситуация с ЯБ в корне отличается. С первой половины 90-х годов в республиках бывшего СССР отмечено резкое увеличение количества прободных язв и язвенных кровотечений, на фоне снижения плановой оперативной активности значительно увеличилась общая смертность от ЯБ [2, 4]. Сейчас в бывших советских республиках ситуация с ЯБ гораздо острее, чем это было в 70-е и 80-е годы. Только по неотложным показаниям ежегодно оперируется 30–40 человек на 100 тыс. населения. По данным М.И. Кузина, в 1968 г. в СССР с перфоративными язвами было прооперировано 29 тысяч больных [1]. Спустя 30 лет, в 1999 г., по имеющимся у нас данным, в России зарегистрировано более 45,5 тысяч перфораций, в Украине —

более 11,5 тысяч, в Беларуси — 2,5 тысячи, около 1,5 тысяч — в странах Балтии [1, 3]! К этим цифрам следует добавить случаи прободных язв в Молдове, в странах Кавказского региона, в Казахстане, Средней Азии. Отрицательная динамика более чем красноречива.

Налицо парадоксальная ситуация: теоретически эффективность консервативной терапии ЯБ существенно возросла, на практике — эпидемия осложненных форм заболевания. Основными причинами этого, на наш взгляд, являются массовое снижение материального уровня жизни, высокое социальное напряжение в обществе, недостаточная медицинская культура населения, необузданная реклама симптоматических лекарственных препаратов, расцвет «парамедицинских» технологий лечения (знахарства, целительства и т.п.), а также недостаточная эффективность официальной медицины. Если на негативные социально-экономические перемены мы, врачи, не в состоянии оказать заметного влияния, то адекватно решать свои профессиональные задачи — наша прямая обязанность.

Одной из особенностей отечественного здравоохранения является разобщенность взглядов терапевтов и хирургов на лечение больных ЯБ. С одной стороны — «отрезать всегда успеете», с другой — «мы не лечим, мы оперируем». В результате, несмотря на все успехи теоретической и практической гастроэнтерологии, хирургии, анестезиологии и интенсивной терапии и т.д., на уровне популяции больных ЯБ наблюдается не только отсутствие какого-либо эффекта, но получен результат с большим минусом. По нашему мнению, чтобы реально изменить ситуацию к лучшему, необходимо выработать отечественную концепцию лечебной стратегии при ЯБ в современных условиях. Во-первых, следует уяснить, чего же мы хотим в конечном итоге? Апологеты консервативной гастроэнтерологии предлагают скрининг населения на инфекцию *Helicobacter pylori* (Hр) с последующей эрадикацией, дабы повысить эффективность антисекреторной терапии ЯБ — широко применять мониторинг внутрижелудочной рН, осуществлять первичную профилактику заболевания в теоретических группах риска и т.д. и т.п., при этом плановая хирургия ЯБ объявляется анахронизмом. Ду-

мается, эти и подобные устремления теоретиков от медицины также далеки от истины, как внешне стройная теория научно-коммунизма — от реальности.

«Программа минимум» — сократить смертность от ЯБ. Основная причина смертности — жизненно опасные осложнения, в первую очередь, кровотечения и прободения. По данным зарубежных когортных исследований, за последние 30 лет XX века летальность после неотложных операций при ЯБ не изменилась [6, 12]. Следовательно, необходимо стремиться к минимизации таких операций. Эта стратегическая цель принципиально достижима сочетанием эффективной консервативной терапии и превентивной плановой хирургии. Считаем своим долгом напомнить, что при правильно сформулированных показаниях к плановой хирургии ЯБ соотношение плановых и экстренных операций обратно пропорциональное. Риск неотложных вмешательств существенно выше, чем плановых, а с учетом органосохраняющей хирургии — разница неоспорима. Как показала практика последних 15 лет, лечебная стратегия, основанная сугубо на консервативном лечении больных ЯБ с применением хирургической тактики только по неотложным показаниям, в условиях «постсоветского пространства» потерпела полное фиаско. Этим самым неотложным показаниям сейчас стало столько, сколько не было не только до открытия Hр инфекции и эрадикационных схем лечения ЯБ, но и до внедрения H-2 гистаминовых блокаторов и ингибиторов протонной помпы (ИПП). Выбор тактики лечения ЯБ как социально обусловленного заболевания требует разных подходов при социальной и экономической нестабильности либо в благоприятных общественных условиях. Такой же принцип необходимо применять и на индивидуальном уровне к пациентам с разным социально-экономическим статусом.

Итак, первостепенная задача при ЯБ — предупреждение осложнений, или третичная профилактика. Это достижимо адекватной консервативной терапией заболевания либо (при неэффективности или не реализуемости последней) плановой превентивной хирургией. Сочетание этих подходов без противопоставления должно определяться по региональным эпидемиологи-

ческим показателям. При взаимодополняющем применении обеих (консервативной и плановой хирургической) тактик риск экстренных операций должен быть минимальным. Предупреждение обострений, или вторичная профилактика — задача иного уровня, теоретически и практически вполне решаемая при достаточной медицинской культуре пациента и квалификации лечащего врача. Здесь опять необходимо сочетание консервативной терапии и относительно нечастых случаев — превентивной плановой хирургии. Наконец, предупреждение самой ЯБ, или первичная профилактика, на наш взгляд, задача из разряда утопических. К сожалению, именно на ней нередко настаивают гастроэнтерологи, предлагая чуть ли не тотальную эрадикационную терапию инфицированного *Нр* населения. Хотелось бы в этой связи напомнить, что *Нр* сосуществует с человеком миллионы лет, являясь компонентом его микробиоты. В настоящее время уже доказано, что подавляющее большинство носителей *Нр* никогда не будут иметь ни симптомов диспепсии, ни *Нр*-ассоциированных болезней [5, 7].

Полагаем, что точками приложения наших врачебных усилий должна быть не *Нр*-инфекция, не желудочная секреция, моторика или иные показатели инструментальных или лабораторных исследований, а больные ЯБ со своими индивидуальными проявлениями заболевания, личностными характеристиками, экономическими возможностями, факторами риска осложнений и т.д. Важнейшее условие реализуемости любых медицинских идей — учет социального контекста переживаемого обществом кризисного периода. Иначе даже самая стройная теория останется только «декларацией о намерениях». О результативности лечебных и организационных мероприятий при ЯБ на уровне города, области, региона, целой страны можно судить только по количеству осложненных форм заболевания или по числу неотложных операций на 100 тыс. населения в год. К сожалению, работ по клинической эпидемиологии осложнений ЯБ у нас крайне мало.

Между тем, за первую половину 90-х годов XX века в Беларуси, России, Украине заболеваемость перфоративными язвами, увеличившись вдвое, относительно стабили-

зировалась на уровне около 25 случаев на 100 тыс. населения. В странах Балтии этот показатель составляет сейчас около 20 случаев, а в экономически развитых странах — не превышает 5 [8, 11]! Суммарная относительная частота неотложных операций при кровотечениях и прободениях стабилизировалась на существенно более высоком, нежели в советские времена уровне — 30–40 и более вмешательств на 100 тыс. населения в год. Резкое снижение плановых операций «по западному образцу» привело к неадекватному превалированию экстренных операций и росту общей летальности от ЯБ. «Маастрихтское соглашение» для наших условий, не считая столиц и мегаполисов, во многом осталось лишь пресловутой «декларацией о намерениях». Простой и внешне привлекательный алгоритм: «большой ЯБ — лечение по протоколам — эффект» — в массовом масштабе у нас не работает. Перефразируя классика, хотим подчеркнуть, что отечественного «язвенника» аршином общим не измерить!

На рисунке мы представили отдельными блоками главные, по нашему мнению, факторы, лежащие в основе принятия решения о лечебной стратегии при ЯБ. Ведущий из них — это, конечно, «клинический вариант ЯБ», или тяжесть заболевания. Это понятие при дуоденальной язве включает наследственность, возраст дебюта болезни, продолжительность анамнеза, частоту, выраженность и длительность обострений, реакцию на лечение и т.д. Здесь же наличие и характер осложнений в анамнезе или при настоящем обострении. При язве желудка понятие тяжести прежде всего основывается на морфологических характеристиках самой язвы: ее размере, локализации, данных биопсии, также — наличии осложнений, реакции на терапию. Тяжесть течения с определенной долей вероятности может определить прогноз для здоровья, а порой и жизни. Необходимо подчеркнуть, что клинический вариант заболевания имеет выраженную социальную зависимость как на индивидуальном, так и на популяционном уровне.

Следующий важнейший блок — существующие «варианты консервативного лечения», их практическая эффективность, реализуемость в конкретных условиях, доступность для пациента по экономическим

соображениям, переносимости, а также — сложности лечебной схемы для выполнения. Теоретически современным вариантом выбора хочется считать эрадикационную антигеликобактерную терапию. Практически из-за недоступности массового лечения «по протоколам» по материальным соображениям, проблем с «кэмплайенсом» пациентов и распространенностью нару-

шений принципов эрадикации врачами реальная роль этого прогрессивного способа противоязвенного лечения в отечественных условиях пока чрезвычайно мала. Самые типичные у нас варианты терапии ЯБ — лечение обострений «по требованию» как амбулаторно, так и стационарно и «народный» способ — бессистемное симптоматическое самолечение.

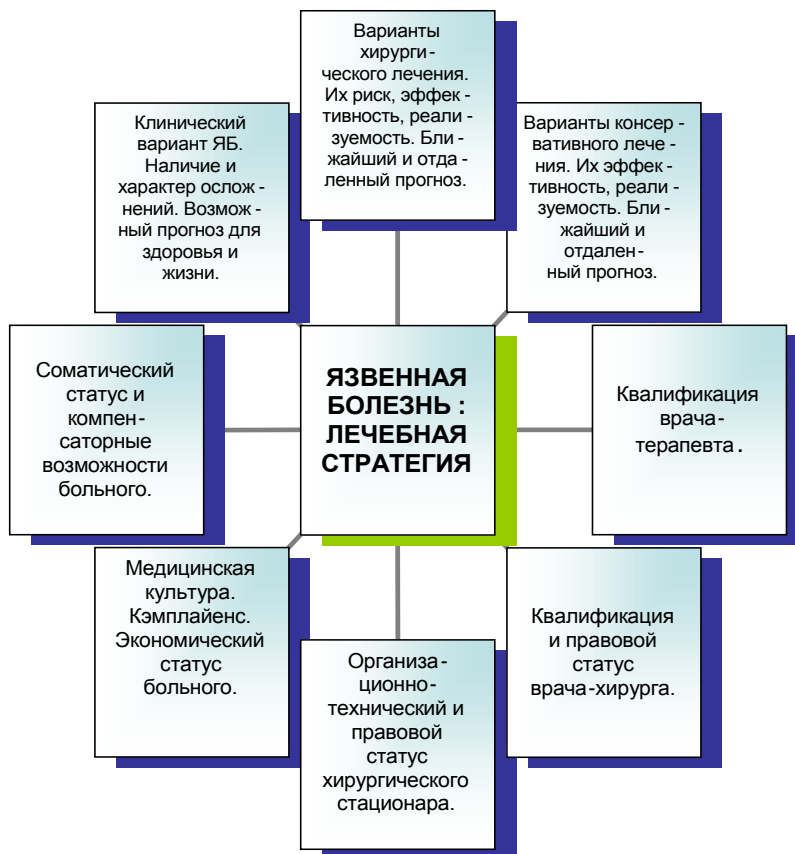


Рис. Факторы, определяющие лечебную стратегию при язвенной болезни

«Квалификация врача терапевта». Здесь основная проблема, на наш взгляд, незнание и несоблюдение врачами правил эрадикационной терапии, назначение лечения только в фазу обострения (между тем лечить ЯБ «по протоколам» целесообразнее в фазу ремиссии), игнорирование кэмплайенса больного и его материального положения, непонимание роли и места хирургических методов лечения ЯБ.

Блок «варианты хирургического лечения». Подавляющее большинство наших больных (75–90%) подвергаются хирурги-

ческому лечению по неотложным показаниям, то есть когда вопросы выбора лечебной стратегии сведены к однозначным решениям, а тактические варианты весьма ограничены. При этом излишне дискутировать о летальности, риске осложнений, болезнях оперированного желудка и т.п. Реально о превентивной хирургии ЯБ можно говорить, подразумевая только органосохраняющую хирургию, в частности, селективную проксимальную ваготомию (СПВ). Превентивная резекция желудка вряд ли оправдана, так как имеет летальность, срав-

нимую с таковой при перфоративной язве (в среднем 2–5%), несмотря на большую радикальность, чем СПВ по отношению к повторному язвообразованию, сопровождается несравнимо большей частотой и выраженностью побочных эффектов. Технически правильно выполненная СПВ имеет близкую к нулю летальность, обеспечивает высокое качество жизни и стойкую ремиссию ЯБ у 80–90% больных. К сожалению, приоритетное использование СПВ — удел относительно небольшой части хирургических стационаров. Предлагаемые рядом авторов лапароскопические технологии в отечественных условиях еще долго будут эксклюзивными из-за дороговизны оборудования, технической сложности и сомнительной целесообразности вмешательств.

«Квалификация и правовой статус хирурга». Теоретические знания терапевта позволяют проводить основные варианты лечения ЯБ в любых условиях. У хирурга дистанция между «знаю» и «умею» несравнимо больше. Говорить о современной хирургии ЯБ можно, подразумевая владение и резекционными, и органосохраняющими, и реконструктивными технологиями. Умение только качественно резецировать 2/3 желудка — это вчерашний день желудочной хирургии. Самостоятельное овладение органосохраняющими технологиями нередко оборачивается отказом от их применения после серии возможных неудач (нефункционирующий желудок в малом тазу, частые рецидивы и др.) на фоне традиционно успешных резекций. Необходим многолетний практический опыт, желательное обучение в специализированных центрах. Хирург, который может заниматься современной желудочной хирургией, должен иметь соответствующую квалификационную категорию.

Блок «хирургический стационар». Мы не случайно не сформировали блок «терапевтический стационар» или просто «стационар», так как современное противоязвенное лечение равно эффективно и в стационаре, и на дому. Хирургия же требует соответствующего технического, технологического и правового «оснащения», а также — коллектива единомышленников.

Блок «медицинская культура и т.д. больного». Традиционно игнорируемый в отечественной медицинской литературе аспект. Априори считается, что больной без-

оговорочно должен выполнять любые предписания врача. На деле же большинство пациентов выполняет рекомендации по медикаментозному лечению ЯБ лишь частично, прекращая прием лекарств по мере купирования симптомов обострения. Особый вопрос — эрадикационная терапия. Основная проблема здесь — дороговизна препаратов. Стоимость медикаментов для курса «трайпл-терапии» в РФ на сегодня — 40–50 и более USD. Далеко не каждого больного удастся убедить в необходимости потратить существенную сумму на лекарства, когда известно, что в больнице «зарубцуют язву» за 2–3 недели бесплатно (естественно без эрадикации). Негативно воспринимается одновременный прием большого количества таблеток — «горсть утром и горсть вечером». До 10% больных вынуждено прекращают эрадикационный курс лечения из-за развития побочных эффектов.

«Неудобный вопрос» о наличии социальных показаний к хирургическому лечению ЯБ решен, между тем, самой жизнью. Больные, которые подвергаются неотложным операциям при язвенных прободениях, кровотечениях либо плановым вмешательствам — крайне неоднородны по основным социальным параметрам. Самый низкий социальный статус у пациентов с прободными язвами, напротив, высокий — в «плановой» группе.

«Соматический статус больного». В достаточной степени поддается объективной оценке. Фактор наиболее значим у пожилых пациентов с тяжелыми кровотечениями.

Итак, выбор оптимальной лечебной стратегии синтезируется врачом на основе анализа целой совокупности взаимосвязанных объективных и субъективных факторов. Главное, по нашему мнению, стремиться избегать безальтернативных ситуаций, когда решение продиктовано критическим состоянием больного. В иных случаях на чаше весов, с одной стороны, тяжесть и риск болезни, с другой — эффективность и риск метода лечения. При легком варианте болезни в принципе годится любой метод консервативной терапии. При тяжелом — необходимо квалифицированное лечение у специалиста гастроэнтеролога либо хирурга, владеющего современной желудочной хирургией. Компромиссное решение принимается с обязательным учетом кэмплайенса больного.

Памятуя о том, что даже самая современная противовоспалительная терапия не излечивает заболевание, а лишь обеспечивает более или менее длительную ремиссию, в алгоритме принятия решения о лечебной стратегии при ЯБ необходимо сохранить место и для плановой хирургии. Консервативная и хирургическая тактика не должны противопоставляться. В кризисные периоды, когда значительно возрастает пропорция осложненных форм ЯБ, роль хирургии в решении проблемы объективно возрастает. Будет гораздо лучше, если основную нагрузку в этом неизбежном перераспределении ролей возьмет на себя хирургия плановая, а не экстренная.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузин М.И. Актуальные вопросы хирургии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Хирургия. — 2001. — № 1. — С. 27–32.
2. Панцырев Ю.М., Михайлов А.И., Федоров Е.Д. Хирургическое лечение прободных и кровоточащих гастродуоденальных язв // Хирургия. — 2003. — № 3. — С. 43–49.
3. Шалимов А.А., Картиш А.П., Братусь В.Д. и др. Хирургическое лечение язвенной болезни (1996–2001 гг.) / Материалы на XX съезд хирургов Украины. — Киев, 2002. — 67 с.
4. Шапошников А.В. Принятие решения в хирургии. Теоретические и прикладные аспекты. — Ростов н/Д, 2003. — 190 с.
5. Циммерман Я.С., Ведерников Б.Е., Новиков В.Н., Касьянова Н.Л. Микрофлора слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки и ее роль в патогенезе рецидива язвенной болезни // Сибир. журн. гастроэнт. гепатол. — 2001. — № 12. — С. 61–63.
6. Эльштейн Н.В. Ошибки в гастроэнтерологической практике. — М.: МИА, 1998. — 224 с.
7. Blaser M.J. Helicobacter pylori: Balance and imbalance // Eur. J. Gastroenterol Hepatol. — 1998. — № 10. — P. 15–18.
8. Canoy D.S., Hart A.R., Todd C.J. Epidemiology of duodenal ulcer perforation: a study on hospital admissions in Norfolk, United Kingdom // Dig Liver Dis. — 2002. — P. 322–327.
9. Hudson N., Brydon W.G., Eastwood M.A. et al. Successful Helicobacter pylori eradication incorporating a one-week antibiotic regimen // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1995. — № 9. — P. 47–50.
10. Fletcher D. Peptic disease: can we afford current management? Aust. N. Z. J. Surg. — 1997. — Vol. 67. — № 2–3. — P. 75–80.
11. Paimela H., Paimela R., Myllykangas et al. Current features of peptic ulcer disease in Finland: incidence of surgery, hospital admission and mortality for the disease during the past twenty five years // Scand. J. Gastroenterol. — 2002. — P. 399–403.
12. Rubin E., Farber J.L. Peptic ulcer disease. Pathology. 2-nd ed. Philadelphia Lippincott Company. — 1994. — P. 637–643.

Поступила 31.05.2005

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 575+579:614.4]:616.981.47-036.22-084 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОМ НАДЗОРЕ ЗА САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Д.В. Тапальский, С.В. Жаворонок

Гомельский государственный медицинский университет
Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья

Представлены результаты эпидемиологического маркирования полирезистентных штаммов *S.Typhimurium*. Отмечено клональное происхождение цефотаксим-резистентных штаммов.

Ключевые слова: сальмонеллы, антибиотикорезистентность, типирование, пульс-электрофорез.

MOLECULAR GENETICAL METHODS IN EPIDEMIOLOGICAL SUPERVISION FOR SALMONELLOSES

D.V. Tapalski, S.V. Zhavoronok

Gomel State Medical University

Gomel Regional Centre of Hygiene, Epidemiology and Public Health

Results of epidemiological marking of multiresistant *S. Typhimurium* strains are submitted. The clonal parentage of cefotaxime-resistant strains is marked.

Key words: salmonellas, resistance to antibiotics, typing, pulsed-field gel electrophoresis.

Введение

Гомельская область на протяжении ряда лет занимает лидирующее положение в республике по заболеваемости сальмонеллезом. В 2004 году показатель заболеваемости в регионе превысил общереспубликанский почти в 2 раза. Наиболее неблагополучной территорией является город Гомель, на долю которого приходилось 70% всех случаев заболеваний сальмонеллезной инфекцией в регионе. Заболеваемость сальмонеллезами в г. Гомеле в 2004 г. составила 160,6 случаев на 100 тыс. населения, заболеваемость в целом по республике — 37,58 случаев на 100 тыс. [1]. Актуальной проблемой для Гомельской области является циркуляция полиантибиотикорезистентных штаммов *S. Typhimurium*, имеющих устойчивость к 5–7 антибактериальным препаратам, в том числе устойчивость к цефотаксиму/цефалоспорином III поколения и устойчивость низкого уровня к фторированным хинолонам [2]. В конце XX века во многих странах и регионах мира стал активно распространяться полирезистентный фаготип *S. Typhimurium* DT104 с устойчивостью к пяти антибактериальным препаратам — ампициллину, хлорамфениколу, стрептомицину, сульфонидам и тетрациклину (R-тип ACSSuT). Штаммы *S. Typhimurium* DT104 стали главной причиной сальмонеллезов у людей в Великобритании в конце 1980-х и затем появились во многих европейских странах, США, Канаде, Израиле, Турции и Японии в течение 1990-х [0]. В США *S. Typhimurium* с R-типом ACSSuT составил 31% всех штаммов *Typhimurium*, выделенных в 1999 году, и, как оценивалось, им было вызвано около 7% сальмонеллезов [4]. Отсутствие системы фаготипирования клинических изолятов сальмонелл на постсоветском пространстве не позволяет оценить масштаб этой проблемы для Беларуси.

Большая роль в контроле за вспышками сальмонеллезов принадлежит их раннему выявлению с использованием адекватной системы наблюдения, основанной на внутривидовом субтипировании изолятов. В прошлом эпидемиологические рас-

следования сальмонеллезной инфекции основывались, прежде всего, на фенотипических методах внутривидового типирования сальмонелл (серотипирование, биотипирование, фаготипирование), которые широко использовались для установления соответствия изолятов, выделенных от больных и из предполагаемого источника [7].

В 1984 году была разработана техника пульс-электрофореза (pulsed-field gel electrophoresis, PFGE). PFGE облегчает раздельное перемещение крупных фрагментов ДНК в агарозном геле путем постоянного изменения направления электрического поля в ходе электрофореза. Небольшое количество фрагментов ДНК (обычно 10–20) облегчает интерпретацию результатов. PFGE в своем основном формате (лизис бактериальных клеток для выделения неповрежденной хромосомной ДНК, удаление примесей, нарезание хромосомной ДНК соответствующими рестриктазами, пульс-электрофорез фрагментов ДНК и их визуализация) может быть применен как универсальный метод субтипирования многих бактерий. Было неоднократно показано, что PFGE превосходит другие методы субтипирования сальмонелл по точности и дифференцирующей силе. Полученные в пульс-электрофорезе профили рестрицированной ДНК стабильны и хорошо воспроизводимы на внутри- и межлабораторном уровне. Таким образом, PFGE является методом выбора для эпидемиологического типирования сальмонелл в настоящее время [3, 5].

Цель исследования — установить степень генетического родства циркулирующих в Гомельской области цефотаксим-резистентных клонов *S. Typhimurium* и провести сопоставление PFGE-профилей штаммов *S. Typhimurium* из Гомельского региона и штаммов *S. Typhimurium* DT104, выделенных в различных регионах мира.

Материалы и методы

Молекулярно-генетические исследования 35 штаммов *S. Typhimurium*, выделенных от детей в Гомельской области, были проведены в лаборатории Референс-центра Всемирной организации здравоохранения

по изучению антибиотикорезистентности энтеропатогенов (Копенгаген, Дания, руководитель лаборатории — профессор Frank M. Aarestrup) в рамках программы WHO GSS — Глобальной сети наблюдения за возбудителями сальмонеллезов и другими энтеропатогенами.

Для выделения ДНК бактериальные колонии суспендировали в 1 мл фосфатно-буферного раствора, центрифугировали и повторно ресуспендировали в 100 мкл 10 mM Tris, 1 mM EDTA буферного раствора с pH 8.0, выдерживали 10 мин при температуре 95°C. Для ПЦР-амплификации использовали 2 мкл бактериального лизата. Для обнаружения генов, детерминирующих синтез БЛРС CTX-M (blaCTX-M) проводили ПЦР-амплификацию с использованием CTX-M-праймеров 5'-TTTGCGATGTGCAGTACCAGTAA-3' и 5'-CGATATCGTTGGTGGTGCCATA-3'.

Реакционная смесь в объеме 50 мкл состояла из 1xMgCl₂-free буфера (Promega, Madison, США), 100 нг каждого из праймеров, 0,5 мкл Taq-полимеразы, 1 мкл смеси dNTP's и бидистиллированной воды. После проведения ПЦР амплифицированная ДНК была очищена с использованием QIAquick PCR Purification Kit (Qiagen, Германия) и выполнено ее секвенирование на автоматическом секвенаторе 373A (Applied Biosystems / Perkin Elmer, США). Для анализа данных использовался программный комплекс DNAsis (Hitachi Software Engineering Co., Ltd).

Анализ генома был выполнен с помощью пульс-электрофореза макрорестрикционных фрагментов, полученных после обработки ДНК ферментами XbaI и BlnI. Пульс-электрофорез проводился с использованием

системы Pulsaphor Plus (Pharmacia LKB).

Для выявления возможного клонального распространения на территории Беларуси штамма S.Typhimurium DT104 проведено сопоставление PFGE-типов штаммов сальмонелл, выделенных в различных регионах. В исследование включены S.Typhimurium DT 104 штамм 2469 (Копенгаген, Дания), S.Typhimurium DT 104 штамм 9724913-3 (Германия), референтный штамм S.Typhimurium DT 104 7421659-1 (США) и 8 штаммов S.Typhimurium, выделенных от детей в Гомельской области, имеющие DT104-подобные профили резистентности ACSSuT (устойчивость к ампициллину, хлорамфениколу, стрептомицину, сульфонидамидам и тетрациклину). Пульс-электрофорез макрорестрикционных фрагментов ДНК отобранных штаммов (макрорестриктаза xbaI) выполнялся одновременно в пластине 1% агарозного геля.

Результаты и обсуждение

Всего среди 35 исследованных штаммов выделено 5 PFGE-типов. Цефотаксим-резистентные микроорганизмы относились к 4 из 5 PFGE-типов (PFGE I — PFGE IV), часть представителей каждого из этих PFGE-типов имели blaCTX-M-гены.

На рис. 1 представлены PFGE-профили пяти выделенных PFGE-типов S.Typhimurium и дендрограмма их генетического родства. Цефотаксим-резистентные CTX-M-5-продуцирующие штаммы имеют различные профили антибиотикорезистентности и относятся к различным PFGE-типам, степень гомологии ДНК которых составляет 85–90%.

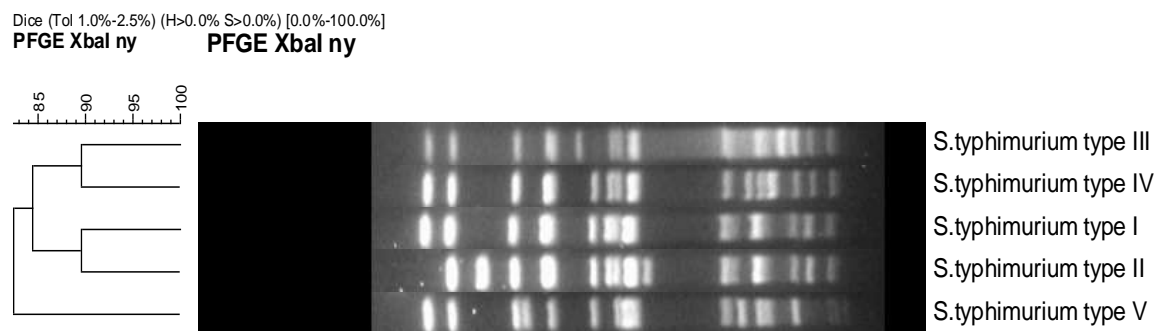


Рис. 1. PFGE-профили и дендрограмма генетического родства штаммов S.Typhimurium.

Результаты PFGE-типирования штаммов S.Typhimurium, выделенных в различных реги-

онах, представлены на рис. 2. Все отобранные штаммы из Гомельского региона относились к

типу PFGE I, продуцировали БЛРС (БЛРС СТХ М5 и СТХ М15) и имели дополнительную устойчивость к гентамицину, нетилмицину, цефотаксиму, налидиксовой кислоте, триметоприм/сульфаметоксозолу. Отмечены однотипные PFGE-профили всех

штаммов из Гомельского региона, что свидетельствует об их клональном происхождении. PFGE-профили этих штаммов отличались от профилей контрольных штаммов *S.Typhimurium* DT104 (уровень гомологии ДНК 90%).



Рис. 2. PFGE-профили *S.Typhimurium*, выделенных в различных регионах:

М — λ -маркер; В — *S.Branderup*; R — *S.Typhimurium* DT 104 референтный штамм 7421659-1; 1–8 — штаммы *S.Typhimurium*, выделенные от детей раннего возраста в Гомельской области; 9 — *S.Typhimurium* DT 104 штамм 2469 (Дания); 10 — *S.Typhimurium* DT 104 штамм 9724913-3 (Германия).

Заключение

Пульс-электрофорез макрорестрикции фрагментов ДНК *S.Typhimurium* позволил выявить 5 PFGE-типов. Цефотаксим-резистентные микроорганизмы относились к 4 из 5 PFGE-типов (PFGE I — PFGE IV). Обнаружена высокая степень гомологии ДНК цефотаксим-резистентных клонов *S.Typhimurium* (85–90%).

Выделенные в Гомельской области полирезистентные штаммы *S.Typhimurium* с R-типом ACSSuT и дополнительной устойчивостью к гентамицину, нетилмицину, цефотаксиму, налидиксовой кислоте, триметоприм/сульфаметоксозолу, продуцирующие БЛРС, представляют собой единый клон, отличающийся от получившего международное распространение фанотипа *S.Typhimurium* DT104.

ЛИТЕРАТУРА

1. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2004 году. Государственный доклад / Министерство здравоохранения Республики Беларусь — Мн., 2005. — С. 6–8.
2. Тапальский Д.В., Осипов В.А., Жаворонок С.В. и др. Проблемы устойчивости сальмонелл к клинически значимым антибактериальным препаратам // Проблемы здоровья и экологии. — 2005. — № 1. — С. 103–110.
3. Peters T.M., Maguire C., Threlfall E.J., et al. The Salm-gene project – a European collaboration for DNA fingerprinting for food-related salmonellosis // Eurosurveillance. — 2003. — № 8. — С. 46–50.
4. Ribot E.M., Wierzbza R.K., Angulo F.J. Salmonella enterica serotype Typhimurium DT104 isolated from humans, United States, 1985, 1990, and 1995 // Emerging Infectious Diseases. — 2002. — Vol. 8. — P. 387–391.
5. Swaminathan B., Barrett T.J., Hunter S.B., et al. PulseNet: The molecular subtyping network for food-borne bacterial disease surveillance, United States // Emerg. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 7. — P. 382–389.

6. Threlfall E.J. Antimicrobial drug resistance in Salmonella: problems and perspectives in food- and water-borne infections // FEMS Microbiology Reviews. — 2002. — Vol. 26. — P. 141–148.

7. Threlfall E.J., Frost J.A. The identification, typing, and fingerprinting of Salmonella: laboratory aspects and epidemiological applications // J. Appl. Bacteriol. — 1990. — Vol. 68. — P. 5–16.

Поступила 18.10.2005

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 двойным интервалом между строками в 2-х экземплярах. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2,5 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 12.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы, не должен превышать 10 страниц, научных обзоров и лекций — 15 страниц, остальных материалов — 6 страниц.

4. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилия авторов, ученое звание и степень, 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 (не более 10 машинописных строк).

6. Текст статьи печатается с обязательным выделением следующих разделов: введение, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, заключение, список использованной литературы.

7. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

8. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выведены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

9. 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.

10. В конце каждой оригинальной, обзорной статьи и лекции должен быть приложен библиографический указатель работ (не более 15), использованных автором, в алфавитном порядке. Следует указать номер по порядку, фамилию автора, его инициалы, полное название статьи, полное название книги или название журнала, место и год издания, том, номер, страницы. Сначала приводятся отечественные работы, а затем иностранные. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. Статьи без литературных ссылок не принимаются. Ссылки на авторефераты диссертаций не допускаются.

11. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и контактный телефон).

12. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

13. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

14. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

15. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

16. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.
17. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.
18. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.
19. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.
20. Рукописи не возвращаются.