

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

# ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ



**PROBLEMS OF HEALTH AND ECOLOGY**

**№ 1 (7)  
2006**

**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. Лызи́ков (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), Г.И. Лазюк (Минск), Ю.В. Лобзин (Санкт-Петербург), М.И. Михайлов (Москва), Уильям Нейлсон (США), В.В. Нечаев (Санкт-Петербург), Д.К. Новиков (Витебск), П.И. Огарков (Санкт-Петербург), Н. Такамура (Нагасаки), В.Б. Смычек (Минск), Р.И. Сепиашвили (Москва), Г.И. Сидоренко (Минск), В.П. Трошин (Брянск), В.В. Чумак (Киев), В.Е. Шевчук (Минск), С. Ямасита (Нагасаки).

**Секретариат:** Н.С. Сидоренко, Е.В. Лашкевич

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

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

**Переводчик:** Р.А. Карпов

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

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

**Адрес редакции:** 246000, г. Гомель, ул. Ланге 5, Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии». Тел. 8(0232)74-21-78, Факс: 74-98-31, E-mail: naukagmu@tut.by

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

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

Подписано в печать 11.05.2006. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная.  
 Гарнитура Times. Усл. печ. л. 17,43. Тираж 200 экз. Заказ 89.

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

## СОДЕРЖАНИЕ

СТАТЬИ И ОБЗОРЫ  
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<b>Суници Ямасита</b> Чернобыль 20 лет спустя: К вопросу о раке щитовидной железы, обусловленном радиационным фактором .....	7
<b>Ю.И. Гаврилин</b> Анализ результатов радиационных исследований, проведенных после аварии на ЧАЭС .....	11
<b>Я.Э. Кенигсберг, Ю.Е. Крюк</b> Облучение населения Беларуси в результате Чернобыльской катастрофы Реальные и возможные стохастические эффекты .....	17
<b>И.В. Залуцкий, Ю.И. Аверкин, Н.А. Артемова</b> Онкологическая ситуация в РБ до и после аварии на ЧАЭС.....	24
<b>И. Седяров, В. Саенко, Т. Рогуневич, Хироюки Намба, А. Абросимов, Е. Лушников, Мицко Мацусе, Ацуси Кумагаи, Масахиро Накасима, Серик Меирманов, Томайоси Хаяси, Марико Мине, Суници Ямасита</b> Трансверсия BRAF <sup>T1796A</sup> — основной вид мутации при микрокарциноме щитовидной железы .....	31
<b>Е.Ф. Конопля, Г.Г. Верещако, А.М. Ходосовская, Г.А. Горох</b> Состояние репродуктивной системы и тиреоидного обмена крыс-самцов потомства I поколения, полученного от родителей, длительное время находившихся в зоне отчуждения ЧАЭС .....	34
<b>С.В. Жаворонок, Е.В. Воропаев, А.С. Рудницкая, А.Л. Калинин, Э.Н. Платошкин, О.В. Баранов, С.А. Степанец, А.В. Воропаева, Л.Г. Барри, Аль-Шаби Аль Ханса, Мунасар Хани, О.А. Рыбальченко, И.В. Пальцев, С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко</b> Возможности использования молекулярно-генетических методов для донозологической и ранней диагностики заболеваний у лиц, пострадавших от катастрофы на ЧАЭС .....	39
<b>С.В. Жаворонок, П.А. Кириченко, В.М. Будько, Т.М. Шаршакова</b> Состояние и пути разрешения медико-демографического кризиса в Гомельском регионе .....	44
<b>Н.Г. Кручинский, В.А. Остапенко, А.И. Тепианов, А.С. Прокопович</b> Патогенетические особенности изменения состояния здоровья у населения, пострадавшего в результате Чернобыльской катастрофы.....	48
<b>С.Б. Мельнов, Э.А. Надыров, Т.Г. Дрозд, Е.С. Тимофеевко, Л.А. Путырский</b> Цитогенетический и цитологический статус рака молочной железы у лиц, проживающих на территории Гомельской области.....	55
<b>Ж.П. Кравчук</b> Мониторинг врожденных пороков развития как индикатор неблагоприятного воздействия окружающей среды .....	59
<b>С.В. Дорошкевич, Е.Ю. Дорошкевич</b> Лучевые аномалии центрального канала спинного мозга .....	63
<b>О.А. Шуранкова, В.П. Кудряшов</b> Поступление трансураниевых элементов ( <sup>239+240</sup> Pu, <sup>241</sup> Am) Чернобыльского происхождения в луговую растительность .....	67
<b>С.В. Петренко, Н.Н. Гомолко, Т.В. Мохорт, А.Е. Океанов</b> Динамика йодной обеспеченности населения некоторых регионов Беларуси в 1996–2005 гг.....	71

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<b>Е.К. Шестерина, С.Б. Мельнов</b> Специфика дерматоглифики при заболеваниях щитовидной железы у женщин Гомельского региона .....	74
<b>Э.А. Надыров, О.А. Голубев, С.Л. Ачинович, Е.С. Тимофеевко, Л.А. Путырский</b> Особенности экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона у женщин, страдающих раком молочной железы, проживающих в Гомельской области .....	79
<b>О.А. Теслова., Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок</b> Способы снижения перинатального инфицирования новорожденных вирусом иммунодефицита человека .....	81
<b>С.Л. Ачинович, О.А. Голубев</b> Рак прямой кишки: современные представления о морфогенезе, особенностях прогрессии, прогнозе (литературный обзор).....	87
<b>И.А. Гончар, С.А. Лихачев, Г.К. Недзведзь</b> Антигипертензивная терапия в остром периоде лакунарного инфаркта мозга .....	94
<b>Г.М. Авдей</b> Иммунные нарушения у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии в зависимости от генетической предрасположенности к сосудистой патологии.....	98
<b>А.А. Лызиков</b> Некоторые аспекты терапевтического неоангиогенеза путем трансплантации клеток аутогенного костного мозга при критической ишемии нижних конечностей .....	103
<b>Е.А. Гуцева</b> К диагностике и лечению полиневропатий при ревматоидном артрите (обзор литературы) .....	106
<b>Барат Али</b> Отдаленные результаты оперативного лечения больных хроническим панкреатитом .....	111
<b>Барат Али, Ю.Б. Мартов</b> Профилактика ранних послеоперационных осложнений у больных хроническим панкреатитом .....	118
<b>А.Г. Скуратов</b> Применение озона в гнойной хирургии .....	121
<b>Л.В. Дравица, Т.В. Бобр</b> Осцилляторные биопотенциалы сетчатки при диабетической ретинопатии.....	126
<b>М.М. Дятлов, С.И. Кириленко</b> Осложнения при травматических вывихах голени .....	128
<b>С.И. Кириленко</b> Эффективность декомпрессии позвоночного канала при травматическом стенозе нижнешейного отдела .....	135
<b>В.Я. Латышева, В.В. Аничкин, Е.В. Карпович, Аль-Кабаб Тауфик Ахмед Мохаммед,</b> Оценка качества жизни больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы .....	142

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

<b>Ю.А. Овсиюк, Т.Н. Сацура</b> Методы определения этиленгликоля в биологическом материале .....	148
---	-----

## C O N T E N T

## ARTICLES AND REVIEWS

## MEDICAL ASPECTS OF CHERNOBYL CATASTROPHY

<b>Shunichi Yamashita</b> Chernobyl beyond 20 years: What is radiation-induced thyroid cancer?.....	7
<b>Yu.I. Gavrilin</b> Data analysis of radiation research conducted after Chernobyl disaster .....	11
<b>Ya.E. Kenigsberg, Yu.E. Kryuk</b> Irradiation of belarussian population in result of Chernobyl disaster. Real and possible stochastic effects .....	17
<b>I.V. Zalutsky, Yu.I. Averkin, N.A. Artemova, A.A. Mashevsky</b> The oncologic situation in the Republic of Belarus before and after the Chernobyl accident .....	24
<b>I. Sedliarou, V. Saenko, T. Rogounovitch, H. Namba, A. Abrosimov, E. Lushnikov, M. Matsuse, A. Kumagai, M. Nakashima, S. Meirmanov, T. Hayashi, M. Mine, S. Yamashita</b> The BRAF <sup>T1796A</sup> transversion is a prevalent mutational event in human thyroid microcarcinoma.....	31
<b>E.F. Konoplya, G.G. Vereshchako, A.M. Khodosovskaya, G.A. Goroch</b> Analysis of reproductive system and thyroid metabolism state of rat male progeny I generation, obtained after long low-intensity irradiation their parents in Chernobyl zone .....	34
<b>S.V. Zhavoronok, E.V. Voropaev, A.S. Rudnitskaya, A.L. Kalinin, E.N. Platoshkin, O.V. Baranov, S.A. Stepanets, A.V. Voropaeva, L.G. Barri, Al-Shabi Al Hansa, Munasar Hani, O.A. Rybalchenko, I.V. Paltsev, S.V. Pimanov, E.V. Makarenko</b> Possible application of molecular-genetic methods for pre-nosological and early diagnostics of diseases in people suffering from Chernobyl disaster .....	39
<b>S.V. Zhavoronok, P.A. Kirichenko, V.M. Budko, T.M. Sharshakova</b> Condition and ways of solution of medical-demographic crisis in Gomel region .....	44
<b>N.G. Kruchinsky, V.A. Ostapenko, A.N. Teplyakov, A.S. Prokopovich</b> Pathogenetic features of health changes in population suffering from Chernobyl disaster .....	48
<b>S.B. Melnov, E.A. Nadyrov, T.G. Drozd, E.S. Timofeenko, L.A. Putyrsky</b> Cytogenetic and the cytologic status of the breast cancer at the persons living in territory of the Gomel area.....	55
<b>Zh.P. Kravchuk</b> The monitoring of congenital anomalies as an indicator of unfavourable environment .....	59
<b>S.V. Doroshkevich, E.Yu. Doroshkevich</b> The radial anomalies of the central canal of the spinal cord.....	63
<b>O.A. Shurankova, V.P. Kudrjashov</b> The transuranium elements ( <sup>239+240</sup> Pu, <sup>241</sup> Am) of the Chernobyl parentage entering in a meadow plants .....	67
<b>S.V. Petrenko, N.N. Gomolko, T.V. Mohort, A.E. Okeanov</b> Dynamics of iodine supply of population in some regions of belarus in 1996–2005 .....	71

## CLINICAL MEDICINE

<b>E.K. Shesterina, S.B. Melnov</b> Dermatoglyphic specificity for women with thyroid gland diseases from Gomel area .....	74
<b>E.A. Nadyrov, O.A. Golubev, S.L. Achinovich, E.S. Timofeenko, L.A. Putyrskij</b> Peculiarities of estrogens and progesterone preceptor expression for women living from Gomel area.....	79
<b>O.A. Teslova, A.I. Baranouskaya, S.V. Zhavoronok</b> Methods of reducing the perinatal transmission in newborns with human immunodeficiency virus .....	81
<b>S.L. Achinovich, O.A. Golubev</b> Cancer of the rectum: modern representations about morphogenesis, features of the progression, the prognosis (literary review) .....	87
<b>I.A. Gontschar, S.A. Likhachev, G.K. Nedzvedz</b> Treatment of hypertension in patients with acute lacunar stroke.....	94
<b>G.M. Avdey</b> Immune disturbances in patients with discirculatory encephalopathy I depending on genetic predisposition to vascular abnormality .....	98
<b>A.A. Lyzиков</b> Some aspects of therapeutic neoangiogenesis by autogenous bone marrow cell grafting in case of critical limb ischemia .....	103
<b>E.A. Gutseva</b> Polyneuropathy diagnostics and treatment of at rheumatoid arthritis (literature review) .....	106
<b>Barat Ali</b> Remote results operative treatments of patients by the chronic pancreatitis .....	111
<b>Barat Ali, U.B. Martov</b> Preventive maintenance of early postoperative complications of patients with a chronic pancreatitis .....	118
<b>A.G. Skuratov</b> Application of ozone in purulent surgery .....	121
<b>Dravitsa L.V., Bobr T.V.</b> Retina oscillatory biopotentials at diabetic retinopathy .....	126
<b>M.M. Dyatlov, S.I. Kirilenko</b> Complications at traumatic dislocations of crus .....	128
<b>S.I. Kirilenko</b> Effectiveness of vertebral canal decompression at traumatic stenosis of inferior cervical region .....	135
<b>V.Ya. Latysheva, E.V. Karpovich, Taufik Ahmed Al-Kabab Mohammed</b> Life quality assessment in patients with benign prostate hyperplasia.....	142

## NEW TECHNOLOGIES

<b>J.A. Ovsijuk, T.N. Satsura</b> Methods of definition of ethylene glycol in a biological material .....	148
--	-----

## МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

### CHERNOBYL BEYOND 20 YEARS: WHAT IS RADIATION-INDUCED THYROID CANCER?

Shunichi Yamashita

Radiation and Environmental Health, WHO Geneva  
Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University

Along with a summary of clinical data on Chernobyl thyroid cancer, presented will be the scope of current understanding of the molecular mechanisms of radiation-induced thyroid cancer in children and adolescents with a focus on the discussion of how to further assist the long-term follow-up of the operated patients with thyroid cancer and to outline the approaches to the identification of the groups at high risk of the disease. Special attention should be paid to a high risk group of individuals who had been exposed to radioactive iodines after the Chernobyl accident and whose age is from 20 to 30 year-old in 2006.

Key words: thyroid cancer, molecular-genetics mechanism.

### ЧЕРНОБЫЛЬ 20 ЛЕТ СПУСТЯ: К ВОПРОСУ О РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННОМ РАДИАЦИОННЫМ ФАКТОРОМ

Суничи Ямасита

Служба радиационной безопасности и экологии, ВОЗ, Женева  
Институт по вопросам изучения последствий атомной бомбардировки,  
университет г. Нагасаки

Наряду с данными клинических исследований в области рака щитовидной железы вследствие аварии на ЧАЭС, в статье рассматривается концепция молекулярного механизма возникновения РЩЖ у взрослых и детей, обусловленного радиационным фактором. Акцент ставится на методах долгосрочного ведения больных, перенесших операцию по поводу РЩЖ, и выявлении группы риска. Особое внимание следует уделять лицам, подвергнутым воздействию радиоактивного йода и чей возраст в 2006 году составляет 20–30 лет.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, молекулярно-генетические механизмы.

Within and beyond the 21<sup>st</sup> Century Center of Excellence (COE) program in Nagasaki University, we have been deeply involved in various international joint projects from Japan on «Radiation Effects on Human Health» and are mainly trying to clarify the cause-and-effect relationship between Chernobyl radiation fallout problems and the existing health conditions including human cancers. Based on our medical aid projects and joint academic achievements around these areas, we have summarized the late health effects of radiation and learnt specific lessons from Atomic Bombing to Chernobyl through various on-going programs at the WHO Headquarter in Geneva [1].

Thyroid cancer is the most common type of human solid tumors associated with external ionizing radiation exposure, especially if irradiation occurs in neonates, infants and children [2]. Since the Chernobyl accident, specific attention has been paid to an internal exposure of the thyroid gland and its close relationship with childhood thyroid cancer [3]. The appropriate prophylaxis of iodine administration just after the accident like in Poland [4] could contribute to mitigate the increase of childhood thyroid cancer and also decrease the risk of thyroid cancer occurrence. Iodine deficiency is another risk factor of radiation-induced thyroid cancer around Chernobyl [5].

Childhood thyroid cancers are originally quite uncommon and have a fairly good prognosis despite of the aggressive manifestations. Incidence of thyroid cancer in children dramatically increased around Chernobyl from 1990 until 2000, probably attributed to short-lived radioactive iodines. About 4000 childhood and adolescent cases of thyroid cancers have been diagnosed from 1990 to 2001 around Chernobyl with few than 10 deaths reported [6]. Papillary carcinoma is the most common malignant tumor of the thyroid in both adults and in those 18 years of age and younger. There have been several reports of an association between radioactive iodine exposure and childhood thyroid cancer prevalence but the interpretation of data still needs some straightforward refining [7–11]. Adult thyroid cancers include disease types that range from an indolent small-size solitary malignant nodule to the fulminant and lethal anaplastic carcinoma. Definitely, the differences do exist between adult and childhood papillary thyroid cancers. For example, childhood thyroid cancers display a higher incidence of regional lymph node metastasis, extension outside the thyroid capsule and lung metastasis. The initial comparative study of post-Chernobyl thyroid cancer in Belarus and naturally occurring thyroid cancer in the Europe clearly demonstrated that individuals 5 year-old or less at the time of accident accounted for the majority of thyroid cancer patients substantiating a necessity of careful monitoring of the subjects of younger age at radiation exposure [12]. The prognosis of operated childhood thyroid cancer in Belarus is quite favorable so far [13]. There is no clear evidence at a moment that the incidence of thyroid cancer has increased among those exposed as adults [14, 15], however the role of adult radiation exposure, either by radioactive iodines or externally, remains to be clarified. Integrative to other conclusions, the Chernobyl Sasakawa Medical Aid Project performed from 1991 to 2001 has pointed out the necessity of a cooperative multidisciplinary thyroid cancer research system of the long-term health care of exposed individuals [16, 17].

Along with a summary of clinical data on Chernobyl thyroid cancer, presented will be the scope of current understanding of the molecular mechanisms of radiation-induced thyroid cancer in children and adolescents with a focus on the discussion of how to further as-

sist the long-term follow-up of the operated patients with thyroid cancer and to outline the approaches to the identification of the groups at high risk of the disease.

### **1. Age distribution of thyroid cancer morbidity after the Chernobyl accident**

The peak incidence of childhood thyroid cancer after the Chernobyl accident is now over, shifting from adolescents to young adult aged more than 20 year-old. The current latency between the Chernobyl accident and clinical diagnosis of thyroid cancer is also about 20 years. Time trends of thyroid cancer incidence are similar among the three affected countries, supporting the concept that subjects of younger age at the time of radiation exposure had, and continue to have, an elevated risk of developing thyroid cancers. The difference between early- and late-onset thyroid papillary thyroid cancers after the Chernobyl accident is under investigation but so far no clinical differences besides of age-related particularities have been registered between them.

### **2. How can we distinguish between radiation-induced and sporadic thyroid cancers?**

High doses of ionizing radiation produce bulk damages in biological objects evoking one or another form of cell death. In contrast, low doses do not lead to apoptosis but induce numerous DNA double strand breaks, deletions, point mutations and/or chromosomal instability. There are three major approaches to the molecular discrimination between radiation-induced and sporadic thyroid cancers: 1) mutational studies in radiation-induced and sporadic thyroid tumors, 2) comparative gene expression studies, and 3) genomic studies including molecular epidemiology in patients who developed radiation-associated thyroid cancers. Resulting from cancer-related gene analysis, fusions between *RET* located on chromosome 10q11.2 and other genes are specifically found in papillary thyroid cancer tissues. These are collectively called *RET/PTC* rearrangements. Among 16 different types of *RET/PTCs*, *RET/PTC1* and *RET/PTC3* are the most common variants accounting for about 90% of all chimeric genes. The prevalence of *RET/PTC* rearrangements ranges from 11% to 43% in sporadic papillary thyroid cancers and 50–80% in patients with a history of radiation exposure. In children affected by the Chernobyl accident, *RET/PTC3* was the most common type in tumors developed less than 10 years af-



ter the accident, whereas papillary thyroid cancers developed after the longer latency had predominantly *RET/PTC1* (18). Another type of gene rearrangement, *AKAP9-BRAF* fusion, has been found in 11% of early onset papillary thyroid cancers but in 0% of tumors with the longer latency after the accident [19]. In contrast, point mutation analysis of RAS-RAF-MAPK cascade genes, such as *BRAF* and *RAS*, showed no significant difference of the mutational frequency between radiation-induced and sporadic thyroid cancers when similar age groups of patients were compared [20, 21].

As a whole, analysis of the mutational spectrum of the Chernobyl thyroid malignancies demonstrates that gene rearrangements leading to the activation of MAPK signaling appear to play a perceptible role in radiation-induced papillary thyroid cancer. However, none of the cancer genes or impaired tumor suppressor genes has proved a marker of radiation etiology. Moreover, gene expression patterns in radiation-related papillary thyroid cancers are similar to those in sporadic ones [22]. Therefore at a moment there is no established «radiation signature» or any specific target gene has been identified. Radiation-related gene abnormalities may actually be age-related.

### 3. Necessity of molecular epidemiology investigations

In view of the absence of genetic markers to distinguish between radiation-induced and sporadic papillary thyroid cancers, further genomic studies may give us critical hints of radiation sensitivity and tumor-prone susceptibility in man. Since our understanding is very limited as for why thyroid tumorigenesis occurs in a relatively small number of exposed individuals, large scale molecular epidemiology investigations in thoroughly designed cohorts around Chernobyl can potentially identify at the biochemical or molecular level specific exogenous and/or host factors which play a role in human cancer causation. Pilot studies suggest that molecular epidemiological methods targeting single nucleotide polymorphisms of DNA damage response and cell cycle control genes may be a promising tool in the area of radiation-induced carcinogenesis [23].

### 4. Hypothesis of radiation-induced thyroid carcinogenesis

Fundamental knowledge and hypothesis about radiation-induced leukemia mechanisms

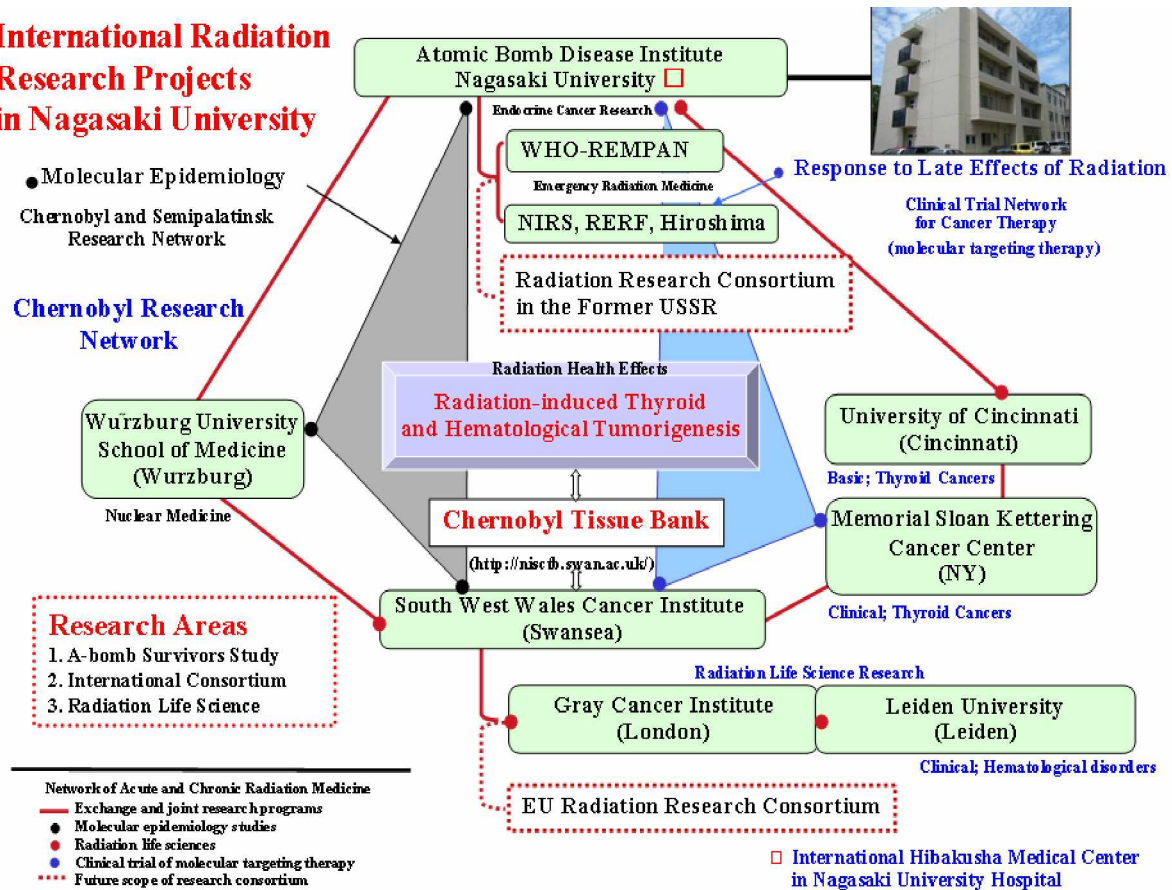
in children [24] may lead us to similar ideas in radiation-induced thyroid cancer. One can surmise that the risk of radiation-induced thyroid cancer in a population may be largely attributable to a small number of predisposed individuals in whom clonally expanded translocation-carrying pre-cancer cells have accumulated. The high frequency of *RET/PTC* rearrangement has been predominantly seen in the early onset cancers in young children after the Chernobyl accident; it seems to be declining gradually with patients' aging. The immature or precursor stem-cell like thyrocyte may be considered a preexisting initiated cell if it harbors *RET/PTC* rearrangement. Indeed, *RET/PTC* rearrangement alone is unlikely to be sufficient to transform human thyrocyte.

Thus, it is essentially needed to elucidate genetic particularities of patients with radiation-induced thyroid cancers. To test several possibilities of distinction between radiation-induced and sporadic thyroid papillary thyroid cancers, the ideal research bank of biological samples and data has been established as an international cooperative project, so called «Chernobyl Tissue Bank» [25].

### 5. Conclusion

Although radiation-induced thyroid cancer is a well-recognized medical phenomenon based on wide-ranged epidemiological studies, molecular signature(s) and other details of papillary thyroid cancer remain to be further clarified to pinpoint differential diagnostic criteria not only in childhood and adult thyroid cancers but also in radiation-induced and sporadic cancers. The latest study in Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb survivors in Japan has indicated that a biological effect from a single brief external exposure to ionizing radiation nearly 60 years in the past still occurs and can be detected [26]. Once during their childhood people are exposed even to low doses of ionizing radiation, either externally or internally, the cancer-prone cell damage within the thyroid gland can be preserved for a long time. Elucidation of the molecular mechanisms of radiation-induced thyroid cancer is, therefore, expected to contribute to the disease prevention and treatment in the coming future. Special attention should be paid to a high risk group of individuals who had been exposed to radioactive iodines after the Chernobyl accident and whose age is from 20 to 30 year-old in 2006.

## International Radiation Research Projects in Nagasaki University



## REFERENCES

1. [http://www.jstage.jst.go.jp/browse/amm/50/Supplement2/\\_contents](http://www.jstage.jst.go.jp/browse/amm/50/Supplement2/_contents).
2. Ron E., Lubin J.H., Shore R.E. et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation; a pooled analysis of seven studies // *Radiat Res.* — 1995. — № 141. — P. 256–277.
3. Kazakov V.S., Demidchik E.P., Astakhova L.N. Thyroid cancer after Chernobyl // *Nature.* — 1992. — № 21. — P. 359.
4. Nauman J., Wolff J. Iodine prophylaxis in Poland after the Chernobyl reactor accident; benefits and risks // *Am J Med.* — 1993. — № 94. — P. 524–532.
5. Ashizawa K., Shibata Y., Yamashita S. et al. Prevalence of goiter and urinary iodine excretion levels in children around Chernobyl // *J Clin Endocrinol Metab.* — 1997. — № 82. — P. 3430–3433.
6. Hatch M., Ron E., Bouville A., Zablotska Howe G. The Chernobyl disaster: cancer following the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant // *Epidemiol Rev.* — 2005. — № 27. — P. 56–66.
7. Likhtarev I.A., Sobolev B.G., Kairo I.A., Tronko N.D., Bogdanova T.I., Oleinic V.A., Epshtein E.V., Beral V. Thyroid cancer in the Ukraine // *Nature.* — 1995. — № 375. — P. 365.
8. Jacob P., Kenigsberg Y., Zvonova I. et al. Childhood exposure due to the Chernobyl accident and thyroid cancer risk in contaminated areas of Belarus and Russia // *Br J Cancer.* — 1999. — № 80. — P. 1461–1469.
9. Shibata Y., Yamashita S., Masyakin V.B., Panasyuk G.D., Nagataki S. 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. — 2001. — № 358. — P. 1965–1966.
10. Mahoney M.C., Lawvere S., Falkner K.L. et al. Thyroid cancer incidence trends in Belarus: examining the impact of Chernobyl // *Int J Epidemiology.* — 2004. — № 33. — P. 1025–1033.
11. Cardis E., Kesminiene A., Ivanov V. et al. Risk of thyroid cancer after exposure of I-131 in childhood // *J Natl Cancer Inst.* — 2005. — № 97. — P. 727–732.
12. Pacini F., Vorontsova T., Demidchik E.P. et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France // *J Clin Endocrinol Metab.* — 1997. — № 82. — P. 3563–3569.
13. Demidchik Y.E., Demidchik E.P., Reiners C., Biko J., Mine M., Saenko V.A., Yamashita S. Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus // *Ann Surg*, in press. — April, 2006.
14. Moysich K., Menezes R., Michalek A. Chernobyl-related ionizing radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review // *Lancet Oncol.* — 2002. — № 5. — P. 269–279.
15. Ivanov V.K., Gorski A.I., Maksiutov M.A. et al. Thyroid cancer incidence among adolescents and adults

in Bryansk region of Russia following the Chernobyl accident // *Health Phys.* — 2003. — № 84. — P. 46–60.

16. Yamashita S., Shibata Y. Chernobyl // *A Decade. Excerpta Medica, ICS 1156.* — Amsterdam, 1997. — P. 613.

17. Yamashita S., Shibata Y., Hoshi M., Fujimura K. Chernobyl: Message for the 21<sup>st</sup> Century. *Excerpta Medica ICS 1234.* — Amsterdam, 2001. — P. 354.

18. Rabes H., Demidchik E.P., Sidorov J.D., Lengfelder E., Beimfohr C., Hoelzel D., Klugbauer S. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic and clinical implication // *Clin Cancer Res.* — 2000. — № 6. — P. 1093–1103.

19. Ciampi R., Knauf J.A., Kerier R. et al. Oncogenic AKFPO-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer // *J Clin Invest.* — 2005. — № 115. — P. 94–101.

20. Kumagai A., Namba H., Saenko V.A. et al. Low frequency of BRAFT1796A mutations in childhood thyroid carcinomas // *J Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — № 89. — P. 4280–4284.

21. Lima J., Trovisco V., Soares P. et al. BRAF mutations are not a major event in post-Chernobyl childhood thyroid carcinomas // *J Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — № 89. — P. 4267–4271.

22. Detours V., Wattel S., Venet D. et al. Absence of a specific radiation signature in post-Chernobyl thyroid cancers // *British J Cancer.* — 2005. — № 92. — P. 1545–1552.

23. Rogounovitch T.I., Saenko V.A., Ashizawa K., Sedliarou I.A., Namba H. et al. TP53 codon 72 polymorphism in radiation-associated human papillary thyroid cancer // *Oncol. Rep.*, in press. — 2006.

24. Nakamura N. A hypothesis: radiation-related leukaemia is mainly attributable to the small number of people who carry pre-existing clonally expanded preleukemic cells // *Radiat Res.* — 2005. — № 163. — P. 258–265.

25. <http://www.chernobyltissuebank.com/>.

26. Imaizumi M., Usa T., Tominaga T. et al. Radiation dose-response for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors 55–58 years after radiation exposure // *JAMA.* — 2006. — № 295. — P. 1011–1022.

Поступила 15.03.2006

## УДК 614.876.001.5

### АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПРОВЕДЕННЫХ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

Ю.И. Гаврилин

Государственный научный центр Институт биофизики, г. Москва

Рассматриваются результаты различного рода радиационных исследований, проведенных разными авторами после аварии на Чернобыльской АЭС. Проведен анализ полученных результатов на предмет их соответствия описанным в литературе процессам выноса радиоактивного вещества (РВ) из 4-го блока и его распространения в атмосфере. Рассмотрены реализованные радионуклидные соотношения в объектах окружающей среды. Следствием ядерной природы развития аварии на Чернобыльской АЭС является необходимость пересмотра вклада короткоживущих изотопов йода в дозу внутреннего облучения щитовидной железы, обусловленной поступлением в организм йода-131, для жителей территорий, расположенных в первичных направлениях распространения радиоактивного вещества.

Ключевые слова: авария, вынос радионуклидов, изотопные соотношения, йод-131, щитовидная железа.

### DATA ANALYSIS OF RADIATION RESEARCH CONDUCTED AFTER CHERNOBYL DISASTER

Yu.I. Gavrilin

State Research Center of Biophysics Institute, Moscow

This article represents the results of various radiation research conducted by different authors after the Chernobyl disaster. The analysis of the results for their correspondence to the process of the radioactive substance release in the 4<sup>th</sup> block and its distribution in the air has been made. The article describes the realized radionuclide correlations between the environmental objects. The nuclear nature of the Chernobyl disaster resulted in the necessity to re-consider the contribu-

tion of short-lived iodine isotopes into the dose of internal thyroid irradiation determined by iodine-131 entering into the organism, for residents of areas located along the primary direction of the radioactive substance distribution.

**Key words:** disaster, radionuclides release, isotope correlation, iodine-131, thyroid gland.

### Материалы и методы

При анализе результатов радиационных исследований, полученных различными исследователями после аварии на ЧАЭС, сопоставлялись данные о концентрации РВ в воздухе, в выпадениях, в топливных частицах и в лаве («слоновой ноге»). При проведении измерений авторами применялись спектрометрические методы определения содержания радионуклидов в отобранных пробах, как правило, с помощью полупроводниковых детекторов излучения. В качестве регистрирующей аппаратуры использовались различные типы многоканальных анализаторов импульсов.

### Основные результаты

#### 1. Взрыв гремучего газа

В работе Пазухина Э.М. утверждается, что взрыв воздушно-водородной смеси может являться причиной разрушения центрального зала 4-го блока ЧАЭС. Автор оценивает количество образовавшегося водорода в  $7,02 \times 10^5$  моля при  $1600^\circ\text{C}$ . Учтем, что при соединении одного моля водорода с кислородом воздуха ( $2\text{H}_2 + \text{O}_2 = 2\text{H}_2\text{O}$ ) образуется водяной пар. При этом выделяется энергия  $241,8 \times 10^3$  Дж/моль. Следовательно, при соединении  $7,02 \times 10^5$  моля водорода с  $\text{O}_2$  выделенная энергия (E) будет равна:

$$E = 7,02 \times 10^5 \times 241,8 \times 10^3 / 2 \approx 8,5 \text{ Дж}, \quad (1)$$

Следовательно, мощность взрыва ( $T < 10^5$  с) составит  $\approx 8,5 \times 10^5$  Вт

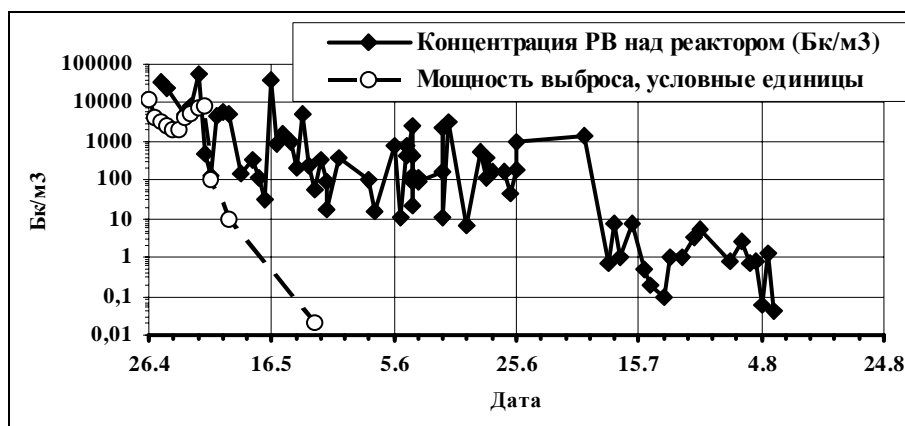
Количество энергии, необходимой для подъема 5000 тонн на высоту 14 м, составляет:  $E = 5,0 \times 10^6 \times 9,8 \times 14 \approx 6,9 \times 10^8$  Дж, (2) где:  $9,8 \text{ м/с}^2$  — ускорение силы тяжести.

Отсюда следует, что мощность выделения энергии, необходимой для подъема 5000 т груза на  $H = 14$  м, например, за 3 с, должна составлять не менее  $2,3 \times 10^8$  Вт. Следовательно, дефицит мощности гипотетического взрыва гремучего газа только по этому фактору  $\tau \approx 270$  раз меньше необходимой величины. Но ведь еще необходимо учесть основные энергетические затраты на диспергирование, нагрев, плавление и испарение части топлива и элементов конструкции, а также на разрушение 4-го блока и разброс фрагментов зоны.

**Вывод:** версия о взрыве гремучего газа, как основной причины разрушения 4-го блока не соответствует реалиям — шахта пуста, пожара в ней не было. На крыше блока обнаружена часть ТВЭЛа, стоявшая в самом низу активной зоны [2].

#### 2. Вынос РВ был реализован в течение 10 дней после аварии

На рисунке 1 представлены в сопоставлении: график зависимости от времени значений концентрации РВ (аэрозоль) над реактором (отбор проб воздуха с помощью самолета) [3] и официально представленный в МАГАТЭ, график зависимости от времени мощности ежесуточного выброса РВ [4], выраженной, в данном случае, в условных единицах.



**Рис. 1.** График зависимости от времени значений удельной бета-активности (Бк/м³) РВ в воздухе над реактором и мощности ежесуточного выброса РВ в атмосферу (условные единицы)

Из данных рисунка 1 следует удовлетворительное согласование двух кривых только по 05.05.86 г. После 05.05.1986 г. наблюдается их полное рассогласование. Наблюдаемое по 5 мая согласование связано с тем, что авторы работы [4] использовали при своих оценках результаты анализа проб, отобранных над реактором с помощью вертолета [5] (и хорошо согласующиеся с данными [3]). Но, по каким-то причинам, были использованы данные только по 05.06.86 г. Если использовать подход авторов работы [4] при оценке мощности выброса с ориентацией на кривую изменения концентрации РВ в воздухе над реактором, то необходимо принять, что вынос радиоактивного вещества продолжался не 10 дней, а в 10 раз дольше. Однако, как будет показано, это далеко не так. Где же истина? Для решения этого вопроса рассмотрим вопрос о значимости выноса йода-131 в течение 10 дней после аварии на ЧАЭС.

Учтем, что в течение 10 дней после аварии максимальное значение концентрации йода-131 над реактором зафиксировано 04.05.86 г. —  $32000 \text{ Бк/м}^3$  [5] с помощью вертолета на  $H = 50 \text{ м}$ . Минимальное значение составило менее  $100 \text{ Бк/м}^3$  (30.04.86 г.). Среднее значение равно  $9000 \text{ Бк/м}^3$ . Положим, далее, что в течение всех 10 дней концентрация йода-131 на выходе из разрушенного реактора в среднем составляла

$C = 10^7 \text{ Бк/м}^3$  (то есть в 1000 раз больше). Площадь свободного выхода РВ из шахты примем равной  $S = 50 \text{ м}^2$ , а скорость газового потока при выходе из шахты —  $V = 10 \text{ м/с}$ . В таком случае поступление ( $P_{10}$ ) йода-131 в атмосферу за 10 суток будет составлять:

$$P_{10} = (C \times S \times V = 10^7 \times 5 \times 10^1 \times 10^1 \times 10^1 \times 8,64 \times 10^4) / (3,7 \times 10^{10}) \approx 1,2 \times 10^5 \text{ Ки} \quad (3)$$

В соответствии с рекомендациями [6], согласующимися с данными [7], оценочное значение полного выброса ( $P_{\Pi}$ ) йода-131 составляет:

$$P_{\Pi} \approx 5,0 \times 10^7 \text{ Ки.}$$

Таким образом, даже в рамках сделанных предположений оценка реального выноса йода-131 превышает оценку его гипотетического выноса за 10 дней, как минимум, в 400 раз. Из этого следует **вывод: основной вынос йода-131 (а следовательно, и прочих радионуклидов) произошел до момента разрушения и во время завершающего этапа разрушения активной зоны реактора**. Но это означает, что ход кривой, характеризующей удельную бета-активность РВ в воздухе над реактором, обусловлен выпадениями сверху, а не выходом РВ из разрушенного реактора!

**3. Первоначальный подъем РВ не превысил 1,0 км.**

В таблице 1 представлены результаты определения концентрации йода-131 в тропосфере и стратосфере над Польшей в апреле-мае 1986 г.

Таблица 1

Удельное содержание аэрозолей йода-131 в тропосфере и стратосфере над Польшей в апреле-мае 1986 г [8]

Территория	H км	Удельное содержание ( $\text{мБк/м}^3$ ) в апреле-мае 1986 г.									
		29.04	30.04	01.05	02.05	05.05	07.05	08.05	11.05	13.05	20.05
Варшава	0	11492	5195	256	285	178	2001	1387	8,6	2,8	1,5
Миколайка 180 км сев.-вост. от Варшавы	0	—	8070	439	419	225	1797	1950	28	6,7	3,0
	1	—	637	944	282	65	979	614	16	1,9	<0,9
	3	22	1336	—	5,3	13	97	193	39	1,0	1,8
	6	13	23	—	—	267	277	341	1,0	0,4	0,9
	9	13	43	—	—	627	866	258	7,2	0,9	0,2
	12	26	37	—	—	6,6	52	2,7	7,4	<1,2	0,7
	15	—	155	—	—	17	50	13	<10	<10	<8,0

Представленные данные [8] свидетельствуют о том, что первоначальный подъем РВ не был ограничен высотой 1,0 км. Часть РВ поступила в верхние слои тропосферы и нижние слои стратосферы, где скорость распространения ветровых потоков с запада на вос-

ток (западные ветры) превышает 30 м/с [9] (до 200–300 км/час). О масштабах аварии и о направлениях первоначального распространения РВ красноречиво говорят данные таблицы 2, составленной на основании информации, опубликованной в [10]. Из этих данных

следует, что в течение первых 6,5 часа после аварии аэрозольные выпадения йода-131 и теллура-132 на планшеты были зафиксированы во многих направлениях от ЧАЭС. Исключение составляет северо-западное направ-

ление. О том, что это именно аэрозольные выпадения свидетельствуют повышенные значения отношения  $^{132}\text{Te}/^{131}\text{I}$ .

Данные колонки 4 свидетельствуют также о большой скорости распространения РВ.

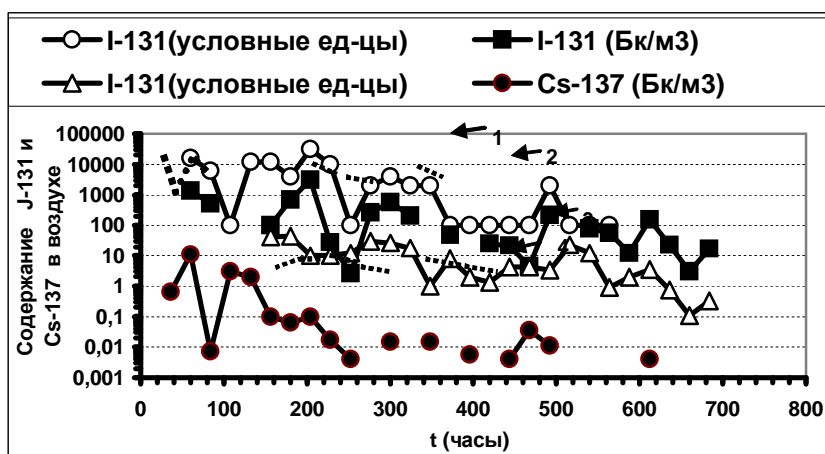
Таблица 2

**Выпадения  $^{132}\text{Te}$  и  $^{131}\text{I}$  на планшеты в течение 6,5 часа после аварии на разных расстояниях и в различных направлениях от ЧАЭС**

№	Название населенного пункта	R от ЧАЭС (км)	Минимальная скорость, V (м/с)	Направление от ЧАЭС	Выпадения $^{132}\text{Te}$ и $^{131}\text{I}$ (Бк/м <sup>2</sup> )		
					$^{132}\text{Te}$	$^{131}\text{I}$	$^{132}\text{Te}/^{131}\text{I}$
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Гомель	150	6,4	С. С. В.	2000	83	24
2	Киев	100	4,2	Юг	200	152	1,3
3	Барышевка	100	4,2	Юг	200	63	3,2
4	Брест	440	18,8	Запад	11486	300	38
5	Пинск	300	12,8	С.З.З.	2000	354	5,6
6	Барановичи	340	14,5	Северо-запад	4000	150	27
7	Клайпеда	765	32,7	Северо-запад	4000	200	20
8	Витебск	430	18,4	Север	—	109	—
9	Сумы	315	13,8	Восток	—	150	—
10	Херсон	525	22,4	Ю.Ю.В	—	137	—
11	Луганск	715	30,5	Ю.В.В.	—	50	—
12	Минск	340	14,5	С.С.З.	—	25	—
13	Обнинск	600	—	Северо-восток	—	0,0	—
14	Москва	690	—	Северо-восток	—	0,0	—
15	Одесса	525	22,4	Юг	—	2849	—
16	Чернобыль	—	—	Юг	—	4270	—

О преимущественном распространении РВ с запада на восток (в результате их поступления на большие высоты) свидетельствует синхронное появление максимумов

и минимумов концентрации йода-131 и цезия-137 в воздухе к югу и северу от ЧАЭС, а также над самой ЧАЭС. Об этом говорят данные рисунка 2.



**Рис. 2.** Изменение содержания йода-131 над реактором (кривые 1 и 2) и в приземном слое воздуха за Киевом около 140 км к югу от Припяти (кривая 3), а также содержания цезия-137 в приземном слое воздуха Березинского заповедника Белоруссии в 550 км почти на север от Припяти (кривая 4)

Примечание: пунктирные линии изображают предполагаемый условный ход кривой.

**4. Первоначальное распространение радиоактивного вещества происходило в северо-западном направлении после взрыва активной зоны «в слое 0,7–1,5 км».**

Из данных работы [10] следует, что первоначальное распространение РВ проходило также в западном и южном направлениях (что обусловлено различным направлением воздушных потоков на разных высотах). Из данных работы [11] следует первоначальное распространение РВ и в восточном направлении (выпадения РВ в Японии зарегистрированы на планшеты, экспонировавшиеся с 30.04 по 01.05.1986 г.). Характер загрязнения южных территорий Белоруссии (в северном направлении от ЧАЭС) свидетельствует о самом начальном распространении радиоактивного вещества (обогащенного легко плавкими элементами) и в северном направлении на самых малых высотах в период до окончательного разрушения активной зоны. Об этом свидетельствуют также результаты анализа радионуклидных отношений в относительной близости от станции и на больших расстояниях от нее. Из-за ограничения объема статьи этот вопрос не может быть детально рассмотрен в ее рамках.

**5. Топливо локализовано ( $\approx 96\%$ ) в шахте реактора и в помещениях пароводяных и нижних водяных коммуникаций. Вынос РВ составил (без ИРГ) 3,5–4%.**

За отсутствием каких-либо иных доказательств этого утверждения, авторы работы [12] утверждают, что «анализ сотен тысяч проб почвы, отобранных за 15 лет исследований последствий аварии, показал, что на земле лежит не более 5% топлива из разрушенного блока». Положим, что в атмосферу поступило  $1,0 \times 10^6$  Ки  $^{137}\text{Cs}$  (около 14% [7]). Тогда среднее значение интегральной активности  $^{137}\text{Cs}$  ( $A_{\text{CS}}$ ), приходящейся на единицу поверхности северной половины Земли ( $S_{1/2} = 2,5 \times 10^8 \text{ км}^2$ ), равно:

$$A_{\text{CS}} = 1,0 \times 10^6 / 2,5 \times 10^8 \approx 0,004 \text{ Ки/км}^2 \quad (4)$$

Активность глобальных выпадений цезия-137 на единицу поверхности по состоянию на 25 апреля 1986 г. составляла по территории СССР около  $0,06 \text{ Ки/км}^2$ . Однако часть РВ от их общего количества, поступившего в окружающую среду, локализована преимущественно на относительно небольших расстояниях от ЧАЭС. Следовательно, фоновое содержание цезия-137 «в сотнях тысяч проб почвы», отобранных после 1986 г.,

по остальным загрязненным территориям превышает ожидаемый уровень чернобыльских выпадений более чем в 12 раз. А ведь еще необходимо учесть флуктуацию фона, не говоря уж о погрешности измерений.

**Вывод:** определение полного выноса РВ по сотням тысяч и более проб почвы невозможно.

#### **Радионуклидные соотношения**

Большую информативность имеют значения представленных в таблице 3 изотопных соотношений, реализованных в различных объектах окружающей среды. В ней фигурируют пары изотопов, ожидаемая вариативность которых при неядерном процессе развития аварии не могла быть значительной. Так, например, из-за малой разницы в периодах полураспада двух тугоплавких элементов — церия-144 и рутения-106 соотношение  $^{144}\text{Ce}/^{106}\text{Ru}$  не могло варьировать более, чем в 1,2 раза. Особое значение имеет соотношение  $^{140}\text{La}/^{140}\text{Ba}$ . Через три периода полураспада дочернего изотопа —  $^{140}\text{La}$  (т.е. через 120 часов) отношение его активности к активности материнского изотопа —  $^{140}\text{Ba}$  должно было бы стать равным 1,0. До этого момента значения указанного соотношения могут быть только меньше 1,0. Однако большие значения в воздухе над реактором и во всех направлениях от него [3] были зафиксированы ранее этого срока и до практического распада  $^{140}\text{La}$ . При этом только 5 из 37 значений меньше значения 1,0. Среднее значение в воздухе равно **1,74**. В пробах почвы, отобранных в Белоруссии, среднее значение существенно меньше и равно  $\approx 1,2$  с намного большей вариативностью. Следует ожидать, что по мере приближения к реактору среднее значение отношения  $^{140}\text{La}/^{140}\text{Ba}$  в выпадениях будет стремиться к 1,0. Наблюдаемые большие значения рассматриваемого соотношения могли быть реализованы только в результате быстрого развития высоких температур с преимущественным выходом из топлива элементов с низкими и средними температурами кипения и соответствующим его обогащением тугоплавкими элементами (лантан —  $T_{\text{кип}} = 3454^\circ\text{C}$ , барий —  $T_{\text{кип}} = 1640^\circ\text{C}$ ).

На рисунке 3 в сравнении представлены распределение (А) реализованных в объектах окружающей среды значений  $^{134}\text{Cs}/^{137}\text{Cs} = v$  ( $v_{\text{ср}} = 0,551$ ) и распределение (Б) топливных каналов по заданным интервальным значениям « $v_{\text{р}}$ », перед аварией.

Таблица 3

## Изотопные соотношения, реализованные в различных объектах окружающей среды

Изотопные соотношения	$T_{1/2}$ Изотопа 1	$T_{1/2}$ Изотопа 2	Среднее (реактор)	Min	Max	$\frac{Max}{Min}$
$^{144}\text{Ce}/^{106}\text{Ru}$ (разные объекты)	284 сут.	368,2 сут.	<b>1,75</b>	<b>0,037</b> воздух	<b>102</b> ЛТСМ	<b>2800</b>
$^{133}\text{I}/^{131}\text{I}$ (воздух – запад)	20,8 часа	8,04 сут	<b>1,5</b>	<b>0,45</b> на 26.04.86 г.	<b>163*</b> на 26.04.86г.	<b>360</b>
$^{90}\text{Sr}/^{137}\text{Cs}$ (153-топл. частицы)	28,5 года	30,174 года	<b>1,0</b>	<b>0,024</b>	<b>190</b>	<b>8000</b>
$^{140}\text{La}/^{140}\text{Ba}$ (37 проб – воздух)	40,224 часа	12,789 сут.	—	<b>0,5</b>	<b>3,1</b>	<b>6,2</b>
$^{140}\text{La}/^{140}\text{Ba}$ (471 проба – выпадения)	40,224 часа	12,789 сут.	—	<b>0,08</b>	<b>9,0</b>	<b>110</b>
$^{134}\text{Cs}/^{137}\text{Cs} = v$ 4121 (1659 топл. частиц)	2,062 года	30,174 года	<b>0,48</b>	<b>0,05</b>	<b>&gt;5,0</b>	<b>&gt;100</b>

Примечание: \* — не опубликованное значение из данных, полученных в Польше.

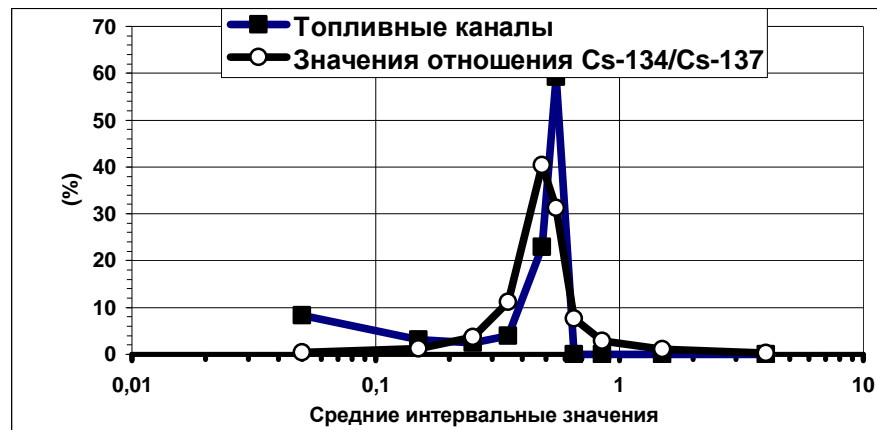


Рис. 3. Сравнение распределения реализованных в объектах окружающей среды значений « $v$ » ( $v_{ср} = 0,551$ ) с распределением топливных каналов по заданным интервальным значениям « $v_p$ » перед аварией.

Из данных рисунка 3 следуют два важных вывода:

1. Максимум распределения (А) смещен влево по отношению к максимуму распределения (Б), что свидетельствует о развитии аварии в относительно локальной области активной зоны реактора.

2. Реализованы большие значения  $v > 5,0$ , намного превышающие наибольшее из возможных значений  $v$  в реакторе перед аварией. Все это свидетельствует о ядерном процессе развития аварии с выделением энергии, достаточной для поступления РВ в стратосферу.

#### Выводы

1. Авария на чернобыльской АЭС имела ядерную природу.

2. Следствием ядерной природы развития аварии на Чернобыльской АЭС является необходимость пересмотра вклада короткоживущих изотопов йода в дозу внутреннего облучения щитовидной железы, обусловленной поступлением в организм йода-131, для жителей территорий, расположенных в первичных направлениях распространения радиоактивного вещества.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Пазухин Э.М. Взрыв воздушно-водородной смеси, как возможная причина разрушения центрального зала 4-го блока ЧАЭС во время аварии 26.04.86 г. Материалы 2-й международной научно-технической конференции, посвященной 10-й годовщине завершения работ по строительству в объекте «Укрытие». — М.: Славутич, 1977. — С. 118–127.



2. Киселёв А.Н., Чечеров К.П. Модель процесса разрушения реактора 4-го энергоблока Чернобыльской АЭС // Атомная энергия. — 2001. — Т. 91, вып. 6. — С. 425–434.

3. Материалы в/ч 46179 с результатами самолетного определения концентрации радиоактивных веществ в воздухе над 4-ым блоком ЧАЭС и по различным маршрутам, а также с результатами определения среднесуточных выпадений РВ по различным территориям СССР в 1986 г.

4. Абагян А.А., Асмолов В.Г., Гуськова А.Г. и др. Информация об аварии на Чернобыльской АЭС и ее последствиях, подготовленная для МАГАТЭ // Атомная энергия. — 1986. — Том 61, вып. 5. — С. 301–320.

5. Dobrunin Yn.L., Khramtsov P.B. Data verification methodology and new data of Chernobyl source term // Radiation Protection Dosimetry. — 1993. — Vol. 50, № 2–4. — P. 307–310.

6. Боровой А.А., Гагаринский А.Ю. Курчатовский институт. Выброс радионуклидов из разрушенного блока Чернобыльской АЭС // Атомная энергия. — 2001. — Т. 90, вып. 2. — С. 137–145.

7. Израэль Ю.А., Вакуловский С.М., Ветров В.А. и др. Чернобыль: радиоактивное загрязнение природных

сред / Под ред. Ю.А. Израэля. — Л.: Гидрометеиздат, 1990. — 296 с.

8. Kownacka L., Jaworwski Z. Rtical distribution of  $^{131}\text{I}$  and radiocesium in the atmosphere over poland after Chernobyl accident // Acta Geophysica Polonica. — 1987. — Vol. 35, № 1.

9. Прох Л.З. Словарь ветров. — Л.: Гидрометеиздат, 1983. — 312 с.

10. Махонько К.П., Козлова Е.Г., Волокитин А.А. Динамика накопления радиойода на почве и реконструкция доз от его излучения на территории, загрязненной после аварии на Чернобыльской АЭС. Бюллетень «Радиация и Риск». — М. — Обнинск, 1996. — Вып. 7. — С. 140–191.

11. Yukio Takizawa, Touro A.B.E., And Shun-Ichi Hisamatsu. Effects of the Chernobyl reactor accident in the U.S.S.R. on Akita, Northern Japan // Reprinted from Acta Medica et Biologica. — 1988. — № 3–4.

12. Пазухин Э.М., Богатов С.А. Некоторые ошибки статьи А.Н. Киселёва и К.П. Чечерова «Модель процесса разрушения реактора 4-го энергоблока Чернобыльской АЭС» // Атомная энергия. — 2001. — Т. 92, вып. 5. — С. 419–420.

Поступила 15.03.2006

УДК 614.876(476)

## ОБЛУЧЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ БЕЛАРУСИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ. РЕАЛЬНЫЕ И ВОЗМОЖНЫЕ СТОХАСТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Я.Э. Кенигсберг, Ю.Е. Крюк

Национальная комиссия по радиационной защите  
при Совете Министров Республики Беларусь  
РНИУП «Институт радиологии»

Несмотря на отсутствие сегодня явных свидетельств увеличения радиационно-индуцированных патологий, исключая рак щитовидной железы, для пострадавшего населения вследствие аварии на ЧАЭС в вопросах эпидемиологического анализа еще рано ставить окончательную точку. Основными рекомендованными экспертами ВОЗ направлениями дальнейших исследований для жителей пострадавших территорий являются рак и доброкачественные заболевания щитовидной железы, злокачественные опухоли других локализаций, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, катаракты, психологический и когнитивный статус у детей, психические расстройства.

Ключевые слова: дозы облучения, ликвидаторы, рак щитовидной железы, стохастические эффекты.

## IRRADIATION OF BELARUSSIAN POPULATION IN RESULT OF CHERNOBYL DISASTER. REAL AND POSSIBLE STOCHASTIC EFFECTS.

Ya.E. Kenigsberg, Yu.E. Kryuk

National Commission on Radiation Protection  
of Council of Ministers of the Republic of Belarus  
Republican Research Unitary Enterprise of Radiology Institute

Despite the absence of the evidence of the increased number of radiation-induced pathologies excluding thyroid cancer due to Chernobyl disaster, the issue of the epidemiological analysis has not been solved yet. The main directions for research recommended by WHO experts are thyroid cancer and benign illnesses of thyroid gland, malignant tumors of other localization, cardio-vascular and cerebrovascular diseases, cataracts, psychological and cognitive status in children, mental disorders.

Key words: irradiation doses, liquidators, thyroid cancer, stochastic effects.

После крупнейшей в истории человечества катастрофы на Чернобыльской АЭС прошло 20 лет. Все эти годы ставились и решались огромной значимости и сложности проблемы по преодолению последствий катастрофы. Продолжающиеся в течение всего послеаварийного периода меры радиационной защиты обеспечили поддержание годовых доз облучения на законодательно установленных уровнях безопасности для подавляющего большинства жителей Беларуси, что гарантирует невозможность развития радиационных эффектов за счет текущих доз облучения. Однако применяемые в настоящее время защитные мероприятия не могут предотвратить вероятность проявления заболеваний, обусловленных облучением в ранний период чернобыльской аварии, прежде всего в так называемый «йодный период», в течение которого практически все население Беларуси подверглось воздействию радионуклидов йода. В результате были сформированы дозы внутреннего облучения щитовидной железы жителей республики, преимущественно за счет поступления в организм  $^{131}\text{I}$ .

Проведенная широкомасштабная реконструкция средних доз облучения ЩЖ для более 9,5 млн. человек в 19 возрастных категориях, проживавших в 1986 году в 23 тыс. 325 населенных пунктах Республики Беларусь, показала, что практически все население Беларуси в зависимости от возраста облучения и региона проживания в различной степени подверглось воздействию радионуклидов йода. Усредненные по областям оценки средних доз облучения щитовидной железы от йода-131 в зависимости от года рождения свидетельствуют о том, что к основной облученной возрастной категории относятся дети младшего возраста. Наиболее высокие дозы были получены жителями Гомельской и Могилевской областей (табл. 1).

Распределение коллективных доз облучения от  $^{131}\text{I}$  по областям и двум городам — г. Минску и г. Гомелю для двух возрастных групп представлены в таблице 2.

Участники ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ликвидаторы, аварийные рабочие) являются наиболее облученной когортой среди всех жителей Беларуси, подвергшихся аварийному облучению.

В соответствии с Законом Республики Беларусь «О социальной защите граждан, пострадавших от катастрофы на Черно-

быльской АЭС» к ликвидаторам относятся граждане, принимавшие участие в работах в 1986–1989 годах в пределах зоны эвакуации (отчуждения), а также работавшие в 1986–1987 годах в зонах первоочередного и последующего отселения (территория с плотностью загрязнения цезием-137 более 555 кБк/кв.м). Последняя категория ликвидаторов имеется только в Республике Беларусь, но отсутствует в законодательстве России и Украины.

Министерством здравоохранения СССР были установлены следующие предельно-допустимые дозы аварийного облучения для ликвидаторов: 1986 г. — 250 мЗв (до 21 мая для военнослужащих — 500 мЗв), 1987 г. — 100 мЗв, 1988 и 1989 гг. — по 50 мЗв.

К сожалению, индивидуальный дозиметрический контроль был налажен неудовлетворительно. Вплоть до середины июня попытки создать службу дозиметрического контроля были безуспешными. Только начиная с июля 1986 года индивидуальный дозиметрический контроль с использованием термомлюминесцентных либо пленочных дозиметров стали проводить для всех гражданских работников. В этой связи очень ограниченная часть ликвидаторов имеет надежные результаты измерения доз внешнего облучения.

Всего к ликвидации последствий аварии было привлечено около 600000 человек, из них в национальные чернобыльские регистры были первоначально включены 63000 человек в Беларуси, 148000 — в России, 170000 — в Украине, 17705 — в Латвии, Литве и Эстонии. Средняя эффективная доза ликвидаторов 1986–1989 гг. составила 43 мЗв (Беларусь) при доле лиц, для которых дозы известны, равной 14%, 107 мЗв и 63% (Россия), 126 мЗв и 56% (Украина). С годами общая численность ликвидаторов, имеющих официальные документы, увеличивалась, росло и их количество, внесенное в регистры. По состоянию на 01.01.1996 г. в Беларуси статус ликвидаторов имели 113000 человек, из них 91000 человек были внесены в чернобыльский регистр. Анализ данных регистра показал, что около 9% ликвидаторов имеют официальные записи о дозах облучения, которые колеблются в широком диапазоне. Максимальные дозы внешнего облучения получили ликвидаторы 1986 г. — средняя доза составила 60 мГр при 95% перцентиле, равном 138 мГр (табл. 3).

Таблица 1

Средние дозы облучения щитовидной железы от  $^{131}\text{I}$  у жителей Беларуси в зависимости от года рождения и региона проживания на момент аварии, Гр

	Год рождения																	
	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985
Область/столица	0,025	0,021	0,025	0,024	0,031	0,035	0,038	0,041	0,044	0,052	0,061	0,069	0,061	0,067	0,080	0,093	0,104	0,116
Брестская	0,118	0,102	0,120	0,136	0,152	0,167	0,185	0,195	0,212	0,251	0,291	0,330	0,293	0,324	0,386	0,449	0,499	0,556
Гомель	0,134	0,115	0,135	0,129	0,169	0,188	0,207	0,218	0,237	0,281	0,325	0,368	0,326	0,361	0,431	0,499	0,561	0,624
Гомельская*	0,003	0,003	0,003	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,007	0,008	0,010	0,011	0,013	0,014
Гродненская	0,024	0,020	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,038	0,042	0,049	0,058	0,065	0,058	0,064	0,077	0,089	0,099	0,110
Минск	0,005	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,012	0,013	0,012	0,013	0,016	0,018	0,020	0,023
Минская*	0,027	0,023	0,027	0,028	0,035	0,038	0,042	0,045	0,049	0,057	0,067	0,076	0,067	0,074	0,088	0,103	0,114	0,127
Могилевская	0,003	0,003	0,003	0,003	0,004	0,005	0,005	0,006	0,006	0,007	0,008	0,009	0,008	0,009	0,011	0,013	0,014	0,016
Витебская																		

Примечание: \* — область, не включая столицу

Таблица 2

Коллективные дозы облучения от  $^{131}\text{I}$  для двух возрастных групп

Регион	Коллективные дозы для детей и подростков (0–18 на момент аварии), чел·Гр	Коллективные дозы для взрослых (19 лет и старше на момент аварии), чел·Гр
Брестская	21129	24042
Витебская	1164	1560
г. Гомель	36998	38236
Гомельская	112812	171939
Гродненская	3329	4453
г. Минск	15063	19244
Минская	6404	8121
Могилевская	22328	27694

Таблица 3

## Распределение доз, полученных белорусскими ликвидаторами

Период работ	Количество ликвидаторов	Процент лиц с известной дозой	Внешняя доза <sup>a</sup> , мГр			
			Среднее значение	Медиана	75-й перцентиль	95-й перцентиль
1986	68 000	8	60	53	93	138
1987	17 000	12	28	19	29	54
1988	4 000	20	20	11	31	93
1989	2 000	16	20	15	30	42
1986–1989	91 000	9	46	25	70	125

Примечание: <sup>a</sup> — для удобства внешняя доза выражается в мГр.

Разрешение на эвакуацию населения Беларуси из зоны, прилегающей к ЧАЭС, было получено от 3 Управления Министерства здравоохранения СССР вечером 2 мая 1986 г. Основным критерием принятия решения об эвакуации была мощность дозы гамма-излучения, превышающая 0,2 мГр/час (20 мР/час). Кроме того, проводившаяся эвакуация определялась также возможностью мощного парового взрыва вследствие интенсивного разогрева активной зоны реактора, начавшегося после 29 апреля 1986 г. Предполагаемый разогрев мог привести к разрушению железобетонного основания реактора и попаданию расплавленной массы в воду подреакторных помещений. Выброс радиоактивных материалов в

случае такого парового взрыва мог привести, по мнению ряда специалистов, к развитию детерминированных эффектов облучения у населения в радиусе 30 км от реактора. Относительная симметричность розы ветров в районе ЧАЭС также являлась обоснованием необходимости эвакуации из радиально очерченной 30-км зоны.

Таким образом, в 1986 г. отселено (эвакуировано) 108 населенных пунктов с числом жителей 24600.

Оценки доз облучения щитовидной железы с использованием радиоэкологической модели для 23892 человек из когорты эвакуированного населения Беларуси представлены в таблице 4.

Таблица 4

Дозы облучения щитовидной железы от поступившего  $^{131}\text{I}$ , полученные эвакуированными жителями белорусских деревень

Возраст на момент аварии	Средняя доза, Гр	Число лиц, проживавших на момент аварии	Коллективная доза облучения, чел·Гр
до 1 года	2,03	422	858
1–2	1,91	869	1658
3–7	1,39	1871	2605
8–12	0,95	1848	1749
13–17	0,55	1699	932
Взрослые	0,46	17183	7884
Все	0,65	23892	15686

Распределение индивидуальных доз внешнего облучения, полученных эвакуи-

рованными жителями Беларуси, представлено в таблице 5.

Таблица 5

**Распределение эвакуированных по дозовым интервалам**

Доза, мЗв	0–50	50–100	100–200	200–400	>400
Количество людей	21347	2286	800	244	28

Основные величины облучения населения Беларуси были накоплены в течение первых

10 лет после аварии. С течением времени ежегодный прирост постоянно сокращается (табл. 6).

Таблица 6

**Коллективные накопленные эффективные дозы облучения за два временных этапа: 1986–1995 гг. и 1986–2005 гг. (для территорий с плотностью выпадения цезия-137 в 1986 году свыше 37 кБк/м<sup>2</sup>; за исключением доз облучения щитовидной железы)**

Период	Коллективная эффективная доза, чел-Зв		
	внешняя	внутренняя	суммарная
1986–1995	9636	5504	15140
1986–2005	11900	6800	18700

Ликвидаторы аварии представляют уникальную когорту, длительное наблюдение за которой позволяет изучать проблему воздействия небольших доз облучения на здоровье.

Данные по увеличению заболеваемости ликвидаторов лейкозами, раком щитовидной железы, другими солидными раками имеют противоречивый характер. Не зафиксировано увеличения заболеваемости лейкозами и раком щитовидной железы у эстонских ликвидаторов. В когорте российских ликвидаторов отмечено увеличение заболеваемости лейкозами с достоверным коэффициентом избыточного относительного риска (ERR/Gy 4,3 с 95% доверительным интервалом 0,83; 7,75). В другом исследовании российских ликвидаторов величина ERR/Gy для лейкозов, исключая хронический лимфолейкоз, составила 6,7 с 95% доверительным интервалом 0,8; 23,5. Достоверный риск заболевания лейкозами отмечен только для ликвидаторов, получивших дозы облучения более 150 мГр. При исследовании украинских ликвидаторов было выявлено увеличение заболеваемости лейкозами среди работавших в 1986 г. по сравнению с ликвидаторами 1987 г.

Пока не имеется достоверных данных об увеличении заболеваемости раком щитовидной железы у ликвидаторов, которые

были бы получены в аналитических радиационно-эпидемиологических исследованиях. Неоднократно сообщалось об увеличении заболеваемости раком щитовидной железы среди ликвидаторов, однако при этом не приводились величины доз облучения щитовидной железы, что не дает возможности определить зависимость доза-эффект и рассчитать коэффициенты радиационного риска. Можно предполагать, что ликвидаторы в течение «йодного периода» могли получить значимые дозы облучения щитовидной железы за счет ингаляции радионуклидов йода. Ожидается, что проводимые в настоящее время международные проекты позволят внести ясность в эту проблему.

Касательно индивидуальных рисков других видов заболеваний раком существует слишком мало информации по ликвидаторам. По некоторым отчетам, однако, есть свидетельства суммарного увеличения всех видов солидных раков среди российских ликвидаторов. Высказано предположение, что это может быть ассоциировано с полученной дозой облучения, что, в свою очередь, пока не имеет четких доказательств.

Таким образом, ликвидаторы, несомненно, являются наиболее облученной категорией среди всего пострадавшего населения и исследования в этой когорте потенциально

имеют наивысшую статистическую мощность для определяемых эффектов.

Для жителей пострадавших территорий, подвергшихся воздействию радионуклидов йода в раннем аварийном периоде, основным

эффектом радиационного воздействия явился рак щитовидной железы. Избыточный риск в когорте облученных йодом-131 в различном возрасте на момент аварии в зависимости от пола представлен в таблице 7.

Таблица 7

**Избыточный риск рака щитовидной железы  
в зависимости от возраста на момент аварии и пола**

EAR ( $10^4 \cdot \text{Чел} \cdot \text{Годы} \cdot \text{Гр}^{-1}$ ) <sup>1</sup> (95% ДИ)			ERR (Гр) <sup>-1</sup> (95% ДИ)		
Мужчины	Женщины	Все	Мужчины	Женщины	Все
0–18 лет					
2,7 (2,2; 3,2)	3,4 (2,8; 4,1)	3,0 (2,6; 3,4)	8,2 (5,0; 11,4)	78 (–55; 210)	14 (9; 19)
19 лет и старше					
0,4 (–0,6; 1,5)	2,5 (1,9; 4,7)	1,7 (0,3; 3,2)	3,9 (–0,9; 5,9)	2,4 (0,8; 5,6)	3,8 (0,1; 9,8)

В целом, по результатам работ для белорусской популяции атрибутивный риск рака щитовидной железы среди детской когорты — 76,5 % и для взрослых — 15,6%.

Хотя исследования рака щитовидной железы имели первостепенное значение, внимание также уделялось возможности потенциального роста заболеваемости лейкемией среди облученного населения. Для Беларуси отмечена наивысшая годовая заболеваемость среди облученных внутриутробно в 1987 году для жителей двух наиболее пострадавших областей — Гомельской и Могилевской, однако при этом количество выявленных заболеваний было мало и результаты не имели статистической значимости.

Избыточная заболеваемость лейкемией не отмечалась ни разу среди облученных детей и подростков на протяжении различных периодов после аварии как для жителей всей Беларуси, так и для наиболее облученной категории. На сегодняшний день результаты только одного аналитического исследования отмечали достоверный рост заболеваемости лейкемией в детской когорте. Достоверные результаты были получены среди мальчиков и юношей с дозой облучения свыше 10 мГр в двух временных периодах между 1993 и 1997 гг. и 1987–1992 гг. Однако исследователи ограничились очень малой выборкой случаев без объяснений принципа использованного отбора.

Проведенное международное исследование, объединившее данные по детской заболеваемости лейкемией в Беларуси, России и 33 других регионов Европы по поиску зависимости с облучением в результате Чернобыльской катастрофы, показало, что в целом в послеаварийный период общая заболеваемость лейкозами увеличилась, но выявить зависимость этого увеличения от полученной дозы не удалось. Однако следует заметить, что итогом этого исследования стало также и то, что была показана бесперспективность проведения такого изучения в отдельно взятом регионе ввиду малой статистической мощности результатов.

Избыточная заболеваемость лейкемией среди взрослой когорты облученных не была зафиксирована ни разу. Некоторое увеличение заболеваемости с 1990 года было отмечено для жителей трех наиболее загрязненных регионов Украины. Однако это увеличение наблюдалось только для лиц 65 лет и старше, что скорее связано с возрастными показателями, чем с эффектом облучения. В целом по территории Украины за послеаварийный период заболеваемость лейкозами выросла с 5,1 на 100000 до 11,0 на 100000, но для жителей пострадавших регионов уровень роста заболеваемости не имел существенных отличий.

Таким образом, существенных доказательств наличия достоверного роста заболеваемости лейкемией у пострадавшего населения вследствие Чернобыльской катастрофы как в детской группе, так и для взрослых на сегодняшний день нет. Существует только предположение возможного риска роста заболеваемости данной патологией у облученных внутриутробно.

Достаточно сложно обсуждать сегодня радиационный риск остальных видов солидных раков, исключая рак щитовидной железы, для пострадавшего населения, ввиду недостаточно длинного еще латентного периода, прошедшего с момента аварии для развития данных патологий. Свидетельства исследований роста всех солидных раков на территории пострадавших регионов России показали, что существует увеличение числа раковых заболеваний органов дыхания, однако достоверность данного увеличения не зафиксирована.

Рак молочной железы наиболее показателен в том смысле, что является достаточно чувствительным к дозам внешнего облучения, при этом можно предполагать высокие дозы облучения у кормящих в тот период женщин. Однако не существует однозначно достоверных доказательств роста данной патологии у лиц, проживавших на пострадавших территориях. Единственное свидетельство отмеченного увеличения рака молочной железы у женщин в возрасте пред менопаузой, проживавших на территории с высокой плотностью выпадения радионуклидов одного из загрязненных районов Украины.

Таким образом, несмотря на отсутствие сегодня явных свидетельств увеличения радиационно-индуцированных патологий, исключая рак щитовидной железы, для пострадавшего населения вследствие аварии на ЧАЭС в вопросах эпидемиологического анализа еще рано ставить окончательную точку. Основными рекомендованными экспертами ВОЗ направлениями дальнейших исследований для жителей пострадавших территорий являются рак и доброкачественные заболевания щитовидной железы, злокачественные опухоли других локализаций, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, катарак-

ты, психологический и когнитивный статус у детей, психические расстройства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Sources and Effects of Ionizing Radiation: In. 2v. / Unsclear 2000 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. — New York, United Nations, 2000. — Vol. 1–2.
2. Environmental Consequences of the Chernobyl Accident and Their Remediation Twenty Years of Experience. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group «Environment» (EGE). — Vienna, 2005.
3. *Ivanov V. et al.* Medical Radiological Consequences of the Chernobyl Catastrophe in Russia. Estimation of Radiation Risks. St. Petersburg, Nauka, 2004
4. *Smith J., Beresford N.* Chernobyl Catastrophe and Consequences. — Springer, 2005.
5. Chernobyl's Legacy: Health Environmental and Socio-economical Impacts and Recommendations to the Governments of Belarus, the Russian Federation and Ukraine. Chernobyl Forum. — Vienna, 2005
6. *Hatch M. et al.* The Chernobyl Disaster: Cancer following the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant // *Epidemiological Reviews.* — 2005. — Vol. 27. — P. 56–66.
7. Chernobyl: Message for the 21<sup>st</sup> Century. Eds. Yamashita S. et al. International Congress Series 1234 // Elsevier Press, 2002.
8. *Буглова Е.Е.* Риск радиационно-индуцированных злокачественных новообразований у населения Беларуси после аварии на Чернобыльской АЭС. — Мн., 2002.
9. Я.Э. Кенигсберг, Ю.Е. Крюк. Облучение щитовидной железы жителей Беларуси вследствие чернобыльской аварии: дозы и эффекты / Гомель: РНИУП «Институт радиологии», 2004. — 121 с.
10. *Кенигсберг Я.Э., Крюк Ю.Е.* Облучение Белорусских участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии и возможности выявления стохастических эффектов / II Международная научно-практическая конференция «Преодоление последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС: состояние и перспективы» Сборник научных трудов / Под ред. Шевчука В.Е., Гурачевского В.Л., Капитоновой Э.К. — Мн.: Комчernoбыль, Миздрав, НАНБ, 2004. — С. 62–66.
11. *Кенигсберг Я.Э., Крюк Ю.Е.* Ионизирующая радиация и риски для здоровья. — Гомель: РНИУП «Институт радиологии», 2005. — 70 с.
12. Health Effects of the Chernobyl Accident and Special Health Care Programmes. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group «Health» (EGH). WHO. — Geneva, 2005.
13. Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры / Под общ. ред. Л.А. Ильина и В.А. Губанова — М., 2001. — 752 с.

УДК 616-006.04(476)

**ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ  
ДО И ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС****И.В. Залуцкий, Ю.И. Аверкин, Н.А. Артёмова, А.А. Машевский****Научно-исследовательский институт онкологии  
и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова**

Проведен ретроспективный анализ онкологической ситуации в Республике Беларусь за 35-летний период. Увеличение значений стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости несомненно свидетельствует об истинном ее росте. Схожесть динамических кривых заболеваемости злокачественными опухолями ряда локализаций позволяет предположить возможность влияния однотипных факторов на их развитие. Четко выраженные временные периоды резкого изменения частоты злокачественных новообразований позволяют провести их сопоставление с изменениями, происходящими во внешней среде, и оценить их возможные взаимосвязи.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, заболеваемость.

**THE ONCOLOGIC SITUATION IN THE REPUBLIC OF BELARUS  
BEFORE AND AFTER THE CHERNOBYL ACCIDENT****I.V. Zalutsky, Yu.I. Averkin, N.A. Artemova, A.A. Mashevsky****N.N. Alexandrov Research Institute  
of Oncology and Medical Radiology**

The oncology situation in the Republic of Belarus over the past 35 years has been retrospectively analysed. The increase of the values of age standardized incidence rates is an undoubted evidence of its veritable growth. The similarity of the dynamic incidence curves for malignant tumors of various sites makes it possible to assume that some factors of the same type have an impact on their development. Distinct delineation of the time periods of drastic changes in cancer incidence enables to compare them with the changes occurring in the environment and to evaluate their possible correlations.

Key words: malignant neoplasms, disease incidence.

**Введение**

Как свидетельствуют данные официальной медицинской статистики, злокачественные новообразования в Республике Беларусь составляют менее 1% всей первичной заболеваемости населения, занимая 13-е ранговое место. Однако среди причин, приводящих к инвалидности и смерти, злокачественные опухоли устойчиво занимают 2-е ранговое место, уступая лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы [1]. Это выводит злокачественные новообразования в разряд ведущих медико-социальных проблем.

К приоритетным задачам онкологии относятся эпидемиологические исследования и, как основополагающий их компонент, дескриптивная (описательная) эпидемиология.

Изучение территориально-временных особенностей распространения злокачественных новообразований с учетом различий в лока-

лизации опухоли, пола и возраста пациентов, особенностей быта и профессиональной деятельности имеет очень важное значение для выяснения многих вопросов этиологии рака и противораковой борьбы.

Известно, что критерием появления во внешней среде нового канцерогенного агента или изменения содержания уже существующих канцерогенных факторов являются происходящие в последующем (через более или менее продолжительные промежутки времени) изменения динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями отдельных локализаций среди групп населения, подверженных влиянию вышеуказанных факторов.

Таким образом, динамика онкозаболеваемости (при обязательном условии нивелирования происходящих со временем изменений в возрастной структуре популяции), значительные изменения темпов рос-



та или снижения частоты рака отдельных локализаций являются свидетельством появления в среде обитания популяции новых или изменения содержания старых канцерогенных или антиканцерогенных агентов.

**Материалы и методы исследования**

Для оценки частоты и динамики заболеваемости раком в Республике Беларусь были использованы данные обязательной государственной регистрации злокачественных новообразований за период с 1970 по 2004 г. и демографические данные, отражающие возрастную-половую структуру населения в указанные годы.

Выявление особенностей распространения злокачественных новообразований осуществлено путем расчета экстенсивных и интенсивных показателей заболеваемости (повозрастных, грубых и стандартизованных) в целом и по отдельным локализациям с разделением по полу и месту жительства (городское и сельское население).

Следует отметить, что объективная оценка динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Беларуси как в целом по республике, так и по отдельным ее областям за период с 1970 по 2004 г. в связи со значительным изменением численности и возрастной структуры населения, произошедшим за это время, требует использования общепринятых в мировой статистике злокачественных опухолей стандартизованных показателей заболеваемости (WORLD стандарт). Это позволяет нивелировать влияние на картину заболеваемости

происходящих изменений возрастного-половой структуры населения, а также дает возможность корректного сопоставления частоты заболеваемости раком в Беларуси и других странах мира. Для исключения влияния случайных колебаний при оценке динамики заболеваемости использован общепринятый в медицинской статистике метод выравнивания показателей путем скользящей средней (с временным интервалом 3 года).

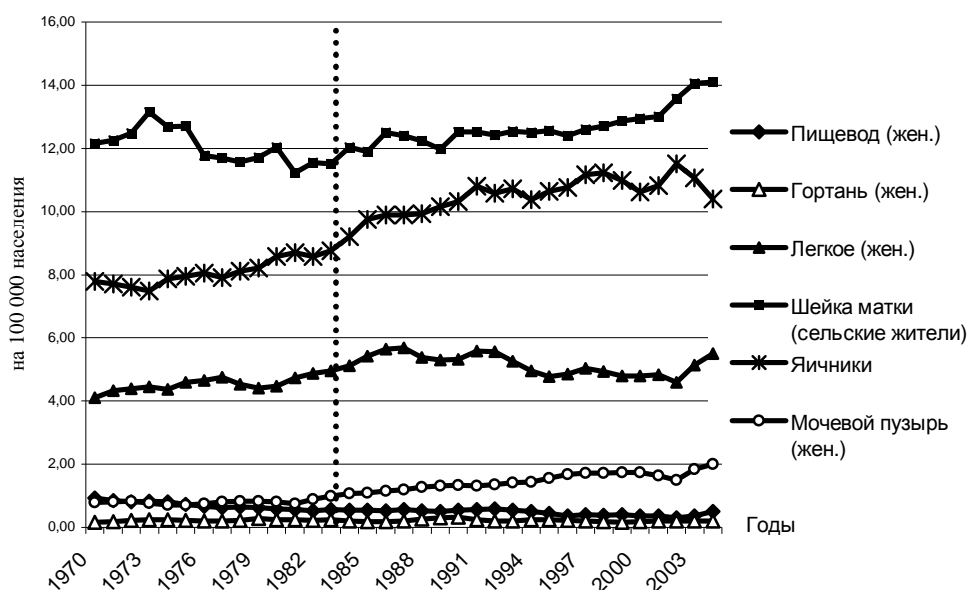
**Результаты и их обсуждение**

Для оценки возможного влияния факторов внешней среды на формирование уровней заболеваемости злокачественными новообразованиями важное значение имеет анализ динамических кривых заболеваемости, позволяющий установить временные особенности динамики и провести аналитический этап онкоэпидемиологического исследования.

Анализ рассчитанных динамических рядов позволил выявить 5 основных типов, характеризующих закономерности динамики заболеваемости солидными опухолями отдельных локализаций.

Характерными для Республики Беларусь оказались следующие тенденции динамики заболеваемости:

1. Злокачественные новообразования, показатели заболеваемости по которым не изменились или изменились незначительно: опухоли пищевода, гортани, легкого, шейки матки, яичников, мочевого пузыря среди женского населения и рак щитовидной железы у мужчин (рис. 1).



**Рис. 1.** Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями с незначительными изменениями величины показателей

2. Злокачественные новообразования, показатели заболеваемости по которым возрастали более или менее равномерно: опухоли

ободочной кишки у мужского и женского населения, молочной железы, тела матки, почки у женщин и прямой кишки у мужчин (рис. 2).

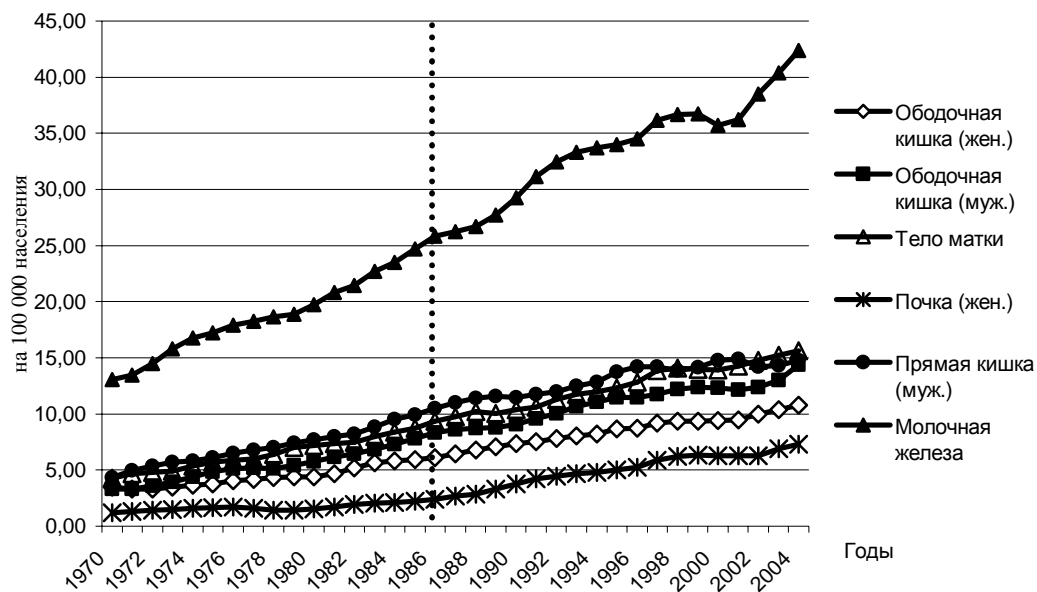


Рис. 2. Заболеваемость злокачественными новообразованиями, показатели которых возрастали относительно равномерно

3. Злокачественные новообразования, показатели заболеваемости по которым снижались. В качестве иллюстрации при-

водим показатели динамики заболеваемости раком желудка у мужчин и женщин (рис. 3).

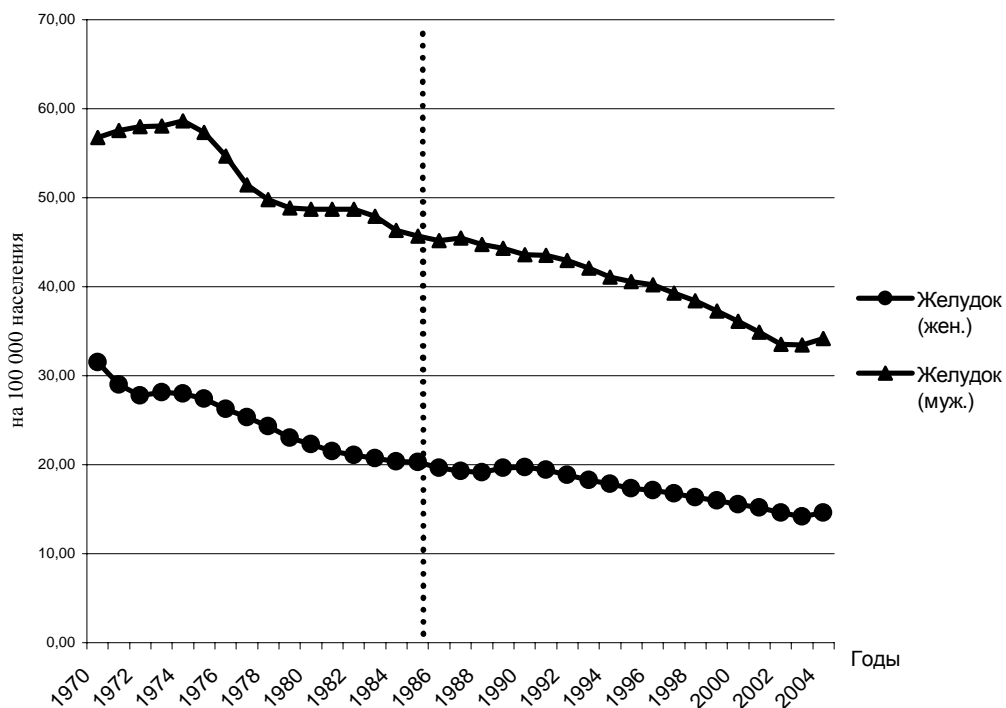


Рис. 3. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями с отрицательной динамикой

4. Злокачественные новообразования, показатели заболеваемости по которым возрастали до середины 90-х годов, затем стабилизи-

ровались (опухоль прямой кишки у женщин, пищевода, гортани, легкого, мочевого пузыря у мужчин (рис. 4).

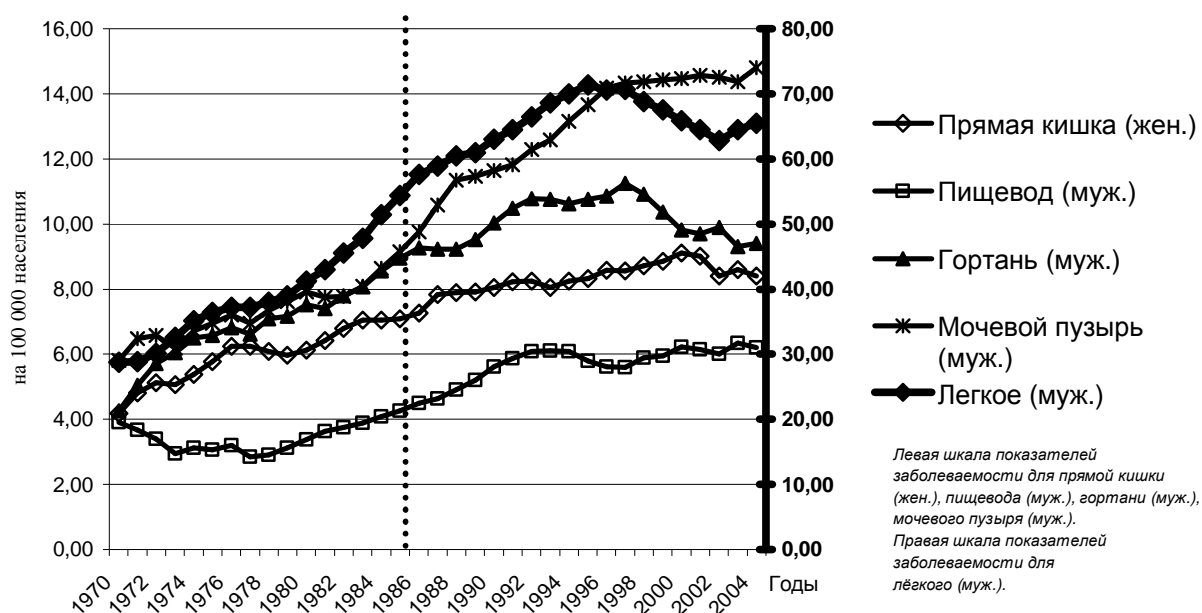


Рис. 4. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями, положительная динамика которых с 90-х годов стабилизировалась

5. Злокачественные новообразования, равномерное увеличение показателей заболеваемости по которым сменилось резким ростом в последние 10 лет: опу-

холи кожи у мужчин и женщин, предстательной железы, почки у мужского населения и рак щитовидной железы у женщин (рис. 5).

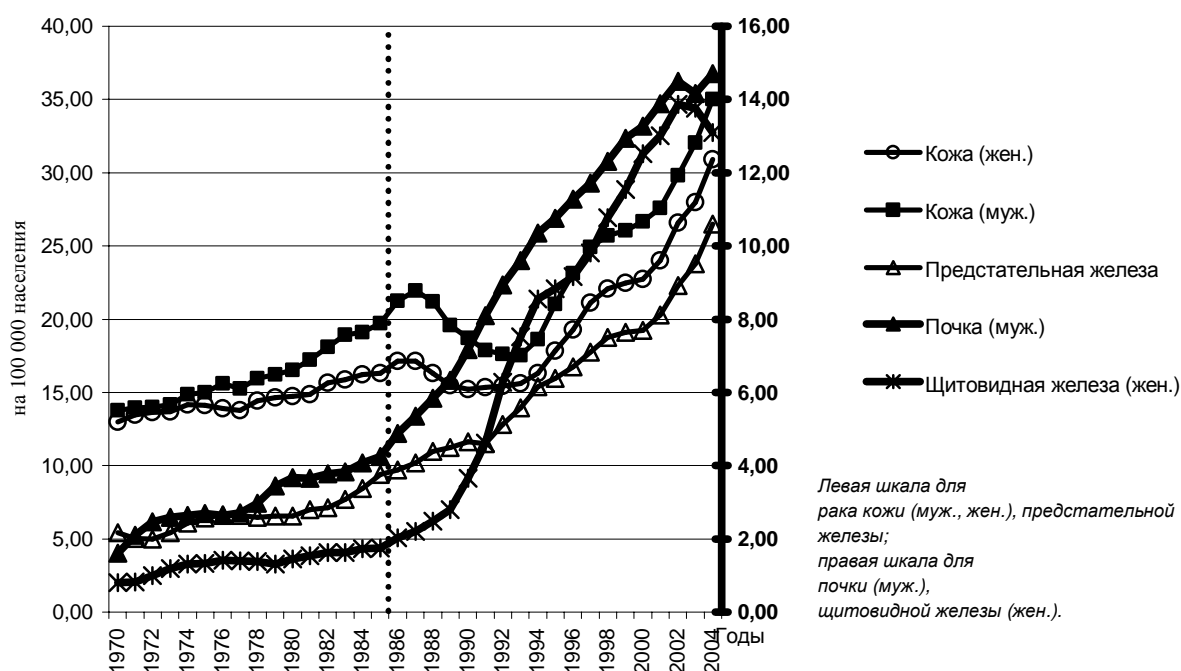


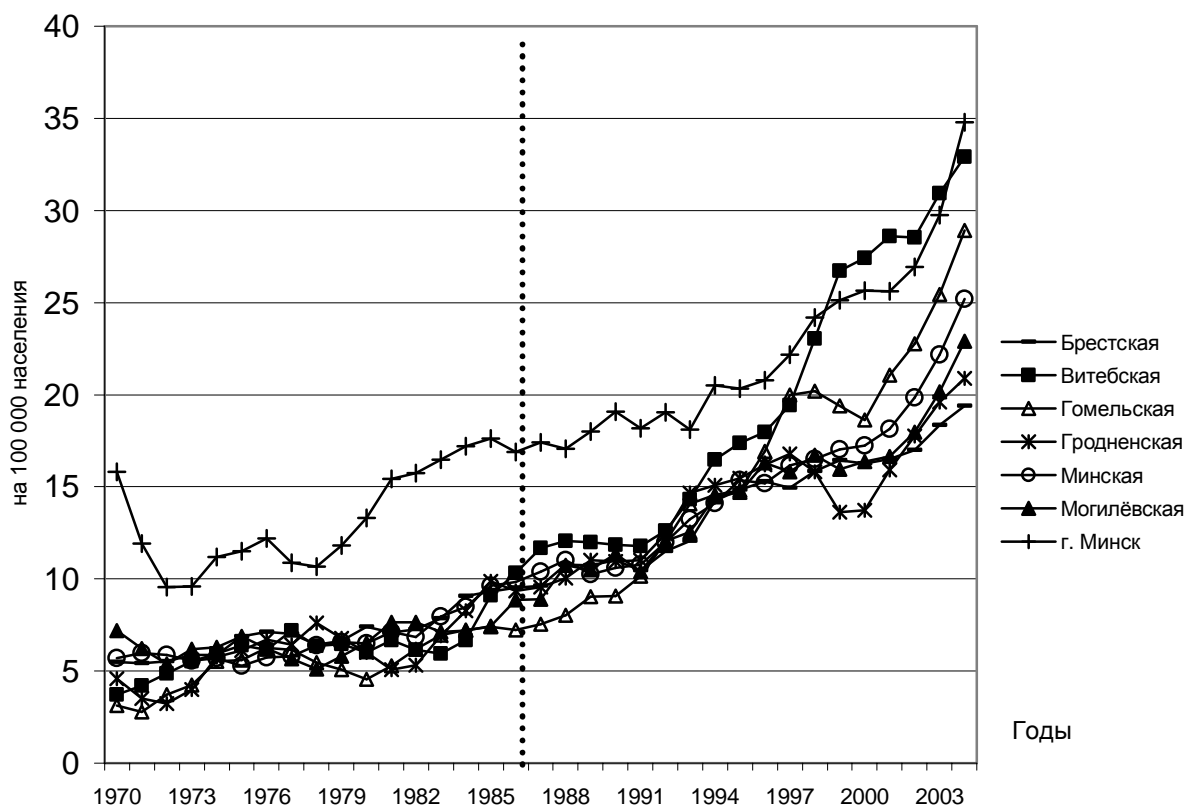
Рис. 5. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями с резко выраженной положительной динамикой в последние 10 лет

Таким образом, как следует из представленных данных сравнительной динамики заболеваемости населения Беларуси злокачественными новообразованиями отдельных локализаций в до- и послечернобыльском периодах, значительное увеличение темпов роста зарегистрировано за последнее десятилетие для рака предстательной железы и почки у мужчин, кожи и щитовидной железы у всего населения.

Изучение особенностей динамики рака предстательной железы среди мужского населения, проживавшего на момент установления диагноза в отдельных областях Беларуси, показало, что в течение всего описываемого периода максимальные показатели заболеваемо-

сти регистрировались в городе Минске. Во всех остальных областях с начала 70-х и до середины 90-х годов происходило постепенное увеличение заболеваемости и различия между «полюсными» по частоте заболеваемости областями были незначительными.

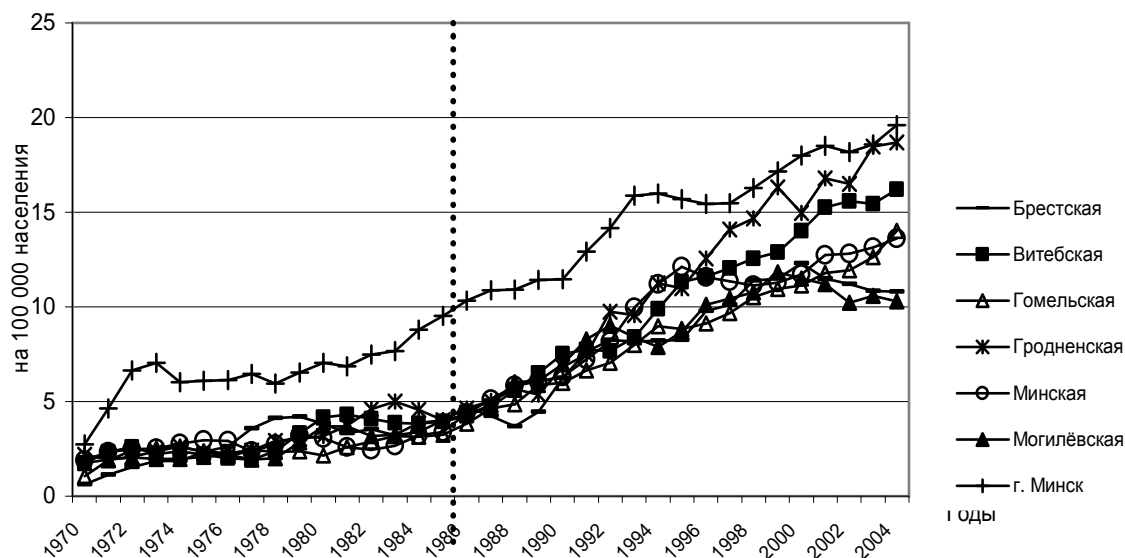
«Избыточный» рост заболеваемости раком предстательной железы впервые (с середины 90-х годов) и максимально проявился в Витебской области, городе Минске и Гомельской области. Позднее, с начала нынешнего столетия — в Могилевской, Брестской, Гродненской и Минской областях. Таким образом, ускорение темпов роста рака предстательной железы отмечено в каждой из областей Беларуси (рис. 6).



**Рис. 6.** Динамика стандартизованных показателей заболеваемости раком предстательной железы мужчин Беларуси

С начала 70-х и до начала 90-х годов частота рака почки у мужчин относительно равномерно возрастала. Начавшийся в начале 90-х и особенно выраженный с начала нынешнего столетия ускоренный рост заболеваемости, характерный для Беларуси в целом, имеет значительные территориальные особенности, что наглядно проиллюстрировано на рисунке 7. На протяжении всего периода наблюдения

частота заболеваемости была самой высокой среди мужчин города Минска. Самыми высокими темпами с 90-х годов увеличивалась заболеваемость в Гродненской и Витебской областях. Гомельская и Минская области занимали промежуточное положение. В Брестской и Могилевской областях после подъема заболеваемости в последние годы отмечена тенденция к ее снижению.



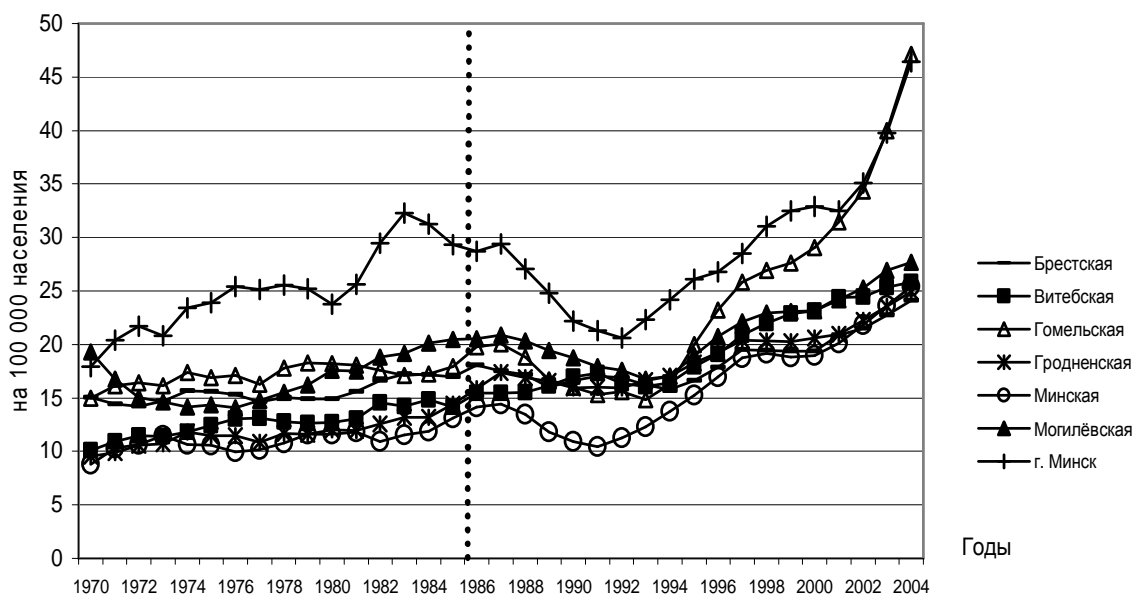
**Рис. 7.** Динамика стандартизованных показателей заболеваемости раком почки мужчин Беларуси

Динамика заболеваемости раком кожи характеризовалась постепенным ростом показателей с начала 70-х и практически до конца 80-х годов с последующим пятилетним их снижением (до уровня показателей заболеваемости начала 80-х годов). Такая динамика была особенно выраженной у мужчин. Начиная с середины 90-х годов и к настоящему времени частота рака кожи возросла практически в 2 раза.

Наиболее резко с этого времени частота базалиом и плоскоклеточного рака кожи возросла в Гомельской области (в 3,2 раза),

городе Минске и Минской области (в 2,1 раза). В остальных областях этот показатель увеличился в 1,5–1,6 раза.

К 2004 году самые высокие показатели заболеваемости раком кожи зарегистрированы в Гомельской области и городе Минске (47,1‰ и 46,4‰ соответственно). Во всех остальных областях — на уровне от 24,1‰ в Брестской до 27,7‰ в Могилевской областях. То есть, между «полюсными» областями различия достигают практически двух раз (рис. 8).



**Рис. 8.** Динамика стандартизованных показателей заболеваемости раком кожи населения РБ

Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных ученых показано значительное увеличение числа злокачественных новообразований щитовидной железы, особенно выраженное среди детского и женского населения.

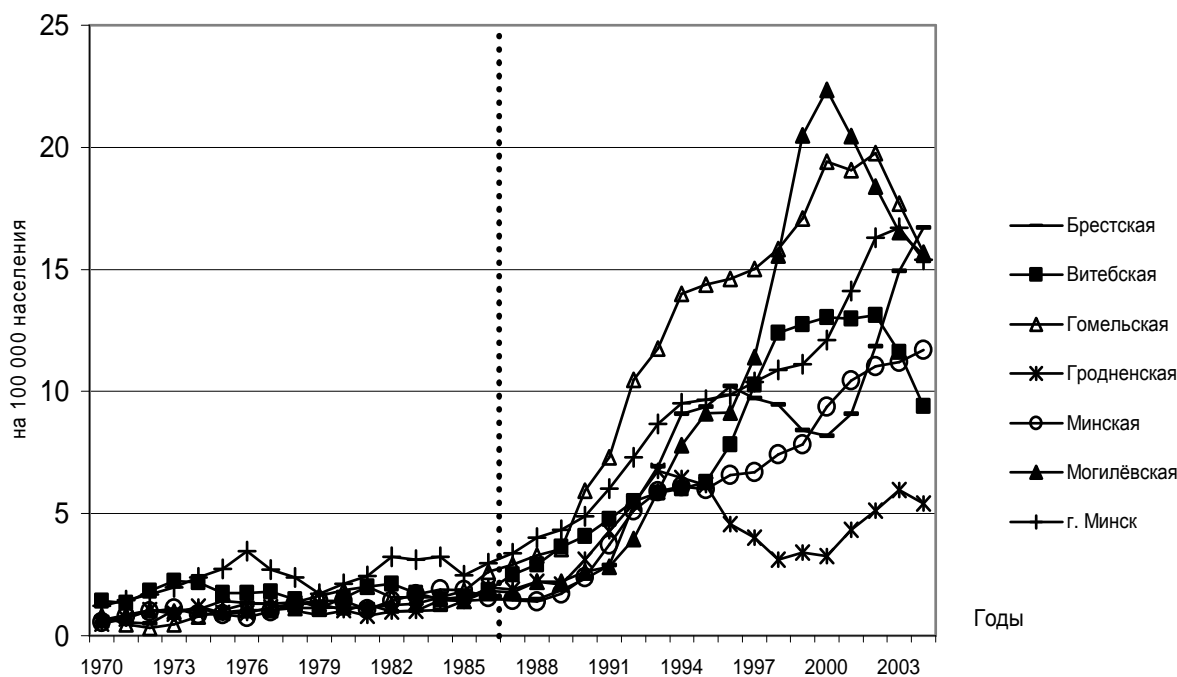
В нашем исследовании проведен анализ стандартизованных показателей заболеваемости раком щитовидной железы в динамике за 35 лет в каждой из административных областей Беларуси. Выявленные особенности можно описать следующим образом (рис. 9).

Впервые избыточный рост частоты этой патологии у женщин зарегистрирован в Гомельской области с начала 90-х годов, достигший максимума в 2000–2002 годах. В последующие годы частота рака щитовидной железы в Гомельской области снизилась. В 1991–1996 годах во всех обла-

стях Беларуси с разными темпами происходило увеличение заболеваемости (в Гродненской области до 1993 года). С 1997 года зарегистрирован резкий подъем заболеваемости в Могилевской области, с максимальными показателями в 1999–2001 годах, даже несколько превысившими аналогичные показатели в Гомельской области. В последние годы заболеваемость раком щитовидной железы как в Гомельской, так и в Минской областях снижается.

В этот же период частота рака щитовидной железы у женщин в городе Минске и Брестской области продолжала увеличиваться и в 2004 году показатели заболеваемости в указанных областях практически сравнялись.

Наименее выраженное увеличение частоты рака щитовидной железы отмечено в Гродненской области.



**Рис. 9.** Динамика стандартизованных показателей заболеваемости раком щитовидной железы женщин Беларуси

Таким образом, установленные четыре последовательные во времени волны роста (и частично последующего спада) заболеваемости раком щитовидной железы, зарегистрированные в постчернобыльский период в областях Беларуси, настоятельно требуют их дальнейшего изучения с целью объяснения их этиологии.

### Заключение

Приведенные в настоящей работе данные свидетельствуют о безусловной важности проблемы рака в медицинском, социальном и экономическом аспектах.

Динамическое увеличение значений стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости свидетельствует о том,

что происходящий несомненный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями не связан со старением населения Беларуси. Это дает основание предположить, что изменение частоты возникновения злокачественных новообразований обусловлено влиянием комплекса экологических факторов.

Схожесть динамических кривых ряда локализаций злокачественных новообразований свидетельствует о возможном влиянии одного и того же или ряда факторов на развитие злокачественных опухолей определенных локализаций.

Четко выраженные временные периоды резкого изменения частоты злокачественных новообразований позволяют провести их сопоставление с изменениями, происходящими во внешней среде, оценить их возможные взаимосвязи и на этой основе разработать подходы к первичной профилактике злокачественных новообразований.

Исходя из вышеизложенного, представляется целесообразным проведение двухкомпонентного (дескриптивного и аналитического) комплексного исследования, включаю-

щего в себя в качестве первого этапа всесторонний анализ онкологической ситуации на территории Беларуси с определением территориально-временных особенностей распространения злокачественных новообразований среди различных групп населения с использованием методов математического анализа и компьютерного картографирования. Аналитический компонент предполагает включение в исследование научно-исследовательских учреждений НАН Беларуси, обладающих необходимыми данными в области экологии и имеющих возможность проведения исследований в этой области. На их основе может быть проведен анализ взаимосвязей между частотой злокачественных новообразований и факторами внешней среды, оценена роль экологических факторов в формировании уровня заболеваемости злокачественными опухолями и определены возможные пути первичной профилактики рака.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в Республике Беларусь: Официальный статистический сборник за 2003 г. — Мн., 2004.

Поступила 15.03.2006

УДК 616.441-006.6

### THE $BRAF^{T1796A}$ TRANSVERSION IS A PREVALENT MUTATIONAL EVENT IN HUMAN THYROID MICROCARCINOMA

I. Sedliarou, V. Saenko, T. Rogounovitch, H. Namba, A. Abrosimov,  
E. Lushnikov, M. Matsuse, A. Kumagai, M. Nakashima, S. Meirmanov,  
<sup>3</sup>T. Hayashi, <sup>1</sup>M. Mine, <sup>1</sup>S. Yamashita

Departments of Molecular Medicine, International Health and Radiation Research, Tissue and Histopathology Section, Department of Biomedical Statistics, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences  
Clinical-Morphological Department, Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk, Russian Federation  
Department of Pathology, Nagasaki University Hospital

The results show that  $BRAF^{T1799A}$  mutation is a prevalent event in human thyroid microcarcinomas irrespectively of the genetic background of adult patients. Mutated  $BRAF$  might be involved in the control of tumors architecture and growth pattern but its presence does not correlate with manifestations of papillary microcarcinomas (PMC) aggressiveness.

Whereas  $BRAF$  mutation comprise a common genetic alteration in conventional papillary thyroid carcinoma (PTC) and PMC, a number of differences in mutation-related associations between the two types of tumors rather supports the hypothesis that not all macroscopic PTCs may arise from papillary microcarcinoma.

**Key words:** papillary microcarcinoma of thyroid cancer, PCR,  $BRAF$  mutation.

## ТРАНСВЕРСИЯ $BRAF^{T1796A}$ — ОСНОВНОЙ ВИД МУТАЦИИ ПРИ МИКРОКАРЦИНОМЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И. Седляров, В. Саенко, Т. Рогуневич, Х. Намба, А. Абросимов,  
Е. Лушников, М. Мацусе, А. Кумагаи, М. Накасима, С. Меирманов,  
Т. Хаяси, М. Мине, С. Ямасита

Институт по вопросам изучения последствий атомной бомбардировки,  
высшая школа Биомедицинских наук, университет г. Нагасаки  
Научно-исследовательский центр медицинской радиологии РАМН, г. Обнинск,  
Больница университета г. Нагасаки

Результаты проведенных исследований показывают, что независимо от генетического фона взрослого больного мутация  $BRAF^{T1799A}$  является доминирующей при микрокарциноме щитовидной железы. Мутированная  $BRAF$  может принимать участие в построении и разрастании опухолевой ткани, однако ее наличие не коррелирует с проявлением агрессивности папиллярной микрокарциномы (PMC).

Поскольку мутация  $BRAF$  определяет общие генетические изменения в традиционной папиллярной карциноме щитовидной железы (РТС) и PMC, многочисленные различия в ассоциациях мутационного характера между двумя типами опухолей поддерживают теорию о том, что не все макроскопические РТС могут возникать в результате развития папиллярной микрокарциномы.

**Ключевые слова:** папиллярная микрокарцинома щитовидной железы, полимеразно-цепная реакция, мутация  $BRAF$ .

### *Introduction*

Among the human thyroid malignancies, papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most prevalent [1]. Tumors measuring less than 1 cm in maximal dimension are referred to as microcarcinomas. Thyroid papillary microcarcinomas (PMCs) are mostly regarded as incidental findings of indolent behavior [2]. However, on rare occasions such tumors may behave aggressively and give rise to local nodal disease and distant metastases [3].

The  $BRAF^{T1799A}$  transversion is one of the particular targets for investigations in differentiated and anaplastic thyroid cancer [4] but less is known about PMCs.

This study was set out to determine the prevalence of  $BRAF$  exon 15 mutation in PMCs and to elucidate the association between the presence of mutated  $BRAF$  and PMCs' morphology and indices of aggressiveness.

### *Material and methods*

**Thyroid tissues.** The study included 17 and 31 Japanese and Russian cases of PMC, respectively.

**DNA extraction.** Microcarcinoma tissue was microdissected from formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections under microscopic control. DNA was extracted using Proteinase K/phenol protocol.

**$BRAF$  mutation screening by direct sequencing.** Mutational analysis of  $BRAF$  exon 15 was performed by PCR followed by direct sequencing. Genomic DNA was amplified in two 40-cycle rounds of identical PCR. The products were resolved in agarose gel, excised, purified and sequenced.

**Statistical analysis** was performed using Mann-Whitney rank sum test, Fisher's exact test and logistic regression analysis as appropriate.

### *Results*

In the 48 microcarcinomas,  $BRAF^{T1799A}$  missense mutation was found totally in 13/48 (27.1%) of cases: 4/17 (23.5%) and 9/31 (29.0%) in Japanese and Russian patients, respectively.

The patients' gender, age at presentation, lymph node involvement, presence of distant metastases and histological variants of tumors are summarized in table 1.



Table 1

**Association of *BRAF*<sup>T1799A</sup> mutation with patients' clinical profile  
and tumor morphology in the series of thyroid papillary microcarcinoma**

	<i>BRAF</i> <sup>T1799A</sup>	Wild-type <i>BRAF</i>	<i>P</i>
All patients, n=48	13	35	
Japanese/Russian	4/9	13/22	0.747 <sup>a</sup>
Median age, years <sup>b</sup>	45.0	52.0	0.354
Gender, Female/Male	10/3	29/6	0.669
Lymph Node Metastasis, No/Yes	10/3	27/8	1.000
Distant Metastases, No/Yes	12/1	31/4	1.000
Tumor histotype	—	—	—
Papillary	3	10	1.000
Follicular	1	15	0.036
Mixed papillary and follicular	3	5	0.664
Solid/trabecular variant	0	1	1.000
Mixed with solid/trabecular structures	6	4	0.015

<sup>a</sup> — Difference in the *BRAF* mutational rate between Japanese and Russian groups.

<sup>b</sup> — Here and hereafter results are presented for the combined Japanese and Russian PMC series.

### Discussion

*BRAF* mutational rate in PMCs from Japanese and Russian patients accounted for about less than 30% of cases displaying insignificant difference between the two groups with distinct genetic background. Thus, *BRAF* mutation is rather prevalent in PMC but in contrast to macroscopic PTCs its rate is generally lower than that in the latter entity [5, 6]. In spite of this circumstance, our results suggest determination of *BRAF* mutation in the biological material derived even from small sized thyroid tumors may be informative as a means of preoperative diagnosis of PMC.

In the analyzed series there was a negative correlation between the *BRAF* mutational frequency and follicular histotype of the tumors, and on the contrary, the *BRAF*<sup>T1799A</sup> rate was elevated in the PMC with mixed morphology characterized by the co-occurrence of well-differentiated and less differentiated (solid/trabecular) structures. In PTC, *BRAF* mutation is known to associate with conventional histotype and it is nearly absent from the tumors with follicular architecture. PMCs are partly similar to PTCs in respect of negative association between *BRAF* mutation and follicular morphology but do not prove correlation with papillary growth pattern.

Analysis of nodal disease and distant metastases association with *BRAF* mutation showed a lack of such in PMCs demonstrating that the presence of mutation cannot confine an aggressive phenotype of a small tumor and in this way it is not a predictor of metastatic potential.

Taken together, our data provide an additional argument indicative of certain differences in PMCs's and PTC's biological behavior.

### Conclusion

The results show that *BRAF*<sup>T1799A</sup> mutation is a prevalent event in human thyroid microcarcinomas irrespectively of the genetic background of adult patients. Mutated *BRAF* might be involved in the control of tumors architecture and growth pattern but its presence does not correlate with manifestations of PMC aggressiveness.

Whereas *BRAF* mutation comprise a common genetic alteration in conventional PTC and PMC, a number of differences in mutation-related associations between the two types of tumors rather supports the hypothesis that not all macroscopic PTCs may arise from papillary microcarcinoma.

### REFERENCES

1. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La Vecchia C, Burt A.D., Kerr D.J. and MacFarlane G.J. The epidemiology of thyroid carcinoma // Crit Rev Oncog. — 1993. — Vol. 4. — P. 25–52.

2. Fink A., Tomlinson G., Freeman J.L., Rosen I.B. and Asa S.L. Occult micropapillary carcinoma associated with benign follicular thyroid disease and unrelated thyroid neoplasms // *Mod Pathol.* — 1996. — Vol. 9. — P. 816–820.

3. Yamashita H., Noguchi S., Murakami N., Toda M., Uchino S., Watanabe S. and Kawamoto H. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma // *Cancer.* — 1999. — Vol. 86. — P. 842–849.

4. Mercer K.E. and Pritchard C.A. Raf proteins and cancer: B-Raf is identified as a mutational target

// *Biochim Biophys Acta.* — 2003. — Vol. 1653. — P. 25–40.

5. Kimura E.T., Nikiforova M.N., Zhu Z., Knauf J.A., Nikiforov Y.E. and Fagin J.A. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63. — P. 1454–1457.

6. Xu X., Quiros R.M., Gattuso P., Ain K.B. and Prinz R.A. High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63. — P. 4561–4567.

*Поступила 15.03.2006*

#### УДК 574:539.1.04

### СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ И ТИРЕОИДНОГО ОБМЕНА КРЫС-САМЦОВ ПОТОМСТВА I ПОКОЛЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО ОТ РОДИТЕЛЕЙ, ДЛИТЕЛЬНОЕ ВРЕМЯ НАХОДИВШИХСЯ В ЗОНЕ ОТЧУЖДЕНИЯ ЧАЭС

Е.Ф. Конопля, Г.Г. Верешако, А.М. Ходосовская, Г.А. Горох

Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель

Анализировали морфофункциональное состояние репродуктивной системы и тиреоидного обмена у крыс-самцов первого поколения ( $F_1$ ), полученных от родителей, длительное время находившихся в условиях радиоактивного загрязнения, и внутриутробное развитие которых проходило в зоне отчуждения ЧАЭС. Установлено, что у опытных животных  $F_1$  в возрасте 3 и 6 мес отмечается повышение относительной массы семенников и их придатков, количества сперматогенных клеток, уровня тестостерона в сыворотке крови, активности ЛДГ и содержания ДНК (3 мес) в тестикулярной ткани. Одновременно у животных  $F_1$  выявляется гипотиреоидное состояние, что выражается в снижении уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови и активности дейодиназы в тканях печени и почек. Полученные данные свидетельствуют о возникновении нарушений в исследуемых системах организма крыс потомства первого поколения.

**Ключевые слова:** катастрофа на ЧАЭС, потомство крыс I поколения, репродуктивная система самцов, ЛДГ, СДГ, нуклеиновые кислоты, тестостерон, тироксин, трийодтиронин.

### ANALYSIS OF REPRODUCTIVE SYSTEM AND THYROID METABOLISM STATE OF RAT MALE PROGENY I GENERATION, OBTAINED AFTER LONG LOW-INTENSITY IRRADIATION THEIR PARENTS IN CHERNOBYL ZONE

E.F. Konoplya, G.G. Vereshchako, A.M. Khodosovskaya, G.A. Goroch

Institute of Radiobiology of National Academy of Sciences of Belarus, Gomel

It rats progeny of first generation in the age of 3 and 6 month wich parents were exposed to lonng low irradiation in Chernobyl zone testes weight indexes, amount of spermatogenous cells of all types and their total number in a suspension of testes tissue, content of DNA and RNA, activity of LDH and SDH in the testes tissue, contents of testosterone,  $T_3$  and  $T_4$  in blood serum and activity of deiodinase in tissue liver and kidneys were studies. The changes in morphofunctional state of testes and thyroid status of progeny rats received from the parents (males and females) were found.

**Key words:** Chernobyl accident, rat progeny of I generation, male reproductive system, LDH, SDH, nucleic acids, testosterone, thyroxin, triiodtyronin.

Повышение радиационного фона во многих районах Республики Беларусь в результате аварии на Чернобыльской АЭС делает необходимым оценку последствий действия низкоинтенсивного длительного облучения на организм. Известно о высокой опасности пренатального радиационного воздействия в связи с высокой радиочувствительностью процесса эмбриогенеза [7]. Высокий генетический риск сохраняется, если облучению подвергается организм во время репродуктивного периода или до него, так как начальные стадии развития половых клеток, т.е. сперматогоний и ооцитов наиболее уязвимы к действию повреждающих факторов [4]. Экспериментальные исследования, посвященные анализу состояния важнейших систем организма животных потомства, полученных от родителей, длительное время находившихся в условиях внешнего и внутреннего радиационного воздействия в зоне ЧАЭС, немногочисленны [1, 3, 6].

В настоящем сообщении представлены данные анализа морфофункционального состояния репродуктивной системы и тиреоидного обмена у крыс-самцов первого поколения потомства, полученного от самок и самцов, которые в течение 4 мес находились в 10-км зоне отчуждения ЧАЭС.

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

Исследования проводили на крысах потомства первого поколения, полученных от половозрелых самок и самцов стадного разведения (исходный возраст 3 мес). Животные были размещены в Полесском государственном радиационно-экологическом заповеднике (10-км зона отчуждения ЧАЭС, н.п. Массаны), где их содержали на протяжении 124 сут. В качестве корма использовали продукты, выращенные в условиях радиоактивного загрязнения. Мощность эквивалентной дозы излучения в реперной точке, где содержались животные, составляла в среднем 500 мкЗв/час, суммарная экспозиционная доза составляла 0,01704 Зв. Плотность загрязнения почвы по  $^{137}\text{Cs}$  в этом месте достигала 1890 кБк/м<sup>2</sup>. В конце срока содержания (за 20 дней) животные были спарены (свободное спаривание) и перед родами были возвращены на виварий Института радиобиологии НАН Беларуси. В результате эксперимента было получено потомство, первое поколение (F<sub>1</sub>). В условиях вивария животные полученного по-

томства F<sub>1</sub> продолжали получать радиоактивный корм, удельная активность которого составляла 275–757 Бк/кг. В опыт животных брали при достижении возраста 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев. Удельная активность  $^{137}\text{Cs}$  в тушках животных F<sub>1</sub> в возрасте 3 мес — 0,377 кБк/кг, в 6 мес — 0,142 кБк/кг. Суммарная поглощенная доза внутреннего облучения от инкорпорированного  $^{137}\text{Cs}$  в различные сроки постнатального периода у потомства к 90 и 180 сут составляла, соответственно,  $4,25 \cdot 10^{-5}$  и  $3,20 \cdot 10^{-5}$  Гр. Контролем служили животные аналогичного возраста, содержащиеся в условиях стационарного вивария.

У животных изучали морфофункциональное состояние репродуктивной системы самцов, в том числе относительную массу семенников и их придатков (эпидидимисов), количество сперматогенных клеток всех типов, определение которых проводили в клеточной суспензии тестикулярной ткани в 5% уксусной кислоте в камере Горяева [5]. Оставшаяся часть семенника использовалась для приготовления гомогената ткани семенников, в которой спектрофотометрически определяли содержание нуклеиновых кислот (РНК и ДНК отдельно) в 10% хлорной кислоте [8, 9]. В гомогенате ткани семенников анализировали активность важнейших ферментов биоэнергетического обмена – гликолиза – ЛДГ в цитоплазматической фракции [12] и ЦТК — СДГ в митохондриях [11], которые получали методом дифференциального центрифугирования в 0,25 М сахарозе, 12000 г в течение 15 мин.

В сыворотке крови крыс потомства F<sub>1</sub> в возрасте 3, 6, 9 и 12 мес определяли уровень тестостерона (наборы РИА «Стерон-Т-<sup>125</sup>I» ХОП ИБОХ НАНБ, г. Минск) и тиреоидных гормонов (тироксина и трийодтиронин) с помощью наборов РИА-Т<sub>4</sub>(Т<sub>3</sub>)-ПГ (ХОП ИБОХ НАНБ, г. Минск). В гомогенате ткани печени и почек животных анализировали активность 5'-дейодиназы тироксина [10].

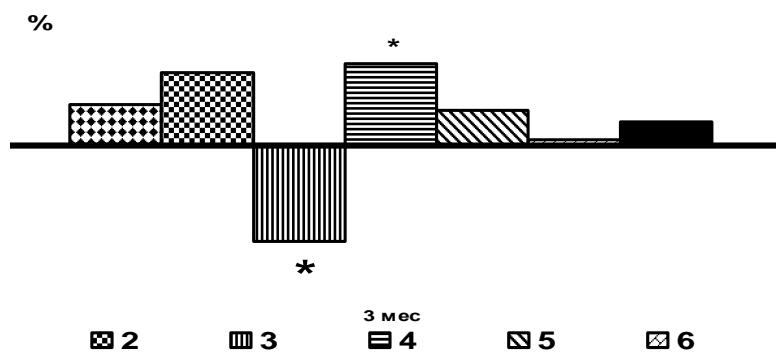
Полученные данные обрабатывали статистически общепринятыми методами биологической статистики с использованием t-критерия Стьюдента при уровне значимости 0,05.

#### **Результаты и их обсуждение**

На рис. 1 представлены данные об изменении морфофункционального состояния репродуктивной системы крыс-самцов потомства F<sub>1</sub> в возрасте 3 мес, полученных от родителей, длительное время находив-

шихся в условиях радиоактивного загрязнения (10-км зона отчуждения ЧАЭС). Отмечается, что относительная масса семенников и эпидидимисов у опытных животных повышается, соответственно, на 14,3 и 25,2% по отношению к интактному контролю. Общее количество сперматогенных клеток имеет тенденцию к повышению (108,5%). Количественное соотношение половых клеток на различных эта-

пах дифференцировки в суспензии ткани семенника крыс F<sub>1</sub>, полученных от родителей, содержащихся в зоне отчуждения ЧАЭС, имеет сложную картину. В то время как количество сперматогоний снижено на 33,3% (однако удельный вес этих клеток обычно не превышает 2–3% от общего количества), число сперматоцитов и сперматид увеличено на 28,3 (P < 0,05) и 12,3% соответственно.

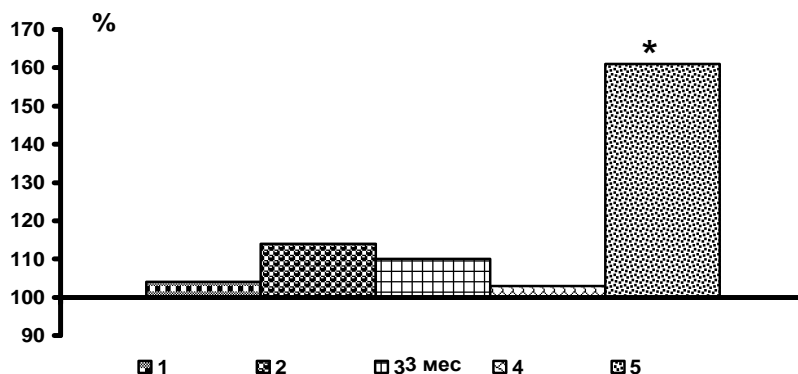


**Рис. 1.** Изменение показателей морфофункционального состояния репродуктивной системы крыс-самцов I поколения (в возрасте 3 мес), полученных от родителей, содержащихся в 10-км зоне отчуждения ЧАЭС (в % к контролю)

1 — относительная масса семенников; 2 — относительная масса эпидидимисов; 3 — сперматогонии; 4 — сперматоциты; 5 — сперматиды; 6 — сперматозоиды; 7 — общее количество клеток; \* — достоверно при  $p < 0,05$

Содержание тестостерона в сыворотке крови у опытных животных в возрасте 3 мес увеличивалось на 60,8% (рис. 2). Анализ окислительно-восстановительных процессов в ткани семенников у крыс потомства F<sub>1</sub> показывает, что интенсивность лактатдегидрогеназной реакции несколько повышается (до 110%), а активность СДГ не отличается от

контроля. В тестикулярной ткани крыс F<sub>1</sub>, полученных от родителей, которые находились длительное время в условиях низкоинтенсивного внешнего и внутреннего облучения, выявляется рост содержания ДНК (до 113,8%), что, очевидно, связано с повышенным количеством диплоидных сперматогенных клеток (в основном, сперматоцитов).

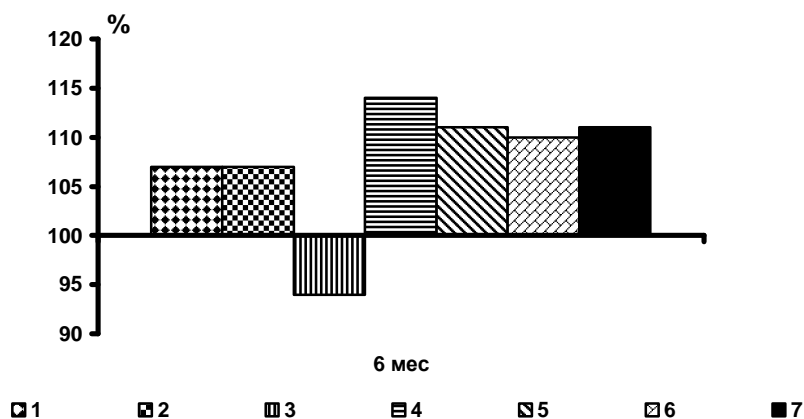


**Рис. 2.** Изменение биохимических показателей в ткани семенников крыс-самцов в возрасте 3 мес I поколения, полученного от родителей, содержащихся в 10 км зоне отчуждения ЧАЭС (в % к контролю)

1 — РНК; 2 — ДНК; 3 — ЛДГ; 4 — СДГ; 5 — Тестостерон; \* — достоверно при  $p < 0,05$ .

У крыс-самцов F<sub>1</sub>, полученных от родителей из зоны отчуждения ЧАЭС, достигших возраста 6 мес, сохраняется неко-

торое повышение относительной массы семенников, которое отмечалось и в возрасте 3 мес (рис. 3).

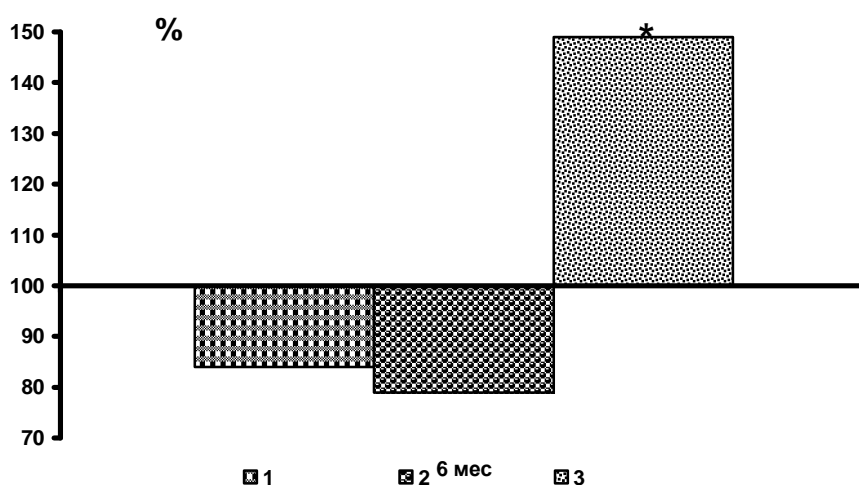


**Рис. 3.** Изменение показателей морфофункционального состояния репродуктивной системы крыс-самцов первого поколения в возрасте 6 мес, полученных от родителей, содержащихся в 10-км зоне отчуждения ЧАЭС. Обозначения такие же, как на рисунке 1

У животных этой группы отмечается также увеличение количества сперматогенных клеток (сперматоцитов, сперматид и зрелых половых клеток) и их общего числа в пределах 10–15%, в то время как количество сперматогоний близко к контрольному значению.

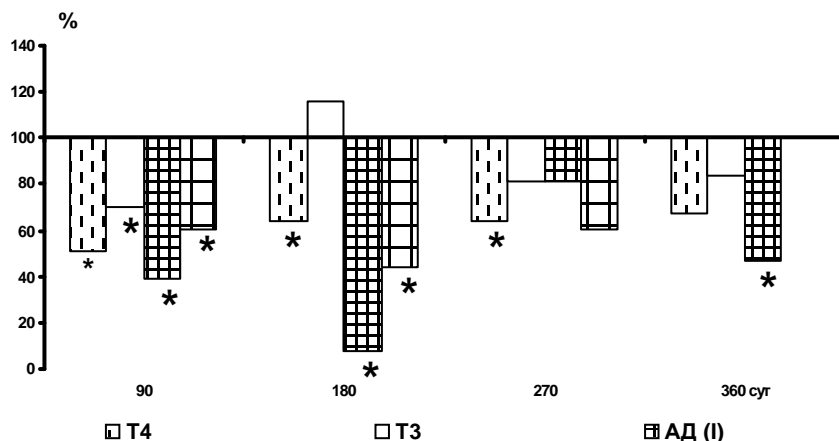
Уровень тестостерона в сыворотке крови сохраняется на повышенном уровне (48,9%). Концентрация РНК и ДНК в ткани сперматогенного эпителия у животных 6 мес возраста снижено на 16,2 и 20,6%, что

не вполне согласуется с данными количественного состава клеток (рис. 4). По-видимому, выявленный уровень биополимеров отражает некоторое замедление биосинтетических и пластических процессов в исследуемой ткани животных, родители которых подвергались радиационному воздействию в малой дозе. Определенное значение в этом случае может иметь соотношение содержания нуклеиновых кислот в сперматогенной и интерстициальной ткани семенников.



**Рис. 4.** Изменение биохимических показателей в ткани семенников крыс-самцов I поколения в возрасте 6 мес, полученных от родителей, содержащихся в 10 км зоне отчуждения ЧАЭС. Обозначения такие же, как на рисунке 2

Рассматривая состояние тиреоидного обмена у животных  $F_1$  различных возрастных групп, полученных от самцов и самок крыс, которые в течение 4 мес находились в условиях радиоактивного загрязнения ЧАЭС, отмечено возникновение состояния гипотиреоза, проявляющееся снижением всех изучаемых показателей, за исключением уровня трийодтиронина в сыворотке крови у животных в возрасте 6 мес (рис. 5).



**Рис. 5.** Изменение показателей тиреоидного обмена в сыворотке крови и тканях самцов крыс I поколения, полученного от родителей, содержащихся в 10-км зоне отчуждения ЧАЭС (в % к контролю)

$T_4$  — уровень тироксина в сыворотке крови;  $T_3$  — уровень трийодтиронина в сыворотке крови; АД(I) — активность 5' — дейодиназы тироксина в ткани печени; АД(II) — активность 5' — дейодиназы тироксина в ткани почек; \* — достоверно при  $P < 0,05$ .

Возникновение состояния гипотиреоза у крыс потомства  $F_1$ , полученного от родителей, которые длительное время находились в условиях радиоактивного загрязнения, вероятно, отражает долговременные адаптационные процессы в условиях хронического стресса [2].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возникновении существенных нарушений функционального состояния репродуктивной системы самцов и тиреоидного обмена у первого поколения крыс, полученных от родителей, длительное время находившихся в 10-км зоне отчуждения ЧАЭС. По ряду показателей репродуктивной системы крыс-самцов  $F_1$  в возрасте 3 и 6 мес выявляется стимулирующее действие низких доз радиации, полученных родителями, что подтверждается повышением относительной массы семенников и их придатков, количества сперматогенных клеток, уровнем тестостерона в сыворотке крови, уровнем активности ЛДГ и содержанием ДНК (3 мес) в тестикулярной ткани.

Так, например, содержание тироксина в сыворотке крыс в возрасте 3 мес достоверно падает почти в два раза, а трийодтиронина — на 30,1% ( $P < 0,05$ ). В это же время активность 5'-дейодиназы тироксина в ткани печени и почек животных уменьшается, соответственно, на 60,0 и 39,1%. Следует отметить также, что у 6-месячных животных падение активности фермента в печени составляет более 90%, а в почках — 56%.

Значительное снижение уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови ( $T_3$  и  $T_4$ ) и активности дейодиназы в тканях печени и почек свидетельствует о возникновении гипотиреоидного состояния и о высокой чувствительности тиреоидного статуса крыс  $F_1$  к радиоэкологическим условиям среды, в которых находились родители.

В заключение следует отметить, что в некоторых случаях при облучении животных-родителей в условиях повышенного радиоактивного загрязнения у потомства, которое получено от них и внутриутробное развитие которых происходило при действии внешнего и внутреннего облучения, обнаруживаются нарушения, превышающие изменения у животных потомства, родители которых облучались в условиях модельных опытов в дозах до 1,0 Гр. По-видимому, подобное противоречие можно объяснить тем, что в случае пребывания животных в зоне радиационного загрязнения на их состоянии отражается действие не

только радиационного фактора, но и комплекса различных экологических факторов (в том числе характера питания, водного, светового и температурных режимов, условий транспортировки и т.д.), что также оказывает существенное влияние на морфофункциональное состояние полученного потомства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева В.В., Зак К.П., Индык В.М. и др. // Радиобиология. — 1991. — Т. 31, Вып. 5. — С. 694–700.
2. Жекалов А.Н., Коваленко Р.И., Галанцев В.П. и др. // Физиология человека. — 1997.
3. Индык В.М., Парновская Н.В., Серкиз Я.И. и др. // Радиобиология. — 1991. — Т. 31, Вып. 5. — С. 663–667.
4. Источники, эффекты и опасность ионизирующей радиации: Доклад Научного комитета ООН по действию атомной радиации Генеральной Ассамблее за 1998 г. с приложениями. — М.: Мир, 1993. — Т. 2. — 726 с.
5. Мамина В.П., Семенов Д.И. // Цитология. —

1976. — Т. 18, № 7. — С. 913–914.

6. Мельников О.Ф., Самбур М.Б., Индык В.М. и др. // Радиобиология. — 1991. — Т. 31, Вып. 5. — С. 673–677.
7. Стрельцова В.Н., Москалев Ю.И. Отдаленные последствия радиационного поражения. Неопухолевые формы. — Итоги науки и техники. ВИНТИ // Радиационная биология. — 1987. — Т. 6. — С. 154–170.
8. Трудюлюбова М.Г. // Современные методы в биохимии / Под ред. В.А. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 313–316.
9. Blobel G., Potter V.R. // Biochem. Biophys. Acta. — 1968. — Vol. 166, № 1. — P. 48–57.
10. Kaplan V.V., Utiger R.D. // J. Clin. Invest. — 1978. — Vol. 110. — P. 459–471.
11. Kun E., Abood L.G. // Science. — 1949. — Vol. 109. — P. 144–146.
12. Sevela M., Toovarek J. // Europ. Symp. Med. Enzymol. — 1960. — P. 447.

Поступила 29.03.2006

УДК 614.876-07:575

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОЙ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИЦ, ПОСТРАДАВШИХ ОТ КАТАСТРОФЫ НА ЧАЭС

**С.В. Жаворонок, Е.В. Воропаев, А.С. Рудницкая, А.Л. Калинин, Э.Н. Платошкин, О.В. Баранов, С.А. Степанец, А.В. Воропаева, Л.Г. Барри, Аль-Шаби Аль Ханса, Мунасар Хани, О.А. Рыбальченко, И.В. Пальцев, С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко**

**Гомельский государственный медицинский университет  
Витебский государственный медицинский университет**

Ежегодный мониторинг состояния здоровья и донозологическая лабораторная диагностика основных заболеваний, приводящих к временной нетрудоспособности, инвалидности и смерти сотрудников Полесского государственного радиационно-экологического заповедника, свидетельствует о целесообразности во время плановых профилактических осмотров наряду со стандартным обследованием использовать дополнительные средства донозологической диагностики, что позволит проводить профилактику, раннее выявление и, соответственно, своевременное лечение установленной заболеваемости.

**Ключевые слова:** донозологическая диагностика, методы скрининга, генотипирование, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция, цитогенетический анализ

## POSSIBLE APPLICATION OF MOLECULAR-GENETIC METHODS FOR PRE-NOSOLOGICAL AND EARLY DIAGNOSTICS OF DISEASES IN PEOPLE SUFFERING FROM CHERNOBYL DISASTER

**S.V. Zhavoronok, E.V. Voropaev, A.S. Rudnitskaya, A.L. Kalinin, E.N. Platoshkin, O.V. Baranov, S.A. Stepanets, A.V. Voropaeva, L.G. Barri, Al-Shabi Al Hansa, Munasar Hani, O.A. Rybalchenko, I.V. Paltsev, S.V. Pimanov, E.V. Makarenko**

**Gomel State Medical University,  
Vitebsk State Medical University**

Annual monitoring of state of health and pre-nosological laboratory diagnostics of main diseases resulting in temporal or complete disability and death of the Polesye State Radio-Ecological Reservation staff proves the use of additional pre-nosological diagnostics along with

standard examination during routine medical examination. This will ensure prevention, early detection and, accordingly, appropriate treatment of the detected disease.

**Key words:** pre-nosological diagnostics, screening methods, genotyping, ELISA, polymerase chain reaction, cytogenetic analysis.

### **Введение**

Роль радиационного фактора в развитии патологии систем организма оценивается различными авторами неоднозначно. Несмотря на имеющиеся сведения о роли ионизирующего излучения в формировании здоровья населения, проживающего на территориях с различным уровнем загрязнения радионуклидами, характер и степень их влияния на организм во многом остается невыясненным. Наблюдения за персоналом атомных объектов, а также населением, которое находится под влиянием «малых доз» ионизирующего излучения, не выявили регистрируемых современными методами исследований общесоматических заболеваний, достоверно связанных с облучением [4].

Население, проживающее на пострадавших от аварии на ЧАЭС территориях, болеет в 1,8–2,5 раза чаще, чем в среднем по Республике Беларусь. При обследовании детей и подростков только 20 % из них считаются здоровыми [Кофи Аннан, Генеральный секретарь ООН]. Исследования, проводимые БелНИИ кардиологии, показали, что частота инфаркта миокарда у населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях, возрастает при увеличении степени загрязнения радионуклидами окружающей среды [3]. Однако, по мнению ряда авторов [6, 9], формирование сердечно-сосудистой патологии у ликвидаторов происходит под влиянием комплекса факторов, среди которых радиационный фактор не является ведущим.

После аварии на ЧАЭС у ликвидаторов, а также населения, проживающего в неблагоприятных условиях, выявляются существенные нарушения со стороны многих органов и систем организма, в том числе сердечно-сосудистой, пищеварительной и эндокринной систем, иммунного статуса и статуса вегетативной нервной системы [4, 6, 7, 10]. По данным А.Н. Стожарова с соавторами, 1998 г., уровень заболеваемости среди работников ПГРЭС в 2,47 раза выше, чем по Республике в целом.

Для проведения исследований выбрана группа лиц, проживающих и работающих на наиболее загрязненной радионуклидами территории — в Полесском радиационно-экологическом заповеднике (ПГРЭС). У работников ПГРЭС существует вероятность развития помимо рака щитовидной железы и других форм рака, которые выявляются по прошествии более чем десяти лет после аварии на ЧАЭС.

Сложной задачей является подтверждение развития различных заболеваний как следствия облучения организма человека. Длительный контроль за состоянием здоровья населения из пострадавших регионов, а также проведение медицинских исследований и наблюдений позволят получить новые и, возможно, неожиданные результаты. Своевременная диагностика позволит увеличить среднюю продолжительность активной жизни населения, получающего дополнительные дозовые радиационные нагрузки.

**Целью** данной работы является изучение возможности использования молекулярно-генетических методов для донозологической и ранней диагностики заболеваний, наиболее часто приводящих к утрате трудоспособности населения и летальным исходам.

### **Материалы и методы**

**1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР).** Для проведения различных вариантов ПЦР (в том числе и в реальном времени) использовались коммерческие диагностические наборы, изготовленные ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ, под торговой маркой «АмплиСенс». Определение генотипа вируса гепатита С проведено системой, предназначенной для амплификации участков к РНК вируса гепатита С генотипов 1a, 1b, 2 и 3a - «АмплиСенс-50-R». Для определения ДНК вируса гепатита В использовалась тест-система «АмплиСенс-100-R», предназначенная для амплификации участка ДНК вируса гепатита В длиной 470 пар нуклеотидов. Для проведения ПЦР в реальном времени (Real-Time PCR) использовался прибор RotorGene 3000 фирмы Corbett Research Австралия, с использованием тест-системы «АмплиСенс-НСV-Монитор-FRT».



Для определения ДНК *Helicobacter pylori* использовалась ПЦР-тест-система «Ампли-Сенс-100-R», предназначенная для амплификации участка ДНК длиной 520 пар нуклеотидов 16S-рибосомального гена *Helicobacter pylori*. Образцы биоптатов были помещены в 0,1% НС1 и хранились при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Амплификация подготовленных образцов выполнялась в амплификаторе ТЕР-ЦИК МС-2 фирмы «ДНК-технологии» (Россия) со следующими шагами стандартной ПЦР: предварительный нагрев, денатурация, отжиг праймеров, достраивание цепи ДНК и окончательное достраивание цепи ДНК.

Метод рестрикционного анализа ДНК PCR-RFLP (CAP) состоит из следующих стадий: пробоподготовка (подготовка проб к анализу); выделение суммарной ДНК; амплификация препаратов суммарной ДНК; рестрикция продуктов амплификации; электрофоретическое фракционирование рестрикетов; окраска геля; анализ результатов.

**2. Иммуноферментный анализ (ИФА).** Для определения концентраций гастрин-17, пепсиногена I и II и количества IgG антител к *H. pylori* антител использовалась гастропанель ВЮНИТ, основанная на иммуноферментном анализе [2]. В качестве спектрофотометра использовался отечественный иммуноферментный анализатор АИФ М/340. Исследование содержания гомоцистеина в сыворотке крови осуществлялось с помощью тест-системы и автоматического анализатора АМХ фирмы АБВОТТ (США), а также с использованием тест-системы фирмы «Axis-Shield» Австралия-Германия на анализаторе Multiskan EX Primary EIA V. 2.1-0. Выполнено 77 исследований.

Сотрудникам ПГРЭЗ в количестве 276 человек проведено исследование сыворотки крови для выявления HBsAg методом иммуноферментного анализа с коммерческими тест-системами производства фирмы «Вектор-БЕСТ» «Вектогеп В-HBs-антиген стрип». В случае выявления HBsAg в сыворотке крови проводили подтверждение полученного результата, используя тест-систему «Вектогеп В-HBs-антиген подтверждающий тест стрип». У данной группы сотрудников проведено исследование сыворотки крови на наличие антител к вирусу гепатита С методом ИФА, используя тест-систему «РекомбиБест анти-ВГС стрип». В случае выявления данного маркера подтверждение про-

водили с помощью тест-системы «РекомбиБест анти-ВГС СПЕКТР».

**3. Цитогенетический анализ.** В цитогенетическом исследовании основная группа представлена работниками ПГРЭЗ, 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. Количество проанализированных метафазных пластинок — 2854.

**4. Статистическая и медицинская документация.** Для анализа основных причин, приводящих сотрудников ПГРЭЗ к инвалидности и смертности, были изучены ежегодные «Отчеты о причинах заболеваемости занятого населения с временной утратой трудоспособности» (форма № 16 ВН), «Медицинские карты амбулаторных больных» (форма № 025/у), данные ежегодных отчетов цехового врача-терапевта, справки отдела ЗАГС. Анализируемая выборка работников ПГРЭЗ в 2005 году составила 346 человек. Средний возраст обследованных составил 39 лет.

**5. Статистический анализ.** Статистическая обработка полученных данных основывалась на использовании Microsoft Excel'2000 и программы Statistica'6.0.; различия между группами оценивались по U-критерию Манна-Уитни, проведен регрессионный анализ.

#### **Результаты и обсуждение**

Проведен анализ заболеваемости, инвалидности и смертности в соответствии с МКБ-10. Анализируемая выборка работников ПГРЭЗ составила 346 человек. Из них — 270 мужчин и 76 женщин. Средний возраст обследованных — 39 лет. Установлено, что основными классами первичной заболеваемости работников ПГРЭЗ являются преимущественно травмы и отравления, болезни органов дыхания, болезни системы кровообращения, неврологические проявления остеохондроза. У работников ПГРЭЗ отмечается тенденция к снижению заболеваемости инфекционными и паразитарными заболеваниями; практически не изменяются показатели заболеваемости злокачественными и доброкачественными новообразованиями. Среди болезней эндокринной

системы преобладают болезни щитовидной железы. Установлено, что рост уровня заболеваний у работников ПГРЭЗ зависит от возраста, а не от стажа работы во вредных условиях труда. Показатели заболеваемости, инвалидности, смертности зависят от многих причин и факторов (социально-экономического, экологического, уровня и качества медицинской помощи и др.).

При прохождении медицинского обследования работники ПГРЭЗ скрывают жалобы по изменению состояния своего здоровья, чтобы не потерять рабочее место и льготы, предусмотренные за вредные условия труда. Они неохотно соглашаются на дообследование и стационарное лечение, что определяет необходимость поиска новых достоверных маркеров радиационного повреждения организма.

При проведении цитогенетического анализа было отмечено возрастание общей хромосомной нестабильности, сопровождающейся значительным ростом 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). Высокая частота встречаемости 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; выявлено достоверное увеличение по частоте aberrаций стабильного типа — транслокаций и инверсий («атипичные хромосомы»). Их возникновение не сопряжено со значительной потерей генетического материала, следовательно, не является столь губительным для клетки, что еще раз подчеркивает факт позитивной селекции в их пользу по сравнению с нестабильными маркерами.

У работников ПГРЭЗ, возраст которых составил от 19 до 62 лет, клиническое обследование более чем в 70% случаев показало наличие синдрома полиморбидности — сочетание одновременно трех и более прогрессирующих заболеваний, имеющих разную этиологию или поражающих несколько систем организма.

Анализ этиологии сердечно-сосудистой патологии осуществлялся по определению в крови уровня гомоцистеина, высокое содержание которого является фактором риска развития атеросклероза и тромбоза. Донором метильных групп для синтеза метионина из гомоцистеина является 5-метилтетрагидрофолат, который образуется в фолатном цикле в реакции, катализируемой метилентетрагидрофолатредуктазой (MTHFR). Этот фермент имеет большое значение в обмене гомоцистеина, а именно при реметилировании гомоцистеина в метионин.

При аутосомно-рецессивной гомозиготной мутации гена MTHFR (мутация C677T) наблюдается стойкая умеренная гипергомоцистеинемия, высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, склонность к тромбообразованию, а также нарушения функции нервной системы и развитие психических отклонений.

У 27 сотрудников ПГРЭЗ, входящих в группу риска по сердечно-сосудистой патологии, установлен пограничный уровень гомоцистеинемии ( $10 \text{ мкмоль/л}$ ), у 18 лиц — гипергомоцистеинемия ( $15 \text{ мкмоль/л}$  и выше). При повторном, через год, обследовании лиц с гипергомоцистеинемией, после проведения курса лечебно-профилактических мероприятий, случаи выявленного ранее повышения уровня гомоцистеина в крови не установлены, а у 3 обследованных отмечена тенденция к его снижению.

При рестрикционном и RealTime ПЦР анализах области (T677C) MTHFR были установлены частоты встречаемости аллельных вариантов изученной выборки, которые распределились следующим образом: частота нормального аллеля составила 69,69%, мутантного — 30,31%. Величина параметра наблюдаемой гетерозиготности в данной популяции равна 36,37%. Значение ожидаемой гетерозиготности, вычисленной на основании данных аллельных частот, составила 42,23%. Установлено, что в данной выборке недостаток гетерозигот незначительный — 13,9% (коэффициент инбридинга  $F = 0,139$ ), что указывает на состояние близкое к равновесию по Харди-Вайнберга.

Проведено выявление ДНК *H. pylori* с расшифровкой генотипа и определением уровней антител к нему. В результате проведенного исследования у 36 человек (56,25%) выявлены рецидив геликобактер-

ной инфекции, ДНК *H.pylori* и (или) диагностически значимый уровень антител, а также два новых случая инфицирования *H.pylori*. Предварительный анализ причин рецидивов после рекомендованной эрадикации *H.pylori* позволяет сделать вывод, что в большинстве случаев (75%) имело место нарушение и изменение назначенной схемы лечения, в том числе самостоятельное исключение больными некоторых компонентов из схем лечения. У 7 обследованных лиц, у которых предварительно было установлено наличие ДНК *Helicobacter pylori*, в биопсийных образцах определен генотип *H.pylori* (используя праймеры синтезированные фирмой «Термо-Нубайд»), причем в 3 случаях выявлен ген *CagA* и в 4 случаях — *BabA*.

У сотрудников ПГРЭЗ определяли маркеры вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (анти-НСV) иммуноферментным анализом, проводили дальнейшую их верификацию с определением вирусной нагрузки и генотипа вируса. В результате HBsAg выявлен у 6 человек (2,17%) и анти-НСV — у 6 человек (2,17%). ДНК HBV у всех HBsAg позитивных проб отсутствовал, РНК HCV была выявлена у 4 из 6 анти-НСV позитивных проб сывороток крови обследованных (66,7%).

Для скрининговой диагностики предраковых состояний выявляли разные онкомаркеры: ПСА (простатспецифический антиген) — диагностические уровни выявлены у двух обследованных (2,2%); РЭА (раковоэмбриональный антиген, как онкомаркер рака прямой кишки) — выявлен у 24 лиц (27,6%), АФП (альфафетопротеин, как маркер гепатоцеллюлярной карциномы, рака яичников и яичек) — у 3 человек (0,7%), СА 19-9 (углеводный антиген сиалил-Льюиса, ассоциированный с раком поджелудочной железы) — у 2 человек (2,9%), антитела к ТПО (тиреопероксидаза) повышены у 8 (26,66%) из 30 обследованных работников в возрасте старше 50 лет и антитела к ТГ (тиреоглобулин), уровни которого повышены у 4 лиц (12,9%) из 31 обследованного в возрасте старше 50 лет и у 10 человек (7,19%) из 139 обследованных до 50 лет.

Сотрудникам ПГРЭЗ, у которых выявлены диагностически значимые уровни онкомаркеров, проведено дополнительное клиническое обследование с применением при

показаниях инструментальных (УЗИ, гастроскопия) методов [8] диагностики.

Для сотрудников ПГРЭЗ с заболеваниями сердечно-сосудистой и пищеварительной систем проведены две школы, где разъяснялась необходимость соблюдения соответствующего режима, диеты и медикаментозного лечения, акцентировалось внимание на достижение «комплаенса» (активного сотрудничества) пациентов с лечащим врачом.

#### Заключение

Для эффективного мониторинга состояния здоровья населения и донозологической лабораторной диагностики основных заболеваний, приводящих к временной нетрудоспособности, инвалидности и летальным исходам, целесообразно использовать не только стандартный алгоритм обследования данной группы наблюдения, но и молекулярно-генетические методы и цитогенетический анализ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антропометрическое нормирование объема щитовидной железы по данным УЗИ. — Методические рекомендации. ВФНИИРМ. — Витебск, 1998.
2. Воронаев Е.В., Макаренко Е.В., Воронаева А.В., Матвеевко М.Е., Пиманов С.И. Возможности иммуноферментной диагностики инфекции *Helicobacter pylori* // «Санкт-Петербург — Гастро-2003». — СПб, 2003.
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. Гуськова А.К. Принципы оценки состояния здоровья лиц, вовлеченных в аварийные радиационные ситуации // Медицина катастроф. — 1992. — № 1–2. — С. 92–97.
5. Евец Л.В., Парамонова Н.С., Байгом С.И. Состояние здоровья детей, проживающих в районах с различной экологической нагрузкой // Охрана материнства и детства в условиях воздействия последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС: матер. науч.-исслед. 1991–1995 гг. — Мн., 1996. — Ч. 1. — С. 99–103.
6. Заплатников А.А. Состояние сердечно-сосудистой системы и ее адаптационные возможности у детей из районов радиационного загрязнения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.09 / РМАПО. — М., 1994. — С. 24.
7. Киеня А.И., Рудницкая А.С., Ермолицкий Н.М., Заика Э.М. Гиперсимпатикотонический эффект инкорпорированного Cs-137 у детей 8–13 лет // Про-

блемы физической культуры населения, проживающего в условиях неблагоприятных факторов окружающей среды: Мат. 2-й междунар. науч.-практ. конф. — Гомель, 1997. — С. 98–100.

8. Клиническая ультразвуковая диагностика. Рук-во для врачей / Под ред. Н.М. Мухарлямова. — В 2 т. — М.: Медицина, 1987. — Т. 2. — 296 с.

9. Никифоров А.М., Каташкова Г.Д., Шишмарев Ю.Н. Ишемическая болезнь сердца у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Ликвидаторы по-

следствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья: Матер. междунар. конс. совещ. — М., 1995. — С. 18–24.

10. Рудницкая А.С., Киеня А.И., Заика Э.М., Ермолицкий Н.М., Кириченко О.В. Исследование вегетативного статуса методом кардиоинтервалографии у подростков, проживающих на территории с периодическим радиологическим контролем // Состояние биоценозов в районах, подверженных радиоактивному загрязнению, и сопредельных территориях: Сб. научн. трудов УНПО «Фауна Полесья». — Гомель, 1996. — Вып.1. — С. 98–99.

*Поступила 27.03.2006*

**УДК 314 + 614 (476.2)**

**СОСТОЯНИЕ И ПУТИ РАЗРЕШЕНИЯ  
МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКОГО КРИЗИСА В ГОМЕЛЬСКОМ РЕГИОНЕ**

**С.В. Жаворонок, П.А. Кириченко, В.М. Будько, Т.М. Шаршаква**

**Гомельский государственный медицинский университет,  
Управление здравоохранения Гомельского облисполкома**

Излагаются проблемы естественного воспроизводства, миграции и урбанизации населения. Представлен анализ медико-демографических проблем и тенденций в Гомельской области и пути разрешения медико-демографического кризиса.

Ключевые слова: рождаемость, смертность, показатели ожидаемой продолжительности жизни, заболеваемость.

**CONDITION AND WAYS OF SOLUTION  
OF MEDICAL-DEMOGRAPHIC CRISIS IN GOMEL REGION**

**S.V. Zhavoronok, P.A. Kirichenko, V.M. Budko, T.M. Sharshakova**

**Gomel State Medical University**

In this article are given the problems of natural reproduction, migration and urbanization of population. Here is also presented the analysis of medical-demographic problems and tendencies in Gomel region and the ways of medical crisis solution.

Key words: birth-rate, death-rate, sick-rate, indices of life duration.

Современная демографическая ситуация обусловлена комплексом социально-экономических, социально-гигиенических, медико-биологических и других факторов.

В Гомельской области сохраняется неблагоприятная медико-демографическая ситуация. **Средняя численность населения** уменьшилась за 2004 год на 10377 человек и составила 1 500 957 человек (рис. 1).

Определяющим фактором процесса депопуляции остается превышение числа умерших над родившимися. Естественная убыль сохраняет устойчивый и долговременный характер, в 2004 год она составила 7991 человек. Несмотря на то, что число умерших по сравнению с предыдущим годом уменьши-

лось на 3,2%, перевес умерших над родившимися составляет 1,6 раза, как и в 2003 году.

Сокращение численности населения в 2004 году отмечено на всех административных территориях.

Численность горожан в области составила 1 055 304 человека и уменьшилась по сравнению с 2003 годом на 2152 человека (0,2%), численность сельского населения уменьшилась на 8225 человек (1,8%) и составила 445653 человека. Доля сельского населения в общей численности населения Гомельской области в настоящее время составляет 29,7%.

Продолжается снижение доли детского населения за счет низких уровней рождаемости в предыдущие годы.

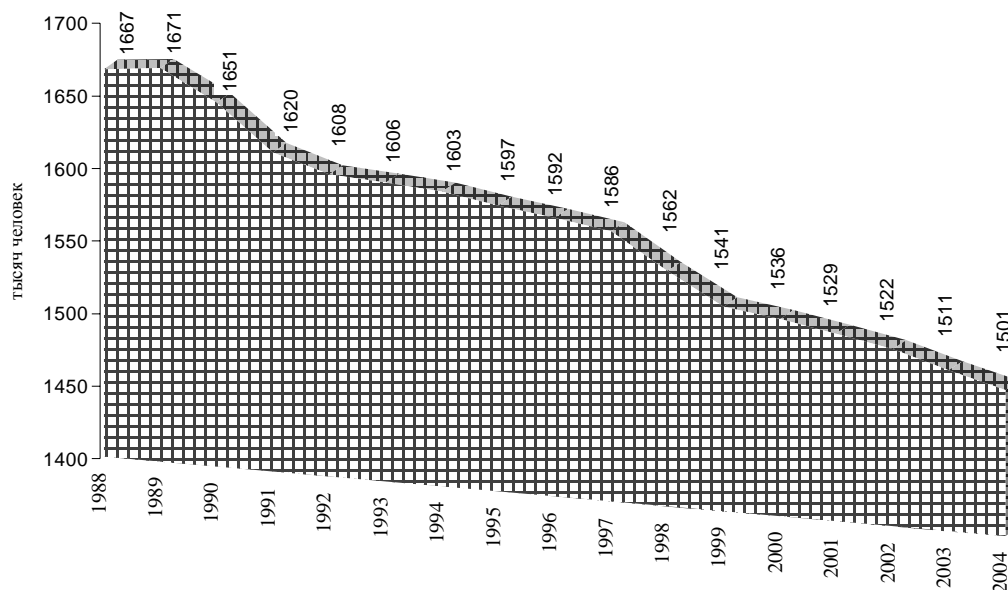


Рис. 1. Численность населения Гомельской области

В структуре населения Гомельской области прослеживается незначительное снижение доли детей в возрасте до 1 года, их численность на 2004 год составляет 14133 ребенка.

Количество детей до 14 лет сократилось до 298 983. Вместе с тем на протяжении 9 последних лет наблюдается стабилизация удельного веса детей (19,9%) в структуре всего населения области.

В 2004 году уменьшилось число лиц трудоспособного возраста среди мужчин на 2732 по сравнению с предыдущим годом, среди женщин — на 2305.

Отмечается снижение коэффициента демографической нагрузки (число лиц нетрудоспособных возрастов, приходящееся на 1000 лиц трудоспособного возраста) в области до 715,4 (в 2003 году — 719,6). Такое уменьшение показателя объясняется снижением численности детского населения.

Несмотря на разную степень снижения численности населения в разных возрастных группах удельный вес основных возрастных групп остаётся постоянным на протяжении последних нескольких лет.

Показатель *рождаемости* в 2005 году составил 9,4 родившихся на 1000 населения и в сравнении с 1995 годом уменьшился на 8,8%, а по отношению к 1988 году — на 43,6%.

Самые низкие показатели рождаемости в 2004 году зарегистрированы в городах Гомеле и Мозыре, Светлогорском районе. Самые высокие — в Кормянском, Чечер-

ском, Брагинском, Хойникском, Мозырском районах. В этих же районах зафиксирован и максимальный коэффициент *плодовитости* (число детей, рожденных в течение года, по отношению к числу женщин фертильного возраста).

В целом по Гомельской области коэффициент плодovitости по сравнению с 1997 годом увеличился на 15,3%, и его значение в 2004 году составило 40,0.

Смертность населения области, как и в республике, возрастает. В 2005 году она составила 14,9‰, превысила рождаемость в 1,6 раза. В сельской местности смертность превышает рождаемость в 2,5 раза (рис. 2).

Важнейшим демографическим показателем, характеризующим социальное благополучие (или неблагополучие) в стране или регионе, является показатель *младенческой смертности*, т.е. смертность детей в возрасте до 1 года. Уровень этого показателя в Гомельской области продолжает снижаться, и в 2005 году он составил 6,7‰ (2004 год — 7,5).

Обусловлено это стабилизацией и даже некоторым снижением в последние годы уровней младенческой смертности от основных причин.

В структуре младенческой смертности 1-е место занимают отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде — 36,2%, 2-е место — врожденные anomalies развития — 24,5%, на 3-м месте — болезни органов дыхания — 15,9%. (рис. 3).

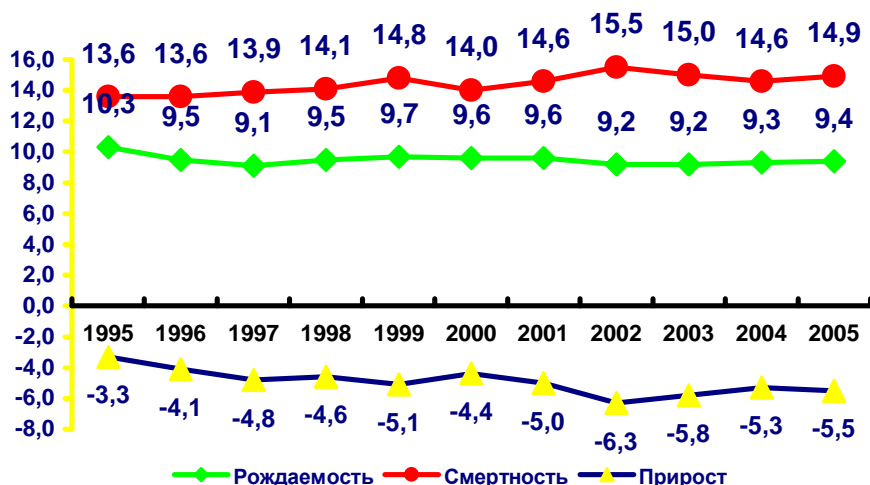


Рис. 2. Естественный прирост (убыль) населения Гомельской области за период 1995–2005 гг. (на 1000 населения)



Рис. 3. Структура младенческой смертности на территории Гомельской области за 2005 г.

Сохраняется выявленное ранее соотношение между показателями младенческой смертности для жителей села и города: 10,1 и 6,6 случая на 1000 родившихся соответственно. Младенческая смертность сельского населения превышает смертность городского в 1,6 раза за счет смертности на дому. В целом же в течение последних десяти лет наблюдается снижение показателя младенческой смертности умеренными темпами как среди городского, так и сельского населения. Происходит снижение уровня показателя младенческой смертности от врожденных аномалий.

Среди основных причин *смертности* всего населения Гомельской области в 2005 году первое место занимают болезни системы кровообращения (56,2%). Смертность от злокачественных новообразований занимает второе место (25,9%), на третьем месте — травмы, отравления и несчастные случаи (11,7%).

Основными причинами смертности трудоспособного населения, которая составляет 24,3% всех умерших, остаются несчастные случаи, отравления и травмы — 34,2%. На втором месте — болезни системы кровообращения — 28,3%. На третьем — новообразования — 14,2%.

Важнейшей проблемой остается преждевременная смертность мужчин в трудоспособном возрасте.

При изучении показателей смертности мужчин и женщин обращают на себя внимание более высокие по возрасту показатели смертности мужчин по сравнению с женщинами (в 2 и более раза) практически во всех возрастных группах.

Отмечены многолетние существенные различия уровня смертности населения, проживающего в городе и на селе: в 2004 г. этот показатель составил 23,0 человека на 1000 населения против 11,0 в городских поселениях.

Анализ динамики смертности показывает ее рост практически по всем причинам.

Почти четвертую часть (23,5%) всех умерших составляют люди трудоспособного возраста. В структуре смертности этой категории населения внешние причины смертности (травмы, отравления и несчастные случаи) занимают одно из первых мест. Среди умерших по этим причинам — 36,5% мужчин и 29,1% женщин.

Значения показателя смертности мужчин трудоспособного возраста от внешних причин смертности больше, чем от новообразований (занимают третье место среди причин смертности в данной возрастной группе) в 2,9 раза. При этом смертность мужчин трудоспособного возраста в 4 раза выше, чем женщин.

Второе место среди причин смерти в трудоспособном возрасте занимают болезни системы кровообращения. Удельный вес умерших от этих причин составил среди мужчин 29,9%, среди женщин — 26,1%. Высокий уровень смертности от злокачественных новообразований наблюдается среди женщин трудоспособного возраста: 23,3%, среди мужчин — 12,4%.

Завершая анализ основных медико-демографических показателей, следует остановиться еще на одном важном показателе — ожидаемой продолжительности жизни, отражающей состояние здоровья населения и уровень смертности.

С 1990 года происходит постоянное снижение данного показателя. В 2002 году ожидаемая продолжительность жизни населения области в сравнении с 1990 годом уменьшилась на 4,1 года и составила 67,3 года. Значение показателя для мужчин — 61,4 года, для женщин — 73,5 года. В 2004 году этот показатель составляет, соответственно, для мужчин — 62,8 года, для женщин — 74,9.

### **Выводы**

В Гомельской области по-прежнему сохраняется неблагоприятная медико-демографическая ситуация. Ее основные тенденции:

- Замедление темпов роста численности населения.

- Изменение возрастной структуры населения, обусловленное, в первую очередь, процессом старения населения, уменьшением доли детского населения и увеличением лиц старше 60 лет.

- Некоторая стабилизация уровня рождаемости после резкого его падения.

- Снижение младенческой смертности умеренными темпами как среди городского, так и среди сельского населения.

- Снижение показателя средней продолжительности предстоящей жизни.

- Более высокие по возрасту показатели смертности мужчин по сравнению с женщинами практически во всех возрастных группах, кроме пожилых — 80 лет и старше.

- Значительный рост смертности от травм, отравлений, несчастных случаев среди трудоспособного населения.

- Изменение структуры и тенденций заболеваемости населения, связанных с ростом удельного веса хронической патологии, неинфекционных заболеваний и относительным снижением доли инфекционных болезней.

Следует обратить внимание, что многие причины смертности населения как взрослого, так и детского обусловлены в значительной степени управляемыми факторами. На них можно и нужно активно воздействовать, развивая и совершенствуя первичную профилактику заболеваний, которая направлена, прежде всего, на формирование потребностей населения в здоровом образе жизни и коррекции поведенческих факторов риска.

### **Возможные пути разрешения медико-демографического кризиса:**

1. Улучшение доступа населения к службам репродуктивного здоровья, суродовой и перинатальной помощи, а также педиатрическим.

2. Развитие и совершенствование службы медико-генетического консультирования.

3. Влияние на социально-экономические детерминанты с целью снижения младенческой и детской смертности.

4. Улучшение состояния здоровья женщин и новорожденных детей.

5. Обеспечение квалифицированной родовспомогательной помощи.

6. Улучшение качества служб охраны материнства и отцовства.

7. Предупреждение нежелательной беременности.

8. Борьба с небезопасными абортами.

9. Формирование здорового образа жизни среди молодых родителей.

10. Адекватный и своевременный охват профилактическими прививками.

11. Формирование среди детей и подростков жизненных навыков и возможностей сделать здоровый выбор.

12. Повышение роли СМИ и информационной индустрии в продвижении здоровья и здорового образа жизни.

13. Регулирование деятельности СМИ с целью оградить молодежь от вредного влияния материалов, содержащих информацию о насилии и рискованном поведении.

14. Создание системы по обеспечению здоровья здоровых людей.

15. Создание многоуровневой системы образования населения по вопросам здоровья и здорового образа жизни с целью реализации профилактических образовательных программ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2004 году» / Под ред. д-ра мед. наук, профессора *М.И. Римэжи*. — Мн., 2005 — 100 с.

2. *Нараленков В.А.* Тенденции и динамика демографических показателей и здоровья населения Гомельской области // Проблемы здоровья и экологии. — 2005. — № 1. — С. 120–125.

3. *Цыбин А.К.* Основные медико-демографические тенденции в Беларуси // Материалы научно-практической конференции, посвященной 10-летию БЕЛЦМТ «Общественное здоровье и здравоохранение». — Мн., 2002.

Поступила 20.03.2006

УДК 614.876-056.22:575

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ У НАСЕЛЕНИЯ, ПОСТРАДАВШЕГО В РЕЗУЛЬТАТЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ (НА ПРИМЕРЕ МОГИЛЕВСКОЙ ОБЛАСТИ)

*Н.Г. Кручинский, В.А. Остапенко, А.И. Тепляков, А.С. Прокопович,  
С.М. Остапенко, А.Д. Наумов, А.М. Горчаков, Е.В. Прищепова,  
Ю.Е. Дуброва, Н.В. Акулич, Т.И. Чегерова*

**НИИ экологической и профессиональной патологии, г. Могилев  
Могилевский государственный университет им. А.А. Кулешова  
Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель  
Лестерский университет, Англия**

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

Проведено исследование частоты герминативных мутаций в минисателлитной фракции ДНК в популяции жителей, постоянно проживающих на контаминированных территориях. Показано, что использование принципа междисциплинарного подхода с исследованием клеточно-клеточной и клеточно-гуморальной регуляции гомеостаза является достаточно эффективным в изучении возможного патогенеза последствий длительного низкоуровневого радиационного воздействия.

**Ключевые слова:** ионизирующая радиация, частота мутаций, междисциплинарный подход, адаптационные возможности организма.

Через 20 лет после катастрофы на Чернобыльской АЭС в Республике Беларусь на территории с плотностью контаминации свыше 1 Ки/км<sup>2</sup> проживает бо-

лее 1,5 млн. человек [9]. В Могилевской области контингент пострадавшего населения составляет более 100 тыс. человек (на конец 2005 г.).



Последствия воздействия ионизирующей радиации на организм человека возникают вследствие так называемых стохастических и нестохастических (детерминистских) эффектов. Основой стохастических эффектов признаны изменения генетического аппарата клеток, а нестохастических — их гибель (некроз или апоптоз). В то же время постулировано, что пострадиационная гибель клеток является, в свою очередь, стохастической реакцией. Поэтому можно говорить о возможном генезе отдаленных последствий облучения в малых дозах, не определяя характер выявленных эффектов [4, 6, 7, 12, 13].

В течение периода, прошедшего после катастрофы на Чернобыльской АЭС, основное внимание исследователей уделялось изучению бластомогенных и генетических эффектов [6]. Доказан радиационный генез роста опухолей щитовидной железы у пострадавшего населения. В районах Беларуси с интенсивным радиоактивным загрязнением за послеаварийные годы достоверно возросла частота врожденных пороков развития. Выявлены основные группы заболеваний, в течении которых после катастрофы на ЧАЭС имеются особенности патоморфоза [5, 9]. Уникальность Могилевской области по сравнению с Брестской и Гомельской в том, что граница загрязнения территории после катастрофы на ЧАЭС проходит практически по ее середине, что позволяет подобрать основную и контрольную группы наблюдения.

В нашем институте совместно с коллегами из университета г. Лестера (Великобритания) и Института общей генетики РАН проведено исследование частоты герминативных мутаций в минисателлитной фракции ДНК в популяции жителей, постоянно проживающих на контаминированных территориях [16]. Обследовано 79 семей (отец, мать, новорожденный) из Быховского, Краснопольского, Славгородского и Чериковского районов Могилевской области. Родители с момента аварии не меняли места жительства, дети родились в феврале — сентябре 1994 г. Контрольную группу составили 105 семей из неконтаминированных территорий. ДНК из образцов крови выделяли и обрабатывали по методу A. Jeffrey (1990). Мутации, вызванные изменением числа повторяющихся последовательно-

стей ДНК, учитывались в области 3,5 — 22 тыс. пар оснований. В среднем для каждого индивидуума учитывалось 17 полос ДНК для пробы 33.15. В большинстве семей ДНК гибридизировались и с однолокусными минисателлитными пробами MS1, MS31, MS32 и СЕВ 1 (локусы Д151, Д1521, Д158 и Д2590). Результаты анализировались тремя независимыми экспертами. Новые мутационные полосы идентифицированы как полосы, не представленные ни у одного из родителей.

Показан достоверный (почти двукратный) рост частоты мутаций в минисателлитной фракции ДНК. Функциональная роль минисателлитной фракции ДНК остается во многом неясной. Поскольку гипервариабельные сайты являются источником повторяющихся последовательностей при напряжении уровня репаративных процессов в клеточном ядре, можно говорить о максимальном включении эпигенетических механизмов регуляции при низкодозовом радиационном воздействии.

Изучению нестохастических (пороговых) эффектов ионизирующей радиации среди населения Беларуси придавалось в силу ряда причин меньшее внимание [5, 8, 9]. В то же время существует мнение о необходимости проведения различий между порогом выявления какого-либо эффекта, сколь бы незначительным он ни был, и порогом выявления клинических изменений, которые имеют явное патологическое значение [7]. Это предполагает применение для выявления различных, даже кажущихся незначительными, эффектов наиболее совершенных методов исследования, основанных на междисциплинарном подходе.

Вышеизложенное позволило использовать данный методический подход для выявления и изучения отдаленных последствий низкоуровневого воздействия ионизирующей радиации у населения Беларуси, пострадавшего в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС. Так, диагностика состояния адаптационных возможностей организма в отдаленные сроки после облучения возможна с помощью различных «нагрузочных проб».

Самой существенной «нагрузочной пробой» для организма, подвергнувшегося и подвергающегося длительному низкоуровневному радиационному воздействию, является соматическое заболевание. Поэтому для вы-

явления последствий мы обратились к изучению патоморфоза различных заболеваний.

Многие врачи-клиницисты, работающие с контингентами пострадавшего населения, отмечают наличие патоморфоза различных заболеваний: туберкулеза, хронических неспецифических заболеваний

легких, сахарного диабета, заболеваний центральной и периферической нервной системы, атеросклероза, рака щитовидной железы (онкоморфоз), тиреоидита, воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей, гепатита, заболеваний желудка, анемий беременных и др. (рис. 1).



**Рис. 1.** Основные группы риска, имеющие предрасполагающие факторы к истощению саногенетических механизмов при длительном низкоуровневом радиационном воздействии

Наличие этих изменений именно на донозологическом уровне доказано результатами научных исследований, основанных на диспансеризации пострадавшего населения [2, 5, 14, 15].

Методической особенностью наших исследований является использование принципа подбора основной и контрольных групп по факту наличия и отсутствия дополнительного воздействия ионизирующей радиации.

Проведено исследование интерфазного хроматина ядер лимфоцитов периферической крови у здоровых детей с помощью метода компьютерной морфоденситометрии (фирма «ДиаМорф», Россия). Этот метод основан на комбинации морфометрического и цитофотометрического подходов оценки изображений и позволяет провести микроанатоминирование ядра для дальнейшего измерения отдельных частей интерфазного хроматина [3]. В выборку включены дети, подвергающиеся хроническому комбинированному воздействию малых доз ионизирующего излучения. Группу составили 26 детей из поселка Майский Чериковского района, загрязненность территории которого по  $Cs^{137}$  составляет 5–7  $Ku/km^2$ . Во время аварии на ЧАЭС и до ноября 1989 г. они проживали на наиболее загрязненных радионуклидами территориях Чериковского района Могилевской области (деревни Чудяны, Малиновка, Боровая, Холмы), где контаминация почвы  $Cs$  составила от 10 до 140  $Ku/km^2$ . Оценочная эффективная эквивалентная доза (по данным лаборатории индивидуальной дозиметрии) на декабрь 1994 г. для обследуемой категории детей составила от 40 до 320 мЗв. В контрольную группу включены 15 детей, постоянно проживающих в сельской местности на территории экологически «чистого» Горецкого района Могилевской области [17].

Изучено структурно-функциональное состояние гетеро- и эухроматина и их компонент. Исследования показали значительные структурно-функциональные изменения ядер

лимфоцитов периферической крови детей, проживающих в условиях длительного низкоуровневого радиационного воздействия: обнаружен феномен активации интерфазного хроматина ядра [6]. Морфологическими признаками активации генома являются диспергирование, уменьшение доли компактного и увеличение доли диффузного хроматина, что свидетельствует о нарастании транскрипционной активности (рис. 2).

Наряду с уменьшением доли компактного хроматина мы наблюдали изменение соотношения его компонент — переход самой плотной из них в перигранулярную область с увеличением диспергирования последней. Выявлено также маргинальное расположение компактного хроматина. Эти признаки характерны для репрограммирования генома клетки, что является проявлением апоптоза. Данные факты свидетельствуют о напряженности адаптационных процессов на эпигеномном уровне у детей, подвергшихся и подвергающихся радиационному воздействию в малых дозах. Наличие признаков апоптоза у этой категории пострадавшего в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС населения позволяет с определенной долей вероятности говорить о радиационном генезе данного феномена [17].

У этих же детей, по данным исследования лимфоцитов периферической крови методом люминесцентного микроспектрального анализа [1], отмечается формирование состояния функционального перенапряжения и истощения функциональной активности иммунокомпетентных клеток крови (рис. 3).

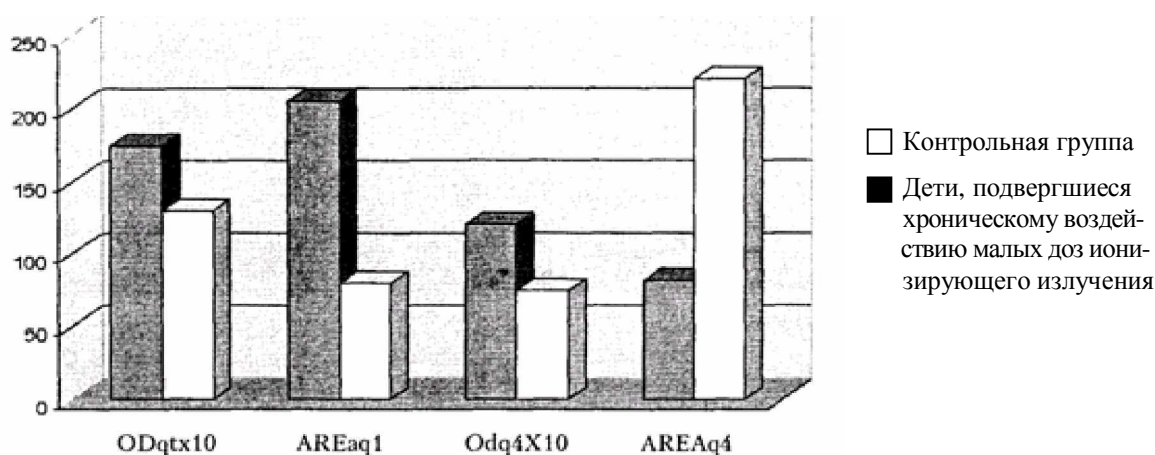
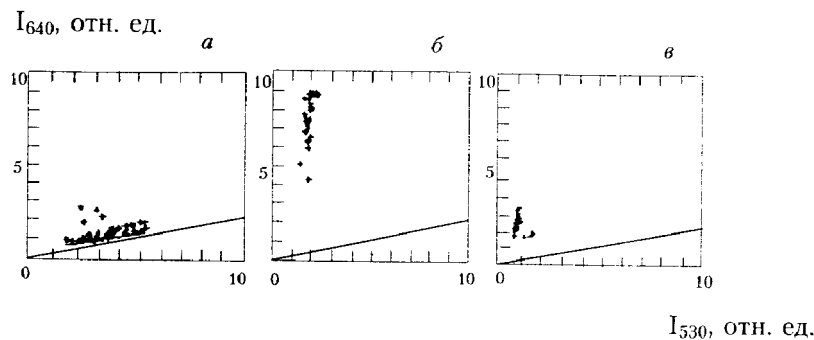


Рис. 2. Морфоденситометрические параметры ядер лимфоцитов периферической крови у детей, проживающих в различных радиоэкологических условиях

$q^1$  — самая плотная компонента компактного хроматина;  $q^4$  — самая рыхлая компонента диффузного хроматина.



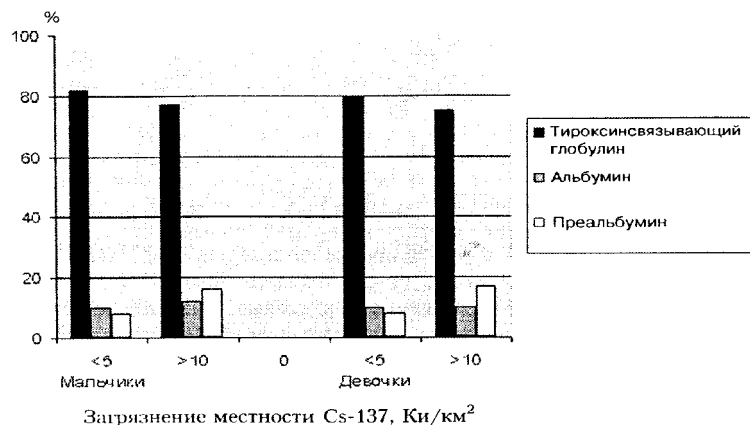
**Рис. 3.** Двухволновая микрофлуориметрия, флуорохромирование акридиновым оранжевым: сравнительная характеристика функционального состояния лимфоцитов крови детей из контрольной зоны (а) и проживающих на территории с плотностью контаминации  $Cs^{137} > 5 \text{ Ки/км}^2$  (б, в)

Влияние на организм длительного облучения в малых дозах предполагает медленное развитие пострадиационных процессов, имеющих фазный характер, значительную вариабельность проявления функциональных реакций, с заметным напряжением механизмов поддержания гомеостаза.

Выброс из поврежденного атомного реактора значительного количества радионуклидов йода, высокое поглощение йода щитовидной железой, особенно у детей, возможность развития у них гипотиреоза, аутоиммунных тиреоидитов и новообразований щитовидной железы требуют динамического наблюдения за функциональным состоянием гипофизарно-тиреоидной системы и структурой щитовидной железы.

Чрезвычайно актуальны исследования гормонов и их транспортных систем как маркеров функционального состояния у детей и подростков, подвергающихся хроническому действию малых доз радиации. У значительной части детей, проживаю-

щих на загрязненной территории (свыше  $10 \text{ Ки/км}^2$  по  $Cs^{137}$ ), определяются концентрации тироксинсвязывающего глобулина, выходящие за границы «нормы». У этих детей отмечается и повышение уровня свободного тироксина в крови. Изучено состояние транспортной системы тиреоидных гормонов в крови. Как следует из представленных данных (рисунок 4), проживание на загрязненной радионуклидами территории у ряда детей сопровождается снижением связывания Т4 с ТСГ крови ( $p < 0,05$ ) [5]. Полученные результаты свидетельствуют об изменении в системе транспорта тиреоидных гормонов в условиях хронического низкоуровневого радиационного воздействия. Это согласуется с данными, полученными другими исследователями в клинике и эксперименте на лабораторных животных, где гипофункция щитовидной железы, вызванная инкорпорированным  $I^{131}$ , приводила к перераспределению связывания Т3 и Т4 между транспортными белками крови.



**Рис. 4.** Состояние транспортной системы тиреоидных гормонов у детей, проживающих в местностях с различными уровнями контаминации радиоцезием

Считаем, что «нормальный» уровень в сыворотке крови тиреоидных гормонов не всегда является достаточным критерием физиологической нормы, так как их дальнейшее действие во многом определяется транспортной системой крови и меняется в условиях радиационного воздействия [8].

Естественно, что описанные изменения, выявленные при скрининговом обследовании здоровых детей, могут иметь место и при развитии патологического процесса в стадии клинической манифестации у пострадавшего населения, прямым или опосредованным образом определяя течение заболевания.

Педиатрическая клиника НИИ экологической и профессиональной патологии располагает опытом изучения патоморфоза воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей у детей, проживающих в неблагоприятных радиоэкологических условиях. При выявлении самых незначительных, на первый взгляд, проявлений патоморфоза в комплексное обследование этих пациентов и пациентов контрольных групп включались наиболее современные методы исследования функционального состояния иммунокомпетентных клеток крови и транспортных систем организма.

Исследовано структурно-функциональное состояние эпигенома лимфоцитов периферической крови методом компьютерной морфоденситометрии у детей с патологией почек из категории пострадавшего населения. Показано наличие изменений, аналогичных полученным при скрининговых исследованиях здоровых детей [2, 4, 10, 14].

При микроспектральном люминесцентном анализе функционального состояния лимфоцитов периферической крови у детей с патологией почек из контаминированных районов отмечено, что практически у всех больных выявлено исходное повышение интегрального показателя клеточной активности, характеризующего соотношение РНК/ДНК, что свидетельствует о гиперактивации биосинтетического аппарата клетки [1]. Эти результаты совпадают с данными компьютерной морфоденситометрии у здоровых и больных детей.

Ранее нами доказано, что даже у здоровых детей, подвергающихся длительному низкоуровневому радиационному воздействию, развивается синдром эндогенной интоксикации, в диагностике которого важно оценивать состояние транспортной

функции альбумина. Связывающую способность сывороточного альбумина определяли методами ЭПР-спектрометрии и флюоресцентного зондирования. Результаты исследования позволяют высказать суждение о количественных (снижение резерва связывания альбумина) и качественных (изменение конформационных характеристик мест связывания) нарушениях связывающей способности альбумина у детей, подвергающихся длительному низкоуровневому радиационному воздействию [5, 17].

В терапевтической клинике института выявлено наличие патоморфоза у больных с атеросклерозом, подвергающихся длительному низкоуровневому радиационному воздействию. Исследованиями состояния системы гемостаза и изменений структурно-функциональных реакций гранулоцитов крови в процессе свертывания крови и фибринолиза доказано, что у больных, подвергшихся и подвергающихся длительному воздействию ионизирующей радиации в малых дозах, нарушается координационная коммуникация в системе «тромбоциты – лейкоциты – эндотелий» в результате их длительной функциональной активации при изменении условий функционирования всех компонентов системы. Обнаружен рост концентрации практически всех известных подсемейств (P- и E-се-лектинов, ICAM-1, VCAM-1) растворимых форм клеточных адгезивных молекул, а также эндотелина-1 с дискоординацией функциональных связей между перечисленными элементами. Это является доказательством функциональной активации эндотелия, лейкоцитов и тромбоцитов на уровне рецепции активационных сигналов, трансдукции, движения вдоль сосудистой стенки, адгезии, секреции и экстравазации [11]. Комплексный характер изменений свидетельствует о том, что одним из основных механизмов длительного низкоуровневого радиационного воздействия является не только повреждение генетического аппарата отдельных клеточных элементов, но и нарушение межклеточного взаимодействия, имеющего фундаментальное значение в процессах гистогенеза, неспецифической резистентности, иммунитета, атеросклероза и тромбоза, что требует продолжения как эпидемиологических, так и патофизиологических исследований.

Таким образом, согласно современным представлениям, все известные отрицательные эффекты влияния ионизирующей ра-

диации на клеточном уровне реализуются посредством двух ключевых механизмов:

— во-первых, повреждения генетического аппарата клетки (мутагенез), который проявляется стохастическим увеличением частоты пороков развития и онкологических заболеваний;

— во-вторых, цитотоксичности, которая связана с эпигенетическими эффектами на транскрипционном, трансляционном, посттрансляционном уровнях и носит нестохастический характер, а при длительной активации может приводить к клеточной гибели путем как некроза, так и апоптоза (развитие последнего в данном случае носит стохастический характер).

Показано, что использование принципа междисциплинарного подхода с исследованием клеточно-клеточной и клеточно-гуморальной регуляции гомеостаза является достаточно эффективным в изучении возможного патогенеза последствий длительного низкоуровневого радиационного воздействия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Горчаков А.М., Карнаухов В.Н., Меленец Ю.В., Горчакова Ф.Т. Идентификация патологических состояний на основе люминесцентного анализа иммунокомпетентных клеток крови // *Биофизика*. — 1999. — Т. 44, № 3. — С. 550–555.
2. Дымова Л.Г., Остапенко В.А., Севастьянов П.В., Чегерова Т.И., Прокопович А.С. Методика математической обработки данных массовых профилактических осмотров населения // *Здравоохранение Беларуси*. — 1995. — № 7. — С. 21–23.
3. Жукоцкий А.В., Якубова Н.И., Пономарев А.Б. и др. Новый метод морфометрического исследования почки с использованием компьютерного морфометрического комплекса «ДИАМОРФ» // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* — 1992. — Т. 11. — С. 417–419.
4. Коггл Дж. Биологические эффекты радиации. Пер. с англ. — М.: Энергоатомиздат, 1986. — 184 с.
5. Кручинский Н.Г., Остапенко С.М., Теляков А.И., Наумов А.Д., Всеволодова О.И. и др. Патогенетические особенности изменения состояния здоровья у населения Могилевской области, пострадавшего в результате Чернобыльской катастрофы // *Черобыльская катастрофа 15 лет спустя: научно-практические аспекты пробл.*: Матер. обл. научно-практ. конф. г. Могилев 26 апр. 2001 г. — Мн.: Тесей, 2001. — С. 77–85.
6. Мельнов С.Б. Молекулярно-генетические эффекты малых доз радиации // *Черобыльская катастрофа 15 лет спустя: научно-практические аспекты пробл.*: Матер. обл. научно-практ. конф. г. Могилев 26 апр. 2001 г. — Мн.: Тесей, 2001. — С. 96–103.
7. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. — М., 1991. — 464 с.
8. Патогенетические особенности изменения состояния здоровья у населения Могилевской области, пострадавшего в результате Чернобыльской катастрофы // *Кручинский Н.Г., Остапенко С.М., Теляков А.И., Наумов А.Д., Всеволодова О.И. и др.* // *Чернобыльская катастрофа 15 лет спустя: Научн.-практ. аспекты пробл.*: Матер. обл. научно-практ. конф. 26 апр. 2001 г. / Под. общ. ред. Н.Г. Кручинского. — Мн.: Тесей, 2001. — С. 77–85.
9. Последствия Чернобыля в Беларуси: 17 лет спустя: Нац. докл. / Под ред. В.Е. Шевчука, В.Л. Гурачевского. — Мн.: ПроPILEI, 2003. — 54 с.
10. Прокопович А.С., Теляков А.И., Кручинский Н.Г. Железодефицитные состояния в условиях экологического неблагополучия: некоторые гематологические аспекты // *Экологическая антропология*. Ежегодник: Матер. 10-й междунар. науч.-практ. конф. «Отдал. посл. Черноб. кат.: экол., медиц., и соц. аспекты реабил. пострадад.». — г. Минск, 25–27 сент. 2002 г. — Мн.: Белор. комит. «Дзеці Чарнобыля», 2002. — С. 149–154.
11. Роль цитокинов и молекул клеточной адгезии в патогенезе атеросклероза у пациентов с ишемическими поражениями сердца и мозга при длительном низкоуровневом радиационном воздействии // *Кручинский Н.Г., Теляков А.И., Прищепова Е.В., Акулич Н.В., Телякова Д.В.* // *Медико-биол. аспекты аварии на Черноб. АЭС*. — 2003. — № 1. — С. 20–28.
12. Рябухин Ю.С. Методологические трудности исследования показателей здоровья при низких уровнях облучения // *Мед. радиол. радиац. безоп.* — 1988. — Т. 43, № 1. — С. 37–42.
13. Рябухин Ю.С. О возможном механизме активного ответа на облучение в малой дозе // Там же. — 1999. — Т. 44, № 1. — С. 9–14.
14. Севастьянов П.В., Остапенко В.А., Дымова Л.Г. Обработка данных скрининга периферической крови детей, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС // *Гематол. и трансфузиол.* — 1996. — Т. 41, № 1. — С. 33–36.
15. Чегерова Т.И., Дымова Л.Г., Севастьянов П.В., Чегеров В.Г., Кручинский Н.Г. Методика расчета дозовых нагрузок населения с учетом неопределенности исходных данных // *Медико-биол. асп. аварии на Черноб. АЭС*. — 2003. — № 1. — С. 38–44.
16. Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident / Dubrova Y., Nesterov V.N., Krouchinsky N.G., Ostapenko V.A., Newmann R., Neil D., Jeffreys A. // *Nature*. — 1996. — Vol. 380, № 6576. — P. 683–686.
17. Ostapenko V., Prishchepova E., Ostapenko S., Zhukotsky A. Use of Computer TV Morphodensitometry to study epigenetic changes in blood lymphocytes from children affected by low-dose irradiation. — In: *Radiation Injury and the Chernobyl Catastrophe* // *Stem Cells*. — 1997. — № 15. — P. 103–109.

Поступила 15.03.2006

УДК 618.19-006.6(476.2):611.-018.1+575

**ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ**

**С.Б. Мельнов, Э.А. Надыров, Т.Г. Дрозд, Е.С. Тимофеев, Л.А. Путырский**

**Международный государственный экологический университет имени А.Д. Сахарова  
Гомельский государственный медицинский университет**

Проведен цитогенетический анализ препаратов тканей молочной железы женщин Гомельской области с целью оценки активности мутационного процесса. Показано, что уровень агрессивности опухоли тесно связан с уровнем мутагенеза в опухолевой ткани.

Ключевые слова: рак молочной железы, генетическая нестабильность, микроядра, митозы.

**CYTOGENETIC AND THE CYTOLOGIC STATUS OF THE BREAST CANCER AT THE PERSONS LIVING IN TERRITORY OF THE GOMEL AREA**

**S.B. Melnov, E.A. Nadyrov, T.G. Drozd, E.S. Timofeenko, L.A. Putyrsky**

**International State Ecological University of a name of A.D. Saharov  
Gomel State Medical University**

Cytogenetic analyses of breast cancer tissue slides from Gomel patients for on mutagenesis activity estimation was done. It was shown that tumor grade is correlated with the levels of mutagenesis in cancer tissue.

Key words: breast cancer, genetic instability, micronuclei, mitosis

**Введение**

Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время представляет собой одну из наиболее агрессивных и часто встречающихся форм злокачественных новообразований у женщин. Показатели заболеваемости РМЖ неуклонно растут, особенно в промышленно развитых странах, а также в регионах с неблагоприятной экологической обстановкой, в том числе и в Беларуси [1].

По данным литературы, заболеваемость РМЖ среди женского населения Беларуси сохраняется на средних уровнях по сравнению с показателями в других республиках СНГ. При этом в пересчете на 100 тыс. населения в РБ она росла с 22,9 в 1982 г. до 49,0 в 1996 г., а в 2004 г. составила 64,8 [2].

Данные Л.А. Путырского, касающиеся изменения уровней и динамики заболеваемости РМЖ женщин в Гомельской области, позволяют выдвинуть предположение о влиянии последствий Чернобыльской катастрофы на происходящие изменения. Можно предположить, что развитие радиоиндуцированного РМЖ зависит, по крайней мере, от двух факторов. Один из них — прямое воздействие

канцерогена (радиации) на клетки молочной железы, второй — опосредованное действие, через гормональный статус организма.

В ряде публикаций, посвященных эффектам радиации в отношении риска заболевания РМЖ, отмечен факт радиозависимости этого рака. Как оказалось, самыми распространенными формами радиационнозависимого рака являются именно РМЖ, а также рак щитовидной железы. По оценкам МКДАР, примерно у десяти женщин из тысячи при дополнительном облучении развивается рак молочной железы в расчете на 1 Гр индивидуальной поглощенной дозы.

Эпидемиологические доказательства наличия радиационно-индуцированного рака молочной железы были получены при обследовании и лечении больных раком легкого, лимфомой Ходжкина, подвергшихся облучению по медицинским показаниям [3–7], при лучевой диагностике и терапии туберкулеза, спондилита и др. заболеваний [8, 9], а также по данным по лицам, пережившим атомную бомбардировку в Японии [10–15]. Результаты, полученные при оценке последствий атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, свидетельствовали о

том, что РМЖ, как и лейкозы, может индуцироваться дозами ниже 0,5 Гр [16]. Отмечено, что риск развития РМЖ снижается с увеличением возраста в момент облучения. Максимальным он оказался в группе, подвергшейся дополнительному облучению в возрасте 0–9 лет. В то же время риск радиогенного рака молочной железы у женщин, облученных в возрасте старше 40 лет, оказался намного ниже.

Хорошо известно, что латентный период солидных новообразований находится в обратной зависимости от возраста пострадавшего в момент облучения и более длителен у лиц, облученных в относительно молодом возрасте. Зависимость протяженности латентного периода от дозы для человека изучена не достаточно полно. Однако установлено, что увеличение дозы облучения экспериментальных животных сопровождалось сокращением латентного периода. До сих пор риск развития рака в результате действия низких доз ионизирующего излучения остается предметом ожесточенных научных дискуссий, биологические эффекты малых доз при хроническом воздействии, форма дозовой зависимости остаются неясными. Кроме того, до настоящего времени величины полученных дозовых нагрузок населением вследствие катастрофы на ЧАЭС представляют сложную и во многом нерешенную проблему [17].

Приведенные выше данные и рассуждения позволяют сделать предположение о взаимосвязи индивидуальной радиочувствительности и генетической предрасположенности к раку молочной железы. Таким образом, анализ молекулярно-генетического и цитогенетического статуса клеток РМЖ, а также оценка их общей геномной нестабильности может внести существенный вклад в понимание особенностей генеза этой патологии и роли в этом процессе факторов мутационного давления.

**Целью исследования** явилось изучение цитогенетического статуса клеток РМЖ у женщин, проживающих на территории Гомельской области.

#### **Материалы и методы**

Объектом исследований послужили мазки-отпечатки из опухолей 90 женщин, страдающих инвазивным РМЖ, проживающих на территории Гомельской области. Препараты готовили методом мазков-отпечатков, высушивали, фиксировали в мета-

ноле и окрашивали красителем Романовского-Гимзы, для контроля проводилась гистологическая верификация диагноза с определением гистологической формы рака и степени злокачественности. Препараты высушивали, заключали в оптически прозрачную среду под покровное стекло и исследовали с помощью микроскопа «Axioplan» (увеличение 10×100); при необходимости проводили микрофотографирование препаратов.

Для анализа брали от каждого пациента не менее 1000 клеток, подсчитывались клетки с нормальными и патологическими митозами и микроядрами, результаты выражали в процентах и обрабатывали с помощью программ стандартного пакета «Statistica 6.0» с использованием параметрической и непараметрической статистики.

#### **Результаты и обсуждение**

В исследованиях были использованы препараты интактных опухолей, опухолей, подвергшихся предоперационной лучевой терапии, полихимиотерапии и при применении комбинированного лечения.

Результаты исследований суммированы в таблице 1.

Данные таблицы 1 однозначно свидетельствуют о том, что во всех обследованных группах наблюдается довольно высокий уровень мутационных событий (в интактной опухолевой ткани частота клеток с микроядрами составляет  $1,874 \pm 0,052\%$ ).

Предшествующая операции радиотерапия существенно ( $6,723 \pm 0,229\%$ , практически в 4 раза) и статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличивает этот параметр, что отражает имевший место факт радиационного воздействия. В то же время предшествующая химиотерапия обладает значительно менее выраженным ( $2,590 \pm 0,178\%$ ), хотя и статистически незначимым ( $p > 0,05$ ) эффектом. При этом в случае сочетанной терапии отмечен максимальный мутационный эффектом ( $8,433 \pm 0,507\%$ ). Обращает на себя внимание и тот факт, что сочетанное воздействие обладает аддитивным, а не синергичным эффектом, т.к. частота клеток с микроядрами практически равна сумме эффектов радио- и химиотерапии ( $6,723\% + 2,590\% = 9,313\%$  против  $8,433\%$ ;  $p > 0,05$ ).

Уместно также отметить, что аналогичная картина сохраняется и в отдельных классах клеток с микроядрами (клетки с 1, 2, 3 и более микроядрами).



**Таблица 1**

**Особенности цитологического и цитогенетического статуса РМЖ (M±m)**

Параметр		Интактная опухолевая ткань	Предоперационная лучевая терапия	Полихимио- терапия	Полихимиотерапия в сочетании с лучевой терапией
Распределение по фазам клеточного цикла (норма)	Профаза	0,124±0,014	0,092±0,028	0,013±0,012	0,002±0,002
	Метафаза	0,004±0,003	0,000±0,000	0,000±0,000	0,000±0,000
	Анафаза	0,000±0,000	0,000±0,000	0,000±0,000	0,000±0,000
	Телофаза	0,001±0,001	0,008±0,008	0,012±0,013	0,000±0,000
	Всего клеток в стадии митоза	0,130±0,014	0,101±0,029	0,025±0,018	0,002±0,002
Патологические митозы	Анафазные мости	0,213±0,018	0,017±0,012	0,063±0,028	0,033±0,033
	Отставание в метафазе	0,000±0,000	0,000±0,000	0,000±0,000	0,000±0,000
	Пульверизация хромосом	0,001±0,001	0,000±0,000	0,000±0,000	0,000±0,000
	3-групповые митозы	0,001±0,001	0,000±0,000	0,000±0,000	0,000±0,000
	Многополюсные	0,000±0,000	0,000±0,000	0,000±0,000	0,000±0,000
	Моноцентрические	0,000±0,000	0,000±0,000	0,012±0,013	0,000±0,000
	Асимметричные	0,007±0,003	0,000±0,000	0,000±0,000	0,000±0,000
	К-митоз	0,022±0,006	0,008±0,008	0,000±0,000	0,000±0,000
	Прочие	0,016±0,005	0,025±0,014	0,000±0,000	0,000±0,000
	Всего патологических митозов	0,263±0,020	0,050±0,020	0,074±0,031	0,033±0,033
Клетки с микроядрами	1 микроядро	1,579±0,048	4,392±0,187	2,075±0,159	5,933±0,431
	2 микроядра	0,116±0,013	0,492±0,064	0,163±0,045	0,800±0,163
	3 и > микроядра	0,021±0,006	0,449±0,061	0,063±0,028	0,300±0,100
	Всего клеток с микроядрами	1,716±0,050	5,225±0,203	2,300±0,168	7,033±0,467
	Частота микроядер	1,874±0,052	6,723±0,229	2,590±0,178	8,433±0,507

При обследовании был также зафиксирован факт общего антипролиферативного эффекта как радио- (количество клеток в стадии митоза «норма» — 0,101±0,029%), так и химиотерапии (0,025±0,018%), хотя в последнем случае эффект снижения пролиферации существенно более выражен (p<0,05). Максимальное подавление опухолевого роста наблюдалось в случае комбинированного дооперационного воздействия (0,002±0,002%). Кроме того, за исключением радиотерапии (p>0,05), в случае химиотерапии и комбинированного воздейст-

вия снижение было статистически достоверным относительно уровня «нормальных» митозов в препаратах относительно «интактных» опухолей (в обоих случаях p<0,05).

Параллельно с этим при терапевтических воздействиях всех типов существенно снижается и количество патологических митозов (радио-, химио- и комбинированная терапии — 0,050±0,020%, 0,074±0,031%, 0,033±0,033% соответственно).

При этом все перечисленные выше параметры существенно ниже (в 3–5 раз; p<0,05) фонового уровня («норма» — 0,263 ± 0,020%).

Этот факт может объясняться следующими моментами:

а) общим подавлением пролиферационного потенциала опухолей при предоперационной терапии любого типа (см. табл. 1, «всего клеток в стадии митоза»).

б) он носит мнимый характер, т.к. дополнительные мутационные воздействия существенно сказываются на общем состоянии генома опухолевых клеток, способствуя формированию мультиабберрантных нежизнеспособных клеток, которые быстро элиминируются из популяции. Учитывая тот факт, что клетки с дестабилизированным геномом гораздо более чувствительны к мутагенным воздействиям, можно констатиро-

вать, что они будут подвергаться избирательной негативной селекции в первую очередь.

Попытка связать уровень цитогенетических нарушений и степень злокачественности опухолевого процесса (табл. 2) свидетельствует о том, что наиболее тесная взаимосвязь наблюдается в отношении суммарной частоты клеток с микроядрами (как с их общим количеством, так и с частотой ( $r=0,4$ ;  $p<0,005$ ), а также в отношении отдельных классов клеток — для клеток с одним и двумя микроядрами  $r=0,4$  при  $p<0,01$ ). Кроме того, прослеживается и определенная, хотя и менее выраженная взаимосвязь этого параметра с частотой К-митозов ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ).

Таблица 2

**Корреляционный анализ в статистике Спирмена зависимости цитогенетических параметров и уровня агрессивности опухолевого процесса**

Параметр	Кол-во случаев	R по Спирмену	P
К-митоз	59	0,265	0,042
Клетки с 1 микроядром	59	0,357	0,005
Клетки с 2 микроядрами	59	0,356	0,006
Всего клеток с микроядрами	59	0,365	0,004
Всего микроядер	59	0,374	0,004

Таблица 3

**Достоверность отличия (тест Манна-Уитни) некоторых цитологических и цитогенетических параметров у пациентов 2 и 3 уровня агрессивности опухолевого процесса**

Параметр	U	Z	P
Клетки с 1 микроядром	224	-2,590	0,010
Клетки с 2 микроядрами	232	-2,457	0,014
Всего клеток с микроядрами	221	-2,640	0,008
Всего микроядер	216,5	-2,715	0,007

Сравнительный анализ критических параметров двух наиболее репрезентативных групп (степень злокачественности 2 и 3), представленный в таблице 3, свидетельствует о статистически значимом их различии в отношении основных показателей уровня мутагенеза, отражающих степень дестабилизации генома (для всех параметров  $p<0,05$ ).

Таким образом, суммируя изложенное выше, можно констатировать, что индуцированный дополнительным облучением уровень микроядер может служить экспресс-критерием степени злокачественности опу-

холи. Кроме того, полученные нами данные еще раз заостряют проблему возможной роли неблагоприятных экологических факторов и, в частности, чернобыльского в отношении рака молочной железы.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Путьрский Л.А. Рак молочной железы. — Мн., 1998.
2. Злокачественные новообразования в Беларуси 1995–2004 / Под ред А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. — Мн.: БЕЛЦМТ, 2005. — 179 с.
3. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease / S. Bhatia, L.L. Robinson, O. Oberlin et al. // Engl. J. Med. — 1996. — P. 745–751.

4. *Dershaw D.D., Yahalom J., Petrek J.A.* Breast carcinoma in Women previously treated for Hodgkin disease: mammographic evaluation // *Radiology*. — 1992. — Vol. 184, № 2. — P. 421–423.
5. *Hancock S.L., Tucker M.A., Hoppe R.T.* Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease // *J. of the Nat. Canc. Institute*. — 1993. — Vol. 85, № 1. — P. 25–31.
6. *Janjan N.A., Zellmer D.L.* Calculated risk of breast cancer following mantle irradiation determined by measured dose // *Cancer Detection & Prevention*. — 1992. — Vol. 16, № 5–6. — P. 273–282.
7. Subsequent malignancies in children and adolescents after treatment for Hodgkin's disease / *O. Beaty, M.M. Hudson, C. Greenwald et al.* // *J. of Clin. Oncology*. — 1995. — Vol. 13, № 3. — P. 603–609.
8. *Weiss H.A., Darby S.C., Doll R.* Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis // *Int. J. of Cancer*. — 1994. — Vol. 59, № 3. — P. 327–338.
9. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts / *J.D.J. Boice, D. Preston, F.G. Davis et al.* // *Radiat. Res.* — 1991. — P. 214–222.
10. A case-control interview study of breast cancer among Japanese A-bomb survivors. I. Main effects. / *C.E. Land, N. Hayakawa, S.G. Machado et al.* // *Cancer Causes & Control*. — 1994. — Vol. 5, № 2. — P. 157–165.
11. A case-control interview study of breast cancer among Japanese A-bomb survivors. II. Interactions with radiation dose / *C.E. Land, N. Hayakawa, S.G. Machado et al.* // *Cancer Causes & Control*. — 1994. — Vol. 5, № 2. — P. 167–176.
12. Breast cancer among atomic bomb survivors / *M. Tokunaga, C.E. Land, M. Asante* // *Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance*. — New York, 1984. — P. 10–15.
13. Effect of A-Bomb Radiation on the Human Body / *Edited by I. Shigematsu, C. Ito, N. Kamaga et al.* // Tokyo: Harwood Academic Publishers, Bancodo Ltd. — 1995. — P. 419.
14. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950–1985 / *M. Tokunaga, C.E. Land, S. Tokuoka et al.* // *Radiat. Res.* — 1994. — Vol. 138, № 2. — P. 209–223.
15. *Machado S.G., Land C.E., McKay F.W.* Cancer mortality and radioactive fallout in Soutjwestern Utah // *Amer. J. Epidem.* — 1987. — Vol. 125, № 1. — P. 44–61.
16. Cancer incidence in five continents / *D.M. Parkin, C.S. Muir, S.L. Whelan et al.* // *IARC Scientific Publication*. — 1992. — Vol. 6, № 120. — P. 34–35.
17. *Гавриленко С.В.* «Об итогах работы органов и учреждений здравоохранения Брянской области в 2003 году и задачах на 2004 год» // Здравоохранение Брянской области. Документы [http](#).

Поступила 07.03.2006

УДК 616-053.2-007+502+614.875

## МОНИТОРИНГ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ КАК ИНДИКАТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Ж.П. Кравчук

Гомельский государственный медицинский университет

Проанализирована возможность повышения эффективности работы регистра за счет увеличения размеров исследуемых территорий, поскольку для изучения возможных генетических последствий Чернобыльской катастрофы накопления данных для анализа динамики частот врожденных пороков развития (ВПР) в наиболее загрязненных регионах потребовало значительного отрезка времени. Проведенное исследование показало, что расширение зоны наблюдения нецелесообразно, т.к. объединение регионов с различным уровнем загрязнения радионуклидами приводит к нивелированию различий частот за счет усреднения соотношения загрязненных/незагрязненных территорий.

**Ключевые слова:** врожденные пороки развития, Чернобыльская катастрофа, регистр врожденных пороков развития.

## THE MONITORING OF CONGENITAL ANOMALIES AS AN INDICATOR OF UNFAVOURABLE ENVIRONMENT

Zh.P. Kravchuk

Gomel State Medical University

For studying of possible genetic consequences of Chernobyl accident the collection of data for the dynamics analyses of the frequency of congenital anomalies in contaminated areas a long-time was taken. For increasing efficacy of register a raise in the size of contaminated areas have been analyzed.

According to the research, the increasing of the areas under observation is not relevant, as the unification of the regions with a various level of Cs<sup>137</sup> lead to the levelling of significant differences frequency at the cost of averaging of correlation contaminated/contaminated-free areas.

**Key words:** congenital anomalies, Chernobyl accident, register of congenital anomalies.

### **Введение**

Выявление причин роста врожденных пороков развития (ВПР) в Республике Беларусь является одной из актуальных проблем. Такая динамика частоты ВПР может быть связана как с мутагенным, так и с тератогенным воздействием целого ряда факторов. Одним из таких факторов является ионизирующее излучение. К единому мнению о генетических последствиях Чернобыльской катастрофы исследователи не пришли. До настоящего времени ведутся научные споры относительно тератогенного и мутагенного воздействий ионизирующего излучения на человека. Изучение данных эффектов в виде увеличения частоты ВПР на пострадавших от аварии на ЧАЭС территориях явилось целью многих исследований. Однако специальными исследованиями, проведенными в странах Западной Европы, возможная связь возникновения ВПР с Чернобыльской катастрофой не была установлена [6–8].

В Беларуси — стране, наиболее пострадавшей от аварии на ЧАЭС, проведены исследования возможных тератогенных и мутагенных эффектов малых доз ионизирующего излучения на эмбриогенез человека на материале БНР. Показано увеличение частот ВПР СУ в зонах, где плотность загрязнения по <sup>137</sup>Cs составляла 15 Ки/км<sup>2</sup> и более [1–5].

К зонам высокого загрязнения радионуклидами Cs<sup>137</sup> (15 и более Ки/км<sup>2</sup>) отнесены 17 районов Гомельской и Могилевской областей. В качестве контроля использовали данные 30 районов Витебской, Брестской и Могилевской областей.

Анализ динамики частот ВПР СУ за 10 лет показал статистически достоверную разницу в загрязненных регионах по отношению к контролируемой территории. Такой длительный срок для накопления материала потребовался вследствие малого числа рождений на исследуемых территориях. Расширение границ контролируемых территорий до размеров Гомельской и Могилевской областей позволит за менее корот-

кий срок зарегистрировать значимый рост частоты ВПР и, возможно, повысит эффективность работы мониторинга.

**Цель работы:** оценка возможности повышения эффективности работы Белорусского национального регистра (БНР) расширением границ контролируемой территории.

### **Материалы и методы**

Данное исследование выполнено на материале БНР с 1994 г. по 2002 г. Проведено сравнение динамики частоты ВПР в 17 загрязненных районах (526 наблюдений) с аналогичными показателями в Гомельской и Могилевской областях (исключая Гомельский и Могилевский районы, включающие эти областные города) (2049 наблюдений).

Для расчета частоты ВПР была применена формула:

$$\frac{(Lb' + Sb' + Ab) \times 1000}{Lb + Sb}$$

где: Lb' — число живорожденных с ВПР;

Sb' — число мертворожденных с ВПР;

Ab — число абортусов, прерванных по медико-генетическим показаниям;

Lb — число живорожденных;

Sb — число мертворожденных.

Число рождений, используемое для расчета частоты ВПР, составило 43372 и 162472 случая соответственно.

### **Результаты и их обсуждение**

Для изучения возможности увеличения эффективности мониторинга за счет расширения зоны наблюдения вместо 17 загрязненных взяты все районы 2 областей, исключая Гомельский и Могилевский районы, включающие областные центры. Областные центры были исключены из исследования, т.к. уровень учета ВПР там выше, чем в районных центрах, а степень загрязнения радионуклидами ниже.

Для расчета частот ВПР был проведен сбор данных об абсолютном числе рождений в регионах исследования. По данным Министерства статистики и анализа РБ в Гомельской и Могилевской областях за 1994–2002 гг. исследования зарегистрировано 162472 рождения, а в загрязненных регионах за тот же отрезок времени 43372 рож-

дения (табл. 1.). Приведенные данные свидетельствуют о том, что число рождений по областям практически в 4 раза превышает таковое в загрязненных районах. Это даст нам возможность регистрировать большее

число ВПР в год и тем самым накапливать быстрее большее количество материала. Очевидной стала тенденция сокращения ежегодного числа рождений, которая наблюдается и в регионах, и по областям в целом.

Таблица 1

**Абсолютное число рождений в различных регионах**

Годы	Загрязненные районы (n = 17)	Гомельская и Могилевская области
1994	5685	21262
1995	5280	19631
1996	4960	18251
1997	4678	17428
1998	4955	17996
1999	4793	17600
2000	4521	17242
2001	4388	16949
2002	4112	16113
Итого	43372	162472

Далее был проведен анализ динамики частот ВПР по загрязненным районам и предла-

гаемой расширенной территории по годам, двух-, трех- и четырехлетним периодам (табл. 2).

Таблица 2

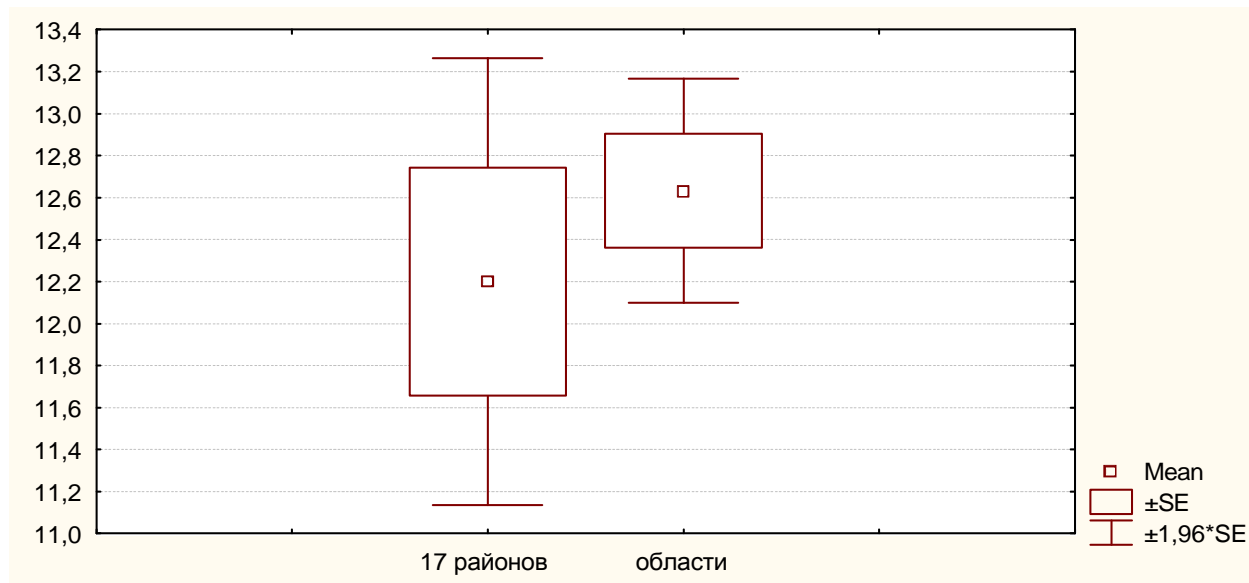
**Абсолютное число и частота ВПР СУ и кандидатов в ВПР СУ в различных регионах на 1000 рождений (N = 2575)**

Годы	Загрязненные районы (n = 17)		Вся территория Гомельской и Могилевской обл.	
	ВПР		ВПР	
	абс.	‰	абс.	‰
1994	62	10,91	248	11,66
1995	55	10,42	243	12,38
1996	60	12,10	215	11,78
1997	49	10,47	228	13,08
1998	63	12,71	236	13,11
1999	58	12,10	241	13,69
2000	65	14,38	218	12,64
2001	66	15,04	232	13,69
2002	48	11,67	188	11,67
1994–1996	177	11,11	706	11,94
1997–1999	170	11,78	705	13,30*
2000–2002	179	13,75	638	12,68
1994–1997	226	10,97	934	12,20
1998–2002	300	13,18*	1115	12,98
Итого	526	12,13	2049	12,61

Как видно из таблицы 2, число наблюдений увеличилось почти в 4 раза. При анализе динамики частот ВПР по годам внутри каждой из исследуемых групп достоверных различий не получено. При анализе частоты ВПР по периодам нами отмечен достоверно более высокий показатель по областям в 1997–1999 гг. по сравнению с 1994–1996 гг. — 13,30 и 11,94 на 1000 рож-

дений соответственно ( $p < 0,05$ ), а по районам — в 1998–2002 гг., чем в 1994–1997 гг. — 13,18 и 10,97 на 1000 рождений ( $p < 0,05$ ).

Для поиска статистически достоверных различий между двумя исследуемыми группами использован параметрический критерий —  $t$ -критерий для независимых выборок (тест Левина показал равенство дисперсий ( $p = 0,13$ ) (рис. 1).



**Рис. 1.** Среднее, стандартная ошибка, 95% доверительный интервал частоты ВПР в исследуемых группах

Как видно из рисунка 1, существенных различий частоты ВПР между загрязненными регионами и Гомельской и Могилевской областями нет, что и подтверждает критерий ( $p = 0,48$ ).

#### Заключение

Таким образом, при расширении исследуемой территории эффективность метода не увеличилась, а различия частот нивелировались вследствие усреднения соотношения загрязненных/незагрязненных территорий. В более ранних наших наблюдениях сравнивались частоты ВПР в наиболее загрязненных районах (17 районов, в которых имелись очаги 15 и более Ки/км<sup>2</sup> Гомельской и Могилевской областей) с относительно чистыми регионами остальной части Беларуси. А как известно из отчетов Главгидромета, Минстата и Минздрава Беларуси на 1.07.1991 г., районы с уровнем загрязнения 15 и более Ки/км<sup>2</sup> составляют лишь 12%, а 50% — 1–5 Ки/км<sup>2</sup>.

Поэтому не корректно использовать данные частот ВПР в Гомельской и Могилевской

областях как целостных территориях. Целесообразно исследовать полярные по загрязнению радиоцезием регионы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лазюк Г.И., Кириллова И.А., Николаев Д.Л. и др. Динамика наследственной патологии в Беларуси и чернобыльская катастрофа: Чернобыльская катастрофа. Медицинские аспекты: Сб. научных трудов. — Мн., 1994. — С. 167–176.
2. Лазюк Г.И., Николаев Д.Л., Новикова И.В. Динамика врожденной и наследственной патологии в Беларуси — 9 лет Чернобылю. Медицинские последствия: Сб. научных трудов. — Мн., 1995 — С. 94–95.
3. Лазюк Г.И., Николаев Д.Л., Новикова И.В. Динамика врожденной и наследственной патологии в Беларуси в связи с чернобыльской катастрофой // Мир после Чернобыля. 3 международный конгресс: Основные научные доклады. — Мн., 1996. — С. 109–115.
4. Лазюк Г.И., Николаев Д.Л., Новикова В.И. и др. Облучение населения Беларуси вследствие аварии на Чернобыльской АЭС и динамика врожденных пороков развития // Международный журнал радиационной медицины. — 1999. — Т. 1, № 1. — С. 63–70.

5. Lazjuk G.I., Kirillova I.A., Nikolaev D.L., Novikova I.V. Monitoring of congenital malformations in Belarus after the Chernobyl accident // The Chernobyl Papers. — 1993. — Vol. 1. — P. 385–397.

6. Dolk H., Lechat M.F. Health surveillance in Europe: lessons from EUROCAT and Chernobyl // Int. J. Epidemiol. — 1993. — Vol. 22, № 3. — P. 363–368.

7. Sauglingssterblichkeit und angeborene Fehlbildungen in Bayern nach dem Reactor-unfall in

Tschernobyl. Angela Schoetzau, Fredericus van Santen, Cornelia Irl, Bernd Grosche-Bericht im Rahmen des Strahlenbiologischen Umweltmonitorings Bayern. — 1997. — P. 1–94.

8. Dolk H., Nichols R. and EUROCAT Working Group. Evaluation of the impact of Chernobyl on the prevalence of congenital anomalies in 16 regions of Europe // Int. J. Epidemiol. — 1999. — № 28. — P. 941–948.

Поступила 09.02.2006

УДК 611-013+599.323.4-092.9

## ЛУЧЕВЫЕ АНОМАЛИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО КАНАЛА СПИННОГО МОЗГА

С.В. Дорошкевич, Е.Ю. Дорошкевич

Гомельский государственный медицинский университет

Получены количественные и качественные данные о динамике внутриутробного развития центрального канала спинного мозга белой крысы в норме и при рентгеновском облучении. Установлены лучевые аномалии центрального канала спинного мозга.

Ключевые слова: эмбриогенез, центральный канал спинного мозга, рентгеновское облучение, белая крыса.

## THE RADIAL ANOMALIES OF THE CENTRAL CANAL OF THE SPINAL CORD

S.V. Doroshkevich, E.Yu. Doroshkevich

Gomel State Medical University

The quantitative and qualitative data about the dynamics of prenatal development of the central canal of the spinal cord of a white rat are in a norm and at a x-ray irradiation are received in the result of the research. The radial anomalies of the central canal of the spinal cord are established.

Key words: embryogenesis, central canal of spinal cord, roentgen irradiation, white rat.

### **Введение**

Одним из основных направлений медицинской эмбриологии является установление закономерностей антенатального развития органов и систем в норме, а также под влиянием различных повреждающих факторов. Широкое использование атомной энергии в промышленности, медицине и научно-исследовательской работе привело к возникновению большого интереса к радиобиологическим исследованиям эмбриогенеза центральной нервной системы [2, 6, 7, 10, 11].

Вопросам развития спинного мозга белой крысы в норме и при облучении посвящен ряд работ [3, 4, 5, 13, 14, 15].

Исследования, главным образом, направлены на изучение изменений клеточ-

ного состава формирующегося спинного мозга белой крысы [6, 8].

В связи с этим основной целью настоящего исследования явилось изучение эмбриогенеза центрального канала спинного мозга белой крысы в норме и при облучении.

### **Материал и методы**

Материалом настоящего исследования послужили 187 зародышей белой крысы на 12–20 сутки внутриутробного развития. В те же сроки эмбриогенеза на 171 зародыше белой крысы изучено воздействие облучения на 12–16 сутки внутриутробного развития.

Серии срезов зародышей из коллекции кафедры нормальной анатомии человека Белорусского государственного медицинского университета толщиной 10–20 мкм окрашивались гематоксилин-эозином, кре-





На 14 сутки внутриутробного развития белой крысы центральный канал сохраняет овальную форму. Не отмечено достоверного увеличения площади поперечного сечения центрального канала в шейном отделе, а в грудном, поясничном и крестцовом отделах наблюдается его уменьшение в сравнении с предыдущими сутками внутриутробного развития. На 15 сутки антенатального развития центральный канал приобретает щелевидную форму, площадь его в сравнении с 14 сутками внутриутробной жизни уменьшается с 10,6 раза в шейном до 6,99 раза в поясничном отделах. Сужение центрального канала спинного мозга белой крысы на 15 сутки эмбриогенеза обусловлено утолщением росткового слоя. На 16 сутки внутриутробного развития наблюдается истончение росткового слоя и происходит восстановление просвета центрального канала спинного мозга белой крысы. Центральный канал приобретает ромбовидную форму, его площадь на поперечных срезах увеличивается в сравнении с предыдущими сутками внутриутробной жизни от 6,24 раза в поясничном отделе до 9,33 раза в шейном. На 17 сутки, а также в последующем внутриутробном развитии, вплоть до 20 суток, центральный канал имеет овальную форму. Отмечается проградцентное уменьшение площади центрального канала на поперечных срезах во всех отделах спинного мозга белой крысы.

На 15 сутки эмбриогенеза центрального канала спинного мозга он приобретает щелевидную форму, которая обусловлена утолщением росткового слоя.

При измерении площади поперечного сечения центрального канала после облучения на 12–14 сутки эмбриогенеза обнаружены нарушения нормального процесса эмбриогенеза.

При облучении эмбрионов белой крысы на 12 сутки обнаруживается в сравнении с контролем целый ряд морфологических нарушений со стороны центрального канала спинного мозга. Изменяется форма канала с овальной, которая характерна для нормального эмбриогенеза 13, 14 суток, на треугольную. После облучения на 12 сутки в течение 13–14 суток внутриутробного развития в полости центрального канала определяется очаг кровоизлияния. При сравнении площади центрального канала на поперечном срезе

спинного мозга белой крысы установлено, что при облучении на 12 сутки к 13 суткам эмбриогенеза она уменьшается в сравнении с контролем с 1,81 раза в шейном отделе (рис. 2а) до 2,44 раза в поясничном.

В последующие сутки указанная разница площади центрального канала в опыте и контроле сохраняется. Так, в шейном отделе она составляет 1,68 раза, в грудном — 1,46 раза, в поясничном — 1,36 раза и в крестцовом — 1,33 раза.

В контрольной группе на 15 сутки наблюдается физиологическое сужение центрального канала на всем протяжении спинного мозга с последующим его расширением на 16 сутки эмбриогенеза, которое сменяется постепенным сужением центрального канала спинного мозга белой крысы в дальнейшем. При облучении на 12 сутки эмбриогенеза к 15 суткам внутриутробного развития центральный канал расширен в сравнении с нормой на всем протяжении спинного мозга от 3,17 раза в шейном до 7,22 раза в грудном отделе.

На 16 и последующие сутки эмбриогенеза, вплоть до 20 суток, после облучения на 12 сутки, центральный канал на всем протяжении спинного мозга белой крысы не определяется, на его месте имеется разрастание соединительной ткани.

У эмбрионов белой крысы, внутриутробно облученных на 13 сутки развития, к 14 суткам эмбриогенеза изменяется форма центрального канала. Центральный канал приобретает треугольную форму, отмечается вращение в его полость клеточного материала росткового слоя. При сравнении площади поперечного сечения центрального канала установлено, что она увеличена в сравнении с нормой в шейном отделе в 1,41 раза (рис. 2б), в грудном — в 1,57 раза, в поясничном — в 1,7 раза и в крестцовом — в 1,72 раза.

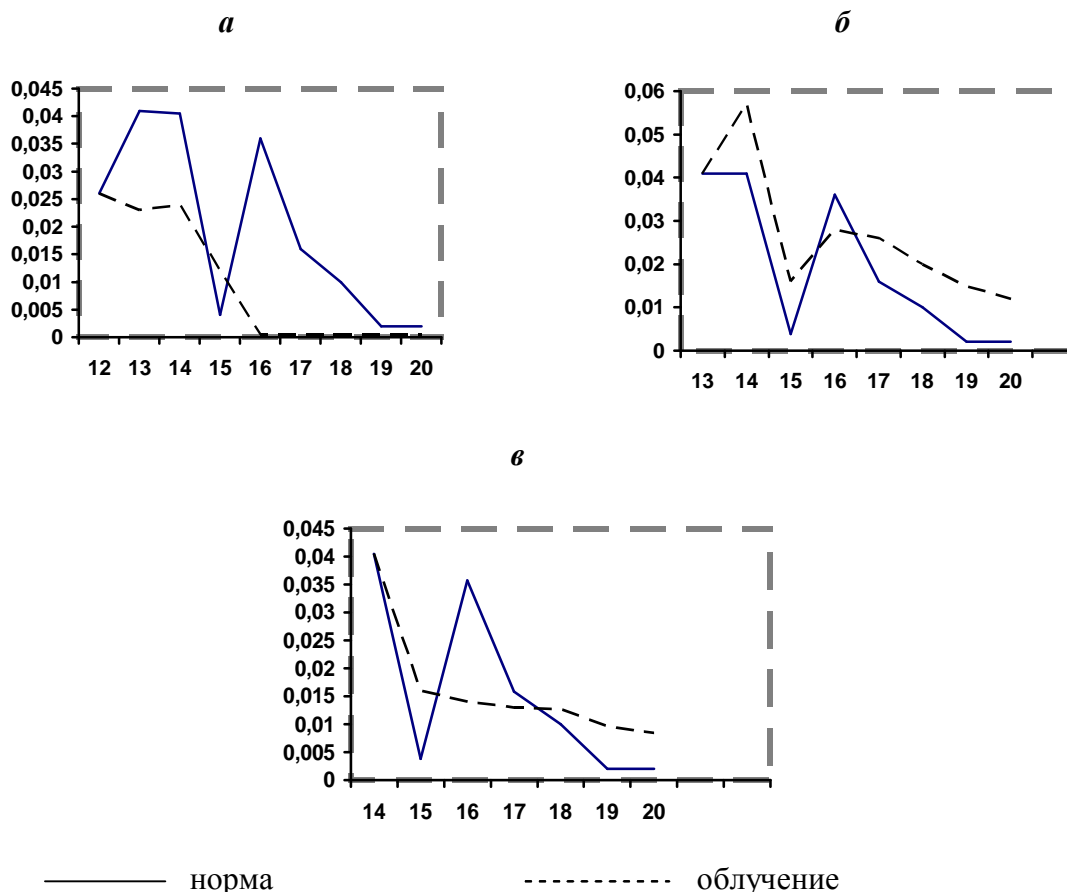
Облучение на 13 сутки эмбриогенеза приводит в последующем, начиная с 15 суток, к образованию удвоения, а в отдельных случаях утроению центрального канала спинного мозга. Площадь центрального канала на 15 сутки внутриутробного развития больше, чем в норме (от 4,32 раза в шейном до 2,51 раза в поясничном), а на 16 сутки меньше, чем в норме (от 1,27 раза в шейном до 1,18 раза в поясничном отделах).

На 17 и последующие сутки внутриутробного развития, вплоть до 20 суток, после облучения на 13 сутки эмбриогенеза площадь

каналов на поперечном срезе спинного мозга остается больше, чем в норме.

Облучение на 14 сутки беременности приводит к нарушению внутриутробного развития центрального канала спинного мозга белой крысы. На 15 сутки эмбриогенеза

после облучения на 14 сутки внутриутробного развития площадь центрального канала увеличивается в сравнении с нормой в шейном отделе в 4,22 раза (рис. 2в), в грудном — в 4,51 раза, в поясничном — в 4,91 раза и в крестцовом — в 7,12 раза.



**Рис. 2.** Изменение площади центрального канала на поперечном срезе спинного мозга белой крысы в шейном отделе с 12 по 20 сутки внутриутробного развития в норме и при облучении на различные сутки эмбриогенеза: а) 12, б) 13 и в) 14.

По оси абсцисс — сутки эмбриогенеза белой крысы; по оси ординат — площадь центрального канала спинного мозга белой крысы на поперечном срезе, мм<sup>2</sup>.

На 16 сутки внутриутробного развития наблюдается противоположная зависимость между опытом и контролем. При сравнении площади поперечного сечения центрального канала на 16 сутки после облучения на 14 сутки и контроля установлено, что площадь уменьшена в сравнении с нормой в шейном отделе в 2,5 раза, в грудном — в 2,23 раза, в поясничном — в 1,64 раза и в крестцовом — в 1,67 раза.

Площадь центрального канала на поперечном срезе спинного мозга белой крысы с 17 по 20 сутки эмбриогенеза, после

облучения на 14 сутки внутриутробного развития, превышает норму.

Подобные факты существенно дополняют имеющиеся данные по эмбриогенезу центрального канала спинного мозга у человека и у белой крысы в норме и при облучении.

#### **Выводы**

1. В процессе внутриутробного формирования центрального канала спинного мозга белой крысы в норме наблюдается физиологическое изменение его формы и площади на поперечном сечении.

2. На 15 сутки эмбриогенеза наблюдается сужение центрального канала спинного мозга белой крысы с последующим его расширением на 16 сутки внутриутробного развития.

3. Сужение центрального канала спинного мозга белой крысы на 15 сутки эмбриогенеза связано с утолщением росткового слоя, и его расширение на 16 сутки обусловлено истончением последнего.

4. Рентгеновское облучение на 12–14 сутки в дозе 2,24 Гр приводит к нарушению внутриутробного формирования центрального канала спинного мозга белой крысы, облучение на 15–16 сутки не вызывает его анатомических изменений.

5. Рентгеновское облучение в дозе 2,24 Гр на 12 сутки эмбриогенеза у белой крысы приводит к возникновению кровоизлияния в полость центрального канала спинного мозга с последующей его облитерацией; при облучении на 13 сутки наблюдается врастание в просвет центрального канала клеточного материала росткового слоя спинного мозга с формированием удвоения центрального канала.

6. Облучение на 14 сутки эмбриогенеза влечет за собой расширение центрального канала спинного мозга белой крысы в сравнении с нормой.

7. Критическим периодом морфогенеза центрального канала спинного мозга белой крысы следует считать 12–14 сутки внутриутробного развития.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Дыбан А.П. Теоретические и прикладные аспекты экспериментальной тератологии // Онтогенез. — 1977. — Т. 8, № 6. — С. 528–598.
3. Кабак С.Л. Морфогенез лучевых повреждений тазобедренного сустава формирующих его кос-

тей и спинного мозга у зародышей белой крысы // В сб.: Функциональная морфология органов и систем в норме и при патологии. — Мн., 1981. — С. 150–154.

4. Леонтьев А.С. Динамика морфогенеза грудного отдела спинного мозга человека и животных. // В кн.: 6-е научн. Совец. И симпозиум по эволюционной физиологии. — Л., 1972. — С. 127–128.

5. Лобко П.И., Пивченко П.Г., Ковалева Д.В. Макро- и микроанатомия спинного мозга // Строевые органы и систем под влиянием ионизирующей радиации. — Мн., 1991. — С. 42–45.

6. Манина А.А. Лучевые повреждения и восстановительные процессы в центральной нервной системе. — Л.: Медицина, 1964. — 227 с.

7. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. — М.: Медицина, 1991. — С. 270–276.

8. Оленев С.Н. Развивающейся мозг. — М.: Наука. — 1978. — 221 с.

9. Пучков В.Д. Эквивалентные возрасты в эмбриогенезе цыпленка, крысы и человека // Докл. АН СССР. — 1959. — Т. 125, № 3. — С. 684–687.

10. Рассел Л. Б. Действия излучения на внутриутробное развитие млекопитающих // Радиобиология / Под ред. А. Холлендера. — М., 1960. — С. 56–126.

11. Светлов П.Г. Физиология (механика) развития. — Л.: Наука, 1978. — Т. 1. — 253 с.; Т. 2. — 225 с.

12. Brent R. Radiation and physical agents // Handb. Teratol. — New-York – London, 1977. — Vol. 1. — P. 153–223.

13. Desmond M.E. A description of the occlusion of the spinal cord in early human embryo // Anat Rec. — 1982. — P. 89–93.

14. Ullrich R.L., Storer J.B. The influence of split dose fractionation interval on the carcinogenic effects of fission spectrum neutrons // Radiat. Res. — 1982. Vol. 91. — P. 411–412.

15. Wilson J.G. Karr J.W. Difference in the effects of X-irradiation in rat embryos of different ages // Anat. Rec. — 1950. — Vol. 106, № 2. — P. 259–260.

Поступила 06.03.2006

УДК 539.12.08

## ПОСТУПЛЕНИЕ ТРАНСУРАНОВЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ( $^{239+240}\text{Pu}$ , $^{241}\text{Am}$ ) ЧЕРНОБЫЛЬСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ЛУГОВУЮ РАСТИТЕЛЬНОСТЬ

О.А. Шуранкова, В.П. Кудряшов

Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель

Отмечено значительное содержание трансураниевых радионуклидов в наземной фитомассе луговой растительности, произрастающей на территории радиоактивного загрязнения, что свидетельствует о реальной опасности поступления их в организм человека через пищевые цепи. Накопление этих радионуклидов в листьях луговых растений выше, чем в стеблях в 4–140 раза. За вегетационный период наблюдалось увеличение содержания  $^{239+240}\text{Pu}$  и  $^{241}\text{Am}$  в растительности.

**Ключевые слова:** трансураниевые элементы (ТУЭ), луговая растительность, коэффициент накопления.

## THE TRANSURANIUM ELEMENTS ( $^{239+240}\text{Pu}$ , $^{241}\text{Am}$ ) OF THE CHERNOBYL PARENTAGE ENTERING IN A MEADOW PLANTS

O.A. Shurankova, V.P. Kudrjashov

Institute of radiobiology of a National Academy of sciences of Belarus, Gomel

The transuranium isotopes contents in green part of meadow plants which growing on territory contaminated with radionuclides was showed. Our Data show the real danger of it's entering in organism of the man by alimentary food chains. The transuranium isotopes contents in lives of meadow plants in 4–140 times higher than in stalks. More than that the level of  $^{239+240}\text{Pu}$  and  $^{241}\text{Am}$  contents in plants grow on whole period of vegetation.

**Key words:** transuranium elements, meadow plants, the factor of transferring

### **Введение**

В результате Чернобыльской катастрофы из реактора было выброшено значительное количество продуктов деления урана ( $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{134}\text{Cs}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ , ТУЭ и т.д.). Около 70% радиоактивных веществ выпало на территорию Беларуси, вследствие чего 46,45 тыс. км<sup>2</sup>, что составляет около 23% от общей площади, оказались загрязненными биологически опасными радионуклидами. Наиболее высокие уровни загрязнения поверхностного слоя радионуклидами, в том числе трансураниевыми характерны для южной части нашей страны, прилегающей к ЧАЭС [1].

На заселенных участках юго-восточной части территории нашей страны, где установлены коэффициенты накопления  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{137}\text{Cs}$  из почвы в растения, которые превышают в несколько раз полученные для других загрязненных районов Беларуси, следует ожидать, что коэффициенты накопления ТУЭ также будут аномально высокими.

При прогнозе радиэкологической ситуации как в зоне отчуждения ЧАЭС, так и за ее пределами необходимо принимать во внимание процессы деструкции топливных частиц, приводящие к вовлечению ТУЭ в биогеохимические циклы миграции. Наиболее важной при этом представляется проблема с америцием-241, так как по сравнению с изотопами плутония он обладает более высокой биологической подвижностью и эффективная эквивалентная доза для этого радионуклида будет определяться помимо ингаляционного и его пероральным поступлением [2]. Кроме того, изменение содержания америция в почве обусловлено бета-распадом его материнского радионуклида плутония-241, доля

которого постепенно уменьшается по мере накопления дочернего радионуклида.

Существует возможность вовлечения ТУЭ в пищевые цепочки через дикорастущие растения природных комплексов. Так, использование некоторых видов луговых растений человеком в лечебных целях будет способствовать поступлению данных радионуклидов в организм, что приведет к дополнительному облучению. Поскольку для сбора берутся некоторые органы лекарственных растений, особое внимание уделялось изучению распределения трансураниевых элементов по ним. В формировании дозы внутреннего облучения населения может сыграть роль потребление продуктов животноводства (мяса, молока), так как при стойловом и пастбищном содержании скота будет осуществляться поступление ТУЭ в организм животных из потребляемой растительности или заготовленных кормов. Именно поэтому следует не только установить уровни поступления данных трансураниевых элементов в луговую растительность, но и провести исследования динамики накопления трансураниевых элементов в разные периоды вегетации для установления оптимальных сроков заготовки зеленой массы с минимальным содержанием плутония и америция.

### **Материалы и методы**

Исследования проводились в зоне отчуждения ЧАЭС. Для определения уровней загрязнения луговых растений пробы были отобраны в окрестностях н.п. Мокиш (30-километровая зона ЧАЭС) на тех травостоях, где местные жители выпасают свой скот. Для исследования распределения трансураниевых элементов по различным органам растений, а также сезонных изме-

нений в накоплении луговыми растениями данных радионуклидов отбор проб осуществлялся в окрестностях н.п. Масаны (10-километровая зона ЧАЭС). Данный выбор обусловлен достижением максимально возможного уровня загрязнения пробы растительности, так как при проведении радиохимического анализа используется небольшая навеска пробы и при незначительной концентрации  $^{239+240}\text{Pu}$  и  $^{241}\text{Am}$  ошибка измерения удельной активности значительно увеличивается.

Для определения поверхностного загрязнения почвы в качестве пробоотборников обычно использовалось металлическое кольцо с внутренним диаметром 15 см и высотой 5 см (метод «кольца»). Надземную массу травянистых видов срезали секатором на высоте 10–15 см от поверхности почвы, определяли видовую принадлежность луговых растений, измельчали и

составляли среднюю пробу, которую затем высушивали в термостате при 105°C (сухая масса 100–200 г). Затем пробу озоляли в муфельной печи при 600°C.

Радиохимический анализ проб почвы и растительности проводился по стандартной методике [3]. Измерения активности  $^{239+240}\text{Pu}$  и  $^{241}\text{Am}$  проводились с использованием  $\alpha$ -спектрометрической системы CANBERRA-7401.

#### Результаты и обсуждение

Уровни удельной активности загрязнения почвы трансурановыми элементами реперного участка, расположенного вблизи н.п. Мокиш Хойникского района, составляли по  $^{239+240}\text{Pu}$  — 5,4 Бк/кг, по  $^{241}\text{Am}$  — 12 Бк/кг.

Данные радиохимических анализов о содержании ТУЭ в растительности представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Содержание $^{239,240}\text{Pu}$ и $^{241}\text{Am}$ в надземной фитомассе луговой растительности (н.п. Мокиш)

Вид растения	Удельная активность, Бк/кг		Коэффициент накопления	
	$^{239+240}\text{Pu}$	$^{241}\text{Am}$	$^{239+240}\text{Pu}$	$^{241}\text{Am}$
Ежа сборная	0,084	1,7	0,020	0,14
Овсяница луговая	0,024	2,2	0,004	0,18
Кострец безостый	0,045	3	0,008	0,25
Полевица	0,069	2,9	0,012	0,24
Тимофеевка луговая	0,043	6,3	0,008	0,52
Тысячелистник обыкновенный	0,049	4,8	0,009	0,40
Клевер ползучий	0,016	3,9	0,003	0,32
Лютик едкий	0,028	8,9	0,005	0,74

Как видно из таблицы 1, показатели содержания трансурановых радионуклидов в надземной фитомассе луговых растений варьировали в довольно широких пределах — от 0,003 до 0,020 Бк/кг для  $^{239+240}\text{Pu}$  и от 1,7 до 8,9 Бк/кг для  $^{241}\text{Am}$ . Хотя значения показателей накопления растениями данных трансурановых радионуклидов могут показаться незначительными, их стоит учитывать, так как биологическая опасность этих радионуклидов неизмеримо велика. С учетом прогнозных оценок дальнейшего нарастания содержания америция-241 в почве за счет естественного радиоактивного распада плутония-241 будет увеличиваться и биологический риск от значительного распространения америция-241

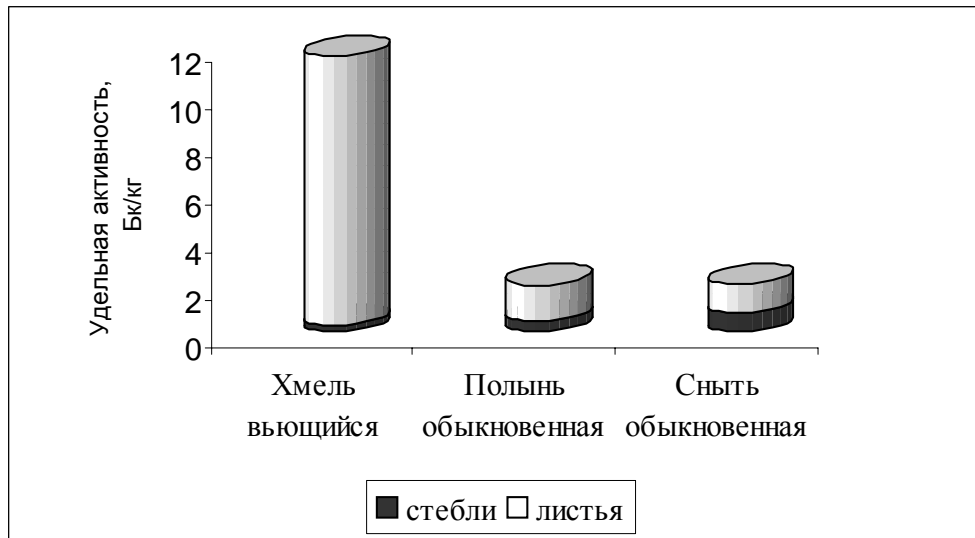
по пищевой цепочке «почва – растение – животное – человек».

Для оценки интенсивности накопления нуклидов растениями оперировали расчетными показателями — коэффициентами накопления ( $K_n$  — отношение удельной активности (УА) фитомассы к УА почвы). Значения коэффициентов накопления доходили до 0,02 для  $^{239+240}\text{Pu}$  и до 0,74 для  $^{241}\text{Am}$ , что вызывает опасения при использовании травостоев, загрязненных ТУЭ, для выпаса скота и заготовки кормов.

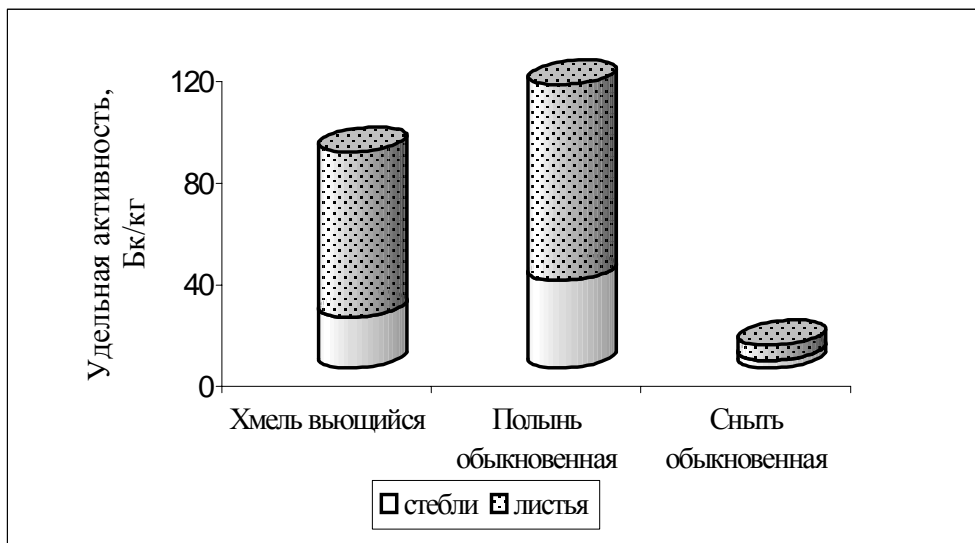
Уровни удельной активности загрязнения трансурановыми элементами почвы, отобранной в окрестностях н.п. Масаны, составили для плутония-239+240 — 270 Бк/кг и для америция-241 — 480 Бк/кг.

Установлено, что наибольшее накопление плутония-239+240 (рис.1) происходит листьями луговых растений, что в 4–140 раз превышает этот показатель в стебле. Аналогично происходит и накопление америция-241 (рис. 2), а именно: его аккумуляция в ли-

стьях в 4 раза выше, чем в стеблях. Результаты данных исследований дают возможность предположить, что употребление внутрь отваров и т.п. листьев лекарственных растений увеличивает внутреннее облучения организма данными трансурановыми элементами.



**Рис. 1.** Аккумуляция  $^{239+240}\text{Pu}$  в надземной фитомассе луговой растительности (н.п. Масаны)



**Рис. 2.** Аккумуляция  $^{241}\text{Am}$  в надземной фитомассе луговой растительности (н.п. Масаны)

При изучении параметров накопления во время всего вегетационного периода (рис. 3) были отмечены следующие закономерности. Со временем роста и созревания луговых растений увеличивается накопление трансурановых элементов. Пик значений накопления приходится на сен-

тябрь. За вегетационный период при росте и развитии растений происходит постепенное накопление трансурановых элементов при незначительном их выведении, что приводит к загрязнению луговой растительности данными трансурановыми радионуклидами.

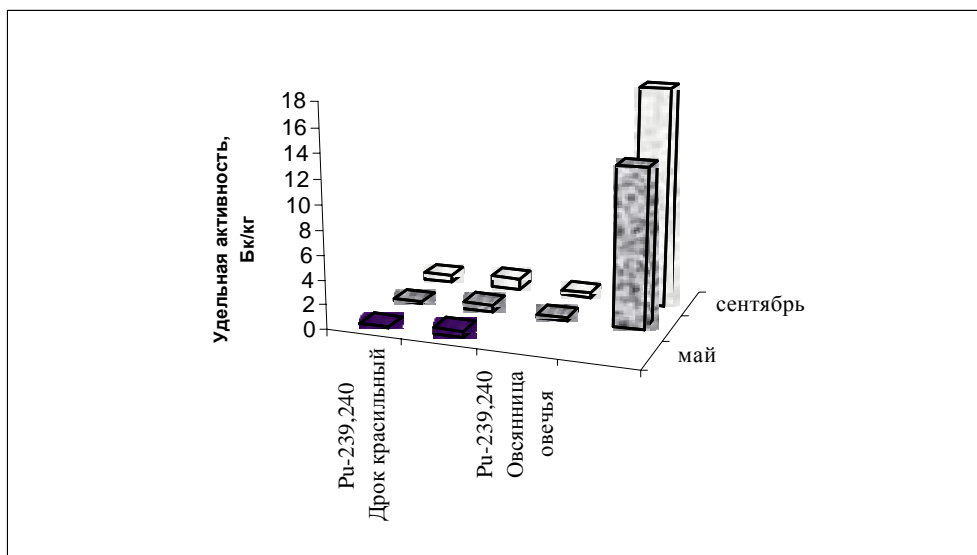


Рис. 3. Сезонное накопление пастбищной растительностью трансураниевых радионуклидов  $^{239,240}\text{Pu}$  и  $^{241}\text{Am}$  (н.п. Мокиш).

#### Выводы

- Показатели содержания трансураниевых радионуклидов в наземной фитомассе луговых растений варьировали в довольно широких пределах — от 0,003 до 0,020 Бк/кг по  $^{239+240}\text{Pu}$  и от 1,7 до 8,9 Бк/кг по  $^{241}\text{Am}$ .

- Выявлено, что наибольшее накопление плутония-239+240 происходит в листьях травянистых растений, что в 4–140 раз превышает этот показатель в стебле. Аналогично происходит и накопление америция-241, а именно: его аккумуляция в листьях в 4 раза выше, чем в стеблях.

- Во время вегетационного периода происходит увеличение накопления ТУЭ растительностью, наиболее высокие показатели отмечены в осенний период.

#### Заключение

Результаты исследования поступления трансураниевых элементов ( $^{239+240}\text{Pu}$ ,  $^{241}\text{Am}$ ) в растительность свидетельствуют, что

существует реальная опасность их поступления в организм человека через пищевые цепи. В связи с этим в настоящее время остаются актуальными исследования по накоплению и движению трансураниевых радионуклидов в пищевой биологической цепи «почва – растения – животные – человек».

#### ЛИТЕРАТУРА

- Алексахин Р.М. Радиоактивное загрязнение почвы и растений. — М.: Академия Наук СССР, 1963. — 403 с.
- Кудряшов В.П., Якушев Б.И., Будкевич Т.А. и др. Америций-241 в растительности природных комплексов и агроценозов на территории Беларуси, загрязненной аварийными выбросами на ЧАЭС / Доклады НАН Беларуси. — 2000. — № 2. — С.73–76.
- Методика определения активности стронция-90 и трансураниевых элементов в биологических объектах: МВИ. МН 1992–2003 / Национальная Академия Наук Беларуси. — Мн., 2003. — 17 с.

Поступила 20.02.2006

УДК 615.849.7(476)

### ДИНАМИКА ЙОДНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ РЕГИОНОВ БЕЛАРУСИ В 1996–2005 ГГ.

Петренко С.В., Гомолко Н.Н., Мохорт Т.В., Океанов А.Е., Яблонская И.В.

Международный государственный экологический университет им. А.Д. Сахарова,  
НИЦ РУП «Диалек»,  
Концерн «Белбиофарм»;

Белорусский государственный медицинский университет

За последнее десятилетие йодное обеспечение ряда регионов Беларуси существенно улучшилось благодаря целенаправленной работе Правительства республики и международных организаций (ЮНИСЕФ/ВОЗ). Снижение йодного дефицита в обследованных ре-

гионах Беларуси обусловлено, в основном, широким использованием населением йодированной соли и ростом потребления йод-содержащих продуктов.

Ключевые слова: йодное обеспечение, дети, экскреция йода с мочой.

## DYNAMICS OF IODINE SUPPLY OF POPULATION IN SOME REGIONS OF BELARUS IN 1996–2005

S.V. Petrenko, N.N. Gomolko, T.V. Mohort, A.E. Okeanov, Yablonskaya I.V.

A.D. Sakharov's International State Ecological University,  
Research Center of the Republican Unitary Enterprise «Dialek»,  
Belbiopharm Concern,  
Belarussian State Medical University

In the last decade iodine supply of numerous Belarussian regions has significantly improved due to steady activities of its government and international organization (UNISEF/WHO). Reduction of iodine deficiency in the surveyed regions of Belarus was caused mainly by widespread use of iodine salt by the population and increased uptake of iodine-containing food.

Key words: iodine supply, children, iodine excretion with urine.

Беларусь является одним из йод-дефицитных регионов Европы. В связи с геохимическими особенностями почвы республики обеднены йодом. Недостаток йода в продуктах питания местного производства приводит к развитию йод-дефицитных состояний (ЙДС) у населения, проживающего на этих территориях за счет натурального или полунатурального хозяйства [1].

Исследования йодной обеспеченности населения республики, проведенные в 90-х годах 20-го века, показали наличие йодного дефицита средней, а в некоторых регионах и тяжелой степени, что было обусловлено отсутствием йодной профилактики и относительно редким использованием в рационе йодированной соли и йод-содержащих препаратов [2].

Наиболее полное изучение распространенности зоба и йодного обеспечения, проведенное в 1996–1999 гг. при содействии ВОЗ, ЮНИСЕФ и других международных организаций, установило, что йодный дефицит у детей имеет мозаичный характер и коррелирует с распространенностью зубной эндемии [3]. В Беларуси более 70% населения проживает в районах с выраженным или умеренным йодным дефицитом. Йод-дефицит в Минской и Брестской областях оценивался по шкале ВОЗ как средней тяжести — тяжелый. Индивидуальная и групповая профилактика ЙДС не проводилась, и только 30–40% обследо-

ванных детей периодически употребляли йодированную соль.

Меры, принятые Правительством Республики Беларусь совместно с рядом международных организаций — ВОЗ и ЮНИСЕФ, касающиеся, в частности, внедрения современных производственных методов йодирования соли и широкое информирование населения о пользе микроэлемента йода для здоровья, изменили йодное обеспечение жителей республики.

*Цель настоящего исследования* — на примере некоторых регионов Беларуси оценить эффективность проведенных мероприятий по ликвидации йодного дефицита в республике.

### *Материалы и методы*

В работе представлены результаты исследования йодного обеспечения жителей республики, полученные авторами с 1996 по 2005 гг. Обследованы дети и подростки из д. Белоуша, Столинского района, Брестской области в 1996, 2000 и 2004 гг.; из населенных пунктов Минской области в 1998 и 2005 гг.; из г. Минска в 1998 и 2003 гг. Всего обследовано 1219 чел. Потребление йодированной соли оценивали по анкетным данным. Степень обеспечения йодом организма определяли по экскреции йода с мочой — церий-арсенитным методом, рекомендованным ВОЗ [4]. Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики с использованием критерия «t» по Стьюденту.



**Результаты и их обсуждение**

В таблице 1 представлены результаты по экскреции йода с мочой и число обследо-

ванных лиц в процентах, регулярно употреблявших йодированную соль.

**Таблица 1**

**Значение медианы (мкг/л) экскреции йода с мочой и число обследованных (в %), регулярно употреблявших йодированную соль**

Населенный пункт	Время обследования	Количество обследованных	Медиана (мкг/л)	% лиц, регулярно употребляющих йодированную соль
Брестская обл., д. Белоуша	1996	26	45,0	—
	2000	25	113,5	—
	2004	248	190,0	87,0
Минская обл.	1998	115	24,0	—
	2005	620	163,7	89,0
г. Минск	1998	87	76,8	—
	2003	98	181,5	59,0

Как видно из таблицы 1 в 1996–1998 гг. медиана экскреции йода с мочой составила 45,0–76,8 мкг/л, что свидетельствует о наличии йодного дефицита различной степени. В населенных пунктах Минской области по шкале ВОЗ йодный дефицит оценивался как средне-тяжелый, медиана — 24,0 мкг/л; в Брестской области (д. Белоуша), как средней степени, медиана — 45,0 мкг/л; в г. Минске — как легкой степени, медиана — 76,8 мкг/л. Йодированную соль в этот период времени использовали только около 30% обследованных [3].

Уровни экскреции йода с мочой у обследованных детей и подростков во всех возрастных группах из д. Белоуша Столинского района (Брестской обл.) по классификации ВОЗ относятся к категории достаточного йодного обеспечения, так как они превышают значение 100 мкг/литр [4]. Медиана экскреции йода в группе мальчиков составила 187 мкг/л, а в группе девочек — 192,5 мкг/л. В группу йод-дефицита различной степени (значение медианы до 100 мкг/л) вошли 9 человек, что составляет 3,6% от всей обследованной когорты.

Анализ результатов анкетных данных показал, что отсутствие йодного дефицита у обследованных школьников обусловлено наличием йодсодержащих продуктов в их рационе. Йодированную соль регулярно употребляли 85% мальчиков и 89% девочек, а морепродукты — 60% и 58%, соответственно. Профилактический прием препаратов йода (йод-актив, йодомарин и т.д.) установлен у 3–20% обследованных.

Таким образом, отсутствие йодного дефицита, установленное более чем у 96% детей и подростков, обусловлено в первую очередь регулярным употреблением в пищу йодированной соли и морепродуктов.

Показатели роста, веса и окружности грудной клетки у обследованных детей и подростков находились в пределах возрастной нормы. В связи с тем, что дети с МРИ ниже 19 относятся к астеническому типу телосложения, полученные средние показатели этого индекса у мальчиков — 19,63 + 0,22 и у девочек — 19,84 + 0,3 свидетельствуют, что телосложение обследуемых детей находится на нижней границе нормостенической категории. Анализ МРИ в возрастных группах показал, что у обследованных детей в возрасте 11–12 лет, а у мальчиков и в группе 13–14 лет, этот показатель был ниже 19, что указывает на преобладание у данной группы детей астенического типа телосложения. Эти результаты указывают на недостаточное или неполноценное питание детей этих возрастных групп. В целом результаты антропометрического обследования соответствуют средним показателям по республике [5].

После принятия постановления Правительства РБ в 2001 г. «О предупреждении заболеваний, связанных с дефицитом йода» [6] повторное обследование жителей этих регионов показало, что медиана экскреции йода существенно увеличилась и составила 163,7–190,0 мкг/л. Эти результаты свидетельствуют о значительном улуч-

шении йодной обеспеченности населения обследованных регионов. Значительно увеличилось и число жителей, регулярно употребляющих йодированную соль, их количество составило 59–89% от всех обследованных.

Таким образом, мероприятия, проводимые в республике по выполнению постановления Правительства по использованию йодированной соли оказалось эффективным методом ликвидации и профилактики йодного дефицита. Несмотря на достигнутые результаты, необходимо продолжить работу по информированию населения о пользе йодированной соли и регулярно проводить мониторинг йодной обеспеченности населения республики.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Грейман А.А. Простой зоб, его профилактика и лечение. — Мн., 1947.
2. Gerasimov G. IDD in the Former USSR // Iodine Deficiency Disorders Newsletters. — 1993.— Vol. 9, № 4. — P. 43–48.
3. Arinchin A., Gembicki M., Moschik K., Skalyzhenko A., Khmara I., Korytko N., Petrenko S., Gomolko N., Balakleevskaya V., Laptanok S., Bertollini R. Goiter Prevalence and Urinary Iodine Excretion in Belarus Children Born after the Chernobyl Accident // IDD News Letter. — 2000. — Vol. 16, № 1. — P. 7–9.
4. Данн Д., Ван дер Хаар Ф. Практическое руководство по устранению йодной недостаточности. Техническое пособие № 3. ICCIDD, UNICEF, WHO. — 1994. — 59 с.
5. Ляликов С.А. Физическое развитие детей Беларуси. — Гродно: ГМИ, 1999. — 219 с.
6. Постановление Совета Министров Республики Беларусь № 484 от 6 апреля 2001 г. «О предупреждении заболеваний, связанных с дефицитом йода». — Мн., 2001.

Поступила 15.03.2006

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК572 + 575.21.+ 616 – 056.7

### СПЕЦИФИКА ДЕРМАТОГЛИФИКИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН ГОМЕЛЬСКОГО РЕГИОНА

Е.К. Шестерина, С.Б. Мельнов

Гомельский государственный медицинский университет  
Международный государственный экологический  
университет им. А.Д. Сахарова, г. Минск

Проведена оценка особенностей дерматоглифических показателей у больных аутоиммунной и онкологической патологией щитовидной железы (ЩЖ), с целью выявления специфических фенотипических маркеров генетической напряженности полигенных систем, ответственных за морфогенез щитовидной железы, и выработки критериев донозологической диагностики данной патологии.

Ключевые слова: дерматоглифика, патология щитовидной железы, фенотипические маркеры.

### DERMATOGLYPHIC SPECIFICITY FOR WOMEN WITH THYROID GLAND DISEASES FROM GOMEL AREA

E.K. Shesterina, S.B. Melnov

Gomel State Medical University  
International State Ecological University him A.D. Saharova, Minsk

The investigation of peculiarities of dermatoglyphic parameters for patients with autoimmune and oncological thyroid gland pathologies of a were done with the purpose to reveal specific phenotypic markers of genetic tension of the polygenic systems responsible for thyroid gland morphogenesis, and development of early diagnostics criteria of the these pathologies.

Key words: dermatoglyphics, thyroid gland pathology, phenotypic markers.

**Введение**

Дерматоглифический рисунок представляет собой сложный полигенный признак, подверженный достаточно широкой вариабельности на индивидуальном уровне. Вместе с тем совершенно очевидно, что нарастание мутационного давления, наличие заболеваний с выраженной наследственной компонентой, связанные с нарушениями генотипа, могут реализоваться на фенотипическом уровне и найти свое отражение, в частности, в особенностях дерматоглифического рисунка. В этом аспекте представляется вполне реальным выявить особенности дерматоглифики, отражающие наличие патологии, или, что более вероятно, повышенный риск ее формирования. Совершенно очевидно, что заболевания с выраженной генетической компонентой имеют наибольшую вероятность реализации в особенностях дерматоглифики.

В условиях постчернобыльской ситуации не вызывает сомнения экологическая обусловленность роста патологии щитовидной железы и, в первую очередь, рака щитовидной железы. На сегодня она уже занимает ведущее место в структуре эндокринной патологии [1, 4]. Кроме того, значительная часть территории Беларуси, России и Украины, подвергшиеся чернобыльскому радиоактивному загрязнению, эндемична по дефициту йода и некоторых других микроэлементов. Как следствие, население этих регионов получило дополнительные дозовые нагрузки на ЩЖ в 5–10 раз большие, чем жители других регионов, у которых поступление йода с водой и пищевыми продуктами в доаварийный период было удовлетворительным. Радиоактивный йод ( $^{131}\text{I}$ ) распался на протяжении лета 1986 года, а облученные им люди проживают на этих территориях и сейчас, получая не более 35 мкг/сутки стабильного йода при суточной потребности в 150–200 мкг. Как следствие, у населения Полесья, наиболее пострадавшей в результате аварии на ЧАЭС зоны, регистрируется рост частоты диффузной гиперплазии ЩЖ 1 и 2 степени, аутоиммунного тиреоидита (АИТ), гипотиреоза, смешанного и узлового зоба, рака, т.е. заболеваний, которые и раньше, но значительно реже встречались в эндемичных регионах.

По данным Белорусского канцеррегистра, в период до 1986 г. в Республике отмечался весьма незначительный уровень

заболеваемости раком ЩЖ. Так, в 1983–1987 гг. в большинстве стран для детского населения он варьировал в пределах 0,3–0,8 случаев на 100 тыс. детей в возрасте 5–9 лет и 0,1–1,11 (Нагасаки (Япония), Норвегия) в возрасте 10–14 лет. Этот же показатель в Великобритании и США составляет приблизительно от 0,5–1 случая/млн. детей /1 год [Harach H.R., 1995; Foley T.P.Jr., 2001]. В Беларуси в эти годы заболеваемость для детей в возрасте 1–5 лет также составила 0,1, а в возрасте 10–14 лет — 0,2–0,4 / 1 млн. соответственно. Однако, начиная с 1990 года, заболеваемость раком ЩЖ в Республике Беларусь, а также в России и в Украине, больше всего пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС, резко возросла [1, 5, 6]. Так, заболеваемость раком ЩЖ в Беларуси возросла в 18 раз (по другим данным в 33,6 раза) среди детей и в 2,5–7 раз среди взрослых [5]. В наиболее загрязненной Гомельской области этот показатель вырос в 28 раз; в Брянской области России — в 9 раз; в Украине — в 4,8 раза (в Киевской области — в 9,8 раза) [2]. Рост детской заболеваемости раком ЩЖ и ее связь с действием радиации на загрязненных территориях были подтверждены Национальным комитетом Организации Объединенных Наций по воздействию атомной радиации (UNSCEAR).

На сегодняшний день самая высокая частота рака ЩЖ зарегистрирована в Гомельской области, где выпало большое количество радиоактивного йода. Результаты морфологического анализа данных о развитии постчернобыльских карцином у детей, проведенного в трех вышеназванных странах, оказались достаточно сходными. Так, около 95% случаев тиреоидного рака составили папиллярные варианты опухоли, в то время как фолликулярный и медуллярный рак — по 2–3%.

Учитывая роль мутагенного фактора в генезе онкологических заболеваний, можно предположить, что общее изменение мутационного давления найдет свое отражение также и в других проявлениях на уровне фенотипа. При этом наиболее вероятно, что изменения затронут, в первую очередь, полигенные признаки, к которым относятся, в частности, и особенности дерматоглифического рисунка. С другой стороны, аутоиммунный тиреоидит является одним из наиболее распространенных заболеваний ЩЖ, что также делает весьма актуальными

все исследования, направленные на разработку экспресс-методов оценки генетической предрасположенности к возникновению этой патологии и раннее выявление наличия заболевания как такового.

Дерматоглифический анализ, являющийся традиционным методом антропологии и генетики человека, нашел широкое применение в клинической тератологии. Он прост в применении и неинвазивен. Признаки дерматоглифики характеризуются количественной вариабельностью, индивидуальной специфичностью и групповым многообразием, высокой полигенной наследуемостью и отсутствием изменений при воздействии постнатальных факторов. Они обладают уникальными свойствами и могут быть использованы в качестве генетического маркера в медицинских целях как фактор-индикатор предрасположенности к различным формам патологии [3, 8].

Объектом дерматоглифического анализа является папиллярный узор кожи ладонных и подошвенных поверхностей кистей рук и стоп. Общность происхождения гребневого узора пальцев и ладоней человека и центральной нервной системы, а в дальнейшем важнейшая роль центральной нервной системы в эмбриональной детерминации, а затем и регуляции функций органов и систем организма, по-видимому, в значительной степени объясняет корреляционную связь изменений дерматоглифики с предрасположенностью к разнообразным соматическим и наследственным заболеваниям [7, 9]. Показана также связь дерматоглифических признаков со многими приобретенными в течение жизни заболеваниями, что позволяет предположить врожденную предрасположенность к последним и свидетельствует о перспективности использования показателей дерматоглифики в качестве генетических маркеров такого типа заболеваний.

Суммируя приведенные выше данные можно констатировать, что в целом они свидетельствуют о высокой лабильности дерматоглифического рисунка в связи с особенностями экологического давления и его информативности, что, в свою очередь, свидетельствует в пользу предположения о его возможной роли как фактора-индикатора предрасположенности к любой патологии с наследственной компонентой.

### **Материалы и методы**

В ходе работы были исследованы отпечатки ладоней и пальцев групп лиц женского пола, в количестве 60 человек каждая, с клинически верифицированным диагнозом — АИТ и рак щитовидной железы, проживающих на загрязненных территориях Гомельской области. Группу контроля составили лица соответствующего возраста и пола, проживающие в тех же экологических условиях, у которых при проведении медицинского обследования данной патологии выявлено не было.

Для исследования применялась методика снятия отпечатков ладонных поверхностей кистей рук с использованием типографской краски. Перед снятием отпечатков записывались паспортные данные: фамилия, имя, отчество, национальность, место и год рождения пациента и его родителей. Также вносились и другие сведения, касающиеся профессиональных особенностей, возможных контактов с мутагенами и т.д.

Анализ дерматоглифических рисунков производился нами по классической методике Камминса и Мидло, в модификации Гладковой Т.Д. [3, 10].

Статистическую обработку собранных данных проводили с помощью пакета статистических программ «STATISTICA 6.0» (Statsoft, USA).

### **Результаты и обсуждение**

Результаты проведенных исследований суммированы в таблицах 1 и 2.

Анализ распределения дерматоглифических признаков в группе лиц с АИТ и группе контроля показал, что у пациентов основной группы на левой руке определялись следующие особенности дерматоглифического рисунка относительно контроля ( $P < 0,05$ ).

1. Отсутствие линии *c* ( $20,00 \pm 7,30\%$ , контроль —  $3,00 \pm 3,33\%$ );

2. Карпальный осевой ладонный трирадиус ( $37,00 \pm 8,80\%$ , контроль —  $3,00 \pm 3,33\%$ ).

При сравнении с группой контроля у этой группы пациентов на правой руке были выявлены следующие фенотипические маркеры ( $P < 0,05$ ):

1. Окончание линии *d* в 9 поле ( $17 \pm 6,80\%$ , контроль —  $0 \pm 0\%$ );

2. Петлевой узор в третьем межпальцевом промежутке ( $62 \pm 10,59\%$ , контроль —  $40 \pm 8,94\%$ ).

Таблица 1

**Особенности дерматоглифического рисунка левой руки пациентов  
с разными формами патологии щитовидной железы**

Признак	Контроль	АИТ	Рак ЩЖ	Достоверность различия (P)		
	1	2	3	(1–2)	(1–3)	(2–3)
с в 9 поле	20,00±7,30	38,00±8,86	43,00±9,04	P>0,05	P<0,05	P>0,05
Z(u) в обл. Нg	20,00±7,30	3,00±3,33	0,00±0,00	P<0,05	P<0,05	P>0,05
0 в обл. Нg	77,00±7,72	65,50±8,68	95,50±3,80	P>0,05	P<0,05	P<0,05
А на 2 пальце	7,00±4,55	7,00±4,55	27,00±8,13	0	P<0,05	P<0,05
А на 3 пальце	7,00±4,55	7,00±4,55	64,00±8,78	0	P<0,05	P<0,05
Z(u) на 5 пальце	87,00±6,21	90,00±5,48	64,00±8,78	P>0,05	P<0,05	P<0,05
а в 5' поле	14,00±6,30	23,00±7,72	38,00±8,87	P>0,05	P>0,05	P<0,05
с в 5'' поле	24,00±7,81	13,00±6,21	5,00±3,89	P>0,05	P>0,05	P<0,05
нет линии с	3,00±3,33	20,00±7,30	19,00±7,17	P<0,05	P>0,05	P<0,05
t''	41,00±8,99	7,00±4,55	18,00±7,04	P<0,05	P>0,05	P<0,05
t'	52,00±9,12	27,00±8,07	32,00±8,50	P<0,05	P>0,05	P>0,05
t	3,00±3,33	37,00±8,80	41,00±8,98	P<0,05	P>0,05	P<0,05
Z(r) в обл. Нg	31,00±8,45	3,00±3,28	4,50±3,80	P<0,05	P>0,05	P<0,05
Z в обл. th\l	10,00±5,56	17,00±6,80	32,00±8,50	0	P<0,05	P<0,05
0 в обл. th\l	90,00±5,56	83,00±6,80	68,00±8,50	P<0,05	0	P<0,05
Т на 3 пальце	13,00±6,21	0,00±0,00	0,00±0,00	P<0,05	0	P<0,05

Таблица 2

**Особенности дерматоглифического рисунка правой руки пациентов  
с разными формами патологии щитовидной железы**

Признак	Контроль	АИТ	Рак ЩЖ	Достоверность различия (P)		
	1	2	3	(1–2)	(1–3)	(2–3)
а в 11 поле	13±6,20	0±0	0±0	P<0,05	P<0,05	0
t	30±8,36	40±8,94	9,5±6,40	P>0,05	P<0,05	P<0,05
t'	67±8,60	50±9,12	38±10,59	P>0,05	P<0,05	P>0,05
t''	3±3,27	3±3,27	52±10,89	0	P<0,05	P<0,05
Z(r) в обл. Нg	33±8,60	30±8,36	9,5±6,40	P>0,05	P<0,05	P<0,05
Z(d) в обл. Нg	0±0	0±0	24±9,29	0	P<0,05	P<0,05
А на 2 пальце	3±3,27	7±4,55	24±9,29	P>0,05	P<0,05	P>0,05
Z(u) на 5 пальце	87±6,20	93±4,55	62±10,59	P>0,05	P<0,05	P<0,05
W на 5 пальце	7±4,55	7±4,55	28,5±9,85	0	P<0,05	P<0,05
d в 9 поле	0±0	17±6,80	9,5±6,40	P<0,05	P>0,05	P>0,05
0 в обл. th\l	97±3,27	87±6,20	100±0	P>0,05	P>0,05	P<0,05
Z в обл. Ш	40±8,94	70±8,36	62±10,59	P<0,05	P>0,05	P>0,05
0 в обл. Ш	60±8,94	30±8,36	43±10,79	P<0,05	P>0,05	P>0,05

При проведении аналогичного сравнительного анализа группы контроля и группы лиц больных раком ЩЖ были отмечены характерные для левой руки особенности (P<0,05):

1. Окончание линии с в 9 поле (43,00 ± 9,04%, контроль — 20,00±7,30%).

2. Наличие дуговых узоров на 2 и 3 пальцах (27,00±8,13%; 64,00±8,78%, контроль — 7,00±4,55%).

3. Отсутствие узорности на гипотеноре (95,50±3,80%, контроль — 77,00±7,72%).

4. Истинный (петля) узор в области тенора и первого межпальцевого промежутка (32,00±8,50%, контроль — 10,00±5,56%).

На правой руке наиболее значимыми особенностями (P<0,05) дерматоглифического фенотипа оказались:

1. Высокое (центральное) положение

осевого ладонного трирадиуса ( $52 \pm 10,89\%$ , контроль —  $3 \pm 3,27\%$ ).

2. Наличие дистальной петли в области гипотенора ( $24 \pm 9,29\%$ , контроль —  $0 \pm 0\%$ ).

3. Дуговой узор на 2 пальце ( $24 \pm 9,29\%$ , контроль —  $3 \pm 3,27\%$ ).

4. Сложный завитковый узор на 5 пальце ( $28,5 \pm 9,85\%$ , контроль —  $7 \pm 4,55\%$ ).

При сопоставлении дерматоглифических показателей у больных АИТом и раком щитовидной железы были выявлены следующие достоверные схожие признаки ( $P < 0,05$ ) на левой руке:

1. Окончание линии *a* в 5' поле (АИТ —  $23,00 \pm 7,72\%$ , рак ЩЖ —  $38,00 \pm 8,87\%$ ).

2. Отсутствие линии *c* (АИТ —  $20,00 \pm 7,30\%$ , рак ЩЖ —  $19,00 \pm 7,17\%$ ).

3. Окончание линии *c* в 5'' поле (АИТ —  $13,00 \pm 6,21\%$ , рак ЩЖ —  $5,00 \pm 3,89\%$ ).

4. Наличие карпального трирадиуса (АИТ —  $37,00 \pm 8,80\%$ , рак ЩЖ —  $41,00 \pm 8,98\%$ ).

5. Дуговой узор на 2 пальце (АИТ —  $7,00 \pm 4,55\%$ , рак ЩЖ —  $27,00 \pm 8,13\%$ ).

6. Наличие радиальной петли в области гипотенора (АИТ —  $3,00 \pm 3,28\%$ , рак ЩЖ —  $4,50 \pm 3,80\%$ ).

7. Отсутствие узорности на гипотеноре (АИТ —  $65,50 \pm 8,68\%$ , рак ЩЖ —  $95,50 \pm 3,80\%$ ).

8. Наличие радиальной петли в области тенора (АИТ —  $17,00 \pm 6,80\%$ , рак ЩЖ —  $32,00 \pm 8,50\%$ ).

9. Наличие ульнарной петли на 5 пальце (АИТ —  $90,00 \pm 5,48\%$ , рак ЩЖ —  $64,00 \pm 8,78\%$ ).

При сравнении на правой руке были выделены такие достоверные схожие признаки ( $P < 0,05$ ), как:

1. Наличие центрального осевого ладонного трирадиуса (АИТ —  $3 \pm 3,27\%$ , рак ЩЖ —  $52 \pm 10,89\%$ ).

2. Наличие карпального трирадиуса (АИТ —  $40 \pm 8,94\%$ , рак ЩЖ —  $9,5 \pm 6,40\%$ ).

3. Наличие радиальной петли в области гипотенора (АИТ —  $30 \pm 8,36\%$ , рак ЩЖ —  $9,5 \pm 6,40\%$ ).

4. Наличие дистальной петли в области Нг (АИТ —  $0 \pm 0\%$ , рак ЩЖ —  $24 \pm 9,29\%$ ).

Суммируя полученные результаты, можно констатировать, что у больных с онкологической патологией щитовидной железы доминирующими дерматоглифическими признаками можно считать выраженную асимметрию по линии *b* в поле 5'', высокий процент истинных узоров в области гипотенора (дистальные петли) и цен-

тральное положение осевого ладонного трирадиуса на правой руке, на левой руке — повышенную узорность в области *th/I* (радиальные петли).

В группе больных аутоиммунным тиреоидитом особенно четко прослеживается асимметрия окончания главных ладонных линий в полях 3 и 5', а также по линии *b* в полях 7 и 5'', по линии *d* в 11 поле. Здесь также отмечается интенсивная узорность в третьем межпальцевом промежутке на правой руке и наличие шатровой дуги на 3 пальце левой руки.

Приведенные данные позволяют выделить ряд биологических маркеров, отражающих особенности патогенеза заболеваний щитовидной железы, и свидетельствуют об информативности указанного подхода.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Бобылева О.А.* Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы в Украине: опыт 15 лет // *Международ. журн. радиац. медицины.* — 2002. — Т. 4, № 1–4. — С. 29–41.

2. *Булдаков Л.А., Гуськова А.К.* 15 лет после аварии на Чернобыльской АЭС // *Радиац. биология. Радиоэкология.* — 2002. — Т. 42, № 2. — С. 228–233.

3. *Гладкова Т.Д.* Кожные узоры кисти и стопы обезьян и человека. — М., 1966. — 151 с.

4. *Демидчик Е.П., Цыб Г.Ф., Лушников Е.Ф.* Рак щитовидной железы у детей: Последствия аварии на Чернобыльской АЭС. — М.: Медицина, 1996. — 206 с.

5. *Зеленкевич И.Б.* Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы в Беларуси // *Международ. журн. радиац. медицины.* — 2002. — Т. 4, № 1–4. — С. 24–28.

6. *Океанов А.Е., Демидчик Е.П., Анкудович М.А.* Заболеваемость раком щитовидной железы в Республике Беларусь // *Здравоохранение.* — 1996. — № 1. — С. 57–61.

7. *Солониченко В.Г., Богданов Н.Н., Острейко Т.Я., Мальшев Ю.И.* Дерматоглифический рисунок при синдроме Туретта // *Физиология человека.* — 1997. — Т. 23, № 1. — С. 113–117.

8. *Тезако Л., Кметинский Е.* Идентификация и реконструкция на основе генетически детерминированных систем признаков. Дерматоглифика. // *Антропология: Учеб. пособие.* — Мн.: Новое знание, 2004. — С. 111–121.

9. *Шарец Ю.Д.* Дерматоглифика в медицине // *Вестник Академии медицинских наук СССР.* — 1973. — № 7. — С. 61–69.

10. *Cummins H., Midlo Ch.* *Finger Prints, Palms and Soles.* An Intosduction to Dermatoglyphics. — Philadelphia, 1943. — 236 p.

Поступила 06.03.2006

УДК 618.19-006.6-0.55.2:577.175

**ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНА И ПРОГЕСТЕРОНА  
У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ,  
ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ**

**Э.А. Надыров, О.А. Голубев, С.Л. Ачинович, Е.С. Тимофеев, Л.А. Путырский**  
Гомельский государственный медицинский университет

Изучены особенности экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в тканях рака молочной железы. Показаны достоверные различия в уровнях экспрессии рецепторов в различных возрастных группах больных. Варианты рецепторного статуса опухолей отражают, с одной стороны, биологические потенции РМЖ, а с другой — неопределенность индивидуального прогноза в возрастной группе старше 55 лет, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак молочной железы, эстрогены, прогестерон.

**PECULIARITIES OF ESTROGENS AND PROGESTERONE PRECEPTOR  
EXPRESSION FOR WOMEN LIVING FROM GOMEL AREA**

**E.A. Nadyrov, O.A. Golubev, S.L. Achinovich, E.S. Timofeenko, L.A. Putyrskij**  
Gomel State Medical University

Peculiarities of estrogens and progesterone preceptor expression in breast cancer tissue are investigated. Reliable distinctions in preceptor expression levels in different patient age groups are shown. Variants of receptor tumor status reflect from one hand cancer biological potentialities and with another — uncertainty of the individual forecast for age group elder than 55 years that demands the further studying.

Key words: cancer of the breast, estrogen, progesterone.

**Введение**

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости женщин, и частота его неуклонно возрастает, особенно в пожилом возрасте. Статистические данные последних лет свидетельствуют об интенсивном росте заболеваемости и смертности от РМЖ в различных странах [3]. По данным Белорусского канцер-регистра, заболеваемость РМЖ в целом по Беларуси за последнее десятилетие возросла. В 1995 году она составляла 45,8 на 100 000 женского населения, в 1995 г. — 52,5, а в 2004 г. — 64,8. Показатели заболеваемости в Гомельской области также отражают общую тенденцию к возрастанию: в 1995 г. — 47,9 на 100 000 женщин, в 1999 г. — 55,3 в 2004 г. — 64,8 [2].

В морфогенезе РМЖ эстрогены и прогестерон играют роль эндокринных факторов роста, являются преинициаторами, инициаторами и промоутерами развития РМЖ. Экспрессия рецепторов эстрогенов

(РЭ) определяется в 50–70% случаев РМЖ. Примерно в 50% наблюдений она сопровождается экспрессией рецепторов прогестерона (РП). Опухоли, экспрессирующие РЭ и особенно одновременно РЭ и РП, как правило, чувствительны к гормональной терапии и имеют более благоприятный прогноз. Изолированная экспрессия РП является неблагоприятным прогностическим признаком [1, 4].

**Цель** настоящего исследования: оценить состояние рецепторов к эстрогенам и прогестерону у женщин различных возрастных групп в тканях инвазивных карцином молочной железы.

**Материал и методы**

Все женщины составляли гетерогенную группу, проживающую на территориях с различной плотностью загрязнения по  $Cs^{137}$ . Все больные были разделены на три возрастные группы: до 50 лет, 51–55 и старше 55 лет. Кусочки тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине и подвергали стандартной гистологической про-

водке с последующей заливкой в парафин. Из блоков готовили срезы толщиной 5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для обзорной микроскопии, верификации диагноза. Исследование экспрессии гормонов проводилось иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител корпорации ДАКО. Оценка результатов экспрессии РЭ и РП проводилась с оценкой баллов по индексу Score. Оценивалось: 1. Интенсивность окраски SI (Staining Intensity). 2. Процент позитивно окрашенных клеток. Максимальное количество баллов IRS (immune reactivity score):  $3 \times 4 = 12$ .

### Результаты и обсуждение

Всего исследовано 101 больная, из них 68 в возрасте до 50 лет, 11 — в интервале от 51 до 55 лет и 6 — старше 56 лет. РЭ+РП+ опухоли составили преобладающее большинство в возрастных группах до 50 и от 51 до 55 лет. По данным многих авторов, такая комбинация рецепторов стероидных гормонов имеет наиболее благоприятный прогноз и эффективность адъювантной терапии достигает 50–70%. В возрастной группе старше 55 лет подобная

комбинация рецепторов была отмечена только в 50% случаев. При наличии рецепторов одного вида (РЭ или РП) эффективность терапии снижается и составляет 33%. В нашем исследовании РЭ+РП-опухоли составили 10,3 и 25% соответственно в возрастных группах до 50 и старше 50 лет. В возрастном интервале 51–55 лет такой рецепторный профиль выявлен не был. РЭ-РП+опухоли были выявлены в одном случае, что составило 1% в возрастной группе до 50 лет. По данным большинства исследователей, такой рецепторный профиль выявляется в 16–23% случаев. Рецепторнегативные опухоли (РЭ-РП-) являются наиболее проблемными в плане лечения, эффективность его достигает 11%, в нашем исследовании они составили 1,3% в возрастной группе до 50 лет и 25% в группе больных старше 55 лет (табл. 1), что является высоким показателем, так как в большинстве стран они выявляются в 3–5% случаев РМЖ [1, 4]. При изучении индекса Score у больных раком молочной железы в различных возрастных группах статистически значимых различий выявлено не было (табл. 2).

Таблица 1

### Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в различных возрастных группах

Показатель	ER+PR+	ER+PR-	ER-PR+	ER-PR-	Итого
≤50 лет	68 (87,1)	8 (10,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	78 (100)
51–55 лет	11 (100)	0	0	0	11 (100)
>55 лет	6 (50)	3 (25)	0	3 (25)	12 (100)
Всего	85 (84,1)	11 (10,9)	1 (1)	4 (4)	101 (100)

Примечание: в скобках — процент.

Таблица 2

### Показатели индекса Score у больных раком молочной железы в различных возрастных группах

Показатель	РЭ	РП
≤50 лет	3,96±0,24	3,99±0,27
51–55 лет	4,00±0,69	4,81±0,74
>55 лет	4,10±0,77	3,50±0,78

### Заключение

Проведенное исследование показало достоверные различия в уровнях экспрессии рецепторов в различных возрастных группах больных. Варианты рецепторного статуса опухолей отражают, с одной стороны, биологиче-

ские потенции РМЖ, а с другой — неопределенность индивидуального прогноза в возрастной группе старше 55 лет, что требует дальнейшего изучения с использованием маркеров пролиферативной активности и апоптоза.



**ЛИТЕРАТУРА**

1. Волченко Н.Н., Савостикова М.В. Иммуноцитохимия, как новый метод в онкоцитологии / Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ: Минск, 25–28 мая 2004 г. — В 2 ч. — Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. — Ч. 1. С. 111–112.

2. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные заболевания в Беларуси 1995–2004; под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. — Мн.: БЕЛЦМТ, 2005. — 179 с.

3. Напалков Н.П. Демографический процесс и злокачественные новообразования / Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ: Минск, 25–28 мая 2004 г. В 2 ч. — Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. — Ч. 1. — С. 15–23.

4. Пожарисский К.М., Леенман Е.Е. Прогностическое и предсказательное значение иммуногистохимических маркеров при онкологических заболеваниях / Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ: Минск, 25–28 мая 2004 г. В 2 ч. — Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. — Ч. 1. — С. 113–116.

*Поступила 06.03.2006*

**УДК 616-053.31-084-097**

**СПОСОБЫ СНИЖЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ  
НОВОРОЖДЕННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА**

**О.А. Теслова., Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок**

**Гомельский государственный медицинский университет**

В литературном обзоре приводятся результаты исследований зарубежных авторов по проблеме перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека, рассмотрены методики снижения риска передачи ВИЧ от матери плоду.

Ключевые слова: ВИЧ, беременность, перинатальное инфицирование, антиретровирусная профилактика, кесарево сечение.

**METHODS OF REDUCING THE PERINATAL TRANSMISSION  
IN NEWBORNS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS**

**O.A. Teslova, A.I. Baranouskaya, S.V. Zhavoronok**

**Gomel State Medical University**

The references review the results of research made by foreign scientists in a problem of perinatal transmission of Human Immunodeficiency Virus, methods of reducing the risk of HIV transmission from mother to child were observed.

Key words: HIV, pregnancy, perinatal transmission, antiretroviral prophylactics, caesarean section.

По оценкам мировой статистики в 2005 году от 4,2 до 6,3 миллионов человек заразились ВИЧ. Всего за годы эпидемии умерло более 20 миллионов человек [6]. Эпидемия остается динамичной, нарастающей и меняющейся по своему характеру. Даже на уровне страны, как правило, отмечаются широкие колебания уровня инфицирования между районами, а также между городским и сельским населением. Несмотря на сохраняющееся первенство стран Африки по численности ВИЧ-инфицированных, за последний год самые высокие темпы прироста числа ВИЧ-инфицированных зафиксированы в

странах Восточной Европы и Центральной Азии — на 25% от численности за предыдущий год [16]. Самыми пострадавшими странами постсоветского пространства являются Россия, Украина, Казахстан, страны Балтии и Беларусь. В России, по статистическим данным, насчитывается около 303 тысяч диагностированных ВИЧ-инфицированных, расчетный показатель на порядок превышает число зарегистрированных случаев — от 0,7 до 1,5 миллионов человек [3].

Согласно данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь, численность ВИЧ-инфицированных составила на конец

2005 года 7014 человек. По прогнозам белорусской статистики, при сохраняющихся темпах роста заболевания общая численность ВИЧ-инфицированных в Беларуси достигнет показателя 10 тысяч человек к 2010 году.

В последние годы доля ВИЧ-инфицированных женщин постоянно увеличивалась. В 1997 году женщины составляли 41% от всего количества людей, живущих с ВИЧ; к 2004 году эта цифра увеличилась почти до 50%. Эта тенденция более всего заметна в районах, где доминирует гетеросексуальная передача ВИЧ. Было зафиксировано, что с 1997 по 2002 год рост гетеросексуальной передачи вируса составил 122% [6].

По данным Европейского региона ВОЗ по ВИЧ/СПИДу, роль полового пути передачи многократно возрастает среди потребителей инъекционных наркотиков и их половых партнеров. В результате перехода эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в этап преобладания полового пути заражения в инфекционный процесс вовлекаются не только представители групп риска (инъекционные наркоманы, промискуитет, реципиенты донорской крови), а популяция в целом [2, 5].

Многие ВИЧ-инфицированные женщины узнают о наличии у них ВИЧ-инфекции, тестируясь впервые во время беременности. ВИЧ-инфицированные беременные представляют эпидемически значимую группу как из-за непосредственного увеличения общего числа ВИЧ-инфицированных, так и рождения детей, потенциально способных к реализации заболевания. Ребенок может заразиться от матери во время беременности — риск составляет 20–35%, родов — риск до 75% и при грудном вскармливании — риск до 44% [1, 5]. Эксперты ЮНИСЕФ указывают, что без проведения превентивных мероприятий 35% детей ВИЧ-инфицированных матерей приобретут от них ВИЧ.

Проблемы диспансеризации ВИЧ-инфицированных женщин многогранны, среди них такие, как:

- наблюдение за естественным протеканием инфекционного процесса и его индивидуальными особенностями;
- сроки и схемы антиретровирусной терапии (АРВТ);
- регулирование рождаемости методами контрацепции;
- планирование и реализация беременности;

— ведение женщин во время беременности, родов и в послеродовом периоде;

— антиретровирусная профилактика (АРВП) вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции;

— наблюдение за ВИЧ-экспонированными детьми.

Таким образом, эта проблема расширяет рамки инфектологии, становясь междисциплинарной: захватывает вопросы гинекологии, акушерства, перинатологии и педиатрии. Особенно актуальны вопросы профилактики заражения детей от ВИЧ-инфицированных матерей. Снижение числа ВИЧ-инфицированных детей имеет не только эпидемическую эффективность (снижение общего числа ВИЧ-инфицированных), но и экономическую (лечения ВИЧ-инфекции — дорогостоящее, реализуется на основании государственной программы).

Значительно затрудняет диспансеризацию вновь выявленных ВИЧ-инфицированных беременных их низкий уровень социализации: они поздно становятся или совсем не становятся на диспансерный учет по беременности, наблюдаются нерегулярно. Нередко факт инфицирования устанавливается при поступлении в стационар для родоразрешения, где при обследовании по стандартам регистрируется положительный результат ИФА. Тестирование методом ИФА необследованных, не состоявших на диспансерном учете женщин позволяет выявить случаи ВИЧ-инфекции, но не предотвратить случаи заражения детей.

Факторы риска, повышающие вероятность заражения новорожденного от инфицированной ВИЧ матери, можно условно разделить на:

- обусловленные свойствами нативного вируса: его генотип, штамм, количество и лекарственная резистентность;
- обусловленные исходным состоянием женского организма: клиническое и иммунологическое состояние матери, статус питания, наличие инфекций, передаваемых половым путем;
- определяемые социальными характеристиками беременной: употребление наркотиков, алкоголя, курение, промискуитет (в том числе половые контакты во время беременности с ВИЧ-инфицированным мужчиной);
- младенческие: характер вскармливания в первый год жизни, терапия новорожденного антиретровирусными препаратами сразу после рождения;

— зависящие от способа, срока и особенностей родоразрешения, применяемых акушерских манипуляций, антиретровирусной профилактики во время беременности и в родах [1].

Неуправляемыми являются вирусные и материнские факторы, частично управляемыми — социальные. Точкой воздействия акушеров-гинекологов и неонатологов служат младенческие и акушерские факторы.

В акушерстве одним из факторов риска инфицирования ребенка является срок и способ родоразрешения ВИЧ-инфицированной беременной. Самым благоприятным является родоразрешение в физиологическом сроке, когда фетоплацентарный комплекс достигает полной зрелости. При перенесенной беременности плацента начинает «стареть», повышается вероятность трансплацентарного перехода вируса [1].

Риск заражения ребенка потенцируют преждевременные роды, особенно при преждевременном или раннем излитии околоплодных вод. К возникающим проблемам выхаживания недоношенного незрелого ребенка (неблагоприятен дистресс-синдром новорожденного) присоединяется риск восходящего инфицирования ВИЧ, содержащимся в вагинальном секрете.

Исследование 15 когорт, проведенное The International Perinatal HIV Group (1999), доказывает, что длительность безводного периода значима в риске перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции. Сравнивались пары «мать-ребенок», в родах которых безводный период составлял менее 1 часа, с парами, где промежуток между разрывом амниотических оболочек и рождением ребенка составлял от 1 до 4 часов. В первой группе инфицированных детей оказалось 11,7%, во второй — 13,5%. В данном исследовании также указывалось на то, что новорожденные с массой при рождении менее 2500 г, что соответствует критериям недоношенности, имели более высокие показатели инфицирования, чем дети с весом при рождении 2500 г и более [19].

По результатам исследования, проведенного Sheldon H. Landesman et al. (1996), риск инфицирования возрастает в 2 и более раз при длительности безводного промежутка 4 и более часов вне зависимости от способа родоразрешения. При проведении экстренного кесарева сечения после изли-

тия околоплодных вод не было выявлено достоверных различий по частоте инфицирования детей по сравнению с родоразрешением через естественные родовые пути, если безводный период составлял 4 часа и более. Был сделан вывод, что именно длительность безводного промежутка является определяющим фактором инфицирования новорожденных ВИЧ [17].

При родоразрешении беременных с ВИЧ-инфекцией путем планового кесарева сечения вероятность инфицирования ребенка снижается благодаря взаимодействию нескольких определяющих факторов: не происходит излития околоплодных вод и проникновения вируса в полость амниона из нижележащих половых путей, нет длительного контакта слизистых и кожи младенца с вагинальным содержимым и кровью, беременная к моменту операции полностью обследована, компенсированы сопутствующие заболевания, возможно проведение антиретровирусной профилактики во время родоразрешения. Представленные European Mode of Delivery Collaboration (1999) ретроспективные результаты изучения ВИЧ-инфицированных беременных, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, и рожденных ими детей показали, что лишь 1,8% детей, рожденных путем операции кесарева сечения, были ВИЧ-инфицированными по сравнению с 10,5% детей, рожденными через естественные родовые пути [18]. Аналогичные исследования показали, что кесарево сечение способствует снижению частоты вертикальной передачи ВИЧ вдвое [14, 19].

Предложена методика «гемостатического», или «сухого» кесарева сечения (2000) для снижения контакта ребенка с материнской кровью [2]. Особенности такого оперативного родоразрешения:

— использование продольного разреза передней брюшной стенки с тщательным лигированием кровотокающих сосудов;

— перед вскрытием матки в нижнем сегменте накладываются 4 поперечных гемостатических зажима;

— матка вскрывается в поперечном направлении между зажимами, края разреза обшиваются через зажимы для гемостаза, полость амниона не вскрывается;

— края разреза на матке обкладываются стерильными марлевыми салфетками,

операционная бригада меняет перчатки и инструментарий;

— вскрывается амнион, околоплодные воды удаляются электроотсосом;

— ребенок извлекается «сухим».

При применении этой методики увеличивается продолжительность этапа операции до извлечения плода. Чтобы избежать наркозной депрессии плода оперативное вмешательство производится под эпидуральной анестезией.

Для профилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ использовались различные протоколы ведения беременных и рожениц. Эффективным и безопасным препаратом для монопрофилактики является зидовудин. Согласно протоколу ACTG 076 (Central Disease Control, 1994, США), профилактика зидовудином может быть начата с 14 по 34 неделе гестации по 100 мг 5 раз в сутки на протяжении всей беременности. Продолжается профилактика во время родоразрешения путем внутривенного введения препарата на протяжении 1-го часа 2 мг/кг веса, затем 1 мг/кг/час. Короткий курс профилактики подразумевает применение зидовудина перорально, начиная с 36 недель беременности по 300 мг 2 раза в день, а во время родоразрешения — по 300 мг каждые 3 часа до окончания родов [1, 5].

Для снижения риска передачи вируса иммунодефицита от матери к плоду в Беларуси регламентирован прием беременными азидотимидина (зидовудина, тимазиды, ретровира) по двум схемам:

— начиная с 14–34 недель беременности по 100 мг 5 раз в сутки на протяжении всей беременности;

— начиная с 36 недель беременности по 300 мг 2 раза в сутки на протяжении всей беременности;

— в родах по 300 мг каждые 3 часа до окончания родов.

Экстренная медикаментозная профилактика проводится невирапином (вирамуном) от начала родовой деятельности перорально в дозе 200 мг однократно или за 4–6 часов до операции кесарева сечения [4].

Сочетание АРВП с родоразрешением путем операции кесарева сечения значительно снижает материнско-плодовую трансмиссию ВИЧ и улучшает перинатальные исходы. Trinh Duong et al. (1999) обследовали 800 детей, рожденных с 1993 по 1998 годы ВИЧ-

инфицированными матерями. Вертикально ВИЧ-инфекцию получили 19,6% детей, рожденных в 1993 году; этот показатель прогрессивно уменьшался и составил 2,2% к 1998 году благодаря двум главным причинам: с 1995 года широко стала использоваться АРВП; частота кесарева сечения у ВИЧ-инфицированных беременных возросла от 40% до 62% к 1998 году. Было установлено, что кесарево сечение в сочетании с антиретровирусной профилактикой снижают вероятность инфицирования новорожденного с 31,6 до 4,2% [20].

Исследование 8533 пар «мать-дитя» провели Laura E.Riley and Michael F.Greene (1999), из них 4675 не получали антиретровирусных препаратов ни во время беременности, ни в родах, 1294 получили АРВП только в родах, остальные — полный курс профилактики в ante-, intra- и постнатальном периоде. Установлен факт, что использование кесарева сечения как метода родоразрешения ВИЧ-инфицированных беременных без применения АРВП привело к снижению инфицирования детей до 10,4% по сравнению с другими способами родоразрешения — 19,0%. Применение АРВП в сочетании с кесаревым сечением снижает риск инфицирования детей до 2% по сравнению с вагинальным родоразрешением — 7,3% [11]. Grosh-Worner et al. (2000) проводили анализ частоты вертикального заражения детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями путем операции кесарева сечения с применением различных методик АРВП зидовудином. В группе АРВП инфицированных ВИЧ новорожденных диагностировано не было, в группе без АРВП инфицированных новорожденных было 12,6% [9].

В исследовании Brady et al. (2005) не было зафиксировано ни одного случая перинатального заражения ВИЧ, когда женщины получали АРВП во время беременности и некоторые в родах, а новорожденные — после рождения в течение 6 недель. Подавляющее большинство женщин были родоразрешены путем операции кесарева сечения [8]. M.Bernardon et al. (2005) родоразрешали ВИЧ-инфицированных женщин только посредством операции кесарева сечения, АРВП проводилась в индивидуальном режиме. Случай инфицирования новорожденного был единственным (4%) [12].

В исследовании J.S. Lambert et al. (2003) частота передачи ВИЧ от матери ребенку составила 0%. При этом беременные получали антиретровирусную профилактику зидовудином перорально с 20 недель беременности и во время родоразрешения. Рожденные ими дети получали перорально зидовудин в течение 6 недель с момента рождения. Родоразрешение проводилось как путем операции кесарева сечения, так и через естественные родовые пути, безводный период менее 4 часов был у 91,9% всех родоразрешенных [10].

Во многих странах мира ввиду социально-экономических причин проведение длительного курса АРВП, предложенного протоколом АСТГ 076, является неприемлемым. Для определения оптимальной длительности АРВП зидовудином проводились исследования, посвященные изучению взаимосвязей длительности профилактики зидовудином и инфицирования новорожденных.

Mark Lallemand et al. (2003) изучили эффективность различных методик антиретровирусной профилактики: с использованием длинного (с 28 недель беременности) или короткого (с 35 недель) курсов для матери и длинных (в течение 6 недель после рождения) и коротких (в течение 3 дней) — для новорожденного. Кесаревым сечением в плановом порядке было родоразрешено 44% женщин, по экстренным показаниям — 56%. Безводный период составил в среднем 0,7 часа. Установлено, что наиболее оправданными схемами являются длинные для матери и новорожденного (частота вертикальной трансмиссии ВИЧ составила 1,6%) по сравнению с короткими (частота — 5,1%), хотя и применение коротких режимов способствует снижению риска инфицирования новорожденного [13].

Эффективность АРВП увеличивается при использовании высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) для профилактики передачи вируса иммунодефицита от матери к плоду. ВААРТ включает применение нескольких антиретровирусных препаратов различных групп (нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеаз). При проведении ВААРТ вирусная нагрузка снижается до уровней, неопределяемых современными лабораторными методами, тем самым уменьшается риск инфицирования плода. Начало ВААРТ определяется временным фактором и связано с вероятностью эмбриотоксического

и тератогенного эффекта, препараты назначают после 12 недель беременности.

A. Kowalska et al. (2003) изучали эффективность различных схем ВААРТ с использованием ингибиторов протеаз и сравнивали их с монопрофилактикой зидовудином или с отсутствием профилактики. Было выявлено, что применение ВААРТ может потенцировать преждевременные роды, особенно если она начата до беременности или в первом триместре, но проведение ВААРТ способствует снижению риска инфицирования новорожденного до нуля по сравнению с монотерапией (8,8%) или с отсутствием профилактики (25%) независимо от способа родоразрешения [7].

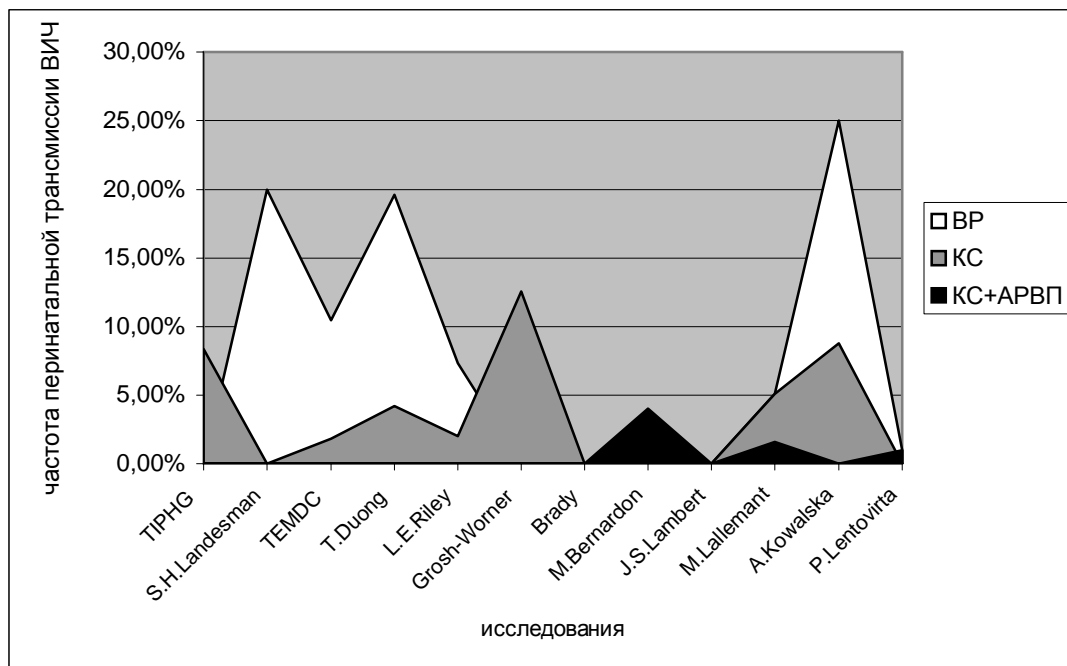
В исследовании Paivi Lehtovirta et al. (2005), когда женщины получали ВААРТ с целью лечения до беременности или стартовали ВААРТ во время беременности, риск инфицирования новорожденного снизился до 1,5% вне зависимости от срока и способа родоразрешения [15].

На рисунке 1 представлено сравнение методик профилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции.

Рисунок демонстрирует, что самый высокий риск передачи вируса иммунодефицита от матери ребенку — при родоразрешении через естественные родовые пути независимо от объема исследования, применения профилактических мероприятий или других факторов. Наименьший риск — при антиретровирусной профилактике и родоразрешении путем операции кесарева сечения.

Анализ приведенных данных указывает, что только путем совместных единовременных действий инфекционистов, акушеров-гинекологов, педиатров можно уменьшить риск инфицирования детей и стабилизировать прирост новых случаев заболеваемости и смертности детей от СПИДа. Главными условиями профилактики являются:

- раннее выявление ВИЧ-инфицированных беременных (до 12 недель беременности);
- раннее (с 14 недель беременности) начало высокоактивной антиретровирусной терапии во время беременности, продолжение ее во время родоразрешения;
- родоразрешение путем операции кесарева сечения, предпочтительнее гемостатического под спинальной анестезией;
- отказ от грудного вскармливания;
- антиретровирусная профилактика новорожденному с первых суток жизни.



**Рис. 1.** Эффективность методов профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ

Примечание: ВР — вагинальные роды; КС — кесарево сечение; КС+АРВП — кесарево сечение с антиретровирусной профилактикой.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ при беременности: Объединенная программа организации Объединенных Наций по ВИЧ / СПИДу / ЮНЕЙДС/ВОЗ. — 1999. — 236 с.

2. Песареви М., Гермосид С., Терронес С. Гемостатическое кесарево сечение: новый хирургический метод родовспоможения для ВИЧ-инфицированных рожениц. 13-я Международная конференция по СПИДу. [Электронный ресурс] — 2000. — Режим доступа: [http://www.medadvocates.org/conferences/13th\\_AIDS\\_Durban/csection\\_hemo\\_po.html](http://www.medadvocates.org/conferences/13th_AIDS_Durban/csection_hemo_po.html)

3. Покровский В.В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИДа. — М.: Медицина, 1996. — 246 с.

4. Приказ № 147 «Об утверждении перечня документов по оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным женщинам и детям». Министерство здравоохранения Республики Беларусь. — 2003. — 18 с.

5. Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. Пособие для медицинских работников. — М., 2004. — 36 с.

6. Эпидемия СПИДа: «глобальный обзор». Доклад о глобальной эпидемии СПИДа 2004. ВОЗ, ЮНЕЙДС. [Электронный ресурс] — 2004. — Режим доступа: <http://www.unaids.com>

7. Kowalska A., Niemiec T., a El Midaoui et all. Effect of antiretroviral therapy on pregnancy outcome in HIV-1 positive women. // *Med Wieku Rozwoj.* — 2003. — Vol. 7, № 4. — P. 459–468.

8. Brady, Sophie K., Monteiro et all. A multi-district audit of the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission. // *International Journal of STD & AIDS.* — 2005. — Vol. 16, № 10. — P. 712–714.

9. Grosh-Worner, Ilse, Schafer et all. An effective and safe protocol involving zidovudine and caesarean section to reduce vertical transmission of HIV-1 infection // *AIDS.* — 2000. — Vol. 14, № 18. — P. 2903–2911.

10. Lambert J.S., Nogueira S.A., Abreu T. et all. A pilot study to evaluate the safety and feasibility of the administration of AZT/3TC fixed dose combination to HIV infected pregnant women and their infants in Rio de Janeiro, Brazil // *Sexually Transmitted Infections.* — 2003. — Vol. 79. — P. 448–452.

11. Riley Laura E., Greene Michael F. Elective Cesarean Delivery to Reduce the Transmission of HIV. // *New English Journal of Medicine.* — 1999. — Vol. 340, № 13. — P. 1032–1033.

12. Bernardon M., De Seta F., Maso G.P. et all. Pregnancy in HIV-positive women: 6 years of activity of the Regional Reference Center // *Minerva Gynecology.* — 2005. — Vol. 57, № 4. — P. 435–445.

13. Lallemant Mark, Jourdain Gonzague, Le Coeur Sophie et all. A Trial of Shortened Zidovudine Regimens to Prevent Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 // *New English Journal of Medicine.* — 2000. — Vol. 343. — P. 982–991.

14. Brocklehurst P. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. // Cochrane Database Syst Rev. — 2002. — CD000102.
15. Lehtovirta Paivi, Skogberg Kirsi, Salo Eeva et al. Pregnancy outcome among HIV-infected women in the Helsinki metropolitan area // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. — 2005. — Vol. 84, № 10. — P. 945.
16. Press release EURO/19/04. Injecting drug use drives the HIV/AIDS epidemic in Eastern Europe and central Asia. Over 80% of those infected are under 30. [Электронный ресурс] — 2004. — Режим доступа: <http://www.unaids.org/wad2004/report.html>.
17. Landesman Sheldon H., Kalish Leslie A., Burns David N. et al. Obstetrical Factors and the Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 from Mother to Child // New English Journal of Medicine. — 1996. — Vol. 334, № 25. — P. 1617–1623.
18. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial // The Lancet. — 1999. — Vol. 353, № 9158. — P. 1035–1039.
19. The International Perinatal HIV Group. The Mode of Delivery and the Risk of Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 — A Meta-Analysis of 15 Prospective Cohort Studies. // New English Journal of Medicine. — 1999. — Vol. 340, № 13. — P. 977–987.
20. Trinh Duong, A E Ades, Diana M. Gibb et al. Vertical transmission rates for HIV in the British Isles: estimates based on surveillance data // British Medical Journal. — 1999. — Vol. 319. — P. 1227–1229.

Поступила 23.02.2006

**УДК 616.34**

**РАК ПРЯМОЙ КИШКИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ  
О МОРФОГЕНЕЗЕ, ОСОБЕННОСТЯХ ПРОГРЕССИИ, ПРОГНОЗЕ  
(литературный обзор)**

**С.Л. Ачинович, О.А. Голубев**

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

Рак прямой кишки составляет от 4 до 6% по отношению ко всем злокачественным новообразованиям человека. Во многих индустриально развитых странах отмечается рост заболеваемости раком прямой кишки. В обзоре представлены современные представления о патологической анатомии, морфогенезе и прогнозе данной опухоли, показаны перспективы изучения паренхиматозного и стромального компонентов рака прямой кишки для уточнения прогноза жизни больных.

Ключевые слова: рак прямой кишки, морфогенез, прогноз

**CANCER OF THE RECTUM: MODERN REPRESENTATIONS ABOUT  
MORPHOGENESIS, FEATURES OF THE PROGRESSION, THE PROGNOSIS  
(literary review)**

**S.L. Achinovich, O.A. Golubev**

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

The cancer of rectum makes from 4 up to 6 % under the attitude(relation) to all malignant lesions the person. In many countries growth of disease by a cancer of rectum is marked. In the review modern representations about pathological anatomy are submitted, morphogenesis and the forecast of the given tumour, prospects of studying tumor cells and stromal components of a cancer of rectum for specification of the prognosis of life of patients are shown.

Key words: cancer of rectum, morphogenesis, prognosis.

**Введение**

Рак прямой кишки (РПК) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований человека и занимает важное место в структуре

онкологической заболеваемости. При этом наиболее значительные показатели заболеваемости РПК отмечаются в экономически развитых странах — США, Канаде, странах Западной Европы и России [11]. В США в

2001 г. зарегистрировано 37 200 вновь выявленных случаев РПК и 5600 случаев смерти от РПК, что составляет 5% всех смертей от злокачественных новообразований [1, 16]. Заболеваемость РПК в Республике Беларусь в 1993 г. составила 13,7 на 100 000 жителей и 16,8 — в 2002 г. В 2003 г. показатель смертности населения Беларуси от РПК составил 11,1 на 100 000 населения [3].

#### **Гистологические характеристики паренхиматозного компонента РПК**

В современной гистологической классификации РПК выделяют 9 основных форм.

*Аденокарцинома* — встречается в 78–80% случаев, в гистологических микропрепаратах представлена тубулярными, ацинозными, криброзными и другими структурами [4].

*Слизистая аденокарцинома* — диагностируется значительно реже (10–11% случаев). Очаги слизееобразования, как правило, составляют более 50% опухолевой массы.

*Перстневидноклеточная карцинома* — составляет от 2 до 4% всех наблюдений РПК. Важно, что более чем 50% опухолевой массы должно быть представлено классическими перстневидными клетками.

*Плоскоклеточный рак* (1–2% случаев) — представлен клетками плоского эпителия, в которых обнаруживаются гранулы кератогиалина и межклеточные мостики.

*Железисто-плоскоклеточный рак* (0,03–0,05% случаев) — формируется двумя гистологическими типами: аденокарциномой и плоскоклеточным раком. В комплексах, представленных плоскоклеточным раком, обнаруживаются межклеточные мостики и кератин.

*Мелкоклеточный рак* — встречается редко. Обычно имеет такое же гистологическое строение, как и мелкоклеточный рак легкого, является разновидностью нейроэндокринных карцином.

*Аденокарциноид* (сочетание аденокарциномы и карциноида) — встречается крайне редко.

*Недифференцированный рак* (0,5–1% случаев) — состоит из мономорфных или полиморфных клеток без признаков гистологической дифференцировки.

*Неклассифицируемый рак* — злокачественная эпителиальная опухоль, которая не может быть отнесена ни к одной из указанных выше категорий опухолей.

Гистологическая дифференцировка выстилки желез карциномы может варьиро-

вать от высокого цилиндрического эпителия с признаками атипии, полиморфизма, инвазивного роста до анапластических клеточных масс. Почти все РПК вырабатывают в разных количествах слизь [4].

#### **Гистологические характеристики стромального компонента РПК**

При светооптической микроскопии строма РПК практически не отличается от обычной соединительной ткани, за исключением наличия очаговой или диффузной лимфоцитарной либо лимфо-гистиоцитарной инфильтрации. В строме РПК определяются признаки десмоплазии [12]. Важно, что всегда должны оцениваться распространенность и активность процессов ангиогенеза, так как возможность ангиогенного метастазирования появляется, когда опухоль достигает в размере 1 мм и начинается процесс ангиогенеза. При этом часто образуются участки некроза параллельно кровеносному сосуду и отделяются от него полосой 1–2 мм жизнеспособных атипичных клеток.

#### **Иммуногистохимические характеристики паренхиматозного компонента РПК**

Клетки РПК экспрессируют при иммунотипировании цитокератины № 8, 18, 19. При иммуноцитохимическом исследовании в опухолевых клетках определяются различные эпитопы СЕА. Моноклональные антитела В72.3 взаимодействуют с клетками РПК в 94% случаев [2]. Изредка в типичных аденокарциномах с помощью иммуногистохимического анализа выявляются клетки с эндокринной дифференцировкой (хромогранин А-позитивные). Наличие повышенного количества таких клеток (более 1 клетки на 1 кв.мм) связано с неблагоприятным прогнозом [12]. Некоторые исследования подтверждают, что метаплазия слизистой толстой кишки с формированием клеток Панета является предраковым процессом (мутации K-ras выявлен в 28,9%) [41].

#### **Иммуногистохимические характеристики стромального компонента**

В строме РПК можно обнаружить коллаген IV типа, ламинин, тенасцин [26]. В составе круглоклеточной инфильтрации определяются Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки (VS 38с), макрофаги (CD68+), нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты [2].

Нарушение регуляции экспрессии эпителиальных кадгеринов облегчает освобождение



ние опухолевых клеток из первичного узла и проникновение в строму. Клетки РПК экспрессируют интегрин, которые являются рецепторами для таких компонентов внеклеточного матрикса, как фибронектин, ламинин, коллагены [26]. На ранних этапах опухолевой инвазии коллагеназа IV типа расщепляет коллаген IV типа базальных мембран эпителия и сосудистой стенки. Большое значение при расщеплении внеклеточного матрикса имеют катепсин Д и урокиназа.

### **Современные представления о факторах прогноза**

Прогностические факторы условно разделяют на связанные с опухолью, организмом пациента и проведенным лечением [12].

#### *Общие опухолевые факторы:*

Прогноз у больных с радикально удаленной неоплазмой зависит от степени анатомического распространения процесса, классифицированного по системе TNM и степени гистологической злокачественности [8, 17, 19, 21, 22]. При распространении опухоли только на слизистый и подслизистый слои пятилетняя выживаемость при РПК составляет 88,4%, при инфильтрации мышечной оболочки — 67%, при врастании в параректальную клетчатку — 49,6% [50]. Наличие сосудистой инвазии увеличивает риск рецидива и ухудшает прогноз у пациентов в стадии Dukes B [24]. При однофакторном анализе выживаемости было установлено, что более 5 лет прожило 62,3% больных, у которых протяженность опухоли была менее 5 см, и 53,5% — при больших ее размерах [4]. На исход болезни влияет количество пораженных лимфоузлов (ЛУ), а также их локализация: параректальная, окружающая прямую кишку, или вдоль сосудов [38]. Для достоверного выявления метастазов необходимо исследовать минимум 12 регионарных ЛУ. При исследовании 5 и менее ЛУ метастазы рака выявляются в 20,7% случаев. При исследовании 5–11 ЛУ — в 37,8%, при исследовании 12–20 ЛУ — до 44,8% случаев [12]. Пятилетняя выживаемость больных с метастазами в ЛУ составляет 40,1%, а среди лиц, не имевших метастазов в регионарных ЛУ — 70,1% [4].

С помощью многофакторного анализа была показана независимая прогностическая значимость различий между низкой и высокой степенью злокачественности. В

одном из исследований из 419 пациентов пятилетний период пережили 74,7% больных, у которых опухоль имела строение высокодифференцированной аденокарциномы, 68,3% больных — с умереннодифференцированной, 38% — с низкодифференцированной, 40,3% — со слизистой аденокарциномой, 35,7% — с перстневидноклеточным раком [17].

Опухолевая обструкция и перфорация оказывают независимое неблагоприятное влияние на отдаленные результаты лечения [34]. Гистологический характер роста на границах опухоли может быть экспансивный или инфильтративный. Экспансивный вариант рассматривается как независимый фактор благоприятного прогноза [25].

Метастазы в ЛУ при РПК чаще всего небольших размеров, более 90% метастазов — менее 10 мм и 70% — менее чем 5 мм. Число метастатически измененных ЛУ и общее количество исследованных ЛУ является значимыми прогностическими факторами [38]. Микрметастазы РПК (размером до 2 мм, определяемые иммуногистохимическим или методом амплификации генов, выявляются с частотой от 25 до 70% в лимфоузлах, которые при рутинном микроскопическом исследовании были идентифицированы как интактные от метастазов. Данные о прогностическом значении микрметастазов в ЛУ недостаточно изучены и противоречивы. Большое значение придается исследованию так называемых сторожевых ЛУ, выявляемых специальными методами при срочном интраоперационном исследовании [20]. Риск выявления метастазов в регионарных ЛУ при отсутствии их в сторожевых ЛУ менее 5%. Большинство авторов рекомендуют исследовать от 15 до 30 ЛУ [20, 38, 45]. Предоперационная лучевая терапия крупными фракциями не влияет существенно на статус регионарных ЛУ при РПК, а после облучения по протоколу (РОД 2 Гр, СОД 45 Гр в течение 5 недель перед операцией) количество метастатических изменений ЛУ становится значительно меньше. После предоперационной химиолучевой терапии РПК 2–3 стадии в регионарных ЛУ при рТ0 метастазы были выявлены в 2%, рТ1 — 15%, рТ2 — 17%, рТ3 — 38%, рТ4 — 33% [12].

Наличие мутации в кодоне 12 Kirsten-gas является маркером прогрессирования и

неблагоприятного прогноза у пациентов с РПК и ассоциируется с высоким риском развития метастазов в ЛУ [39]. Пониженная секреция муцина, являющегося продуктом гена MUC-2, расположенного на 11 хромосомах, чаще выявляется в плохо дифференцированных РПК. Гиперэкспрессия с-тус и потеря гетерозиготности в 2p, 3p, 5q, 17p и 18q в спорадическом РПК ассоциируется с плохим прогнозом [6, 43]. Микросателлитная нестабильность генома чаще встречалась в муцинозных карциномах и коррелировала с худшим прогнозом [15]. Дефицит коррекции ошибок ДНК-полимеразы, генетическая нестабильность, толерантность к цитотоксическому действию алкилирующих агентов, понижение частоты индуцированного апоптоза коррелирует с неблагоприятным прогнозом [11].

Анеуплоидия и высокий пролиферативный индекс (суммированный процент клеток в S, G2 и M-фазах цикла) ассоциировались с плохим прогнозом [30, 34, 36]. Выявление в крови пациента методом непрямой полимеразной цепной реакции маркера опухолевых клеток и — РНК, ассоциированного с опухолью антигена L6, ассоциируется с метастатическим генотипом РПК и ухудшает прогноз [1].

*Факторы прогноза, связанные с паренхиматозным компонентом опухоли:*

Гистологическая форма опухоли является независимым прогностическим фактором [4]. Редко встречающиеся типы, такие как перстневидный, мелкоклеточный или недифференцированный рак отличаются высокой степенью злокачественности и имеют неблагоприятный прогноз. Перстневидноклеточные РПК отличаются более агрессивным течением по сравнению с муцинозными РПК [27]. Установлено несоответствие дифференцировки РПК на световом и электронно-микроскопическом уровне. У больных с неблагоприятным прогнозом при ультраструктурном исследовании клетки типа бокаловидных энтероцитов и эндокринных встречались в 2,5–5 раз чаще, чем у лиц с хорошими отдаленными результатами [4]. В последние годы активно изучается прогностическое значение биологических и молекулярных факторов, являющихся маркерами опухолевого роста. Повышенный уровень карцино-эмбрионального антигена СЕА до операции (>5мг/л) при

РПК ассоциируется с менее благоприятным прогнозом. Выявляется корреляция между уровнем СЕА и стадией опухолевого процесса [1, 42]. Повышенный уровень ассоциированного с опухолью антигена СА-19-9 имеет отрицательное прогностическое значение [1]. Гиперэкспрессия EGFR опухолевыми клетками ассоциируется с поздними стадиями и метастатическим фенотипом РПК. Статус EGFR в первичной опухоли не коррелирует с экспрессией EGFR в метастатических узлах, чем объясняются не всегда успешные результаты лечения РПК с помощью рекомбинантных химерных моноклональных антител к EGFR (например, цетуксимаб) [37]. Повышенный уровень экспрессии гормона роста GHR коррелировал с плохим прогнозом [48]. Ближайшие лимфогенные метастазы РПК обладают более агрессивными свойствами. Выявленные различия в накоплении конечных продуктов гликолиза и активности двух форм ЛДГ свидетельствуют о преобладании в первичных опухолях признаков гетерогенности, повышающих резистентность опухолевых клеток к лечебным воздействиям [7]. Диагностическим маркером РПК с агрессивным течением и высоким риском метастазирования является генерация специфических моноклональных антител из группы протеин-тирозиновых фосфорилраз PRL-1, PRL-3 [41]. При иммуногистохимическом исследовании нескольких маркеров установлено, что одновременное выявление в СЕА, PCNA, p53 в ткани РПК коррелирует с плохим прогнозом [28]. Считается, что аккумуляция мутированного протеина p53 в ткани опухоли является отрицательным прогностическим фактором РПК и опухолях левой половины толстой кишки, в то время как для опухолей правой половины толстой кишки такой закономерности выявлено не было [33].

Слабая экспрессия протеинов Ku-70 и Ku-86, участвующих в репарации ДНК, в ткани РПК, свидетельствует о высокой чувствительности новообразования к облучению [9]. Повышенная экспрессия протеина, препятствующего апоптозу Mcl-1, коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Приводятся данные об улучшении результатов лечения больных с повышенным уровнем Mcl-1 при использовании адъювантной химиолучевой терапии, но другие

исследования этого не подтверждают. Необходимо дальнейшее изучение и выявление подгрупп пациентов, у которых адъювантное лечение может быть эффективным [35, 40]. Важное прогностическое значение имеет определение индекса апоптоза в опухолевой ткани [13].

По отдельным данным подтверждается независимая прогностическая ценность экспрессии ST13, гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора, пониженной активности EphB рецептора, экспрессии циклооксигеназы-2, Р-гликопротеина, Е-кадгерина, AgNOR, фосфолипазы С, металлотioneина, ингибитора плазминогена PAI-1, гастрин-рецептора, рецептора gp78 (AMF), протеина, секретируемого клетками карциномы толстого кишечника CCSP-2, коррелирующих с повышенной биологической агрессивностью РПК [5, 8, 26, 32, 36, 44, 46, 47, 48].

*Факторы прогноза, связанные со стромальным компонентом:*

Выраженная периопухолевая лимфоидная инфильтрация в наиболее глубокой точке инвазии и наличие лимфоидных агрегатов в окружающих тканях являются независимыми благоприятными прогностическими факторами [12]. Имеются данные о прогностическом значении дендритических клеток, положительно реагирующих с протеином S-100 при иммуногистохимическом исследовании. Если у больных РПК число таких клеток в гистологическом препарате в 10 полях зрения при большом увеличении составляет более 30, отмечается возрастание пятилетней выживаемости и более редкое возникновение метастазов [12]. Выраженная инфильтрация эозинофильными лейкоцитами стромы РПК является позитивным прогностическим фактором. Продукция интерлейкина-2 стромальными клетками активирует эозинофильные лейкоциты и препятствует инвазии стромы клетками РПК [23]. Низкий уровень интерлейкина-2 в строме и повышенная экспрессия CD-25 рецептора для выявления интерлейкина-2 в строме опухоли относятся к отрицательным прогностическим параметрам РПК [8]. Высокая плотность микрососудов в ткани РПК коррелирует с плохим прогнозом [10]. Для подсчета плотности микрососудов иммуногистохимическим методом определяют экспрессию CD31, CD34. Выявление сосу-

дистого эндотелиального фактора роста и гепатоцитарного ростового фактора ухудшает прогноз РПК. Имеются сообщения о прямо пропорциональной зависимости между степенью экспрессии васкулярного эндотелиального фактора роста VEGF, количеством макрофагов в строме опухоли (СД 68+) и высокой плотностью микрососудов [10]. Выраженная инвазия венозных сосудов в сочетании с нарушением экспрессии p21 (WAF1/CIP1) связывается с наличием метастазов в лимфоузлах и печени [31].

Данные многофакторного анализа свидетельствуют о том, что венозная инвазия является независимым неблагоприятным прогностическим фактором [42]. Независимым маркером неблагоприятного прогноза и возникновения метастазов в печени является инвазия экстрамуральных вен [34]. Как показывает многофакторный анализ [29], лимфатическая и перинеуральная инвазия имеют независимую прогностическую ценность. Некоторые исследователи подтверждают независимую прогностическую ценность экспрессии коллагена IV типа, желатиназы, ламинина, тенасцина, коррелирующих с повышенной агрессивностью РПК [26]. Имеются указания на прямую корреляцию между степенью лимфоидной инфильтрации стромы опухоли, количеством лимфоцитов в периферической крови, шириной тимус-зависимой зоны (паракортикальная и перифолликулярные области) ЛУ и продолжительностью жизни больных РПК, а также обратную коррелятивную связь со степенью васкуляризации опухоли и митотической активностью РПК [10].

*Анализ прогностической значимости факторов, связанных с организмом пациента:*

Анализ показал, что женщины имеют лучший прогноз, чем мужчины. Более низкие показатели выживаемости отмечены у больных моложе 40 лет и старше 70–80 лет, так как в молодом возрасте наблюдается высокий процент более агрессивных форм заболевания [12].

Различия в прогнозе в зависимости от расы, по данным исследователей США, являются, вероятно, отражением неодинакового социально-экономического статуса [1]. Длительность анамнеза не оказывает существенного влияния на послеоперационный прогноз [12].

*Факторы, связанные с лечением:*

Большинство авторов считают, что выживаемость ухудшается при неполном

удалении дренирующих лимфоузлов, диссеминации опухолевых клеток во время операции, неадекватной резекции первичной опухоли [20]. Ряд исследователей отмечают ухудшение прогноза после гемотрансфузий во время операции, другие не считают доказанным тот факт, что угнетение иммунной системы после гемотрансфузии снижает показатели выживаемости [12].

### Заключение

Таким образом, по современным представлениям, важнейшими факторами, определяющими возможную прогрессию и результаты лечения больных РПК, являются радикальность оперативного вмешательства и степень распространенности опухолевого процесса. Следует учитывать и другие маркеры: степень гистологической злокачественности, инвазию сосудов, локализацию первичной опухоли, гистологический характер роста на границах опухоли, наличие перитуморозных лимфоидных клеток, уровень СЕА, локальную диссеминацию опухолевых клеток. Необходимо дальнейшее изучение прогностической значимости биологических и молекулярных маркеров для оптимизации результатов диагностики и лечения больных РПК. Вероятно, что детальное исследование тканевых процессов в до сих пор мало изученной строме различных гистологических типов РПК позволит уточнить звенья морфогенеза и выявить новые факторы прогноза жизни больных.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Вашиакмадзе Л.А., Хомяков В.Н., Сидоров Д.В. Диагностика и лечение рака прямой кишки: современное состояние проблемы // Рос. онкол. журнал. — 1999. — № 6. — С. 47–54.
2. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Под ред. Глузмана Д.Ф. — Киев, 2003. — 204 с.
3. Злокачественные новообразования в Беларуси 1994–2003 гг. / Под ред. Граковича А.А., Залуцкого И.В. — Мн., 2004. — 56 с.
4. Кныш В.И. Рак ободочной и прямой кишки. — М., 1997. — 127 с.
5. Кобяков Д.С., Климачев В.В. Автоматизированный количественный анализ ядрышковых организаторов в эпителиальных опухолях толстой кишки // IX Российский онкологический конгресс, 22–24 ноября 2005 г., Москва. Тез. докл. — М., 2005. — С. 190.
6. Мустафина Р.Х., Арзыкулов Ж.А., Избаганбеков Н.А. и др. Нарушение соотношения процессов гликолиза в первичных опухолях прямой кишки и их метастазах // IX Российский онкологический конгресс, 22–24 ноября 2005 г., Москва. Тез. докл. — М., 2005. — С. 192–193.
7. Намазов Ф.Р., Мамедов А.М., Гасанов И.А. и др. Клиническая прогрессия и морфологический статус рака прямой кишки (РПК): корреляционно-статистический анализ // М-лы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск 25–28 мая 2004 г. — Мн.: Тонпик, 2004. — Ч. 1. — С. 314.
8. Пожарисский К.М., Леенман Е.Е. Прогностическое и предсказательное значение иммуногистохимических маркеров при онкологических заболеваниях // М-лы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск 25–28 мая 2004 г. — Мн.: Тонпик, 2004. — Ч. 1. — С. 113–116.
9. Сорокин Б.В., Гунина Л.М., Лисняк И.А. Прогностические факторы при лечении местно-распространенного рака прямой кишки // М-лы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск 25–28 мая 2004 г. — Мн.: Тонпик, 2004 — Ч. 2. — С. 165.
10. Тронов В.А., Крамаренко И.И., Карпухин А.В. Рак толстой кишки: дефицит репарации, нестабильность генома, устойчивость к апоптозу, оценка риска развития заболевания // Вопр. онкол. — 2005. — Т. 51, № 2. — С. 159–167.
11. Факторы прогноза в онкологии. Пер. с англ.; под ред. В.Е. Кратенка. — Мн: БелЦМТ, 1999. — 34 с.
12. Adeyemo D., Imtiaz F., Toffa S. et al. Antioxidants enhance the susceptibility of colon carcinoma cells to 5-fluorouracil by augmenting the induction of the bax protein // Cancer Lett. — 2001. — Vol. 164. — P. 77–84.
13. Akerley W.L., Moritz T.E., Ryan L.S. et al. Racial comparison of outcome of male department of Veterans Affairs patients with lung and colon cancer // Arch. Intern. Med. — 1993. — Vol. 153. — P. 1681–1688.
14. Alexander J., Watanabe T., Wu T.T. et al. Histopathological identification of colon cancer with microsatellite instability // Am. J. Pathol. — 2001. — Vol. 158. — P. 527–535.
15. American Cancer Society. Special Section: Obesity // Cancer Facts and Figures. — 2001. — P. 20.
16. Battle E., Bacani J., Begthel H. et al. EphB receptor activity suppresses colorectal cancer progression // Nature. — 2005. — Vol. 435. — P. 1126–1130.
17. Beral D.L., Monson J.R. Is local excision of T2/T3 rectal cancers adequate? // Recent. Results Cancer Res. — 2005. — Vol. 165. — P. 120–135.
18. Charbit L., Perchaud F., Penna Ch. Lymph nodes and rectal cancer // J. Chir. — 2005. — Vol. 142. — P. 85–92.
19. Chmielarz A., Kryj M., Wloch J. et al. Prognostic factors for the time of occurrence and dynamics of distant metastases and local recurrences after radical treatment in patients with rectal cancer // Med. Sci Monit. — 2001. — Vol. 7. — P. 1263–1269.
20. Dent O.F., Chapius P.H., Bokey E.L., Newland R.C. Methodology and reporting in studies of local recur-

- rence after curative excision of the rectum for cancer // *Br. J. Surg.* — 2001. — Vol. 88. — P. 1476–1480.
21. *Fernandez-Acenero M.J., Galindo-Gallego M., Sanz J. et al.* Prognostic influence of tumor-associated eosinophilic infiltrate in colorectal carcinoma // *Cancer.* — 2000. — Vol. 88. — P. 1544–1548.
22. *Harrison J.C., Dean P.J., Zeky F. et al.* From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer // *Hum. Pathol.* — 1994. — Vol. 25. — P. 498–505.
23. *Hermanek P.J., Wielbelt H., Riedl S. et al.* Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie des Colonicarcinoms. Ergebnisse der Studiengruppe Kolorektales Karzinom (SGKRK) // *Chirurg.* — 1994. — Vol. 65. — P. 287–297.
24. *Jeziorska M., Haboubi N.Y., Schofield P.F. et al.* Distribution of gelatinase B (MMP-9) and type 4 collagen in colorectal carcinoma // *Int. J. Colorect. Dis.* — 1994. — Vol. 9. — P. 141–148.
25. *Kang H., O'Connell J.B., Maggard V.A. et al.* A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum // *Dis. Colon Rectum* — 2005. — Vol. 48. — P. 1161–1168.
26. *Kazama Y., Watanabe T., Kanazawa T. et al.* Mucinous carcinomas of the colon and rectum show higher rates of microsatellite instability and lower rates of chromosomal instability: a study matched for T classification and tumor location // *Cancer.* — 2005. — Vol. 103. — P. 2023–2029.
27. *Li J., Guo K., Koh V.W. et al.* Generation of PRL-3- and PRL-1-specific monoclonal antibodies as potential diagnostic markers for cancer metastases // *Clin. Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11. — P. 2195–2204.
28. *Meguerditchian A.N., Bairati I., Lagace R. et al.* Prognostic significance of lymphovascular invasion in surgically cured rectal carcinoma // *Am. J. Surg.* — 2005. — Vol. 189. — P. 707–713.
29. *Michelassi F., Ewing C., Montag A. et al.* Prognostic significance of ploidy determination in rectal cancer // *Hepatogastroenterology.* — 1992. — Vol. 39. — P. 222–225.
30. *Mitomi H., Mori A., Kanazawa H. et al.* Venous invasion and down-regulation of p 21 (WAF1/CIP1) are associated with metastasis in colorectal carcinomas // *Hepatogastroenterology* — 2005. — Vol. 52. — P. 1421–1426.
31. *Nakomori S., Watanabe H., Kameyama M. et al.* Expression of autocrine motility factor receptor in colorectal cancer as a predictor for disease recurrence // *Cancer.* — 1994 — Vol. 74. — P. 1855–1862.
32. *Ratto C., Sofo L., Ippoliti M. et al.* Prognostic factors in colorectal cancer // *Dis. Colon Rectum* — 1998. — Vol. 1. — P. 1033–1049.
33. *Reipert B.M., Tanneberger S., Pannetta A. et al.* Increase in autoantibodies against FAS (CD95) during carcinogenesis in the human colon: a hope for the immunoprevention of cancer? // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2005. — Vol. 54. — P. 1038–1042.
34. *Salud A., Porcel J.M., Raikundalia B. et al.* Prognostic significance of DNA ploidy, S-phase fraction, and P-glycoprotein expression in colorectal cancer // *J. Surg. Onkol.* — 1999. — Vol. 72. — P. 167–174.
35. *Scartozzi M., Bearzi I., Berardi R. et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors does not correlate with EGFR expression in related metastatic sites: implications for treatment with EGFR-targeted monoclonal antibodies // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 248.
36. *Szynglarewicz B., Grzebieniak Z., Forgacz J. et al.* Prognostic significance of clinical and pathomorphological factors in colorectal cancer: a uni- and multivariate analysis // *Merkuriusz Lek.* — 2004. — Vol. 17. — P. 586–289.
37. *Thebo J.S., Senagore A.J., Reinhold D.S., et al.* Molecular staging of colorectal cancer // *Dis. Colon Rectum.* — 2000. — Vol. 43. — P. 155–162.
38. *Ulrich-Pur H., Erovic B.M., Soleiman A. et al.* Changes in Mcl-1 expression in rectal cancer in relation to neo-adjuvant radiotherapy // *Wien Klin. Wochenschr.* — 2005. — Vol. 117. — P. 136–140.
39. *Veingerl B.* Serum carcinoembryonic antigen levels in patients operated for colorectal carcinoma // *Wien Klin. Wochenschr.* — 2001. — Vol. 113. — P. 32–38.
40. *Wada R., Yamaguchi T., Tadokoro K. et al.* Colonic Paneth cell metaplasia is pre-neoplastic condition of colonic cancer or not? // *J. Carcinog.* — 2005. — Vol. 4. — P. 5.
41. *Waisberg J., Contim-Neto L., Oliveira Mda S. et al.* Determination of carcinoembryonic antigen levels in peripheral and draining venous blood in patients with colorectal carcinoma // *Arg. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 41. — P. 88–92.
42. *Wang I., Patel U., Ghoch L. et al.* Mutation in the nm23 gene is associated with metastasis in colorectal cancer // *Cancer Res.* — 1993. — Vol. 53. — P. 717–720.
43. *Wang L.B., Zheng S., Zhong S.Z. et al.* Expression of ST13 in colorectal cancer and adjacent normal tissues // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 336–339.
44. *Wang F.L., Pan Z.Z., Wan D.S.* Mapping the sentinel lymph node ex vivo and finding the micrometastasis by CK-immunostaining in carcinoma of the colon and rectum // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* — 2005. — Vol. 43. — P. 994–997.
45. *Waters G.S., Geisinger K.R., Garske D.D. et al.* Sentinel lymph node mapping for carcinoma of the colon: a pilot study // *Am. Surg.* — 2000. — Vol. 66. — P. 943–945.

46. Wood T.F., Saha S., Morton D.L. et al. Validation of lymphatic mapping in colorectal cancer : in vivo, ex vivo, and laparoscopic techniques // *Ann. Surg. Oncol.* — 2001. — Vol. 8. — P. 150–157.

47. Sylvester P.A., Myerscough N., Warren B.F. et al. Differential expression of the chromosome 11 mucin genes in colorectal cancer // *J. Pathol.* — 2001. — Vol. 195. — P. 327–335.

48. Yamac D., Celenkoglu G., Coskun U. et al. Prognostic importance of COX-2 expression in patients

with colorectal cancer // *Pathol. Res. Pract.* — 2005. — Vol. 201. — P. 497–502.

49. Yang X., Lin F., Xu Z. et al. Growth hormone receptor expression in human colorectal cancer // *Dig. Dis. Sci.* — 2004. — Vol. 49. — P. 1493–1498.

50. Yang X., Lin F., Xu Z. et al. Expression of granulocyte colony stimulating factor receptor in human colorectal cancer // *Postgrad. Med. J.* — 2005. — Vol. 81. — P. 333–337.

*Поступила 23.02.2006*

**УДК 616.831-005.8-008.918-085**

**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ  
В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЛАКУНАРНОГО ИНФАРКТА МОЗГА**

**И.А. Гончар, С.А. Лихачев, Г.К. Недзьведь**

**Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии**

Приведены диагностические признаки лакунарного ишемического инсульта согласно критериям TOAST. Изложены принципы проведения реперфузионной и нейропротекторной терапии в остром периоде заболевания. Разработан дифференцированный подход к проведению антигипертензивной терапии при лакунарном инфаркте мозга в зависимости от периода инсульта с учетом основных гипотензивных лекарственных препаратов, доступных к применению в стационарах Республики Беларусь.

Ключевые слова: лакунарный инфаркт мозга, ишемический инсульт, диагностические критерии, антигипертензивная терапия

**TREATMENT OF HYPERTENSION  
IN PATIENTS WITH ACUTE LACUNAR STROKE**

**I.A. Gontschar, S.A. Likhachev, G.K. Nedzvedz**

**Republic Research-Clinical Center of the Neurology and Neurosurgery**

The diagnostic signs of the lacunar stroke according TOAST criteria have been described. The principles of the reperfusion and neuroprotection in acute period of the disease are presented. The differential approach to the management of hypertension in lacunar stroke depending on the time of the stroke onset in accordance with the basic antihypertensive medications, available in the clinics of Republic of Belarus, has been worked out.

Key words: lacunar ischemic stroke, cerebral infarct, diagnostic criteria, treatment of hypertension.

Лакунарные инфаркты (ЛИ) мозга, или малые глубинные инфаркты развиваются в результате микроангиопатии, эшелонированного церебрального атеросклероза, микроэмболий, васкулитов. Удельный вес этой сосудистой патологии составляет около 15% среди всех видов ишемического инсульта [7]. Ряд ангионеврологов полагают, что реальная частота лакунарных инсультов значительно выше, так как в 80% случаев они протекают бессимптомно [14]. На

практике лакунарное повреждение мозга часто диагностируют ретроспективно по результатам нейровизуализационного исследования, при котором характерные сосудистые очаги являются случайной находкой, указывая на перенесенный инсульт.

Артериальная гипертензия (АГ) — независимый фактор риска основных патогенетических вариантов ишемического инсульта: лакунарного, атеротромботического и кардиоэмболического [2]. Существует

тесная взаимосвязь уровня систолического и диастолического артериального давления (АД) с частотой развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) во всех возрастных группах населения [1]. Столь существенное влияние повышенного кровяного давления на вероятность инсульта объясняется структурными и функциональными изменениями артерий головного мозга. При АГ происходит гипертрофия и ремоделирование сосудистой стенки церебральных артерий, развивается дисфункция эндотелия, что приводит к секреции вазоконстрикторных веществ [6, 8]. Нарушается ауторегуляция мозгового кровообращения со сдвигом безопасных пределов оптимального АД в сторону более высоких значений, что делает вещество мозга более уязвимым к ишемии при снижении уровня перфузионного давления крови [12].

Длительное повышение АД утяжеляет течение кардиологических заболеваний с нарушением сердечного ритма, частым осложнением которых является эмболия церебральных сосудов [21]. Артериальная гипертензия приводит к структурным изменениям сосудистой стенки в виде макро- и микроангиопатий, определяющих возникновение атеротромботического и лакунарного инфаркта мозга [23].

Несмотря на высокую распространенность лакунарных ишемических инсультов у больных с АГ и атеросклерозом, этот вид церебральной сосудистой патологии, по мнению современных неврологов, исследован недостаточно [3, 5]. Актуальность изучения проблемы малых глубинных инфарктов мозга обусловлена и тем, что ЛИ является доказанным маркером развития повторных ОНМК, лакунарного состояния и мультиинфарктной деменции [9]. Несмотря на то, что в международных рандомизированных исследованиях получены доказательства эффективности антигипертензивной терапии для профилактики ишемического инсульта, вопрос о необходимости снижения АД в остром периоде инфаркта мозга до недавнего времени продолжал оставаться открытым [13].

**Цель** настоящей публикации — представить современные принципы диагностики и лечения лакунарного инфаркта мозга при артериальной гипертензии.

Лакунарный подтип возникновения и развития инсульта устанавливают по результатам

комплексного клинико-инструментального обследования, что позволяет своевременно начать дифференцированную терапию. В соответствии с общепризнанной в международных исследованиях классификацией TOAST Stroke Subtype Classification, лакунарный инфаркт вызывается церебральной микроангиопатией, выявляемой в результате клинических и параклинических методов обследования [24].

#### **Диагностические критерии лакунарного инфаркта мозга:**

1. В анамнезе — АГ с характерными изменениями мелких внутримозговых артерий (липогиалиноз), реже — стенозирующий эшелонированный атеросклероз, эмболии, васкулиты.

2. Локализация одного или нескольких мелких глубинных очагов различной степени давности в зоне кровоснабжения перфорирующих лентикулостриарных артерий (подкорковые ядра и внутренняя капсула), кортико-медулярных артерий (подкорковое белое вещество в области семиовального центра, лучистого венца и перивентрикулярно). Размер очагов — малый, от 5 мм до 2 см в диаметре.

3. Начало ЛИ — чаще интермиттирующее, симптоматика нарастает в течение часов или суток. АД повышено до 210/110 мм рт. ст.

4. Отсутствие общемозговых и менингеальных симптомов, а также нарушений высших корковых функций при локализации очага в доминантном полушарии. У пациентов с ЛИ отсутствует афазия, зрительно-пространственные нарушения, дефекты полей зрения. Ведущими клиническими синдромами лакунарного ишемического инсульта при АГ, по данным проспективного клинического исследования 70 больных с данной патологией, являются: синдром дизартрии, неловкой руки, атактический гемипарез — 39,7%; сенсомоторный инсульт — 22,1%; синдром поражения в вертебрально-базиллярном бассейне — 19,1%; чисто двигательный инсульт — 7,4%; чисто сенсорный инсульт — 4,4%; односторонняя атаксия и парез стопы — 2,9%; прочее — 4,4%.

Выделяют следующие периоды инфаркта мозга: острейший (первые 24 ч от начала инсульта), острый (первые 3 сут), подострый (3 сут — первые 3 нед), период стабилизации мозгового кровотока и вторичной профилактики инсульта (после 3 нед) [15].

В патогенезе развития лакунарного инсульта при АГ основное значение принадлежит локальному снижению церебрального кровотока, развитию циркуляторной гипоксии вследствие недостаточного поступления в нервную ткань кислорода и глюкозы [20]. Наиболее перспективными методами предотвращения необратимого повреждения мозгового вещества у больных с ишемическим инсультом являются восстановление локального мозгового кровотока (реперфузионная терапия) и метаболическая защита мозга (нейропротекция).

В специализированных инсультных стационарах при лакунарном инфаркте мозга в настоящее время применяют:

1. Гемангиокоррекцию: тромбоцитарные антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, тиклопидин, клопидогрель), эритроцитарные антиагреганты (пентоксифиллин, винпоцетин), гемодилюцию, вазоактивные препараты (циннаризин и др.). При малых глубинных инфарктах мозга тромболизис с целью реперфузии очага ишемии не используют.

2. Нейропротекцию: антиоксиданты (актовегин, солкосерил, диавитол, эмоксипин, мексидол, милдронат, витамины Е, С, антиоксикапс и др.).

#### **Гипотензивная терапия у больных с лакунарным инсультом**

Цель гипотензивной терапии при лакунарном инсульте — поддержание оптимального уровня церебрального кровотока в наиболее уязвимых областях мозга. При этом тактика снижения кровяного давления зависит от исходного состояния мозгового кровообращения и времени от начала инсульта. Повышение АД в первые сутки инсульта наблюдается не только у гипертоников, но и у нормотоников. По мнению современных неврологов, в остром периоде ишемического инсульта следует избегать чрезмерного снижения АД [4, 10]. Вместе с тем резкий подъем АД может способствовать нарастанию отека головного мозга и внутричерепного давления, развитию острого инфаркта миокарда, отека легких, острой левожелудочковой недостаточности, диссекции грудного отдела аорты, декомпенсированной сердечной недостаточности, отслойки сетчатки, острого поражения почек [7].

При малых глубинных инфарктах мозга повышение АД в большинстве случаев слу-

жит непосредственным провоцирующим фактором возникновения инсульта. У большинства больных в дебюте лакунарного инсульта систолическое АД достигает 200 мм рт. ст., диастолическое АД — 110 мм рт. ст. В случае лакунарного инсульта зона церебральной ишемии ограничена территорией одной из перфорирующих артерий, область пенумбры очень мала [11]. Очаг ЛИ формируется в первые минуты или часы после инсульта, поэтому снижение АД не способно существенно изменить его размеры.

В *острейшем* периоде лакунарного инфаркта мозга осуществляют экстренное снижение АД, если оно превышает 220/120 мм рт. ст. С целью коррекции патогенетически значимых сердечно-сосудистых нарушений применяют каптоприл внутрь или сублингвально 25–50 мг; клонидин 0,5–1,5 мл 0,01% раствора внутримышечно, подкожно или 0,5–1 мл 0,01% раствора в 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно медленно; эналаприл 1 мл 0,125% раствора внутривенно в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно в течение 5 минут. При диастолическом АД свыше 140 мм рт. ст. показано введение внутривенно капельно нитроглицерина. При АД 180–200/105–120 мм рт. ст. — подбор гипотензивных препаратов и их комбинаций. АД целесообразно снижать не более чем на 20% от исходных показателей или на 10–15% выше привычных для больного цифр. С этой целью может быть назначен прием таблетированных гипотензивных препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), мочегонных, антагонистов кальция, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензиновых рецепторов, таких как:

— ингибиторы АПФ (эналаприл 10–20 мг 2 р/сут; каптоприл 12,5–25,0 мг 3 р/сут; лизиноприл 10–40 мг/сут; периндоприл 4–8 мг/сут);

— ингибиторы АПФ + мочегонные (гидрохлортиазид 12,5–25,0 мг/сут утром; индапамид 2,5 мг/сут; спиронолактон 25–50 мг/сут);

— антагонисты кальция (верапамил 80 мг 3 р/сут; дилтиазем 60 мг 3 р/сут; амлодипин 5–10 мг/сут, нитрендипин 20 мг 1 р/сут).

— антагонисты кальция + мочегонные.

В *остром* периоде инсульта АД целесообразно постепенно снижать до уровня,



превышающего на 10 мм рт. ст. «рабочие цифры». Если они неизвестны, то до уровня 140–150/85–90 мм рт. ст. Гипотензивный эффект достигается за счет применения комбинированной терапии:

— ингибиторы АПФ + мочегонные + бета-блокаторы (атенолол 25 мг 2 р/сут или 50 мг 1 р/сут; метопролол 25 мг 2 р/сут; небиволол 5 мг/сут).

— ингибиторы АПФ + мочегонные + антагонисты кальция.

В *подостром* периоде заболевания проводимую терапию целесообразно дополнить методами немедикаментозного воздействия на церебральную гемодинамику. С целью нормализации реологических свойств крови и функциональных возможностей сосудистой стенки — надвенное лазерное облучение крови с применением магнитной насадки по стандартной методике № 6–8. В качестве нейропротекторной терапии — гипербарическая оксигенация (1,3–1,5 ата, 30 мин, на курс 7–10 процедур). По нашим наблюдениям, оптимальным является сочетание магнитолазерной терапии с гипербарической оксигенацией.

Большинство лакунарных инсультов патогенетически связаны с артериальной гипертонией. Поэтому главным направлением первичной и вторичной профилактики ОНМК становится проведение адекватной гипотензивной терапии [17]. Риск развития повторного инсульта (как ишемического, так и геморрагического) после лакунарного инфаркта мозга достаточно высок и составляет не менее 5% в год [16].

Таким образом, у больных с острым лакунарным инфарктом мозга коррекцию АД осуществляют с помощью ингибиторов АПФ, мочегонных, бета-блокаторов, дополняя терапию при недостаточном гипотензивном эффекте антагонистами кальция (предпочтительны ретардные формы), клоидином. Эффективность других классов антигипертензивных лекарственных средств в плане вторичной профилактики инсульта изучается в контролируемых международных исследованиях [19]. Активно исследуется в этом направлении сравнительно новая группа препаратов — антагонисты рецепторов к ангиотензину II [16, 25]. В 2004 г. опубликованы результаты исследования MOSES, включавшего 1405 пациентов. Показано достоверное снижение на 25% частоты

повторных инсультов и на 21% — общей смертности пациентов после инфаркта мозга, принимавших эпросартан (600 мг/сут) по сравнению с нитрендипином (10 мг/сут) [22].

Современная стратегия дифференцированного лечения больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями основывается на ранней диагностике патогенетического варианта инсульта. Ранняя патогенетическая терапия инфаркта мозга при артериальной гипертензии в сочетании с целенаправленной профилактикой повторного инсульта позволят приблизиться к выполнению задач, определенных Европейским региональным бюро ВОЗ, которые заключаются в снижении летальности в течение первого месяца заболевания до 20% и обеспечении независимости в повседневной жизни спустя 3 мес от его начала не менее, чем у 70% выживших пациентов [18]. Лечение АГ является наиболее эффективным направлением первичной и вторичной профилактики малых глубинных инфарктов мозга. Поэтому прием гипотензивных средств рекомендуется всем пациентам с лакунарным ишемическим инсультом при артериальной гипертензии. Предлагаемые алгоритмы гипотензивной терапии у больных с лакунарным инсультом включают основные фармакологические препараты, доступные к применению в практическом здравоохранении Республики Беларусь. Достижение желаемого уровня АД у большинства пациентов с лакунарным инфарктом мозга удается с помощью комбинированного назначения 2–3 антигипертензивных препаратов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов А.В., Семак А.Е. Прогнозирование и профилактика инсультов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Здравоохранение. — 2003. — № 9. — С. 35–39.
2. Верецагин Н.В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста // Журн. неврол. и психиатр. — 2003. — Инсульт. — Прил. 1, Вып. 9. — С. 8–10.
3. Виберс О.Д., Фейгин В., Браун Р.Д. Инсульт. Клиническое руководство. — М.: БИНОМ; СПб.: Диалект, 2005. — 608 с.
4. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. — СПб., 1999. — 336 с.
5. Ворлоу Ч.П., Денис Ч.П., Ван Гейн Ж. и др. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных. — М.: Политехника, 1998. — 630 с.

6. Латышева В.Я., Аль-Хулайди Мохаммед А.С. Состояние липидного обмена у больных с инфарктом мозга // Проблемы здоровья и экологии. — 2005. — №2 (4). — С. 78–82.
7. Лихачев С.А., Гончар И.А., Недзьведь Г.К., Нечесова Т.А. Современная терапия артериальной гипертензии у больных с ишемическим инсультом // Мн.: ГУ НИИ неврологии нейрохирургии МЗ РБ, 2005. — 20 с.
8. Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Малые глубинные инфаркты головного мозга при артериальной гипертензии и атеросклерозе (патогенез и критерии морфологической диагностики) // Арх. пат. — 1994. — № 2. — С. 33–38.
9. Недзьведь Г.К., Пономарева Е.Н., Анацкая Л.Н. и др. Диагностика и дифференцированное патогенетическое лечение ишемического инсульта в бассейне каротидных артерий: Инструкция на метод. — Мн.: ООО Фортес, 2005. — 29 с.
10. Сорокоумов В.А., Тимофеева А.А., Богатенкова Ю.Д. Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с высоким риском нарушений мозгового кровообращения // Артериальная гипертензия. — 2003. — Т. 9, № 5. — С. 1–12.
11. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Особенности антигипертензивной терапии при цереброваскулярных заболеваниях // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — № 5. — С. 83–87.
12. Тихомирова О.В., Машикова Н.Т., Маматова Н.Т. и др. Допплерографическая диагностика функционального состояния мозгового кровообращения при лакунарных инфарктах и артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. — 2003. — № 5. — С. 74–79.
13. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. // The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report // JAMA. — 2003. — Vol. 289. — P. 2560–2572.
14. Fisher C.M. Lacunes infarcts — a review // Cerebrovasc. Dis. — 1991. — № 1. — P. 311–320.
15. Fisher M., Davalos A. Emerging Therapies for Cerebrovascular Disorders // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 367–369.
16. Goldstein L.B. Blood Pressure Management in Patients With Acute Ischemic Stroke // Hypertension. — 2004. — Vol. 43. — P. 137–141.
17. Guidelines Committee. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21. — P. 1011–1053.
18. Ivanusa M., Ivanusa Z. Risk factors and in-hospital outcomes in stroke and myocardial infarction patients // B.M.C. Public Health. — 2004. — Vol. 4. — P. 26.
19. Lawes C.M.N., Bennett D.A., Feigin V.L., Rodgers A. Blood Pressure and Stroke // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 1024–1033.
20. Lees K.R. Management of acute stroke // Lancet. — 2002. — Vol. 1, № 1. — P. 511–535.
21. Mant J.W., Richards S.H., Hobbs F.D. et al. Protocol for Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study (BAFTA): a randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in the management of atrial fibrillation in an elderly primary care population // B.M.C. Cardiovasc. Disord. — 2003. — Vol. 3. — P. 9.
22. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan vs Nitrendipine for Secondary Prevention (MOSES): Major Ongoing Stroke Trials // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 46–57.
23. Rashid P., Leonardi-Bee J., Bath P. Blood Pressure Reduction and Secondary Prevention of Stroke and Other Vascular Events: A Systematic Review // Stroke. — 2003. — Vol. 34. — P. 2741–2748.
24. Saposnik G., Del Brutto O.H. Stroke in South America: A Systematic Review of Incidence, Prevalence, and Stroke Subtypes // Stroke. — 2003. — Vol. 34. — P. 2103–2107.
25. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. // Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors // Stroke. — 2003. — Vol. 34. — P. 1699–1703.

Поступила 25.01.2006

УДК 612.017.1: 616.831 – 005: 612.6.05

## ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ I СТАДИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Г.М. Авдей

Гродненский государственный медицинский университет

Проведены исследования иммунологических показателей у больных с начальными формами недостаточности мозгового кровообращения (дисциркуляторной энцефалопатией I стадии) в зависимости от генетической предрасположенности к сосудистой патологии. Отсутствие сосудистых заболеваний у близких родственников характеризовалось вы-

сокой активностью Т-В-звеньев иммунитета и дисбалансом между сниженным уровнем фагоцитоза и повышенным титром комплимента. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I, имевших хотя бы одного родственника с сосудистой патологией, установлено преобладание по активности гуморального над клеточным звеньев иммунитета. У лиц с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии, у которых оба родителя страдали или умерли от сосудистой патологии, отмечены депрессия Т-клеточного звена иммунитета, дисиммуноглобулинемия (повышение количества Ig G) и рост концентрации ЦИК.

**Ключевые слова:** иммунитет, дисциркуляторная энцефалопатия I стадии, генетическая предрасположенность, сосудистая патология.

## IMMUNE DISTURBANCES IN PATIENTS WITH DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY I DEPENDING ON GENETIC PREDISPOSITION TO VASCULAR ABNORMALITY

G.M. Avdey

Grodno State Medical University

The assessments of immunological indices in patients with initial forms of cerebral circulation insufficiency (discirculatory encephalopathy I) (DE I) depending on genetic predisposition to vascular diseases in close relatives of the patients were characterized by high activity of T-B-immunity and imbalance between the reduced level of phagocytosis and increased compliment titre. Prevalence of hormonal immunity over the cellular one in activity has been revealed in the patients with DE I having even one relative with a vascular abnormality. The depression of T-cell immunity, disimmunoglobulinemia (rise of Ig G) and the growth of Circulating Immune Complex (CIC) have been noted in the patients with DE-I, whose both parents suffered from a vascular abnormality or died due to it.

**Key words:** discirculatory encephalopathy — I, genetic predisposition, vascular abnormality.

Раскрыты десятки причин развития нарушений мозгового кровообращения, имеется огромное число ультразвуковых и иных методов диагностики, но несмотря на это этиология до 40% инсультов остается сомнительной. Поэтому ранняя диагностика цереброваскулярной патологии является социально важной задачей для профилактики мозговых инсультов, инвалидизации населения, что сказывается на продолжительности и качестве жизни [3]. Клинико-эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о существенной распространенности начальных проявлений нарушения мозгового кровообращения [1]. Некоторыми авторами [16] предложено рассматривать сосудистые заболевания головного мозга в качестве модели, в клинической реализации которой проявляется взаимосвязь генетической предрасположенности и адаптационно-компенсаторных возможностей организма при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды. Адаптационный гомеостаз, помогая организму выдерживать натиск факторов внешней среды, сам претерпевает изменения

под влиянием стрессорных факторов [5]. Ведущим фактором риска целой группы тяжелых органических поражений, в том числе и хронических нарушений мозгового кровообращения, т.е. дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) является артериальная гипертензия [2]. В литературе [7, 14] представлены единичные сведения о связи между иммунными нарушениями и наследственностью по артериальной гипертензии и нет сведений об изменении показателей иммунитета у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии (ДЭ I) в зависимости от генетической предрасположенности к сосудистой патологии. Дисциркуляторную энцефалопатию многие авторы [8, 15] относят к болезням дисрегуляции, при которой происходит нарушение саморегулирования звеньев нейроиммуноэндокринной системы с развитием синдрома дезадаптации. Отсутствие объективных, в том числе лабораторных критериев затрудняет диагностику начальных форм недостаточности мозгового кровообращения, т.е. дисциркуляторной энцефалопатии I стадии (ДЭ I).

**Цель исследования:** изучить изменения показателей иммунитета у больных с ДЭ I в зависимости от генетической предрасположенности к сосудистым заболеваниям для выявления лабораторных (иммунных) критериев в постановке диагноза данного заболевания.

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

Исследование выполнено в неврологическом отделении Гродненской областной клинической больницы. Под наблюдением находилось 125 больных с ДЭ I в возрасте от 35 до 55 лет. Большинство составляли лица женского пола — 74 (59,2%), преобладали пациенты в возрасте 41–55 лет — 97 (77,6%).

Диагноз ДЭ I устанавливался на основе критериев, приведенных Е.В. Шмидтом [17]. А поскольку в Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ X) [4, 9] нет рубрики для ДЭ, то для кодирования ДЭ использованы подрубрики J67 рубрики «другие цереброваскулярные болезни»: J67.2 — церебральный атеросклероз, J67.4 — гипертензивная энцефалопатия, J67.8 — другие неуточненные цереброваскулярные болезни.

Ведущим фактором, определяющим течение и прогноз основного сосудистого процесса при ДЭ, была наследственная отягощенность по артериальной гипертензии. Среди больных, у которых оба родителя (мать и отец) страдали гипертонической болезнью или умерли от ее осложнений (инфаркта мозга или инфаркта миокарда), отобрано 30 (24%) человек с ДЭ I (+ +). 53 (42,4%) пациента с ДЭ I (- +) имели одного родственника, страдающего сосудистым заболеванием мозга или сердца. Только у 42 (33,6%) больных с ДЭ I (—) наследственность не была отягощена (родители были здоровы или страдали другими, не сосудистыми заболеваниями).

Забор крови проводился на вторые сутки поступления больных в стационар. Оценки иммунологического статуса организма проводились после изучения в периферической крови показателей лейкоцитарной формулы (LKT, NTR, LIM, MON), клеточного звена иммунитета (относительное содержание клеток СД3, СД4, СД8, СД16, СД22, HLA-DR, СД95, иммунорегуляторного индекса (ИИ), маркируемых методом фенотипирования лимфоцитов в тестах розеткообразования с частицами, покрытыми моноклональными антителами), гуморального иммунитета (иммуноглобулинов

G, A, M методом иммунопреципитации в геле по Манчини), циркулирующих иммунных комплексов крупного, среднего и мелкого размеров методом преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ-тест), факторов неспецифической резистентности организма (титра комплемента по 50% гемолизу (СН<sub>50</sub>), фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) по способности их связывать, поглощать и переваривать микробную тест-культуру) [10, 11].

В качестве контроля показателей иммунитета использованы результаты обследования 53 практически здоровых доноров в возрасте от 35 до 55 лет.

Результаты выражали в виде среднего значения и стандартной ошибки средней величины ( $M \pm m$ ). Достоверность различий оценивали при помощи *t* критерия Стьюдента. Корреляционный анализ между показателями проводили путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона, значимость которого оценивали с помощью *t* критерия Стьюдента. Для всех тестов был выбран 5% уровень значимости. Полученный цифровой материал обработан методом вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ «Statistica», версия 5.1. на персональном компьютере.

#### **Результаты и обсуждение**

Используя стандартный подход в оценке показателей иммунного статуса у больных с ДЭ I (—) установлена (табл. 1) высокая активность Т- и В-звеньев иммунитета с достоверным увеличением в крови количества СД22 ( $p_1 < 0,01$ ) и IgG ( $p_1 < 0,01$ ). Полученные корреляционные связи между количеством СД3 и СД16 ( $R = + 0,96$ ,  $p < 0,05$ ), СД8 и СД22 ( $R = - 0,90$ ,  $p < 0,05$ ), ИИ и СД22 ( $R = + 0,92$ ,  $p < 0,05$ ) и соответственно СД16 с количеством Ig M ( $R = -0,92$ ,  $p < 0,05$ ), СД3 с концентрацией ЦИК ( $R = - 0,88$ ,  $p < 0,05$ ) подтверждали активное участие всех компонентов клеточного и гуморального иммунитета в иммунном процессе. При этом клетки периферической крови (LKT и СД22 ( $R = + 0,90$ ,  $p < 0,05$ ), NTR и СД95 ( $R = -0,89$ ,  $p < 0,05$ ), NTR и LIM ( $R = -0,94$ ,  $p < 0,05$ )) и факторы неспецифической резистентности организма (ФАН и СД4 ( $R = + 0,98$ ,  $p < 0,05$ ), СН<sub>50</sub> и NTR ( $R = - 0,90$ ,  $p < 0,05$ ), СН<sub>50</sub> и LIM ( $R = + 0,95$ ,  $p < 0,05$ )) поддерживали эту активность.

Таблица 1  
Показатели иммунитета у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии в зависимости от наследственности

Показатели	Контроль, n = 53	Наследственность				P
		++ n = 30	-- n = 42	+- n = 53		
		2	3	4		
CD3, %	47,0 ± 2,44	43,4 ± 3,18	48,0 ± 2,59	50,3 ± 2,50		
CD4, %	43,2 ± 1,96	33,8 ± 2,18*	42,0 ± 2,82	37,1 ± 1,74*	p <sub>1</sub> < 0,01, p <sub>1</sub> < 0,05, p <sub>2</sub> < 0,05	
CD8, %	30,8 ± 2,48	28,2 ± 1,68	31,7 ± 3,18	30,9 ± 2,30		
CD16, %	32,6 ± 2,17	32,2 ± 1,92	37,0 ± 3,05	33,7 ± 2,01		
CD22, %	29,3 ± 2,0	30,0 ± 2,06	39,4 ± 2,76*	30,2 ± 2,13	p <sub>1</sub> < 0,01, p <sub>2</sub> < 0,01, p <sub>4</sub> < 0,01	
HLA-DR, %	29,8 ± 2,05	29,8 ± 1,79	32,7 ± 2,94	30,2 ± 1,49		
CD95, %	38,4 ± 2,51	34,2 ± 3,38	36,9 ± 2,04	36,7 ± 1,71		
CD4/CD8	38,4 ± 2,51	1,2 ± 0,10	1,3 ± 0,15	1,2 ± 0,07		
ФАН, %	81,9 ± 1,89	88,5 ± 3,60	77,9 ± 3,34	74,8 ± 2,66*	p <sub>1</sub> < 0,05, p <sub>2</sub> < 0,05, p <sub>3</sub> < 0,01	
CH <sub>50</sub> , гем.ед	68,7 ± 2,28	60,4 ± 4,83	70,3 ± 2,67	69,2 ± 2,13		
Ig G, г/л	11,8 ± 0,45	13,0 ± 0,77	14,7 ± 0,96*	14,0 ± 0,94*	p <sub>1</sub> < 0,01, p <sub>1</sub> < 0,01	
Ig A, г/л	2,4 ± 0,11	2,3 ± 0,31	2,6 ± 0,20	2,4 ± 0,19		
Ig M, г/л	1,2 ± 0,06	1,2 ± 0,12	1,4 ± 0,21	1,5 ± 0,07*	p <sub>1</sub> < 0,01	
ЦИК, разм	1,3 ± 0,05	1,1 ± 0,05*	1,4 ± 0,21	1,1 ± 0,04*	p <sub>1</sub> < 0,01, p <sub>1</sub> < 0,001, p <sub>2</sub> < 0,05, p <sub>4</sub> < 0,05	
ЦИК, конц., мг/мл	3,2 ± 0,12	4,1 ± 0,31*	3,3 ± 0,24	3,8 ± 0,17*	p <sub>1</sub> < 0,01, p <sub>1</sub> < 0,01	
LKT · 10 <sup>9</sup> /л	5,8 ± 0,22	6,3 ± 0,35	5,9 ± 0,31	6,1 ± 0,23		
NTR, %	63,2 ± 1,23	59,6 ± 2,28	59,7 ± 1,52	58,1 ± 1,56		
ЛМ, %	31,1 ± 1,33	34,4 ± 1,76	34,9 ± 1,49	37,4 ± 1,52*	p <sub>1</sub> < 0,01	
МОН, %	4,8 ± 0,34	5,3 ± 0,79	4,3 ± 0,54	4,4 ± 0,41		

Примечание: p<sub>1</sub> — критерий достоверности показателей граф 2, 3, 4 и 1; p<sub>2</sub> — критерий достоверности показателей граф 2 и 3; p<sub>3</sub> — критерий достоверности показателей граф 2 и 4; p<sub>4</sub> — критерий достоверности показателей граф 3 и 4.

У пациентов с ДЭ I и наличием хотя бы одного из родственников, страдающего сердечно-сосудистыми заболеваниями (+ -) (табл. 1), имело место снижение количества СД4 ( $p_1 < 0,05$ ), хотя активность их хелперной функции, вероятно, была сохранена, и большая активация гуморального звена в виде роста концентраций Ig G ( $p_1 < 0,01$ ), Ig M ( $p_1 < 0,01$ ), ЦИК ( $p_1 < 0,01$ ), что не противоречило мнению некоторых авторов [14] о положительной корреляции между уровнем Ig G и стабильным повышением артериального давления у пациентов с отягощенным по артериальной гипертензии семейным анамнезом. Полученные корреляционные взаимосвязи СД4 с Ig M ( $R = -0,86$ ,  $p < 0,05$ ), СД3 с Ig M ( $R = -0,80$ ,  $p < 0,05$ ), СД3 с Ig A ( $R = -0,85$ ,  $p < 0,05$ ) свидетельствовали о преобладании по активности СД4-клеток, регулирующих гуморальный иммунитет.

У лиц с ДЭ I (+ +) установлено (табл. 1) дальнейшее угнетение клеточного звена иммунитета в виде значимого снижения процентного содержания СД4 ( $p_1 < 0,01$ ), тенденции к уменьшению количества СД3, СД8 и дисиммуноглобулинемией с тенденцией к увеличению уровня Ig G и ростом концентрации ЦИК ( $p_1 < 0,01$ ). При этом процентное содержание СД4 ( $p_2 < 0,05$ ) и СД22 ( $p_2 < 0,01$ ) в крови у этих больных было гораздо ниже, чем у пациентов с ДЭ I (- -).

Отмечено (табл. 1) снижение размеров ЦИК у лиц с ДЭ I с отягощенным анамнезом по артериальной гипертензии (+ +, + -) ( $p_1 < 0,01$ ,  $p_1 < 0,001$ ,  $p_2 < 0,05$ ,  $p_4 < 0,05$ ). Согласно литературным данным [6, 13, 18], системы комплемента и фагоцитоза обеспечивают элиминацию иммунных комплексов всех размеров, но ЦИК малых размеров фагоцитируются медленно. Поэтому имеющийся у больных с ДЭ I (+ +) высокий уровень фагоцитоза и повышенное содержание ЦИК малых размеров обуславливают повышенную антигенную нагрузку и способствуют развитию серьезных воспалительных заболеваний в тканях и стенках сосудов.

Выявлен дисбаланс факторов неспецифической резистентности организма в зависимости от генетической предрасположенности к сосудистой патологии. Получены (табл. 1) высокая ФАН ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ,  $p_3 < 0,01$ ) и сравнительно низкие значения  $CH_{50}$  у больных с ДЭ I (+ +), что противоречило мнению авторов [12, 14] о существ-

венной активации комплемента с соответствующим снижением уровня ЦИК у лиц с артериальной гипертензией. Обратная иммунологическая картина (уменьшение уровня фагоцитоза на фоне тенденции к росту комплементарной активности) имела место у пациентов с ДЭ I (- -) и с ДЭ I (+ -). На это указывали как отрицательные корреляции процентного содержания СД4 с ФАН ( $R = -0,98$ ,  $p < 0,05$ ) — у пациентов с ДЭ I (+ +),  $CH_{50}$  и NTR ( $R = -0,90$ ,  $p < 0,05$ ) — у лиц с ДЭ I (- -), так и положительные — между СД22 и ФАН ( $R = + 0,98$ ,  $p < 0,05$ ) — у больных с ДЭ I (+ +), СД8 и  $CH_{50}$  ( $R = + 0,76$ ,  $p < 0,05$ ) — у лиц с ДЭ I (+ -),  $CH_{50}$  и LIM ( $R = + 0,95$ ,  $p < 0,05$ ) — у пациентов с ДЭ I (- -). Активации В-иммунитета у больных с ДЭ I (+ +), вероятно, способствовали и клетки периферической крови — нейтрофилы. Видимо, имеющаяся тенденция к уменьшению количества NTR в сравнении с контрольной группой (обратная связь NTR с CD3 ( $R = -0,96$ ,  $p < 0,05$ ) на фоне незначительного роста LKT (прямая связь уровня LKT с CD8 ( $R = + 0,96$ ,  $p < 0,05$ ) способствовала повышению активности СД16-клеток (прямые связи СД16 с концентрацией Ig G ( $R = + 0,97$ ,  $p < 0,05$ ), Ig G с концентрацией ЦИК ( $R = + 0,99$ ,  $p < 0,05$ )).

Таким образом, у всех больных с ДЭ I вне зависимости от генетической предрасположенности установлены изменения показателей Т-, В-звеньев иммунитета и факторов неспецифической резистентности организма.

### Выводы

1. Отсутствие отягощенности по сосудистой патологии характеризовалось высокой активностью Т- и В-звеньев иммунитета и дисбалансом между сниженным уровнем фагоцитоза и повышенным титром комплемента.

2. У пациентов с ДЭ I (- +) установлено преобладание по активности гуморального над клеточным звеном иммунитета.

3. У лиц с ДЭ I (+ +) отмечены депрессия Т-иммунитета, дисиммуноглобулинемия за счет тенденции к повышению содержания Ig G и роста концентрации ЦИК на фоне высокого уровня фагоцитоза.

4. Вышеуказанные изменения со стороны иммунитета могут быть использованы для оценки иммунного статуса больных с ДЭ I в зависимости от генетической предрасположенности к сосудистой патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Акимов Г.А.* Начальные проявления сосудистых заболеваний головного мозга. — Л., 1983. — 20 с.
2. *Ардашев В.Н., Фурсов А.Н., Конев А.В.* Прогнозирование развития инфаркта мозга у больных гипертонической болезнью // Клиническая медицина. — 2004. — № 4. — С. 40–43.
3. *Борисов В.А., Попова Г.В., Шмиткова Т.И.* Приоритетность диагностики начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения у молодых пациентов на амбулаторно-санаторном этапе // Вестник новых медицинских технологий. — 2003. — № 3. — С. 75–77.
4. *Гиткина Л.С., Пономарев Е.Н., Евстигнеев В.В., Шалькевич В.Б.* Адаптация клинической классификации сосудистых поражения мозга к международной статистической классификации болезней X пересмотра // Медицинские новости. — 2000. — № 6. — С. 3–10.
5. *Дильман В.М.* Большие биологические часы. — М.: Знание, 1981. — 208 с.
6. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие. — Одесса, 1999. — 257 с.
7. *Жарова Е.А., Насонова Е.Л., Вильчинская М.Ю., Масенко В.П.* Показатели гуморального иммунитета и сосудистая реактивность у больных гипертонической болезнью с повышенным уровнем липидов в крови // Терапевт. архив. — 1993. — № 4. — С. 32–34.
8. *Крыжановский Г.Н.* Общая патофизиология нервной системы. — М.: Медицина, 1997. — 252 с.
9. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). — Женева: ВОЗ, 1995. — Т. 1, Ч. 1). — С. 315, 510–511.
10. *Меньшиков В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике. — М.: Медицина, 1987. — 367 с.
11. *Новиков Д.К., Новикова В.И.* Оценка иммунного статуса. — М., 1996. — 286 с.
12. *Осипов С.Г., Турлубеков К.К., Титов В.Н.* Подавление агрегации тромбоцитов иммунными комплексами // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1983. — № 2. — С. 21–23.
13. *Отева Э.А., Масленников А.Б., Николаева А.А.* Проблемы патогенеза атеросклероза, региональные аспекты // Терапевт. архив. — 1997. — № 1. — С. 20–22.
14. *Подзолков В.И., Самойленко В.В., Удовиченко А.Е.* Иммунологические механизмы патогенеза артериальных гипертензий // Клиническая медицина. — 1996. — № 6. — С. 11–14.
15. *Скворцова В.И., Платонова И.А., Творогова Т.В., Волковенко О.В.* Влияние гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, ренин-ангиотензиновой и тиреоидной гормональной системы на формирование дисциркуляторной энцефалопатии // Невропатология и психиатрия. — 2003. — № 12. — С. 26–33.
16. *Ткаченко Е.В.* К вопросу об адаптационно-компенсаторных возможностях организма при цереброваскулярной патологии // Врачебное дело. — 2001. — № 3. — С. 85–86.
17. *Шмидт Е.В.* Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Невропатология и психиатрия им. Корсакова. — 1985. — № 9. — С. 1281–1288.
18. *Elward K., Gasque P.* Activation of complement in the central nervous system: roles in neurodegeneration and neuroprotection // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2003. — Vol. 992. — P. 56–71.

Поступила 26.01.2006

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО НЕОАНГИОГЕНЕЗА ПУТЕМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КЛЕТОК АУТОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.

А.А. Лызиков

Гомельский государственный медицинский университет

В статье рассмотрены различные варианты индукции терапевтического ангиогенеза при критической ишемии нижних конечностей. Изложены основные закономерности и результаты различных подходов.

**Ключевые слова:** терапевтический неангиогенез, стволовые клетки костного мозга, стволовые клетки периферической крови.

## SOME ASPECTS OF THERAPEUTIC NEOANGIOGENESIS BY AUTOGENOUS BONE MORROW CELL GRAFTING IN CASE OF CRITICAL LIMB ISCHEMIA

A.A. Lyzikov

Gomel State Medical University

Different ways of therapeutic neoangiogenesis in case of chronic limb ischemia are reviewed. Basic results and pathways are in the article.

**Key words:** therapeutic neoangiogenesis, bone marrow stem cells, peripheral blood stem cells.

### **Введение**

Кровеносные сосуды первично состоят из двух типов клеток — эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток. В то время, как исследования, посвященные развитию ангиогенеза, были преимущественно сфокусированы на этих двух типах клеток, недавние разработки показали влияние костного мозга на этот процесс как во взрослом организме, так и на стадии эмбриона. Следуя порядку развития эндотелиальной линейки, костномозговые ангиобласты формируют примитивные артериальные и венозные сплетения в процессе, который называется васкулогенез. Эти примитивные сосуды впоследствии развиваются в функциональную сеть в процессе ангиогенеза (развитие и создание анастомозов ранее существующих сосудов) и путем ремоделирования и мускуляризации (артериогенез) вновь сформированных сосудов [1].

Доклинические испытания показали, что ангиогенные факторы роста активизируют развитие коллатеральных сосудов в процессе т.н. «терапевтического ангиогенеза» [2]. Ангиогенез может быть индуцирован либо при помощи белковых факторов роста, либо при помощи генов, кодирующих эти протеины. Немногочисленные клинические исследования, посвященные изучению этих вариантов, показали, что оба подхода являются безопасными. Однако значительно более масштабные работы необходимы для определения степени вероятности таких явлений, как «патологический ангиогенез» (например, малигнизация) и побочных эффектов этих факторов (например, воздействие на почки) [3]. Влияние периадотелиального матрикса, перицитов, гладкомышечных клеток в комбинации с различными ростовыми факторами на развитие первичных сосудов является объектом дальнейших исследований [4].

Было выявлено участие эндотелиальных прогениторных клеток CD34+ фракции периферической крови взрослого человека в постнатальной неоваскуляризации после мобилизации из костного мозга [5, 6, 7]. Есть сообщения [7, 8] об увеличении плотности капилляров при критической ишемии конечности при воздействии мононуклеарных клеток, выделенных из периферической крови взрослого человека или пуповинной крови. Клетки стромы костно-

го мозга обладают многими характеристиками стволовых клеток мезенхимальных тканей, а также секретируют широкий спектр ангиогенных цитокинов [9], повышая возможность того, что имплантация костномозговых клеток в ишемизированную конечность улучшит ангиогенез путем стимуляции эндотелиальных прогениторных клеток совместно с ангиогенными цитокинами или факторами. В экспериментальных исследованиях было показано, что имплантация мононуклеарных клеток костного мозга в ишемизированную конечность [7] или миокард [10, 11] усиливают развитие коллатеральных сосудов с внедрением эндотелиальных прогениторных клеток в новые капилляры, а также увеличение локальных концентраций ангиогенных факторов (основной фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелия и ангиопоэтин-1) или ангиогенных цитокинов (интерлейкин-1 $\beta$  и фактор некроза опухоли- $\alpha$ ) в месте трансплантации. В ишемизированных тканях, подвергшихся трансплантации, не наблюдалось ни повреждения тканей воспалительными цитокинами из инъецированных клеток, ни дифференциации в другие линии, такие как остеобласты или фибробласты. На основании результатов этих экспериментальных исследований были проведены клинические испытания, результаты которых отражены в этом обзоре.

### **Терапевтический ангиогенез при ишемии нижних конечностей путем ауто-трансплантации клеток костного мозга**

CD34+ гематопоэтические стволовые клетки, включая эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК), играют ключевую роль в формировании неоканциляров [4, 5]. Хотя CD34-клетки усиливают опосредованный CD34+ ангиогенез [4], механизм этого явления остается невыясненным. Поскольку мононуклеарные клетки костного мозга включают как CD34+, так и CD34-пулы, возникло предположение, что эти клеточные фракции могут секретировать ангиогенные факторы, усиливающие ангиогенез, наряду с ЭПК. Интересен тот факт, что было обнаружено свойство CD34-клеток вырабатывать мРНК основного фактора роста фибробластов значительно более чем мРНК фактора роста эндотелия, которого, в свою очередь, было больше, чем ангиопоэтина-1, но не ангиопоэтина-2, тогда как



CD34+ клетки преимущественно секретировали ангиопоэтин-2. Эти данные позволили предположить, что мононуклеарные клетки костного мозга обладают естественной возможностью как предоставлять ЭПК, так и секретировать различные ангиогенные факторы или цитокины. Аутотрансплантация клеток костного мозга в ишемизированные конечности кролика или крысы улучшает формирование коллатеральных сосудов, а имплантированные клетки включались в структуру неокapилляров [7, 12]. В месте имплантации не было выявлено ни повреждения тканей воспалительными цитокинами из инъецированных клеток, ни дифференциации в клетки других линий, таких как фибро- или остеобласты [7, 10]. На основании этих экспериментальных исследований был проведен ряд клинических испытаний для определения терапевтического потенциала имплантации мононуклеарных клеток костного мозга при хронической критической ишемии нижних конечностей [13].

При последующем наблюдении было выявлено улучшение ишемического статуса (лодыжечно-плечевой индекс, содержание кислорода в тканях, шкала боли покоя, дистанция безболевой ходьбы, заживление ишемических язв) в срок более 24 недель [13]. Ангиография показала значительное улучшение видимого коллатерального русла у 60% пациентов.

Для понимания клинического потенциала терапевтического ангиогенеза важно определить конечную цель: рост новых капилляров (васкулогенез) или развитие уже существующих коллатералей (ангиогенез). Для выживания вновь сформированных сосудов необходимо их ремоделирование и развитие гладкомышечной оболочки [14]. Учитывая сложность формирования сосудов, терапия с использованием только ангиогенных факторов может привести к развитию неполноценных эндотелиальных трубок [3]. Было обнаружено, что CD34-фракция мононуклеарных клеток костного мозга синтезирует не только ангиогенные ростовые факторы, но и ангиопоэтин-1, который, как известно, играет важную роль в созревании и развитии сосудистой системы. В последнее время было показано влияние ЭПК или CD34+ клеток на индукцию ангиогенеза в ишемизированных конечностях [6, 7]. Таким образом, эффективность имплантации мононуклеарных клеток

костного мозга определяется как влиянием ЭПК (CD34+ фракция), так и многочисленными ангиогенными факторами (CD34-фракция). Такая комбинированная терапия может привести к формированию стабильной капиллярной сети, что приведет к улучшению состояния на срок более 12 месяцев.

#### **Терапевтический ангиогенез при помощи мононуклеарных клеток, выделенных из периферической крови, в лечении хронической критической ишемии нижних конечностей**

Мононуклеарные клетки периферической крови [15], полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ) [16] и тромбоциты [17] синтезируют и выделяют большие количества фактора роста эндотелия (ФРЭ), также как и тромбоцитарного фактора роста, которые, как известно, активно участвуют в стабилизации сосудов перицитами [18]. В ряде исследований мононуклеарные клетки периферической крови использовались в качестве контроля для сравнения их ангиогенных эффектов с мононуклеарными клетками костного мозга при критической ишемии конечностей [13]. Было определено умеренное улучшение ишемического состояния, что подтвердило потенциальный ангиогенный эффект мононуклеарных клеток периферической крови. Н. Matsuura et al. в своих исследованиях с использованием иммунодефицитных мышей продемонстрировал, что внутримышечная имплантация мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) человека улучшает формирование неокapилляров посредством МКПК-опосредованного ФРЭ-зависимого механизма, тогда как ПМЯЛ ингибируют этот вариант ангиогенеза посредством вырабатываемой ими нейтрофильной эластазы [7]. Напротив, Minamino et al. [19] сообщили, что внутримышечная имплантация МКПК индуцирует более значительное увеличение АД в конечности и более выраженное улучшение ишемического статуса по сравнению с более ранними исследованиями [13], предположив, что эффективность ангиогенной терапии МКПК может зависеть от степени выраженности ишемии. Inaba et al. [20] продемонстрировали, что внутримышечная имплантация CD 34+ клеток, выделенных из МКПК, также улучшает кровоснабжение пораженной конечности; однако ангиогенный эффект в этом случае слабее, чем при имплантации МКПК.

Результаты этих исследований [13] позволяют сделать вывод о пригодности ангиогенной терапии с использованием компонентов периферической крови для лечения критической ишемии нижних конечностей. Поскольку в вышеизложенных исследованиях варьировал ишемический статус конечности и количество имплантируемых клеток, возникает необходимость дальнейших исследований по изучению эффективности CD34+ клеток и МКПК.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Carmeli P., Luttun A. The emerging role of the bone marrow-derived stem cells in (therapeutic) angiogenesis // *Thromb Haemost.* — 2001. — Vol. 86. — P. 289–297.
2. Isner M., Asahara T. Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for postnatal neovascularization // *J Clin Invest.* — 1999. — Vol. 103. — P. 1231–1236.
3. Simons M., Bonow R.O., Chronos N.A. et al. Clinical trial in coronary angiogenesis: issues, problems, consensus // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 73–89.
4. Ferrara N., Alitalo K. Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors // *Nat Med.* — 1999. — № 5. — P. 1359–1364.
5. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis // *Science.* — 1997. — Vol. 275. — P. 964–967.
6. Asahara T., Masuda H., Takahashi T. et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization // *Circ Res.* — 1999. — Vol. 85. — P. 221–228.
7. Iba O., Matsubara H., Nozawa Y. et al. Angiogenesis by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2019–2025.
8. Kalka C., Masuda H., Takahashi T. et al. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 3422–3427.
9. Prockop D.J. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues // *Science.* — 1997. — Vol. 276. — P. 71–74.
10. Kamihata H., Matsubara H., Nishiue T. et al. Implantation of autologous bone marrow cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side-supply of angioblasts, angiogenic ligands and cytokines // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 1046–1052.
11. Kamihata H., Matsubara H., Nishiue N. et al. Improvement of collateral perfusion and regional function by catheter-based implantation of peripheral blood mononuclear cells into ischemic hibernating myocardium // *Arterioscler Thromb Vase Biol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 1804–1810.
12. Shintani S., Murohara T., Ikeda H. et al. Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 897–903.
13. Tateishi-Yuyama E., Matsubara H., Murohara T. et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 427–435.
14. Carmeliet P. VEGF gene therapy: stimulating angiogenesis or angioma-genes? // *Nat Med.* — 2000. — № 6. — P. 1102–1103.
15. Salven P., Orpana A., Joensuu P. Leukocytes and platelets of patients with cancer contain high levels of vascular endothelial growth factor // *Clin Cancer Res.* — 1999. — № 5. — P. 487–491.
16. Gaudry M., Bregerie O., Andrieu V. et al. Intracellular pool of vascular endothelial growth factor in human neutrophils // *Blood.* — 1997. — Vol. 90. — P. 4153–4161.
17. Wartiovaara U., Salven P., Mikkola H. et al. Peripheral blood platelets express VEGF-C and VEGF which are released during platelet activation // *Thromb Haemost.* — 1998. — Vol. 80. — P. 171–175.
18. Folkman J., D'Amore P.A. Blood vessel formation: what is its molecular basis? // *Cell.* — 1996. — Vol. 87. — P. 1153–1155.
19. Minamino T., Toko H., Tateno K. et al. Peripheral-blood or bone-marrow mononuclear cells for therapeutic angiogenesis // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 2083–2084.
20. Inaba S., Egashira K., Komori K. Peripheral-blood or bone-marrow mononuclear cells for therapeutic angiogenesis // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 2083–2084.

Поступила 06.03.2006

УДК 616.833–002–031.14:616.72–002

### К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ (обзор литературы)

Е.А. Гуцева

Гомельский государственный медицинский университет

Полиневропатия — множественное поражение периферических нервов различной этиологии с характерным симметричным нарушением движений в конечностях, чувствительности и

вегетатики. В данной работе представлены результаты обобщения литературных источников, посвященных исследованию диагностических аспектов полиневропатий вообще и полиневропатий при ревматоидном артрите, в частности, а также освещены вопросы их лечения.

Ключевые слова: полиневропатия, ревматоидный артрит, диагностика, лечение.

**POLYNEUROPATHY DIAGNOSTICS  
AND TREATMENT OF AT RHEUMATOID ARTHRITIS  
(literature review)**

**E.A. Gutseva**

**Gomel State Medical University**

Polyneuropathy — a multiple affection of peripheral nerves of various ethiology with typical symmetrical movement disorder of extremities, sensitivity and vegetatics. The present paper generalizes references devoted to the investigation of diagnostic aspects of polyneuropathies in general, and those at rheumatoid arthritis in particular; issues of their treatment are also highlighted.

Key words: polyneuropathy, rheumatoid arthritis, diagnostics, treatment.

**Введение**

Полиневропатия (ПНП) при ревматоидном артрите (РА), по различным литературным источникам, встречается до 15 и более процентов случаев [12, 13]. Доказано, что причиной невропатии является поражение сосудов, питающих нервы. РА с момента возникновения рассматривается как системное заболевание. Среди его системных проявлений важное место занимает ревматоидный васкулит, при котором могут поражаться сосуды, преимущественно малые артерии — сосуды пальцев рук и *vasa nervorum*, что приводит к развитию дигитального артериита и периферической ПНП [12]. Системность РА, обнаруживаемая при морфологическом исследовании практически во всех случаях, находит клиническое выражение у 10–20% больных [10]. Поражение периферической нервной системы при РА — одно из наиболее частых внесуставных проявлений болезни, отягощающих ее течение [8].

Из-за выраженного полисуставного синдрома поражение нервной системы, как правило, остается не распознанным и пропускается практическими врачами, что ведет к усилению двигательных расстройств и значительно ухудшает течение болезни. Диагностика неврологических проявлений РА остается трудной задачей в плане как гипотак и гипердиагностики и требует тщательной подготовки врачей-неврологов, а адекватные лечебные мероприятия позволят уменьшить выраженность системных проявлений и значительно улучшить качество жизни пациентов.

**Цель:** провести анализ диагностических аспектов ПНП при РА, определить тактику ведения и лечения больных.

**Метод:** обобщение отечественных и зарубежных литературных источников.

Известно, что волокно периферической нервной системы состоит из осевого цилиндра (аксона) и шванновской оболочки клетки, выполняющей функцию нейроглии.

Исходя из данного гистологического строения нервного волокна выделяют поражение шванновских клеток (демиелинизацию) и аксонов, включая вовлечение в патологический процесс собственно нейронов и *vasa vasorum* (аксонопатия) [14]. При некоторых патологических состояниях возможно сочетание демиелинизации с аксонопатией. Данные аспекты разделения ПНП по патоморфологическому признаку нашли отражение в Международной классификации ПНП (ВОЗ, 1982, с изменениями) [6]. Демиелинизирующий процесс характерен в основном для острой демиелинизирующей полирадикулоневропатии Гийена-Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей ПНП, наследственных и некоторых других ПНП. Аксональный тип нарушения присущ для эндокринных (сахарный диабет, болезни щитовидных и паращитовидных желез), алкогольных, токсических, дисметаболических, некоторых аутоиммунных и других ПНП [3].

ПНП при РА является следствием поражения стенок сосудов (васкулит), питающих периферические нервы, циркулирующими иммунными комплексами [1, 9].

Основным патофизиологическим механизмом развития заболевания является воспаление и некроз кровеносных сосудов диаметром от 50 до 300 мкм (к которым относятся и *vasa nervorum*) с развитием ишемии в нерве. Следствием данных процессов является развитие аксональной ПНП при РА с моторным дефектом. Сенсорные невропатии могут быть вызваны не истинным васкулитом, а значительным неспецифическим повышением сосудистой проницаемости с выходом из капилляров белков, затрудняющих диффузию питательных веществ к нервным волокнам [8, 9], что в свою очередь также приводит к развитию аксональной ПНП при РА с сенсорным дефектом.

Для *аксональных* ПНП (АПНП), ядром клинической картины которых являются вялые парезы, характерно дистальное распределение слабости и гипотрофий, причем степень выраженности аксиотрофического синдрома нередко преобладает над слабостью. Процесс, как правило, бывает симметричным. Чувствительные расстройства представлены грубо. Нарушена болевая и температурная чувствительность. Сухожильные рефлексы выпадают рано и стойко. Характерны выраженные вегетативные расстройства: немотивированная тахикардия, отсутствие variability сердечного ритма в покое и при функциональных пробах, ортостатическая непереносимость и вегетативно-трофический синдром в виде гиперкератоза, трещин, в отдельных случаях возникновение незаживающих трофических язв на стопах [2]. Возможно развитие асимметричной ПНП или множественной моторной мононевропатии смежных нервов, а также дистальной симметричной сенсомоторной ПНП [3]. Течение АПНП обычно медленно прогрессирующее, без ремиссий.

Поражение периферической нервной системы возникает почти у всех больных РА. Самая частая форма — компрессионные невропатии. Чаще всего отмечается синдром запястного канала, компрессия локтевого нерва на уровне локтя и малоберцового нерва — на уровне головки малоберцовой кости. Эта патология обычно развивается постепенно в отличие от более редких острых ишемических невропатий, вызванных системным некротизирующим васкулитом [15].

ПНП при РА развивается обычно на фоне развернутой картины РА, чаще через

5–10 лет от начала болезни, хотя возможно и раннее вовлечение в патологический процесс *vasa nervorum* [12], и согласно клинике чаще всего разделяется на 3 группы (Scott): невропатия с нарушениями чувствительности по дистальному типу, по типу множественного мононеврита и нарушение чувствительности с двигательными расстройствами [12].

Уже при тщательном опросе больных с сенсорной ПНП обращают на себя внимание жалобы, связанные с периферическими расстройствами чувствительности: чувство онемения, ползания «мурашек», жжения, снижение (реже повышение) чувствительности в кистях и стопах. При неврологическом исследовании чаще всего выявляется снижение болевой и температурной чувствительности, более выраженное в дистальных отделах конечностей, снижение сухожильных рефлексов [15].

Сенсорные невропатии с преимущественным поражением тонких немиелинизированных волокон особенно часто сочетаются с вегетативными расстройствами. Клиническая картина характеризуется быстрым развитием импотенции, сердечно-сосудистыми нарушениями (ортостатическая гипотония со склонностью к обморокам), замедленной перистальтикой кишечника и нарушением потоотделения (ангидроз конечностей и компенсаторный гипергидроз туловища). Все симметричные ПНП в течение более или менее длительного времени приводят к инвалидизации. За счет нарушения глубокой чувствительности возникает сенситивная атаксия, походка становится широкой, штампующей, больной часто спотыкается и должен за что-нибудь держаться при ходьбе, в тяжелых случаях он не может стоять без посторонней помощи. На фоне сниженной болевой и тактильной чувствительности незаметно для больного могут возникать повреждения стоп (например, при ношении плохо подобранной обуви), медленно заживающие из-за вегетативных нарушений. Особенно неприятными и даже мучительными оказываются симптомы чувствительных (парестезия и дизестезия) нарушений [14].

Множественная мононевропатия, как правило, является следствием системного васкулита и развивается обычно при многолетнем течении заболевания. Она возни-

кает менее чем у 10 % больных, обычно на фоне высокого титра ревматоидного фактора и повышения СОЭ, характеризуется внезапным появлением болей, затем парезов и нарушения чувствительности в зоне нескольких нервов [15].

Неврологическое исследование при симметричной сенсомоторной ПНП выявляет ослабление сухожильных рефлексов, особенно ахиллова. Расстройства чувствительности возникают по типу носков и перчаток, т.е. расстройства выражены в большей степени в дистальных отделах конечностей в соответствии с длиной нервных волокон. Как правило, сильно снижается глубокая чувствительность (проприоцептивная и вибрационная). В зависимости от того, какие волокна поражены в большей степени, наблюдается расстройство, преимущественно эпикритической, (тактильной и вибрационной — при поражении толстых миелинизированных волокон) или протопатической (болевой и температурной — при поражении тонких, слабо миелинизированных волокон) чувствительности. Для двигательных нарушений характерны парезы, прежде всего, мелких мышц стопы, при этом возможно развитие выраженной атрофии (полая стопа) [14].

Синдром периферической ПНП при РА часто сочетается с другими внесуставными проявлениями РА, такими как ревматоидные узелки, лимфаденопатия, полисерозит, спленомегалия. Наиболее тяжелые системные проявления, обусловленные генерализованным васкулитом, наблюдаются у больных с ПНП смешанного типа (как двигательными расстройствами, так и с нарушениями чувствительности). Наличие признаков ПНП было выявлено у больных с дистальным артериитом и синдромом Фелти [7]. Парезы стоп или кистей являются одним из признаков злокачественного течения РА [6, 12].

С целью диагностики и объективизации поражения периферической нервной системы используется электронейромиография (ЭНМГ), при которой проводятся [2, 3]: исследование скорости распространения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам периферической нервной системы, измерение амплитуды М-ответа, изучение параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) и спонтанной активности мышечных волокон, исследование

возбудимости спинномозговых корешков и «корешковой задержки».

При ЭНМГ можно выявить демиелинизацию либо аксонопатию. Следует отметить, что при длительном течении процесса аксональная дегенерация сопровождается вторичной демиелинизацией и, наоборот, длительно существующий демиелинизирующий процесс вызывает вторичную аксональную дегенерацию. В этом случае тщательный анализ течения заболевания, клиники и данных ЭНМГ позволят установить первичный характер патологического процесса.

В случае с АПНП при ЭНМГ-исследовании выявляются снижение амплитуды М-ответа, признаки денервационно-реиннервационного процесса, характерно наличие спонтанной активности мышечных волокон, укрупнение ПДС [2, 3]. ЭНМГ-изменения по типу аксонопатии при РА в п. *suralis* встречаются у 70% пациентов [1].

Изменение цереброспинальной жидкости при АПНП, как правило, отсутствует. Биопсия нерва выявляет признаки аксональной дегенерации при относительной сохранности миелиновой оболочки [3].

Для лабораторной диагностики поражения периферической нервной системы при РА в качестве неспецифического скрининг-теста, выявляющего воспалительный процесс, наиболее информативным методом является определение СОЭ, содержание С-реактивного белка, ревматоидного фактора [9]. При биопсии в стенках некротизированных артерий выявляются отложения иммуноглобулинов G и M, комплемента и ревматоидного фактора [9]. В участках дегенерации нерва отмечаются окклюзия сосудов, капиллярный стаз и геморрагии, однако истинный инфаркт нервных волокон не наблюдается [1]. Результаты биопсии нерва и мышцы указывают на характерную картину лишь в 50–60% случаев [1]. Белково-клеточной диссоциации в ликворе при этой патологии не наблюдается [2].

Своевременная диагностика ПНП при РА позволяет провести адекватное комплексное лечение.

Патогенетическое и симптоматическое лечение, которое проводится при ПНП, направлено на ведущий клинический синдром (двигательный, чувствительный, трофический). Важно лечить основное заболевание, для которого ПНП — симптомокомплекс [11].

Для эффективной терапии АПНП следует ограничить (или исключить) воздействие повреждающих факторов. Большое значение при лечении АПНП, характерной для РА, имеют препараты нейротрофического ряда и антиоксиданты. Наиболее часто используемыми препаратами являются церебролизин, тиоктацид и эспа-липон. Целесообразно курсовое применение церебролизина внутривенно капельно в дозе 10–20 мл на 200 мл физиологического раствора. Этот препарат является метаболическим регулятором. Он также дает выраженный нейропротекторный эффект, повышает устойчивость нейронов к гипоксии и ишемии. Переносимость церебролизина, как правило, хорошая, побочное действие отмечается редко [2].

В свете современных исследований роли окислительного стресса в повреждении, в частности, периферических нервов при различных патологических состояниях широкое применение находят препараты с выраженным антиоксидантным действием (тиоктацид, эспа-липон, берлитион). Эффект препаратов обусловлен способностью уменьшать повреждающее действие свободных радикалов на структуры аксона, предотвращая эндоневральную гипоксию и отек, снижая уровень перекисного окисления липидов, демиелинизации и вторичной аксональной дегенерации. Препараты назначаются внутривенно капельно по 600 мг на 200 мл физиологического раствора курсами по 10–20 инфузий с последующим пероральным приемом 600 мг в день за 30 мин до завтрака в течение 2–4 нед. [2].

Несомненно положительный эффект на процессы восстановления утраченных функций при ПНП оказывают витамины группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>), традиционно применяемые в неврологической практике. Тиамин (5% раствор В<sub>1</sub> 1 мл) является коферментом многих ферментных реакций, оптимизируя процессы проведения нервного импульса. Пиридоксин (5%-ный раствор В<sub>6</sub> 1 мл) участвует в биосинтезе многих нейромедиаторов. Цианокобаламин (В<sub>12</sub> 500–1000 мкг) оказывает благоприятное влияние на синтез нуклеиновых кислот и фосфолипидов в нервной системе [3].

В большинстве случаев целесообразно применение готовых комбинированных форм витаминных лекарственных препаратов — нейромультивита, мильгамма (воз-

можно парентеральное и пероральное применение), способствующих восполнению относительного или абсолютного недостатка указанных витаминов [3].

Лечение на этапе восстановления нарушенных функций требует включения в комплекс лечебных мероприятий физических методов лечения, массажа, лечебной физкультуры.

Физические факторы включаются с учетом противопоказаний, прежде всего, со стороны сердечно-сосудистой системы. Курортное лечение возможно через несколько месяцев от начала заболевания с учетом общего состояния больного. Лучше всего при двигательных расстройствах рекомендовать грязелечение, радоновые ванны. При правильном своевременном лечении в значительном проценте случаев полиневропатий возможно добиться восстановления нарушенных функций [4].

Лечение ПНП, возникающих на фоне системных болезней соединительной ткани, заключается в назначении преднизолона (1,5 мл/кг в сутки) и циклофосфида (2–3 мг/кг в сутки). Лечение основного заболевания приводит к уменьшению неврологических проявлений заболевания. В настоящее время не существует препаратов, способность которых стимулировать регенерацию нервов была бы окончательно доказана. Считается, что таким действием обладают нуклеотиды, липоевая кислота и витамины [3].

Следует помнить о том, что медикаментозные препараты, используемые для лечения РА, также могут приводить к неврологическим осложнениям, таким как: стероидная миопатия, синдром миастении, истинный полимиозит с миалгиями [9]. Все эти проявления усиливают двигательные, а некоторые и чувствительные нарушения и расцениваются врачом как обострение РА.

Не отмечено какой-либо связи между развитием ПНП с применением кортикостероидных препаратов, в частности, преднизолона [9].

Системные проявления РА определяют прогноз в целом. Прежде всего у больных с системными проявлениями отмечается более тяжелое течение суставного процесса с более быстрым развитием тяжелого эрозивно-деструктивного полиартрита и ранней инвалидизацией [7]. Развитие системного ревматоидного васкулита неблагоприятно в отношении жизненного прогноза.

По данным Scott и соавт., смертность среди больных РА с сосудистыми поражениями достигает 30%, будучи наиболее высокой у больных ПНП с признаками васкулита в биоптате слизистой прямой кишки, свидетельствующими о системном характере васкулита [7]. По данным А.И. Кверочкина, Ю.В. Мозалевского, Д.Р. Штульмана, не менее 20% больных умирают в течение 6 мес даже на фоне лечения кортикостероидами и цитостатиками, системным проявлением у которых выявлена множественная мононевропатия [14].

#### Заключение

Таким образом, диагностика ПНП при РА требует достаточно скрупулезного сбора жалоб, анамнеза, проведения тщательного неврологического осмотра и основывается на данных клинической картины (развитие невротии с нарушением чувствительности по дистальному типу, по типу множественного мононеврита и нарушением чувствительности с двигательными расстройствами), выявление при помощи ЭНМГ-исследования признаков аксональной дегенерации. Лечение должно быть направлено на стабилизацию основного заболевания, проведение патогенетической и симптоматической терапии, что позволит улучшить качество жизни пациентов с системными проявлениями РА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Баринов А.Н., Новосадова М.В. с соавт. // Невролог. журн. — 2002. — № 4. — С. 53–61.*
2. *Гехт Б.М., Меркулов Д.М. // Невролог. журн. — 1997. — № 2. — С. 4–5.*
3. *Гехт Т.Б., Меркулов Д.М. с соавт. // Рос. мед. журн. — 2003. — № 3. — С. 39–42.*
4. *Головаченко Ю.И., Кзатенко Р.Я. // Журн. практ. лекаря. — 1999. — № 1. — С. 29–31.*
5. *Бустаманте Дж., Лодж Дж. с соавт. // Международный медицинский журнал. — 199. — № 6. — С. 133–141.*
6. *Классификация болезней нервной системы: Пособие для врачей / Под ред. проф. Н.Г. Дубровской. — М.: «Триада-Х», 2002. — С. 120–121.*
7. *Насонова В.Я. // Тер. архив, 1983. — № 7. — С. 3–6.*
8. *Насонова В.Я., Алекберова З.С. с соавт. // Тер. Архив, 1988. — № 7. — С. 98–103.*
9. *Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит / М.: Медицина, 2001. — С. 53–54.*
10. *Справочник врача общей практики / Под ред. Н.П. Палеева. — М.: ЭКСПО-Пресс, 2001. — Т. 1. — 836 с.*
11. *Леонович А.Л. Актуальные вопросы невропатологии. — Мн.: Выш. шк., 1990. — 208 с.*
12. *Уматова М.Д., Березова Н.Ю. и соавт. // Тер. архив, 1980. — № 7. — С. 52–56.*
13. *Шмидт Е.В., Верещагин Н.В. Справочник по неврологии. — М.: Медицина, 1989. — 281с.*
14. *Яхно Н.И., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы. — М.: Медицина, 2001. — Т.1. — 496 с.*
15. *Витхолтер Хорст. // Междунар. мед. журн. — 1993. — № 2. — С. 446–449.*

Поступила 17.10.2005

УДК:616.37-002-036.12-089

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Барат Али

Гомельский государственный медицинский университет

Представлен анализ отдаленных результатов хирургического лечения больных хроническим панкреатитом после различных вариантов панкреатодигестивных анастомозов в разные сроки после операции (от 3 до 12 лет) путем анкетирования. Все пациенты, от которых были получены анкеты с ответом (110 больных), были разделены на три группы — в зависимости от показаний к оперативному лечению. Полнота охвата анкетированием оперированных больных составила 70,5%. Установлено, что самые лучшие результаты получены после дуоденоцистостомии, левосторонней резекции тела и хвоста поджелудочной железы, панкреатоеюностомии и цистодуоденостомии. Наиболее неудовлетворительный результат отмечен после наружного дренирования кисты поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, отдаленные результаты лечения, прямые операции на поджелудочной железе, анкетирование.

## REMOTE RESULTS OPERATIVE TREATMENTS OF PATIENTS BY THE CHRONIC PANCREATITIS

Barat Ali

Gomel State Medical University

The analysis of the remote results of surgical treatment of patients by a chronic pancreatitis after различных variants панкреатодигестивных анастомозов in different terms of operation (from 3 till 12 years) is submitted by questioning. All patients from whom questionnaires with the answer (110 patients) have been received were divided (shared) into three groups — depending on indications to operative treatment. Completeness of scope by questioning оперированных patients has made 70,5%. It is established, that most the best results are received after дуоденоцистостомии, a left-hand resection of a body and a tail of a pancreas, панкреатоеюностомии and цистодуоденостомии. The most unsatisfactory result is marked after external дренирования кисты a pancreas.

**Key words:** the chronic pancreatitis, the remote results of treatment, direct operations on a pancreas, questionnaire design.

### *Введение*

Оценивая отдаленные результаты хирургического лечения хронического панкреатита, большинство хирургов считают, что в сроки от 6 месяцев до 5 лет после операции хорошие и удовлетворительные результаты хирургического вмешательства (исчезновение болевого синдрома, улучшение общего состояния, питания, функции поджелудочной железы) колеблются в пределах 73,2–85,9%, а послеоперационная летальность составляет 2–8,6% [1, 2, 4, 6, 7, 8]. Наряду с этим в литературе описаны не вполне удовлетворительные результаты оперативного лечения хронического панкреатита. Так, по мнению Блажитко Е.М. с соавт. (2003) [3], при дренирующих операциях кист ПЖ противоболевой эффект составляет только 50%, в послеоперационном периоде сахарный диабет развивается у 35% больных. По их же данным после дистальной резекции ПЖ противоболевой эффект достигается только у 30% оперированных пациентов, а у 70% больных развивается сахарный диабет. В.В. Дарвин с соавт. (2003) [5] сообщает, что в отдаленном послеоперационном периоде хорошие и удовлетворительные результаты отмечаются только у 63,3% оперированных больных, неудовлетворительные (рецидив болевого синдрома, рецидив кисты, явления хронического нарушения дуоденальной проходимости) — у 36,4% больных. Таким образом, изучение отдаленных результатов хирургического лечения больных хроническим пан-

креатитом с целью оптимизации вариантов выбора метода оперативного вмешательства у этого контингента больных представляет собой медико-социальный интерес.

### *Материалы и методы*

Отдаленные результаты хирургического лечения больных хроническим панкреатитом изучены путем анкетирования пациентов в послеоперационном периоде в разные сроки после вмешательства (от 3 до 12 лет после операции). Анкета содержала следующие вопросы: 1. Как Вы оцениваете результат операции (хорошо, удовлетворительно, неудовлетворительно)? 2. Беспокоят ли Вас боли в животе, тошнота, рвота, расстройства стула? 3. Если у Вас периодически появляются боли в животе, с чем они связаны (с приемом пищи, с употреблением алкоголя, без причины)? 4. Как изменился Ваш вес после операции (вес не изменился, вес увеличился, вес уменьшился)? 5. Принимаете ли Вы ферментативные препараты для улучшения функции поджелудочной железы и для улучшения переваривания пищи (да, нет)? 6. Были ли у Вас обострения панкреатита после операции (да, нет)? 7. Лечились ли в стационаре по поводу обострения панкреатита после операции (да, нет)? 8. Если Вы лечились в стационаре по поводу обострения панкреатита после операции, то как часто это приходилось делать (не лечился, всего 1 раз, 1–2 раза в год, 3–4 раза в год, чаще)? 9. Выполнялась ли Вам повторная операция по поводу панкреатита (да, нет)? 10. Лечи-



лись ли Вы после операции в поликлинике или стационаре по поводу заболеваний сердца и сосудов (да, нет)?

Анкеты были разосланы 156 оперированному больным. Ответы получены от 110 пациентов (70,5%). Выполнялись осмотр больного с изучением анамнеза, ультразвуковое исследование поджелудочной железы и всей панкреатобилиарной зоны, биохимические исследования.

Все пациенты, от которых были получены анкеты с ответом, были разделены на три группы — в зависимости от показаний

к оперативному лечению.

#### **Результаты и обсуждение**

**Отдаленные результаты хирургического лечения больных хроническим панкреатитом с кистой поджелудочной железы**

По поводу кисты поджелудочной железы оперативному лечению подвергнуто 115 пациентов. Отдаленные результаты изучены у 79 больных (68,7%). Спектр оперативных вмешательств, которые были выполнены у 79 пациентов, ответивших на анкету, представлен в таблице 1.

**Таблица 1**

#### **Виды выполненных операций у больных первой группы, ответивших на вопросы анкеты**

Название операции	Число больных
Дуоденоцистосунгостомия	4
Левосторонняя резекция поджелудочной железы	9
Наружное дренирование кисты поджелудочной железы	14
Панкреатоцистоеюностомия	4
Цистогастростомия	19
Цистодуоденостомия	23
Цистоеюностомия	3
Цистэктомия, панкреатоцистоменторафия	3
<b>ВСЕГО</b>	<b>79</b>

Как видно из таблицы 1, из 79 больных, ответивших на анкеты, дуоденоцистосунгостомию перенесли 4 пациента, резекцию тела и хвоста поджелудочной железы вместе с кистой — 9, наружное дренирование кисты — 14 пациентов, панкреатоцистоеюностомию — 4 больных, цистогастростомию — 19, цистодуоденостомию — 23, цистоеюностомию — 3, цистэктомия с панкреатоменторафией выполнена у 3 больных.

В зависимости от срока, который прошел после операции, анкетированные пациенты первой группы распределились следующим образом: от 3 до 5 лет после операции — 22 пациента (27,8%), от 5 до 10 лет после операции — 45 больных (56,9%), свыше 10 лет после операции — 12 пациентов (15,3%).

После дуоденоцистосунгостомии все пациенты (4 больных) оценивали результат операции как хороший. Боли в животе после операции не беспокоили, вес увели-

чился у всех больных. Повторно в стационаре по поводу обострения заболеваний никто из них не лечился. Только один больной был вынужден принимать ферментативные препараты в ранние сроки после операции (в течение 1-го года).

После левосторонней резекции тела и хвоста поджелудочной железы вместе с кистой все 9 больных оценивали результат операции как хороший. Вместе с тем у 4 пациентов периодически возникали боли в животе, которые у 3 пациентов были связаны с приемом пищи. У 1 больного боли возникали после приема алкоголя. Еще у 1 больной периодически возникала отрыжка. Также у 1 больной эпизодически отмечалось расстройство стула после обильной еды. У 2 пациентов вес тела после операции увеличился, у 4 — не изменился и еще у 3 больных вес тела уменьшился. Ферментативные препараты для улучшения пищеварения в послеоперационном периоде были

вынуждены принимать 4 пациента, 5 больных отказались от приема ферментативных препаратов. В стационаре по поводу обострения панкреатита в послеоперационном периоде лечился один больной (однократно).

После наружного дренирования кисты поджелудочной железы из 14 больных результат операции как хороший оценивали 6 пациентов, еще 7 больных оценивали результат операции как удовлетворительный, 1 больной, которому выполнено наружное дренирование кисты поджелудочной железы, — как неудовлетворительный. В послеоперационном периоде боли в животе испытывали 8 пациентов, причем у 6 из них боль носила почти постоянный характер. Из этих 8 пациентов у 5 наряду с болями в животе периодически возникала тошнота и рвота, наиболее часто проявляясь после еды. У 1 пациента имело место стойкое расстройство стула. Практически у всех 8 пациентов боль в животе, тошнота и рвота были связаны с приемом пищи. У 2 из них эти явления возникали после приема алкоголя. В послеоперационном периоде из 14 оперированных больных вес тела уменьшился у 5 пациентов, вес практически не изменился у 6 больных и только у 4 пациентов вес тела несколько увеличился. После операции ферментативные препараты для улучшения пищеварения принимали 7 пациентов, 7 больных их не принимали. Периодические обострения панкреатита отмечены у 12 больных, и только у 2 пациентов обострений заболевания в послеоперационном периоде не отмечалось. 11 больных были вынуждены 1–2 раза в год проходить стационарное лечение по поводу обострений заболевания, 1 пациент находился на стационарном лечении только 1 раз. Не обращались за стационарной медицинской помощью 2 пациента. 3 больных были повторно оперированы. Из всей группы больных (14 пациентов), перенесших наружное дренирование кисты поджелудочной железы, умерли в отдаленном послеоперационном периоде 2 пациента (1 — от цирроза печени и 1 — от эмпиемы плевры).

После панкреатоюностомии все 4 больных расценивали результат операции как удовлетворительный. Только у 1 больного после этой операции не было жалоб. 3 пациента в послеоперационном периоде имели жалобы (2 больных беспокоили перио-

дические боли в животе и расстройства стула, 1 — тошнота и рвота после еды). У всех 4 больных вес тела после операции уменьшился. 2 больных были вынуждены принимать ферментативные препараты, 2 больных их не принимали. Обострения основного заболевания (хронического панкреатита) в послеоперационном периоде отмечены у 3 больных, 2 из них были вынуждены периодически (1–2 раза в год) лечиться в стационаре. 1 больной получал лечение по поводу обострения панкреатита 1 раз однократно. 1 больной был повторно оперирован. У 1 пациента развился инсулинозависимый сахарный диабет.

После цистогастростомии из 19 оперированных больных результат операции как хороший расценивали 14 пациентов, как удовлетворительный — 4 больных, 1 больная оценивала результат вмешательства как неудовлетворительный. В послеоперационном периоде боли в животе отметили 11 пациентов. У 8 больных болевых ощущений не было. Кроме того, у 4 больных периодически на фоне болевого синдрома возникала тошнота после еды, еще у 1 пациента периодически было расстройство стула. Болевой синдром пациенты связывали с приемом пищи (8 больных) и с употреблением алкоголя (2 больных). У 1 больной боли в животе возникали без видимой причины. У 8 пациентов в послеоперационном периоде вес тела не изменился, у 6 — вес увеличился, еще у 5 больных вес тела уменьшился. Из 19 оперированных больных ферментативные препараты были вынуждены принимать 8 пациентов. Обострение хронического панкреатита в послеоперационном периоде зарегистрированы у 12 больных. Все они получали консервативное лечение в стационаре. 10 из этих больных лечились стационарно только один раз. 1 больной периодически 1–2 раза в год получал лечение в стационаре в течение 2 лет, еще один больной в течение 3 лет лечился в стационаре 2–3 раза в год. Повторно были оперированы 2 больных по поводу рецидива кисты поджелудочной железы. У 2 больных развился сахарный диабет.

Из 23 больных, перенесших цистдуоденостомию по поводу кисты головки поджелудочной железы, результат операции как хороший расценивали 17 пациентов, как удовлетворительный — 6 больных. В послеоперационном периоде периодиче-

ские боли в животе отмечали 16 пациентов. Из них у 3 больных боли сопровождались тошнотой, еще у 3 пациентов периодически возникало расстройство стула. 6 больных жалоб не предъявляли. У 9 пациентов болевой синдром был связан с приемом пищи, у 6 — с приемом алкоголя. Еще 3 пациента болевой синдром ни с чем не связывали. В послеоперационном периоде у 12 больных вес тела не изменился, у 6 пациентов вес увеличился, у 5 — уменьшился. 13 больных в послеоперационном периоде принимали ферментативные препараты. Обострение хронического панкреатита зарегистрировано у 12 больных, 11 пациентов обострений заболевания не отмечали. Из 12 больных, у которых в послеоперационном периоде имело место обострение хронического панкреатита, стационарное лечение один раз получали 3 пациента. 1–2 раза в год в первые два года после операции стационарно лечились 6 больных. Еще 3 больных были вынуждены лечиться по поводу обострения хронического панкреатита 3–4 раза в год. Повторно был оперирован 1 больной. Еще у 1 больного зарегистрирован рецидив кисты поджелудочной железы. От причин, не связанных с основным заболеванием, в послеоперационном периоде умерло 3 больных.

Из 3 больных, перенесших цистоеюностомию, результат операции как хороший расценивали 2 пациента, как удовлетворительный — 1 больной. У 1 пациента в послеоперационном периоде периодически возникали боли в животе, связанные с приемом пищи. У всех больных вес тела увеличился. Только один больной принимал ферментативные препараты. Обострение панкреатита в течение первого года после операции имело место у 1 больного, по поводу которого он дважды лечился в стационаре.

После цистэктомии все 3 больных расценивали результат операции как хороший. Жалоб после операции пациенты не предъявляли. Обострений панкреатита не отмечено, в ста-

ционарном лечении никто не нуждался. Один больной периодически принимал ферментативные препараты. Все тела не изменился у 1 больного, увеличился — у 2 пациентов.

При анализе отдаленных результатов оперативного лечения больных первой группы (с кистой поджелудочной железы — 79 больных) отличный и хороший результат операции установлен у 49 (62,0%) больных (у 4 пациентов, перенесших цистодуоденостомию; у 8 больных — после левосторонней резекции поджелудочной железы вместе с кистой, у 2 больных — после наружного дренирования кисты поджелудочной железы, у 12 больных — после цистогастротомии, у 17 больных — после цистодуоденостомии, у 3 больных — после цистоеюностомии, у 3 больных — после цистэктомии). Как удовлетворительный — 12 (15,1%) больных (после левосторонней резекции тела и хвоста поджелудочной железы вместе с кистой — 1, у 1 больного — после наружного дренирования кисты поджелудочной железы, у 2 больных — после панкреатоцистоеюностомии, у 5 больных — после цистогастротомии, у 3 больных — после цистодуоденостомии). Как неудовлетворительный — 18 (22,7%) больных (у 11 больных — после наружного дренирования кисты поджелудочной железы, у 2 больных — после панкреатоцистоеюностомии, у 2 больных — после цистогастротомии, у 3 больных — после цистодуоденостомии).

#### **Отдаленные результаты хирургического лечения больных хроническим индуративным панкреатитом**

По поводу хронического индуративного панкреатита с вируснолитиазом и расширением панкреатического протока, с болевым синдромом оперировано 36 больных, отдаленные результаты изучены у 30 пациентов (83,3%). Спектр оперативных вмешательств, которые были выполнены у 30 больных, ответивших на анкеты, представлен в таблице 2.

**Таблица 2**

#### **Виды выполненных операций у больных второй группы, ответивших на вопросы анкеты**

<b>Название операции</b>	<b>Число больных</b>
Левосторонняя резекция поджелудочной железы	4
Панкреатоцистоеюностомия	26
<b>ВСЕГО</b>	<b>30</b>

Как видно из таблицы 2, из 30 пациентов, ответивших на анкеты, левостороннюю резекцию тела и хвоста поджелудочной железы перенесли 4 больных, панкреатоеюностомию — 26. В зависимости от срока, который прошел после операции, пациенты второй группы распределились следующим образом: от 3 до 5 лет после операции — 6 больных (20,0%), от 5 до 10 лет — 20 больных (66,6%), свыше 10 лет — 4 больных (13,4%).

После левосторонней резекции поджелудочной железы все 4 больных расценивали результат операции как хороший. Только один больной предъявлял жалобы на эпизодическое расстройство стула, связывая это с употреблением алкоголя. Боли в животе в послеоперационном периоде никого из больных не беспокоили. У 3 больных вес тела после операции увеличился, у 1 пациента не изменился. 2 больных принимали ферментативные препараты, 2 — нет. Обострение хронического панкреатита в послеоперационном периоде зарегистрировано у 1 больного, который дважды получал стационарное лечение в первые два года после операции. Повторно никто из больных, перенесших левостороннюю резекцию тела и хвоста поджелудочной железы оперирован не был. От причин, не связанных с основным заболеванием и перенесенным оперативным вмешательством, в отдаленном послеоперационном периоде (через 6 лет после операции) умер 1 больной.

Из 26 больных, перенесших панкреатоеюностомию по поводу хронического индуративного панкреатита с расширением вирсунгова протока, результат операции как хороший расценивали 20 пациентов, как удовлетворительный — 6 больных. В отдаленном послеоперационном периоде жалобы предъявляли 13 пациентов. Периодические боли в животе отмечали 8 больных, 3 из них связывали боль с приемом пищи, 3 — с употреблением алкоголя, у 2 больных боли возникали без причины. У 2 больных периодически возникала тошнота и расстройство стула, связанные с приемом пищи. Еще у 3 пациентов имело место расстройство стула. У 16 больных вес тела после операции увеличился, у 3 — не изменился, еще у 7 — уменьшился. 12 пациентов были вынуждены принимать фермен-

тативные препараты для регулирования процесса пищеварения, 14 больных их не принимали. В первые два года после операции обострение панкреатита отметили 11 больных, по поводу чего они были вынуждены лечиться стационарно. 6 из них лечились в стационаре 1–2 раза в год. Еще 5 больных получали стационарное лечение только один раз. У 15 пациентов в отдаленном послеоперационном периоде обострений панкреатита не зарегистрировано. Повторно по поводу хронического панкреатита никто из больных второй группы не оперирован. Только у 1 пациента развился инсулинозависимый сахарный диабет.

При анализе отдаленных результатов оперативного лечения больных второй группы (с хроническим индуративным панкреатитом с расширением вирсунгова протока и вирсунголитиазом — 30 больных) отличный и хороший результат операции установлен у 25 (83,3%) больных (у 4 пациентов, перенесших левостороннюю резекцию тела и хвоста поджелудочной железы, у 21 больного — после панкреатоеюностомии). Как удовлетворительный — у 5 больных (16,7%) (после панкреатоеюностомии).

Из больных третьей группы, перенесших оперативные вмешательства по поводу панкреатического свища (5 пациентов), ответ на анкету получен от 1 больного — после левосторонней резекции тела и хвоста поджелудочной железы вместе со свищем. Он расценивал результат операции как удовлетворительный, периодически отмечал боли в животе, связанные с приемом пищи и алкоголя. Обострения панкреатита, по поводу которого он был вынужден лечиться в стационаре 1–2 раза в год, возникали в течение первых трех лет после операции. Вес больного после операции уменьшился. Для нормализации процесса пищеварения больной принимал ферментативные препараты.

#### **Заключение**

В целом при анализе отдаленных результатов лечения больных, оперированных по поводу хронического панкреатита (110 больных), отличный и хороший результат операции установлен у 74 пациентов (67,4%), удовлетворительный — у 18 (16,3%) больных, неудовлетворительный — у 18 (16,3%) больных (табл. 3).

Таблица 3

**Виды выполненных операций  
у больных второй группы, ответивших на вопросы анкеты**

Название операции	Отличный и хороший	Удовлетворительный	Неудовлетворительный
Группа 1 (79 больных)	49	12	18
Группа 2 (30 больных)	25	5	—
Группа 3 (1 пациент)	—	1	—
<b>ВСЕГО</b>	<b>74 (67,4%)</b>	<b>18 (16,3%)</b>	<b>18 (16,3%)</b>

При анализе отдаленных результатов по видам операции (среди больных ответивших на анкеты) установлено, что у всех 4 больных, перенесших дуоденоцистосунгостомию, зарегистрирован отличный и хороший результат (100%). Среди 14 больных, перенесших левостороннюю резекцию тела и хвоста поджелудочной железы, отличный и хороший результат установлен у 12 (85,7%), удовлетворительный — у 2 (14,3%), неудовлетворительного результата нет. Среди 14 больных после наружного дренирования кисты поджелудочной железы отличный и хороший результат операции отмечен только у 2 пациентов (14,3%), удовлетворительный — у 1 больного (7,1%) и неудовлетворительный — у 11 больных (78,6%). Из 30 больных, перенесших панкреатоеюностомию по поводу хро-

нического панкреатита, отличный и хороший результат установлен у 21 пациента (70,0%), удовлетворительный — у 7 (23,3%), неудовлетворительный — у 2 больных (6,7%). Из 19 больных после цистогастростомии отличный и хороший результат операции в отдаленном послеоперационном периоде установлен у 12 пациентов (63,1%), удовлетворительный — у 5 больных (26,3%), неудовлетворительный — у 2 (10,6%). Из 23 больных, перенесших цистодуоденостомию, отличный и хороший результат операции установлен у 17 пациентов (73,9%), удовлетворительный — у 3 больных (13,05%), неудовлетворительный — у 3 больных (13,05%). У больных после цистоеюностомии и цистэктомии отдаленный результат операции расценен как отличный и хороший у всех пациентов (100%) (табл. 4).

Таблица 4

**Отдаленные результаты оперативного лечения больных хроническим панкреатитом в зависимости от вида выполненного оперативного вмешательства**

Название операции	Число больных	Хороший	Удовлетворительный	Неудовлетворительный
Дуоденоцистосунгостомия	4	4 (100%)	—	—
Левосторонняя резекция поджелудочной железы	14	12 (85,7%)	2 (14,3%)	—
Наружное дренирование кисты поджелудочной железы	14	2 (14,3%)	1 (7,1%)	11 (78,6%)
Панкреатостомия	30	21 (70%)	7 (23,3%)	2 (6,7%)
Цистогастростомия	19	12 (63,1%)	5 (26,3%)	2 (10,6%)
Цистодуоденостомия	23	17 (73,9%)	3 (13,05%)	3 (13,05%)
Цистоеюностомия	3	3 (100%)	—	—
Цистэктомия, панкреатоцистоменторафия	3	3 (100%)	—	—
<b>ВСЕГО</b>	<b>110</b>	<b>74 (67,4 %)</b>	<b>18 (16,3 %)</b>	<b>18 (16,3 %)</b>

Таким образом, на основании изучения отдаленных результатов оперативного лечения больных хроническим панкреатитом установлено, что приемлемый (отличный, хороший и удовлетворительный отдаленный результат операции) получен у 92 больных (83,6%), неудовлетворительный результат установлен у 18 пациентов (16,4%).

Самые лучшие результаты по видам операций получены после дуоденоцистосунгостомии, левосторонней резекции тела и хвоста поджелудочной железы, панкреатоеюностомии и цистодуоденостомии. Наиболее неудовлетворительный результат отмечен после наружного дренирования кисты поджелудочной железы (78,6%).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алибегов Р.А., Борсуков А.В., Сергеев О.А., Ефимкин А.С. Выбор метода хирургического лечения хронического панкреатита // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2003. — Т. 8, № 2. — С.180.
2. Ачкасов Е.Е., Калачев С.В., Каннер Д.Ю., Александров Л.В., Каменева А.В. Тактика лечения больных хроническим панкреатитом с преимущественным поражением головки поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2003. — Т. 8, № 2. — С. 182–183.
3. Блажитко Е.М., Добров С.Д., Штофин С.Г., Толстых Г.Н., Полякевич А.С. Выбор способа операции при хроническом панкреатите // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2003. — Т. 8, № 2. — С. 185–186.
4. Велигоцкий Н.Н., Велигоцкий А.Н., Комарчук В.В., Трушин А.С. Комплексное хирургическое лечение хронического панкреатита // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2003. — Т. 8, № 2. — С. 189.
5. Дарвин В.В., Онищенко С.В., Климова Н.В. Хирургическая тактика при первичном хроническом панкреатите // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2003. — Т. 8, № 2. — С. 194–195.
6. Джаробеков 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.
7. Кадоцук Т.А., Кадоцук Р.А., Полищук З.В. Хирургическое лечение осложненных форм хронического панкреатита с преимущественным поражением головки поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2003. — Т. 8, № 2. — С. 199–200.
8. Мовчун А.А., Тимошин А.Д., Скипенко О.Г., Доскакиев Ж.А., Воскресенский О.В. Отдаленные результаты хирургического лечения хронического панкреатита // *Хирургия*. — 1993. — № 4. — С. 28–33.

Поступила 17.02.2006

УДК: 616.37-002-036.12-089-06-084

### ПРОФИЛАКТИКА РАННИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Барат Али, Ю.Б. Мартов

Гомельский государственный медицинский университет

Изучены результаты профилактики ранних послеоперационных осложнений у 156 больных хроническим панкреатитом, перенесших различные оперативные вмешательства (длительность лечения в стационаре, число и тяжесть послеоперационных осложнений). Установлена эффективность использования овомина в раннем послеоперационном периоде с целью профилактики послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: хронический панкреатит, средний койко-день, послеоперационные осложнения.

### PREVENTIVE MAINTENANCE OF EARLY POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF PATIENTS WITH A CHRONIC PANCREATITIS

Barat Ali, U.B. Martov

Gomel State Medical University

Results of preventive maintenance of early postoperative complications at 156 patients with the chronic pancreatitis who has transferred various operative interventions (duration of treatment in a hospital, number and weight of postoperative complications) are investigated. Efficiency of use овомина in the early postoperative period is established with the purpose of preventive maintenance of postoperative complications.

Key words: chronic pancreatitis, average berth-day, postoperative complications.

**Введение**

Хронический панкреатит — одно из тяжелых хирургических заболеваний, наиболее часто поражающих лиц молодого трудоспособного возраста. По степени сложности вопросы диагностики и лечения этого недуга в абдоминальной хирургии занимают одно из первых мест [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Неуклонный рост в последние годы числа больных хроническим панкреатитом, большое количество послеоперационных осложнений, высокая послеоперационная летальность и неудовлетворенность послеоперационными результатами лечения обуславливают актуальность и социальную значимость изучения проблем лечения хронического панкреатита. Не менее существенную проблему в лечении хронического панкреатита и улучшении отдаленных результатов оперативного лечения представляет профилактика ранних послеоперационных осложнений [1, 6, 7].

**Материал и методы**

Изучение эффективности профилактики ранних послеоперационных осложнений у больных, оперированных по поводу хронического панкреатита, проведено у 156 больных.

Мужчин было 132, женщин — 24. Возраст пациентов от 25 до 78 лет. Все больные были разделены на две группы. Первую группу составили 87 (55,8%) оперированных больных, которым профилактика в послеоперационном периоде не проводилась. Мужчин было 75, женщин — 12. Вторую группу составляли 69 больных (44,2%), которым в послеоперационном периоде с целью профилактики ранних послеоперационных осложнений вводили овомин. Мужчин было 57, женщин — 12.

С целью профилактики осложнений в раннем послеоперационном периоде пациенты получали внутривенно овомин. Сразу после завершения операции больному в реанимационном отделении вводили овомин в дозе 120000 АТ. Затем в течение 5–6 суток продолжали внутривенное введение овомина в дозе 60000 АТ каждые 4 часа.

**Результаты и обсуждение**

Первую группу составили 87 (55,8%) оперированных больных, которым овомин в послеоперационном периоде не вводился. Перечень выполненных основных (на поджелудочной железе) операций у больных первой группы представлен в таблице 1.

**Таблица 1****Виды основных хирургических вмешательств на поджелудочной железе у больных первой группы и длительность пребывания в стационаре**

Название операции	Число оперированных больных	Профилактика овоминотом не проводилась	Длительность лечения	Профилактика овоминотом проводилась	Длительность лечения
Дуоденоцистостомия	4	2	17,5±0,7	2	19,0±1,0
Цистодуоденостомия	29	14	20,8±2,5	15	13,6±1,7
Цистогастростомия	24	12	21,0±2,2	12	16,1±1,6
Цистоеюностомия	4	3	26,0±2,8	1	—
Цистэктомия + Цистоментопексия	6	5	20,2±2,3	1	—
Наружное дренирование кисты	20	18	28,0±3,5	2	24,0±2,7
Панкреатогастростомия	4	2	20,5±1,5	2	16,5±1,2
Панкреатоеюностомия	41	20	19,8±2,3	21	14,2±1,3
Левосторонняя резекция ПЖ	19	10	21,1±1,9	9	21,1±2,4
Операции при наружных свищах ПЖ	5	1	—	4	—
<b>ВСЕГО</b>	<b>156</b>	<b>87 (55,8%)</b>	<b>22,7±2,6</b>	<b>69 (44,2%)</b>	<b>16,6±1,8</b>

Как видно из таблицы 1, дуоденоцистостомия произведена у 2 пациентов, длительность их пребывания в стационаре составляла в среднем 17,5±0,7 койко-дня. Дуоденоцистостомия выполнена у 14 больных, длительность их пребывания в стационаре

достигала в среднем 20,8±2,5 койко-дня. Цистогастростомия выполнена у 12 больных, длительность лечения в стационаре — 21,0 ± 2,2 койко-дня. Цистоеюностомия произведена у 3 пациентов, средняя длительность лечения в стационаре этих больных со-

ставляла  $26,0 \pm 2,8$  койко-дня. Иссечение кисты поджелудочной железы и цистоментопексия выполнена у 5 больных, длительность их лечения в стационаре в среднем составляла  $20,2 \pm 2,3$  койко-дня. Наружное дренирование кисты поджелудочной железы произведено у 18 пациентов, длительность пребывания этих больных в стационаре в среднем достигала  $28,0 \pm 3,5$  койко-дня. Панкреатогастростомия произведена у 2 больных, длительность их лечения в стационаре достигала в среднем  $20,5 \pm 1,5$  койко-дня. Панкреатоеюностомия произведена у 20 пациентов, при этом длительность их пребывания в стационаре составляла в среднем  $20,5 \pm 2,3$  койко-дня. Резекция тела и хвоста поджелудочной железы произведена у 10 больных. Длительность их лечения в стационаре составляла в среднем  $21,1 \pm 1,5$  койко-дня.

По всей первой группе в среднем длительность лечения оперированных пациентов в стационаре составляла  $22,7 \pm 2,3$  койко-дня.

В послеоперационном периоде осложнения выявлены у 13 пациентов (14,9%). У 5 больных на фоне обострения панкреатита сформировался абсцесс брюшной полости, потребовавший повторного вмешательства, у 3 больных развился деструктивный панкреатит, еще 2 больных были оперированы по поводу послеоперационной ранней кишечной непроходимости. Подкожная эвентрация развилась у 2 больных, у 1 больного сформировался послеоперационный панкреатический свищ, и еще у 1 пациента наступила тромбоземболия легочной артерии. В послеоперационном периоде умерло 2 больных, летальность составила 2,3%.

Средняя длительность пребывания в стационаре среди больных первой группы, у которых развились послеоперационные осложнения, составляла  $42,5 \pm 8,6$  койко-дня, среди больных, у которых послеоперационных осложнений не было —  $19,8 \pm 2,1$  койко-дня (табл. 2).

Вторую группу составляли 69 больных (44,2%), которым в послеоперационном

периоде вводили овомин. Перечень выполненных операций у больных второй группы представлен в таблице 1. Дуоденоцистосунгостомия произведена у 2 пациентов, длительность их пребывания в стационаре составляла в среднем  $19,0 \pm 1,0$  койко-дня. Дуоденоцистосомия выполнена у 15 больных, длительность их пребывания в стационаре достигала в среднем  $13,6 \pm 1,7$  койко-дня. Цистогастростомия выполнена у 12 больных, длительность лечения в стационаре —  $16,1 \pm 1,6$  койко-дня. Цистоеюностомия выполнена у 1 больного, цистоментопексия также у 1 пациента. Наружное дренирование кисты поджелудочной железы произведено у 2 больных, длительность их пребывания в стационаре в среднем достигала  $24,0 \pm 2,7$  койко-дня. Панкреатогастростомия произведена у 2 больных, длительность их лечения в стационаре составляла в среднем  $16,5 \pm 1,2$  койко-дня. Панкреатоеюностомия произведена у 21 больного, при этом длительность их пребывания в стационаре составляла в среднем  $14,2 \pm 1,3$  койко-дня. Резекция тела и хвоста поджелудочной железы произведена у 9 больных. Длительность их лечения в стационаре составляла в среднем  $21,1 \pm 2,4$  койко-дня.

По всей второй группе в среднем длительность лечения оперированных пациентов в стационаре составляла  $16,6 \pm 1,8$  койко-дня.

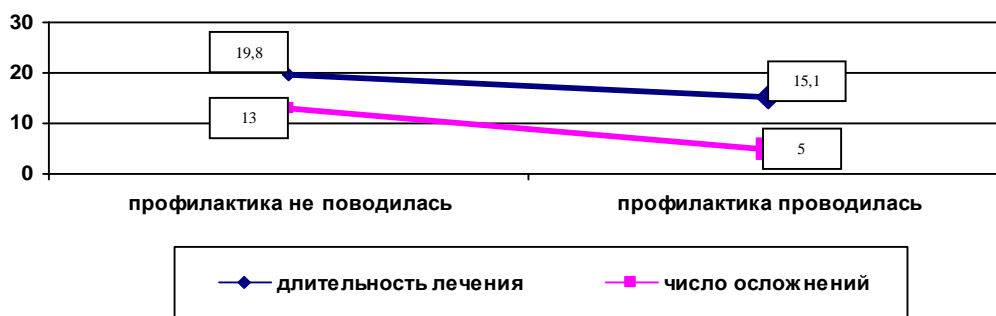
В послеоперационном периоде осложнения развились у 5 больных (7,2%). Абсцесс брюшной полости — у 1 пациента, кровотечение из острой язвы двенадцатиперстной кишки — у 1 больного, кровотечение в полость кисты — у 1 больного, деструктивный холецистит — у 1 больного и подкожная эвентрация также у 1 пациента. Летальных исходов не было.

Средняя длительность пребывания в стационаре среди больных первой группы, у которых развились послеоперационные осложнения, составляла  $29,4 \pm 4,9$  койко-дня, среди больных, у которых послеоперационных осложнений не было —  $15,1 \pm 2,6$  койко-дня (табл. 2, диаграмма 1).

**Таблица 2**  
**Послеоперационные осложнения и длительность лечения в стационаре больных хроническим панкреатитом с кистой поджелудочной железы**

	Число больных	Число осложнений	Длительность лечения без осложнений	Длительность лечения с осложнениями	Летальность
Группа 1	87 (58,8%)	13 (14,9%)	$19,8 \pm 2,1$	$42,5 \pm 8,6$	2 (2,3%)
Группа 2	69 (44,2%)	5 (7,2%)	$15,1 \pm 2,6$	$29,2 \pm 4,9$	—





**Диаграмма 1.** Число осложнений и средняя длительность лечения больных в зависимости от профилактики послеоперационных осложнений

### Заключение

Использование овомина в дозе 120000 АТ сразу после операции, а затем в течение 5–6 суток в дозе 60000 АТ каждые 4 часа позволило снизить число послеоперационных осложнений у больных, оперированных на поджелудочной железе, с 14,9% до 7,2% (на 7,7%), сократить среднюю длительность пребывания в стационаре с  $22,7 \pm 2,6$  до  $16,6 \pm 1,8$  койко-дня (на 6,1 дня), предотвратить летальность. Кроме того, использование овомина в послеоперационном периоде позволило снизить среднюю длительность пребывания в стационаре больных, у которых развились послеоперационные осложнения (в первой группе —  $42,5 \pm 8,6$ , во второй группе —  $29,2 \pm 4,9$  койко-дня, снижение — на 13,3 дня).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гатаулин Н.Г., Титов Р.И., Титов А.Р. Хронический панкреатит. — Уфа, 1998. — 172 с.
2. Гришин И.Н., Аскальдович Г.И., Мадорский И.П.

Хирургия поджелудочной железы. — Мн.: Высшая школа, 1993. — 180 с.

3. Данилов М.В., Федоров В.Д. Повторные и реконструктивные операции при заболеваниях поджелудочной железы. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2003. — 423 с.

4. Доскалиев Ж.А., Рамазанов М.Е. Комплексная диагностика и выбор метода прямых оперативных вмешательств на поджелудочной железе при ее хронических заболеваниях // Хирургия Казахстана. — 1995. — № 1–2. — С. 32–34.

5. Кокуева О.В., Усова О.А., Новоселя Н.В. Диагностика заболеваний поджелудочной железы: прошлое, настоящее и будущее // Клиническая медицина, 2001. — № 5. — С. 56–58.

6. Леонович С.И., Ревтович М.Ю., Махато Сурендра. Хирургическое лечение осложненных форм хронического панкреатита // Здоровоохранение 2004. — № 2. — С. 21–23.

7. Нестеренко Ю.А., Глабай В.П., Шаповальянц С.Г. // Хронический панкреатит. — М.: Россия. — 1997. — 173 с.

Поступила 06.03.2006

УДК 612.014.464:615.834

## ПРИМЕНЕНИЕ ОЗОНА В ГНОЙНОЙ ХИРУРГИИ

А.Г. Скуратов

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлен обзор литературы по проблеме озонотерапии. Описаны краткий исторический очерк, показания и методы озонотерапии в хирургии. Предложен новый способ синтеза и применения озона в гнойной хирургии. Приведены результаты научных исследований, показано антибактериальное действие озона на микроорганизмы.

**Ключевые слова:** озон, озонотерапия, хирургическая инфекция, гнойная хирургия.

## APPLICATION OF OZONE IN PURULENT SURGERY

A.G. Skuratov

Gomel State Medical University

In article the review of the literature on a problem of ozonotherapy is submitted. A brief historical sketch, indications and methods of ozonotherapy in surgery are described. The new way

of synthesis and application of ozone in purulent surgery is offered. Results of scientific researches are resulted; antibacterial action of ozone on microorganisms is shown.

**Key words:** ozone, ozonotherapy, surgical infection, purulent surgery.

### **Введение**

Успехи современной хирургии не отделимы от профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний. При всех успехах антибиотикотерапии, совершенствования хирургической техники в последнее время количество больных с хирургической инфекцией не проявляет тенденции к уменьшению. Поэтому актуальным направлением в хирургии является поиск новых способов воздействия на возбудителей хирургической инфекции.

В последние годы большой интерес представляет применение озона при различной хирургической патологии. Озонотерапия является высокоэффективным немедикаментозным методом лечения. Патогенетический эффект озонотерапии определяется высоким окислительно-восстановительным потенциалом озона, что обеспечивает двоякий механизм действия: первый — локальный, с дезинфицирующей активностью; второй — системный, метаболический [3].

### **Краткий исторический очерк**

Открытие озона относят к концу XVIII века. Голландский химик Ван Марум в 1785 г. обнаружил ранее неизвестный газ с необычным запахом, выделявшийся из воздуха при электрических разрядах. Он же описал окислительную способность воздуха, усиливающуюся под действием электрических искр. В 1840 г. швейцарский ученый К. Шенбейн связал изменение свойств кислорода при пропускании через него электрического разряда с образованием особого газа, который он назвал озоном (ozon по-гречески — «пахнущий»). В 1863 г. Сорет ввел химическую формулу озона —  $O_3$ . В 1857 г. удалось построить первую техническую установку для получения озона благодаря индукционным трубкам, разработанным В. фон Сименсом. Спустя 100 лет И. Хензлер создал первый медицинский озонный генератор.

На практике озон впервые был применен в области гигиены и очистки воды. В 1901 г. в Висбадене была построена гидростанция с озонаторной установкой.

История медицинского применения озона начинается с XX века. Пионерами клинического применения озона были Е. Пайр, Г. Вольф,

А. Фиш [14]. Уже в 1915 г. Г. Вольф в годы первой мировой войны начал впервые использовать озон для лечения больных с пролежнями, гнойными ранами, свищами, ожогами [15]. Г. Кляйнманн в 1921 г. применил озон для общего лечения «полостей тела». Австрийский врач Е. Пайер в 1935 г. впервые использовал ректальное введение озонородной смеси для лечения язвенного колита, проктита, геморроя [15]. Озонотерапия широко применялась в Германии в годы второй мировой войны для лечения ран и ожогов.

С появлением в медицинской практике антибиотиков развитие озонотерапии было надолго прервано, однако уже с середины 70-х годов XX века появились новые данные о биологическом действии озона. Стало ясно, что антибиотики не способны в полной мере решить проблему гнойно-септических заболеваний. Возвращению озонотерапии в медицинскую практику немало способствовало и появление надежных озонаторных установок, созданных с применением стойких к действию озона полимерных материалов.

В 1972 г. Г. Вольф и З. Риллинг основали Германское общество озонотерапевтов. В ноябре 1973 г. основан Международный институт озона. С 1979 г. начало работу Международное общество озонотерапевтов. В настоящее время действует Международная озонотерапевтическая ассоциация, которая провела 12 международных конгрессов, в рамках которых принимают участие врачи разных специальностей из Германии, Австрии, США, Кубы, России, Франции, Японии и Италии. С 1994 г. в России действует Ассоциация российских озонотерапевтов, которая широко внедряет технологии озонотерапии в практическое здравоохранение.

### **Биологическое действие озона**

Озон воздействует на различные процессы, протекающие в организме. Действие его различается в зависимости от дозы. Озон в высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие и используется в лечении инфекционных патологий, низкие концентрации, наоборот, способствуют регенерации и заживлению тканевых дефектов.

В доступной литературе имеется ряд публикаций об антибактериальном действии

вии озона. Так, при концентрации свыше 10 мг/л озон оказывает выраженное бактерицидное действие, оно распространяется на все штаммы микроорганизмов [1, 2]. «Мишенью» воздействия озона, в первую очередь, является плазматическая мембрана, подвергающаяся окислению липидов и белков [4]. При концентрации озона в растворе 8–10 мкг/л происходит полное уничтожение анаэробных микроорганизмов практически в любом титре. Такие же концентрации эффективны при обсемененности аэробными возбудителями в титре  $10^4$ – $10^5$  мт/мл. В концентрации 1–5 мг/л озон вызывает гибель *E. coli*, *Str. faecalis*, *St. aureus* и др. в течение 4–20 мин. Минимальная концентрация озона в дистиллированной воде, ингибирующая рост *H. pylori* *in vitro*, составляет 7 мг/л. Как видно, данные о бактерицидной концентрации озона и экспозиции воздействия на микроорганизм для получения эффекта четко не определены. Отсутствуют также данные о видовой чувствительности микроорганизмов к озону.

Озон воздействует на клетки патогенных грибов, повреждая цитоплазматическую мембрану и внутриклеточные структуры. Вирусцидное действие озона осуществляется повреждением нуклеиновой кислоты, что вызывает потерю вирусом способности к размножению и его гибель [40].

Имеются данные о действии озона в низких концентрациях, в частности, описано иммуномодулирующее действие. Под влиянием озона возникает выраженный противогипоксический эффект [10, 15]. Озон препятствует агрегации эритроцитов, улучшая микроциркуляцию [12, 13, 15]. Озон способен стимулировать энергетический обмен путем оптимизации утилизации кислорода, энергетических субстратов в энергопродуцирующих системах, повышать энергетическую эффективность тканевых окислительных систем.

Отмечена способность озона активировать перекисное окисление липидов (ПОЛ) в процессе окисления биологических субстратов, стимулируя по механизму обратной связи механизм антиоксидантной защиты организма [9].

Описано детоксическое действие озона. При высокой эндогенной интоксикации наблюдалось достоверное снижение уровня среднемолекулярных олигопептидов после инфузии озонированного физиологического раствора [11].

### Показания и противопоказания. Методики озонотерапии

Основными механизмами лечебного действия озона на больных хирургического профиля являются: антибактериальный эффект, улучшение микроциркуляции, очищение ран и ускорение эпителизации, усиление различных звеньев иммунитета, детоксикация, стимуляция регенеративных процессов, анальгезирующее и антистрессовое действие.

Имеются данные о применении озонотерапии при следующих хирургических заболеваниях и состояниях: перитонит [9], сепсис, гнойный холангит и механическая желтуха [4], острый и хронический панкреатит [8], язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, остеомиелит, гнойные раны [11], ожоги, трофические язвы, пролежни [8], рожа, фурункулез [9], лечение и профилактика гнойных послеоперационных осложнений, онкологические заболевания, тромбоз, облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей [2], экзема, язвенный колит, проктит, геморрой, трещина заднего прохода [7], ишемическая болезнь сердца, дегенеративно-дистрофические поражения крупных суставов [1] и др.

Противопоказаниями для проведения озонотерапии являются: кровотечения, геморрагический инсульт, острый инфаркт миокарда, гипертиреоз, склонность к судорогам, острая алкогольная интоксикация, тромбоцитопения, гемофилия, снижение свертываемости крови, индивидуальная непереносимость озона [8].

Описаны следующие методы озонотерапии в хирургии:

#### 1. Местное применение.

1. Лечение патологических процессов озонкислородными смесями в каркасных камерах под повышенным / пониженным давлением [7, 9].

2. Гидропрессивная озоновая санация озонированными растворами.

3. Подкожное введение озонкислородных смесей [9].

4. Проточные ректальные инфузии озонкислородными смесями или инстилляцией мелкодисперсными взвешьями озонированной воды [15].

5. Внутрисуставное введение озонкислородных смесей.

6. Наружное применение озонированных жидкостей, мазей и масел [7].

7. Внутривенное и внутрибрюшинное промывание озонированными растворами.

8. Эндоскопическая интрагастральная озонотерапия.

## II. Системное применение.

1. Большая и малая аутогемотерапия с озоном [9].

2. Парентеральные инфузии озонированных физиологических растворов [8].

3. Акупунктурная терапия озонородными смесями.

4. Внутривенная инфузионная терапия с озоном.

5. Внутривенные вливания озонированных растворов.

6. Пероральный прием озонированных жидкостей и масел.

7. Ингаляционное применение озона или мелкодисперсных взвесей озонированной воды.

## III. Профилактика госпитальной инфекции — санация помещений озонородными смесями.

Описанные методики требуют наличия сложного дорогостоящего оборудования (медицинский озонатор, кислородное обеспечение, дополнительные приспособления, специально оснащенные рабочие помещения со строгим соблюдением правил техники безопасности).

**Цель работы:** разработать новый простой и доступный способ получения озона и его использования в лечении больных хирургической инфекцией.

### Материалы и методы

Нами предложен метод синтеза озона из кислорода воздуха или чистого кислорода с помощью насадки к аппарату местной дарсонвализации (патент РФ) [6]. При использовании данного устройства (применялся портативный аппарат местной дарсонвализации «Блик») можно получить газовую среду с концентрацией озона до 3 мг/л (из воздуха) и до 15 мг/л (из чистого кислорода). Также предложен способ получения озонированной среды в парогазовой фазе с помощью ультразвукового ингалятора. При его работе озонированная газовая смесь при прохождении через камеру ультразвукового ингалятора взаимодействует с мелкодисперсной водной взвесью с образованием озонированной среды в парогазовой фазе. Последний способ имеет свои преимущества: лечебное действие озонированного раствора усиливается за счет ультразвукового индуцирования процесса образования капель, получающих мощный энергетический импульс;

субмикронный размер капель позволяет им свободно проникать в складки слизистых, поры и даже сквозь кожные покровы; по сути дела это новый инструмент введения в организм лекарственных средств.

Нами было проведено экспериментальное изучение антибактериального действия озона, синтезированного по разработанной методике, *in vitro*. Воздействовали на штаммы микроорганизмов, которые чаще всего высеваются из очагов хирургической инфекции: *E. coli*, *St. aureus*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Candida spp.*, *Klebsiella pneumoniae*. Для изучения антибактериального эффекта озона использовали предложенный нами метод количественного определения антибактериальной активности газообразного озона, который заключается в выявлении минимальной подавляющей экспозиции воздействия озоном на взвесь микроорганизмов в физиологическом растворе натрия хлорида при различной концентрации микробных тел во взвеси.

### Результаты и обсуждение

При обработке озоном, синтезированным из воздуха, в концентрации 3 мг/мл взвеси микроорганизмов в физиологическом растворе натрия хлорида был получен бактерицидный эффект. Однако продолжительность обработки для достижения санирующего эффекта (минимальная подавляющая экспозиция) была неодинакова для различных микроорганизмов и увеличивалась при нарастании титра колониеобразующих единиц (КОЕ) во взвеси от  $10^5$  до  $10^8$  КОЕ/мл. Для титра  $10^9$  КОЕ/мл не был достигнут бактерицидный эффект даже при длительной (более 1 часа) обработке.

На рисунке 1 представлена зависимость средних значений минимальной подавляющей экспозиции (МПЭ) воздействия озоном от степени микробной загрязненности (десятичный логарифм КОЕ/мл) для различных видов возбудителей хирургической инфекции.

Для обработки взвеси микроорганизмов в титре  $10^9$  КОЕ/мл использовали озон в концентрации 15 мг/л, синтезированный из чистого кислорода. При этом наблюдалась полная гибель микроорганизмов, однако также отмечалась неодинаковая чувствительность различных видов к озону. На рисунке 2 показано распределение значений МПЭ для различных возбудителей хирургической инфекции (использовались описательные параметрические тесты программы STATISTICA).

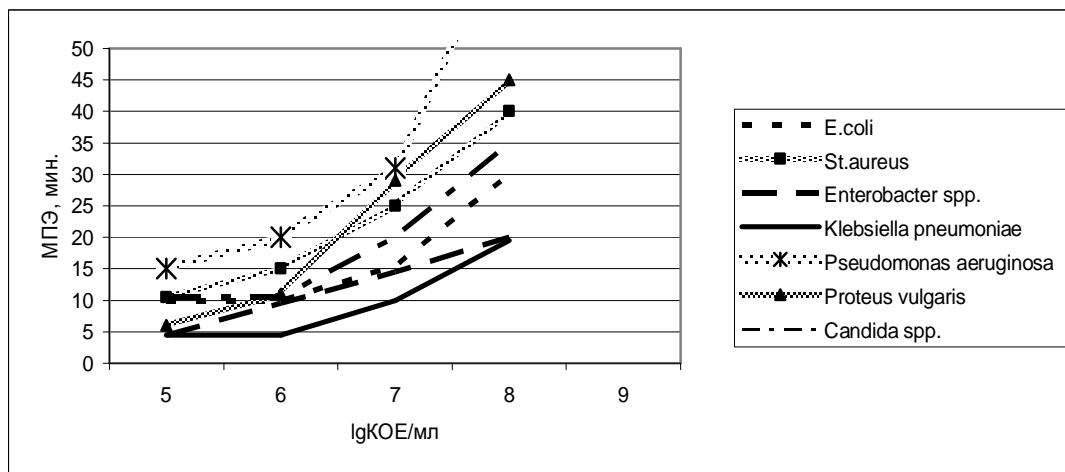


Рис. 1. МПЭ воздействия озоном на микроорганизмы при различном титре КОЕ

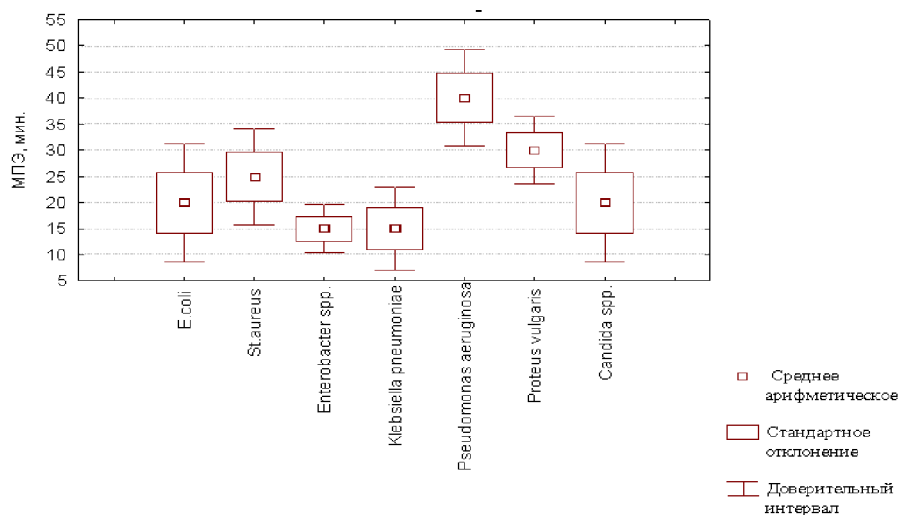


Рис. 2. МПЭ озона с концентрацией 15 мг/л на микроорганизмы в титре 10<sup>9</sup> КОЕ/мл

Для определения статистически значимых различий чувствительности различных микроорганизмов к озону использовали кри-

терий Тьюки. В таблице показаны значения уровня значимости *P* при сравнении МПЭ для разных видов микроорганизмов.

Таблица

Значения *P* при сравнении МПЭ

	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}
E.coli {1}	—	0,1914	0,1914	0,1914	0,0001*	0,0002*	1,0000
St.aureus {2}	0,1914	—	0,0002*	0,0002*	0,0001*	0,1914	0,1914
Enterobacter spp. {3}	0,1914	0,0002*	—	1,0000	0,0001*	0,0001*	0,1914
Klebsiella pneumoniae {4}	0,1914	0,0002*	1,0000	—	0,0001*	0,0001*	0,1914
Pseudomonas aeruginosa {5}	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	—	0,0002*	0,0001*
Proteus vulgaris {6}	0,0002*	0,1914	0,0001*	0,0001*	0,0002*	—	0,0002*
Candida spp. {7}	1,0000	0,1914	0,1914	0,1914	0,0001*	0,0002*	—

Примечание: \* — статистически значимые различия ( $P < 0,05$ ).

Как видно из таблицы, имеются статистически значимые различия в чувствительности микроорганизмов к озону в семи группах. Так, *Pseudomonas aeruginosa* устойчивее остальных видов микроорганизмов ( $P < 0,05$ ). Далее в ряду устойчивости к озону по убыванию расположились: *Proteus vulgaris*, *St.aureus*, *E.coli*, *Candida spp.* Наиболее чувствительными микроорганизмами оказались *Enterobacter spp.* и *Klebsiella pneumoniae*.

### Выводы

1. Предложенный новый способ синтеза и применения озона с помощью насадки к аппарату местной дарсонвализации является простым и доступным.

2. Озон, синтезированный из воздуха, в концентрации 3 мг/л полностью подавляет рост микрофлоры в титре от  $10^5$  до  $10^8$  КОЕ/мл. При концентрации микроорганизмов  $10^9$  КОЕ/мл не удалось добиться отсутствия роста микрофлоры даже при экспозиции более 1 часа ни для одного вида микробов.

3. Озон, полученный из чистого кислорода, в концентрации 15 мг/л оказывает бактерицидный эффект при обсемененности  $10^9$  КОЕ/мл.

4. МПЭ воздействия озоном имеет прямо пропорциональную зависимость от степени бактериальной загрязненности материала.

5. Имеются статистически значимые различия чувствительности микроорганизмов к озону. Наиболее чувствительными к озону возбудителями оказались *Enterobacter spp.* и *Klebsiella pneumoniae*, а наиболее устойчивыми — *Pseudomonas aeruginosa*.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Буянов В.М., Оберко Л.А., Родоман Г.В. и др. // Вести. РГМУ. — 2000. — № 3. — С. 7–14.

2. Васильев И.Т., Марков И.Н., Мумладзе Р.Б. и др. // Вестник хирургии. — 1995. — № 3. — С. 3.

3. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е. Озонотерапия в хирургической клинике. — М.: Российская медицинская академия последипломного образования, 2001. — 160 с.

4. Корабельников А.И., Андреев Г.Н., Меньшикова И.Л., Аксенова С.В. Озонотерапия в комплексном лечении острого гнойного холангита. — Н. Новгород, 1998.

5. Корабельников А.И., Ансатаров Э.А., Осанов А. Озон в комплексном лечении перитонита. — Н. Новгород, 1999.

6. Лызинов А.Н., Скуратов А.Г., Игнатенко В.А., Гусешаивили Т.В., Аль-Шаржаби М. Насадка к аппарату местной дарсонвализации для получения озона // Афиційны бюлетэнь. — 2005. — № 1. — С. 207.

7. Масленников О.В., Шаров Ю.Г., Потехин Ю.П. // Клиническая медицина. — 1997. — Т. 75, № 10. — С. 35–37.

8. Масленников О.В., Конторщикова К.Н. // Озонотерапия. Внутренние болезни. — Н. Новгород, 1999. — С. 55.

9. Перетягин С.П., Бояринов Г.А., Зеленое Д.М. и др. Техника озонотерапии. - Н. Новгород, 1991.

10. Потехина Ю.П., Густое А.В., Перетягин С.П. // Озон в биологии и медицине. — Н. Новгород, 1995. — С. 79–80.

11. Родоман Г.В., Лаберко Л.А., Оболенский В.Н. // Российский медицинский журнал. — 1999. — № 4. — С. 32–36.

12. Anntoszewski Z., Skowron J.J. // Ogolnopolski Kongress Ozonoterapii. — Katowice, 1993. — P. 13–21.

13. Madej P., Antoszewski Z., Madej A. // Materia Med. Pol. — 1995. — Vol. 27. — P. 53–56.

14. Payr E. // Arch. Klin. Chir. — 1935. — Bd 183. — P. 220–291.

15. Riling S., Vienbahn R. // The Use of Ozone in Medicine. — New York, 1987.

Поступила 02.03.2006

## ОСЦИЛЛЯТОРНЫЕ БИОПОТЕНЦИАЛЫ СЕТЧАТКИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Дравица Л.В., Бобр Т.В.

Гомельский государственный медицинский университет  
Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Благодаря эффективным методам лечения, продолжительность жизни больных сахарным диабетом значительно увеличилась, поэтому диабетическое поражение глаз приобретает особое значение. Диабетическая ретинопатия (ДР) является одной из основных причин снижения зрения и слепоты среди лиц трудоспособного возраста в развитых странах. Электроретинография — очень чувствительный метод оценки функционального состояния сетчатки, позволяющий определить самые незначительные биохимические нарушения, которые могут предшествовать начальным клиническим проявлениям. Снижение амплитуды  $\alpha$ 1-волны ЭРГ-осцилляторные потенциалы свидетельствует о нарушении цепи биохимических реакций между пигментным эпителием и фоторецепторами у больных сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** электроретинография, осцилляторные биопотенциалы сетчатки, диабетическая ретинопатия.

## RETINA OSCILLATORY BIOPOTENTIALS AT DIABETIC RETINOPATHY

Dravitsa L.V., Bobr T.V.

Gomel State Medical University

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Due to effective methods of treatment, life expectancy of patients with diabetes has considerably increased, therefore diabetic eyes affection is of special value. Diabetic retinopathy (DR) is one of the principal causes of sight deterioration and blindness among persons of able-bodied age in the developed countries. Electroretinography is a very sensitive method on retina functional status estimation allowing defining the most insignificant biochemical disorders which can precede initial clinical demonstration. Decrease in amplitude of o1-wave electroretinogram — oscillatory potentials testifies to disorder of biochemical reactions chain between pigmentary epithelium and photoreceptors at patients with diabetes.

**Key words:** Electroretinography, retina oscillatory biopotentials, diabetic retinopathy.

В настоящее время, согласно данным ВОЗ, общее количество больных сахарным диабетом в мире превысило 177 млн. человек (3% населения Земли). В настоящее время в РБ зарегистрировано около 150 тыс. больных сахарным диабетом. Благодаря эффективным методам лечения продолжительность жизни больных сахарным диабетом значительно увеличилась, поэтому диабетическое поражение глаз приобретает особое значение. Диабетическая ретинопатия (ДР) является одной из основных причин снижения зрения и слепоты среди лиц трудоспособного возраста в развитых странах. По данным ВОЗ, ДР составляет 80–90% от всей инвалидности по зрению, обусловленной сахарным диабетом (Kohner E., Porta M., 1992). Ранняя диагностика изменений сетчатки приобретает все большее значение, так как своевременная терапия может привести к стабилизации процесса или обратному развитию менее выраженных изменений [1].

Электроретинография — очень чувствительный метод оценки функционального состояния сетчатки, позволяющий определить самые незначительные биохимические нарушения, которые могут предшествовать начальным клиническим проявлениям [2] и локализацию патологического процесса в сетчатке. Электроретинограмма — (ЭРГ) представляет собой графическое отображение изменений биоэлектрической активности клеточных элементов сетчатки в ответ на световое раздражение. Одним из основных видов ЭРГ являются осцилляторные биопотенциалы сетчатки, которые отражают цикл биохимических превращений родопсина [3].

**Цель работы:** Изучить изменения параметров ЭРГ-осцилляторные потенциалы у больных сахарным диабетом 1 типа, не имеющих клинических признаков диабетической ретинопатии.

**Материалы и методы**

Офтальмологическое обследование проведено у 62 человек (124 глаза), страдающих сахарным диабетом 1 типа, не имеющих признаков диабетической ретинопатии. Средний возраст — 28,3 лет. Контрольную группу составили 30 клинически здоровых людей (60 глаз), средний возраст — 31,2 лет.

Офтальмологическое обследование включало: визометрию на проекторе знаков, биомикроскопию с использованием щелевой лампы фирмы Zeiss, обратную офтальмоскопию, прямую офтальмоскопию на фундус-камере VISUCAM liet фирмы Zeiss, фундус-скопия с фундус-линзой, электроретинографию на электроретинографе ООО «НейроСофт». Запись осцилляторных биопотенциалов сетчатки производилась по методике А.М. Шамшиновой.

**Результаты и обсуждение**

Средние показатели латентности волн ЭРГ-осцилляторные потенциалы у больных сахарным диабетом и контрольной группы представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, у больных основной группы показатели латентности ЭРГ-осцилляторные потенциалы аналогичны данным контрольной группы. Это свидетельствует о том, что у больных сахарным диабетом, не имеющих признаков ДР, этот показатель не изменяется.

Средние показатели основных амплитуд волн ЭРГ-осцилляторные потенциалы у больных сахарным диабетом и контрольной группы представлены в таблице 2.

Таблица 1

## Изменения латентности волн ЭРГ-осцилляторные потенциалы

Волна	Основная группа (n=124)	Контрольная группа (n=60)
o1-волна (ms)	21,34 ± 2,10*	21,55 ± 2,90
o2-волна (ms)	24,46 ± 2,76*	24,64 ± 2,73
o3-волна (ms)	27,51 ± 3,65*	28,44 ± 3,54

Примечание: p — достоверность различий в сравнении с контрольной группой; \* — p > 0,05

Таблица 2

## Изменение амплитуды волн ЭРГ-осцилляторные потенциалы

Волна	Основная группа (n=124)	Контрольная группа (n=60)
o1-волна (mkV)	17,17 ± 3,54*	23,21 ± 4,83
o2-волна (mkV)	15,56 ± 2,14**	21,64 ± 2,21
o3-волна (mkV)	13,91 ± 2,22**	20,44 ± 2,34

Примечание: p — достоверность различий в сравнении с контрольной группой; \* — p > 0,05; \*\* — p < 0,05.

Снижение амплитуды волн свидетельствует о нарушении цепи биохимических реакций между пигментным эпителием и фоторецепторами. Снижение амплитуды o1-волны у больных сахарным диабетом составило 6,04 mkV (26,02%), o2-волны — 6,08 mkV (28,1%), o3-волны — 6,53 mkV (31,95%), что свидетельствует о нарушении биохимических реакций сетчатки у больных сахарным диабетом даже при отсутствии признаков ДР.

**Выводы**

1. Нарушения цепи биохимических реакций между пигментным эпителием и фоторецепторами имеются у больных сахарным диабетом даже при отсутствии офтальмоскопических признаков ДР.

2. ЭРГ-осцилляторные потенциалы позволяет определять имеющиеся нарушения биохимических реакций сетчатки на начальных этапах развития ДР.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Азнабаев М.Т., Зайдуллин И.С., Азнабаев Р.А. Изменения электрофизиологических показателей органа зрения у детей, больных инсулинзависимым сахарным диабетом // Вестник офтальмологии. — 2004. — № 2. — С. 20–22.

2. Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В. Функциональная диагностика ретиальной ишемии. Сообщение 1. Реакция мюллеровских клеток на ранних стадиях диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии. — 2004. — № 6. — С. 11–13.

3. Шаминова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. — М.: Медицина, 1999. — 415 с.

Поступила 02.03.2006

УДК 616.718.19-001-083.98 (035)

**ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ВЫВИХАХ ГОЛЕНИ**

М.М. Дятлов, С.И. Кириленко

Гомельский государственный медицинский университет

На материале 228 больных впервые предлагается классификация осложнений при травматическом вывихе голени. Она основана на концепции первичности и вторичности осложнений и полной объективности **при первичных осложнениях** как независимых от медицины и возникающих в момент нанесения травмы, на догоспитальном этапе. Причинами **вторичных осложнений** концепция определяет частично объективные и частично субъективные обстоятельства, обуславливающие развитие осложнений уже в процессе лечения или после его прекращения. Выделены клинические группы с осложнениями в пострадавшем коленном суставе и вне его.

Ключевые слова: вывих голени, травма, осложнения.



## COMPLICATIONS AT TRAUMATIC DISLOCATIONS OF CRUS

M.M. Dyatlov, S.I. Kirilenko

Gomel State Medical University

On the material of 228 patients classification of complications at traumatic dislocation of crus has been suggested for the first time. It is based on the concept of primary and secondary complications and complete objectivity at primary complications as independent from medicine and arising in the moment of an injury, at pre-hospital stage. Reasons of secondary complications are partially objective and partially subjective circumstances which determine the development of complications during treatment or after it has been stopped. Clinical groups with complications of the injured knee-joint and outside it were selected.

Key words: crus dislocation, injury, complications.

**Введение**

По складывающейся десятилетиями тенденции в литературе и на практике рассматриваются только лишь вторичные осложнения, имеющие преимущественно субъективное происхождение, что заметно прослеживается в многочисленных публикациях, закрепляющих однобокий стереотип в выражении «ошибки и осложнения» [1, 3–7]. Уже само размещение на втором месте термина «осложнения» в данном сочетании предполагает вторичность его значения и, стало быть, вторичность происхождения как явления, т.е. осложнения возникают якобы только вследствие и после ошибок. А ошибки, как известно — результат недосмотра, недоработки, неосведомленности, т.е. субъективная категория. Однако мы утверждаем: есть объективный источник происхождения осложнений при травматических вывихах голени, не зависящий от медицинского персонала и качества его работы.

**Материал и методы**

В основу данного исследования положен анализ нашего сборного клинического материала, наибольшего в доступной нам литературе — 228 пострадавших с травматическими вывихами голени, которых мы наблюдали за 36 лет. У них произошло 247 вывиха голени в 229 коленных суставах: у 218 больных 1 раз в 1 суставе, у 2 — по 1 разу в обоих суставах, у 3 — по два раза в одном суставе, у 5 — по несколько раз в одном суставе (у двух больных — 3 вывиха за 4 года, у двух —

3 вывиха за 10 лет, у пятой больной — 7 раз за 5 лет). Только у 56 больных вывих был первично свежий неосложненный, у 172 — с различными осложнениями: с повреждением кровеносных сосудов в подколенной области и около нее — 72 (с летальным исходом у 5, ампутацией у 21, инвалидностью у 27 больных), с повреждением седалищного и берцовых нервов — 40, открытый вывих — 33, внутрисуставными переломами мыщелков бедра или большеберцовой кости — 25, «плавающий коленный сустав» — 2, «плавающее бедро» — 1, «скрытый вывих голени» — 1, угловой вывих — 3, консервативно не вправимый вывих — 20, в сочетании с повреждением внутренних органов и политравмой конечностей и туловища — 23, несвежий вывих — 10, застарелый — 12, повторный — 3, привычный — 5, произвольный — 2, посттравматический первично-хронический вывих — 1 случай.

Проводилось консервативное и оперативное лечение в пределах самого коленного сустава (оперативное вправление консервативно невправимых вывихов, шов связок, остеосинтез при внутри- и внесуставных переломах, постепенное вправление аппаратами внешней фиксации, резекции сустава, артротомии) и вне его (оперативные вмешательства на поврежденных внутренних органах и конечностях), а также различное консервативное лечение сопутствующей патологии, включая и ту, которая возникла как осложнение.

Наши взгляды на осложнения при травматических вывихах голени основаны на **концепции первичности и вторичности осложнений и полной объективности первичных как независящих от медицины и возникающих в момент нанесения травмы**, концепции, изложенной нами в 2003 году [2].

Мы выделяем **главные группы осложнений** при травматических вывихах голени (в зависимости от времени их возникновения): **первичные и вторичные**. Они имеют две подгруппы — **а) осложнения, возникшие в самом коленном суставе и возле него, и б) локализирующиеся вне коленного сустава**.

**Первичные осложнения возникают до лечения — в момент нанесения травмы** вследствие воздействия травмирующего фактора на коленный сустав (внешнего фактора — при прямом механизме вывиха или опосредованного — вследствие смещения голени или бедра при непрямом механизме повреждения) или — на него и другие части тела, внутренние органы. Сочетанные и множественные повреждения при травматическом вывихе голени мы относим к первичным осложнениям. Например, при падении с большой высоты у пострадавшего происходит открытый вывих голени с разрывом подколенной артерии и, вследствие значительной кинетической энергии, одновременно разрыв селезенки. Данную травму мы определяем как вдвойне осложненный вариант травматического вывиха голени: открытый с разрывом подколенной артерии вывих голени с первичным сочетанным осложнением — разрывом селезенки. Т.е. кроме осложненного варианта вывиха самой голени в диагнозе указывается первичное осложнение данной травмы вне коленного сустава (вследствие значительной кинетической энергии) — сочетанное повреждение: разрыв селезенки.

**Вторичные осложнения** при травматических вывихах голени — это те, которые **не могли успеть возникнуть в момент нанесения на коленный сустав травмы**, поскольку требуется определенное время и условия для их развития, например, вторичное смещение голени после вправления, нагноение раны сустава,

osteомиелит его, анкилоз. Кроме того, они порой являются следствием предшествующих заболеваний, повреждений коленного сустава (или внутренних органов, других конечностей или голени на стороне травмы — варикозное расширение вен) и при этом прослеживается, как правило, патогенетическая цепь, или же предпосылкой для них оказывается врачебная ошибка, например непроведение профилактики ретромбоза прооперированной артерии или тромбоэмболии. Они развиваются в процессе лечения (в первые часы — дни — недели) или после его завершения, через несколько или много лет.

Среди **вторичных осложнений** мы выделили **ранние** (первые часы — сутки), **поздние** (первые дни — недели) и **отдаленные** (спустя многие месяцы — годы). Пример вторичных ранних осложнений: вправление вывиха — на следующий день выявлено на рентгенограмме вторичное смещение или после вправления вывиха возобновился пульс на стопе — через несколько часов пульс исчез — абсолютная ишемия, ведущая к позднему вторичному осложнению — гангрене, заканчивающейся ампутацией. Пример вторичного позднего осложнения: вывих голени при варикозном расширении ее вен — тромбофлебит — ТЭЛА. Пример вторичного отдаленного осложнения: вывих голени — гонартроз. Пример вторичного раннего осложнения, перешедшего в отдаленное: иммобилизация конечности гипсовой циркулярной повязкой после вправления вывиха — самосдавление сосудов под повязкой вследствие нараставшего отека и нарушения магистрального кровообращения — болезнь перевязанного сосуда — эквинусная стопа.

Вторичные осложнения же при вывихах голени имеют много причин возникновения не только объективного, но и субъективного характера: в суставе — тяжелые типы открытых вывихов и вывихопереломов голени, около сустава — серьезные повреждения магистральных сосудов подколенной ямки, вдали от сустава — нарушения внутренних органов, сопутствующие заболевания (хроническая пневмония, высокое артериальное давление, сердечно-сосудистая недостаточность, ва-

рикозное расширение вен и т. д.), общие причины — тяжелое течение травматической болезни, пожилой возраст больных, организационные, диагностические, технические трудности в лечении, использование диагностических и лечебных методик, несущих в себе предпосылки для возникновения общих и/или местных осложнений (скелетное вытяжение в течение 2 мес.) и особенности, называемые «человеческим фактором», т.е. неосведомленность, необученность, узкая специализация хирурга и просто страх перед оперативным вмешательством (крайне необходимым, срочным и опасным, требующим знаний и навыков в нескольких смежных специальностях) и возможными упреками коллег в неправильных действиях. Кроме того, нужно учитывать, что непродуманный перенос тактических систем, разработанных для оперативного лечения изолированных повреждений, на лечение множественных повреждений у пострадавших с политравмами чреват осложнениями, и следует применять у них минимально травматические и предварительные способы лечения.

Мы различаем понятия а) «**первично осложненный травматический вывих голени**», когда осложнение возникает в самом коленном суставе или в тканях возле него в момент травмы, б) «**вторично осложненный травматический вывих голени**», когда осложнение возникает в самом коленном суставе или в тканях возле него в процессе лечения или после его прекращения. Осложненным травматическим вывихом голени называем вывих большеберцовой кости в коленном суставе, при котором имеются в его полости или в непосредственной близости отягощающие этот чистый вывих нарушения любой ткани, которые усложняют его диагностику, лечение и исход. Например, разрыв кровеносных сосудов, нервов, кожи, ущемление капсулы, вывих без лечения с большим сроком после возникновения этой травмы, одно- или двукратное повторение вывиха, воспроизводство его по воле пациента, постепенное развитие вывиха вследствие неблагоприятных анатомических взаимоотношений бедра и большеберцовой кости, воз-

никших вследствие неправильного сращения последней. Выделяем также другие понятия — «**осложнения у пострадавшего при травматическом вывихе голени**», когда осложнение в виде нарушения анатомии или функции возникает вне коленного сустава: а) в момент нанесения травмы, при которой произошел (осложненный или неосложненный) вывих в нем (первичное внесуставное осложнение) или б) по прошествии некоторого времени — часов, дней, недель, лет (вторичное внесуставное осложнение). Пример первичного внесуставного осложнения: при падении с большой высоты происходит открытый вывих голени с разрывом подколенной артерии и, вследствие значительной кинетической энергии — одновременно разрыв селезенки, сотрясение головного мозга или повреждение межпозвонкового поясничного диска. Данную травму мы определяем как двойное осложнение: осложненный вариант травматического вывиха голени — открытый с разрывом подколенной артерии ее вывих и первичное осложнение других органов, возникшее в момент травмы — разрыв селезенки, сотрясение головного мозга или повреждение межпозвонкового поясничного диска. Т.е. кроме первичного осложненного варианта вывиха голени в коленном суставе в диагнозе указывается первичное осложнение, возникшее вне коленного сустава при данной травме.

Пример вторичного осложнения вне коленного сустава (по истечении того или иного времени — через несколько часов, дней, недель, месяцев, лет): тромбоз голени, ТЭЛА, грыжа межпозвонкового поясничного диска, коксартроз на стороне вывиха голени.

### **Результаты и обсуждения**

Поскольку за 36 лет изучения травматического вывиха голени мы не нашли в доступной нам литературе классификации его осложнений, то предлагаем свою классификацию. В ней мы выделили 6 разделов: источник, распространенность, время возникновения осложнений, их кратность, степень тяжести и последствий, а также вид ятрогенных осложнений (табл. 1). Содержание третьего раздела «время возникновения вывиха» описано выше. В разделе «источник возникновения» (ослож-

нения) указаны 4 фактора: травмирующий агент (механизм травмы), предрасположенность организма конкретного пострадавшего и его сопутствующие заболевания, специфика лечебного режима (длительное пребывание в строгом постельном режиме на постоянном вытяжении или гамаке), ятрогенный фактор. В разделе «распространенность осложнений» выделены местные и общие, а в разделе «кратность» — единичные и множественные осложнения. Раздел «степень тяжести и последствий осложнений» включает 4 группы: легкие (без осложнений, без последствий), тяжелые осложнения (с неустраняемыми нарушениями, но без инвалидности или с временной инвалидностью, с ухудшением качества жизни после травмы), непоправимые с анатомо-функциональными нарушениями, которые невозможно исправить и при которых остается инвалидность постоянно, и катастрофические осложнения, приводящие к смерти. В раздел «вид ятрогенных осложнений» входят организационные и тактические, диагностические, лечебные, технические осложнения.

На основании литературных данных и собственных наблюдений согласно нашей концепции первичности и вторичности осложнений и полной объективности первичных осложнений как независимых от медицины и возникающих в момент нанесения травмы, а также причинной обусловленности вторичных осложнений частично объективными и частично субъективными обстоятельствами, вызывающими развитие осложнений уже в процессе лечения или после его прекращения, мы насчитали 40 осложнений при травматических вывихах голени, из них 10 первичных и 30 вторичных. В пределах коленного сустава их 26, остальные — вне его (табл. 2).

Насчитываем 10 вторичных осложнений, развивающихся в коленном суставе в процессе лечения в различные сроки после травмы: артрит, остеомиелит, нейроциркуляторный синдром, контрактура, ригидность, анкилоз, неправильно срастающийся или сросшийся перелом, ложный сустав, оссификаты, артроз, и 2 — вблизи сустава на голени:

компартмент — синдром, болезнь перевязанного сосуда (табл. 2).

### **Выводы**

1. Травматический вывих голени любой сложности не является причиной смерти, смерть наступает вследствие осложнений.

2. Насчитывается 40 осложнений при травматических вывихах голени, имеющих в подавляющем большинстве случаев объективное происхождение и возникающих в различные периоды травмы — как в момент ее нанесения и вскоре после нее, несмотря на лечение, так и по прошествии многих лет.

3. Осложнением травматического вывиха голени, наиболее частым и опасным для конечности и жизни пострадавшего, является повреждение подколенной артерии — до одной трети всех случаев.

4. Оказание помощи больным с травматическими вывихами голени — это вопрос организации хирургической службы в стационарах, начиная с приемного отделения, требующей постоянного внимания травматологов, сосудистых и абдоминальных хирургов, а также ангиорентгенологов к травмированным.

5. Предложенная классификация осложнений при травматических вывихах голени помогает врачам лучше предусматривать, диагностировать, лечить и предупреждать первичные и вторичные осложнения.

### **Заключение**

Таким образом, предлагаемая классификация позволяет четче увидеть объективную предопределенность очень многих осложнений, зависящих от механизма травмы и сопутствующих заболеваний, объективную и субъективную опасность, исходящую от последних и методики лечения, от ятрогенного фактора, а также иметь полное представление о первичности и времени возникновения, локализации, степени распространенности и тяжести последствий. Она помогает хирургу лучше оценить опасность, которая уже возникла, и предусмотреть ту, которая может возникнуть у больных с травматическим вывихом голени, и более адекватно провести профилактику, диагностику и лечение осложнений.

Таблица 1

## Классификация осложнений при травматических вывихах голени

Источник возникновения	Распространенность	Время возникновения	Кратность	Степень тяжести последствий осложнений	Вид ятрогенных осложнений
1. Травмирующий агент (обстоятельства, механизм) 2. Предрасположенность 3. Специфика лечебного режима. 4. Ятрогенный фактор	1. Местные (в самом суставе или возле него) 2. Общие (вне сустава, в отдаленных участках тела)	I. Первичные А — до лечения 1. Ранние: (в момент травмирования) а) в области сустава; б) вне сустава. II. Вторичные Б — в процессе лечения 1. Ранние: а) в области сустава; б) вне сустава. В — по прекращению лечения 1. Отдаленные: а) в области сустава; б) вне сустава.	1. Единичные 2. Множественные	1. Легкие (без последствий) 2. Тяжелые (неустраняемые нарушения, но без инвалидности или временная инвалидность) 3. Непоправимые (анатомо-функциональные — постоянная инвалидность) 4. Катастрофические (смертельные)	1. Организационные и тактические 2. Диагностические 3. Лечебные 4. Технические

Таблица 2

**Первичные и вторичные осложнения при травматических вывихах голени  
(в зависимости от времени возникновения)**

Первичные		Осложнения (единичные и в группах)					
		Вторичные			В — по прекращению лечения		
А — до лечения (в момент нанесения травмы)		Б — в процессе лечения		Поздние		Отдаленные	
в коленном суставе или возле	вне коленного сустава	в коленном суставе или возле	вне коленного сустава	в коленном суставе или возле	вне коленного сустава	в коленном суставе или возле	вне коленного сустава
1. Открытый вывих	1. Множественные	1. Самосдавление магистральных сосудов (возле коленного сустава)	1. ОПН	1. Вторичное смещение голени	1. Компамент — синдром	1. Оссификация мягких тканей	1. Ложный сустав голени, бедра
2. Консервативный	2. Повреждения	2. Самосдавление коллатералей (возле коленного сустава)	2. ССН	2. Нагноение раны	2. Тромбофлебит голени	2. Ретидность сустава	2. Неправильное сращение отломков голени, бедра
3. С внутрисуставным переломом без смещения или с незначительным смещением	2. Сочетанные повреждения			3. Серозный гонит	3. Флегмона голени	3. Контрактура	
4. Переломовывих (подвывих)				4. Гнойный гонит	4. ТЭЛА	4. Ложный сустав	
5. «Плавающий коленный сустав»				5. Остеомиелит коленного сустава	5. Контрактура Фолькмана на голени и стопе	5. Неправильное сращение	3. Болезнь перевязанного сосуда
6. «Плавающее бедро»				6. Застарелый вывих	6. ССН	6. Артроз	
7. С травмой бедренной, подколенной артерии, вены				7. Ятрогенные повреждения нервов	7. ОПН	7. Анкилоз	
8. С травмой большеберцового, малоберцового нервов				8. Ретромбоз	8. Пневмония	8. Ложный сустав мышечков бедра, большеберцовой кости	
					9. Гангрена	9. Неправильное сращение этих мышц	
					10. Нейродистрофический синдром на стопе и голени		

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков М.В., Гудушаури О.Н., Ушакова О.А. Ошибки и осложнения при лечении переломов костей. — М.: Медицина, 1970 — С. 142–145.
2. Дятлов М.М. Неотложная и срочная помощь при тяжелых травмах таза. — Гомель: ИММС НАНБ, 2003. — С. 251–257.
3. Крыжановский Я.И., Фурманец А.И. Ошибки и осложнения при лечении повреждений костей тазобедренного сустава. // Ортоп., травмат. и протезир. — 1992. — № 1. — С. 21–25.
4. Розинов В.М., Кешкиян Р.А., Савельев С.Б., Кузнецов Л.Е. Ошибки и осложнения в лечении детей с сочетанными травмами живота и таза / Актуальные вопросы клинической хирургии: Сборник. — Пермь, 1993. — С. 104–106.
5. Терновой К.С., Синило М.И. Лечебно-диагностические ошибки и осложнения при повреждениях таза / Ошибки и осложнения в клинике, травматологии и ортопедии. — Киев: Вища школа, 1987. — С. 123–136.
6. Трубников В.Ф., Ковалев С.И., Чайченко В.П. Лечение больных с повреждениями таза // Ортоп., травмат. и протезир. — 1984. — № 1. — С. 7–10.
7. Черкес-Заде Д.И. Ошибки и осложнения при лечении переломов костей таза / Лечение застарелых повреждений таза — Алма-Ата: Казахстан, 1986. — С. 51–54.

Поступила 02.03.2006

УДК 616.711.18

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕКОМПРЕССИИ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ СТЕНОЗЕ НИЖНЕШЕЙНОГО ОТДЕЛА

С.И. Кириленко

Гомельский государственный медицинский университет

Проведена оценка травматического стеноза позвоночного канала при повреждениях нижнешейного отдела позвоночника и эффективности применения консервативных и оперативных методов лечения с точки зрения декомпрессии содержимого позвоночного канала и прогноза неврологических осложнений позвоночно-спинальной травмы. Предложенный критерий степени стеноза позвоночного канала позволяет дифференцированно определять тактику лечения вывихов, переломов и перелома-вывихов нижнешейных позвонков.

Ключевые слова: шейный отдел позвоночника, переломы, вывихи, перелома-вывихи, позвоночный канал, стеноз, компенсация, субкомпенсация, декомпенсация, декомпрессия позвоночного канала.

EFFECTIVENESS OF VERTEBRAL CANAL DECOMPRESSION AT TRAUMATIC STENOSIS OF INFERIOR CERVICAL REGION

S.I. Kirilenko

Gomel State Medical University

The Effectiveness of a decompression of spinal canal for the traumatic stenosis of the lower cervical column. Kirilenko S. I. Gomel state medical university.

The evaluation of a traumatic stenosis of the backbone canal is fulfilled at damages the lower cervical column after both conservative and operating methods of a decompression of the backbone canal. The offered criterion of a degree of a stenosis of the backbone canal allows to determine differentially tactics of treatment of dislocations, fractures and dislocation-fractures the lower cervical spondyles.

Key words: cervical spine, fractures, dislocations, fracture-dislocations, spinal canal, stenosis, compensation, subcompensation, decompensation, decompression of spinal canal.

**Введение**

Пациенты с позвоночно-спинальной травмой в силу исключительной значимости повреждений, тяжести их последствий,

трудности лечения и высокой степени инвалидности составляют особую группу среди травматических больных. По данным Леонтьева М.А., спинальный травматизм за по-

следние 70 лет увеличился в 200 раз и в настоящее время составляет 547–640 пострадавших на 10 млн. населения. В ближайшем будущем прогнозируется повышение этого уровня до 800 и более травмированных на 10 млн. человек [2]. Вследствие повреждения шейных позвонков меняется их анатомическое расположение, что приводит к изменению физиологической формы позвоночного канала (ПК). В силу анатомических и биомеханических особенностей сочленений черепа и первых двух шейных позвонков повреждения этой зоны специфичны и выделены в отдельный раздел вертебродологии. В нашей работе речь идет лишь о нижнешейных позвонках (С3–С7). В норме поперечное сечение ПК шейного отдела имеет форму треугольника с основанием, обращенным вентрально. Благодаря хорошо развитому диско-связочному аппарату подвижность позвонков относительно друг друга позволяет человеку совершать значительные отклонения головы в сагиттальной и фронтальной плоскостях. Однако даже в положениях максимального сгибания или разгибания шеи грубая углообразная деформация и сужение ПК в норме не происходят [13, 14]. В случаях же травматических повреждений позвоночника из-за смещения тел позвонков или их отломков имеет место стенозирование ПК, степень которого зависит от вида повреждения. В подавляющем большинстве случаев при повреждениях уменьшается сагиттальная высота треугольника, которым представлен ПК в поперечном сечении. Фронтальный размер канала практически не изменяется, что обусловлено преобладанием смещения отломков спереди назад. От степени стеноза ПК зависит компрессия невральных структур в момент травмы и в последующем, а следовательно, и выбор тактики лечения пострадавшего [9, 10]. Результаты лечения, приведенные ниже, обработаны методами математической статистики по стандартным программам.

**Цель работы** состоит в оценке эффективности декомпрессии содержимого позвоночного канала при повреждениях нижнешейного отдела позвоночника и применения консервативных и оперативных методов лечения.

#### **Материалы и методы**

Травматический стеноз ПК вследствие повреждения нижнешейных позвонков исследован при лечении 135 пациентов, на-

ходившихся в травматологическом и нейрохирургическом отделениях Гомельской областной клинической больницы с 1980 по 2004 годы. 17 (12,6%) пострадавших были женщины, а 118 (87,4%) — мужчины. Большинство пострадавших были в возрасте от 26 до 49 лет. Основной причиной травмы было падение с высоты — 57 (42,2%) случаев, в 44 (32,6%) случаях повреждение получено при нырянии на мелководье, в 19 (14,1%) — во время ДТП, в 11 (8,1%) — при падениях во время бега или ходьбы, в 3 (2,2%) — при ударе по голове и в 1 (0,7%) — при некоординированном движении головой. Не имевшие неврологических нарушений ни в момент травмы, ни при последующем лечении 58 (43%) пострадавших отнесены к группе компенсированных неврологически пациентов. У 44 (32,6%) пациентов непосредственно в момент травмы либо в ходе лечения была выявлена неврологическая симптоматика в виде корешковых или проводниковых расстройств, которые нормализовались в течение нескольких часов после возникновения без устранения травматической деформации ПК врачебными манипуляциями. Эти пациенты были отнесены к группе неврологически субкомпенсированных. Пострадавшие, которые имели стойкие неврологические нарушения вследствие полученной травмы, не всегда и не сразу нормализовавшиеся даже после устранения травматической деформации ПК, составили группу неврологически декомпенсированных пациентов из 33 (24,4%) человек. Консервативное лечение вывихов проводили у 26 пострадавших с применением одномоментного вправления по методу Рише-Гютера [5] или Коржа-Нехлопочина [4] и последующей иммобилизацией торакокраниальной повязкой (ТКП) либо постепенного вытяжения за голову петлей Глиссона или металлической скобой, наложенной на теменные бугры [6]. Оперативное лечение 16 пострадавших заключалось в открытом вправлении вывихнутого позвонка через задний доступ с последующим спондилодезом провололочной петлей за остистые отростки [1] либо через передний доступ с дискэктомией поврежденного межпозвонкового диска и корпородезом аутоотрансплантатом из крыла подвздошной кости [8]. У 3 пациентов выполняли лишь иммобилизацию головы и шеи без



устранения вывиха, проводя консервативное лечение неврологических расстройств.

При лечении переломов нижнешейных позвонков в 31 случае применяли консервативные методы, заключающиеся в иммобилизации головы и шеи ТКП или одномоментной репозиции в виде реклинации тела позвонка с помощью той же самой гипсовой повязки. Оперативное лечение выполнено 20 пострадавшим из переднего доступа с удалением разрушенного тела позвонка и декомпрессией содержимого ПК и последующим корпородезом аутотрансплантатом из крыла подвздошной кости [6, 8]. Методы вы-

тяжения при лечении переломов шейных позвонков не применяли.

Принципы лечения перелома-вывихов использовали те же, что и при лечении вывихов, лишь с учетом их большей неустойчивости [12, 15]. Оперативная декомпрессия содержимого ПК выполнялась в 11 случаях, а консервативные методы применены у 30 пациентов. Тракционные способы устранения стеноза у пострадавших с перелома-вывихами не применяли.

Распределение пострадавших по видам повреждений и применявшимся методам лечения представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пострадавших по видам повреждений и примененным методам лечения

Метод лечения	Вывихи			Переломы, степеней			Перелома-вывихи			Всего
	верховые	односторонние	двусторонние	1	2	3	односторонние	двусторонние	оскольчатые	
Оперативный	2	5	9	—	5	15	4	3	4	47
Вытяжение	2	6	4	—	—	—	—	—	—	12
Одномоментная репозиция	4	4	4	2	5	5	6	3	5	38
Гипсовая иммобилизация	—	—	3	8	8	3	8	2	6	38
Всего	8	15	20	10	18	23	18	8	15	135

Для оценки травматического стеноза шейного отдела ПК принято использовать компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Нами разработана методика оценки степени стеноза при повреждениях шейного отдела позвоночника по боковым спондилограммам, которая позволяет диагностировать травматический стеноз шейного отдела ПК простым общедоступным способом. При вывихах шейных позвонков на боковой спондилограмме (рис. 1) проводят спиноламинурную линию  $OO_1$ , которая соединяет основания остистых отростков позвонков, образующих поврежденный сегмент, и проекционно является задней стенкой ПК. Из точки А задненижнего угла тела вывихнутого позвонка и из точки  $A_1$  задневерхнего угла тела нижележащего позвонка на спинно-ламинурную линию  $OO_1$  восстанавливают перпендикуляры АВ и  $A_1B_1$ , являющиеся, соответственно, физиологическим сагиттальным и травматически суженным сагиттальным размерами ПК на уровне поврежденного сегмента. Степень травматического стеноза вычисляют по формуле (1).

$$S = \frac{(AB - A_1B_1)}{AB} \times 100 \quad (1)$$

где: S — степень стеноза; АВ и  $A_1B_1$  — физиологический и травматически суженный сагиттальные размеры ПК.

В случаях оскольчатых или компрессионных переломов спиноламинурной линией  $OO_1$  соединяют основания остистых отростков поврежденного и смежных с ним позвонков, а перпендикуляр  $A_1B_1$  восстанавливают на нее от отломка, наиболее сместившегося в ПК.

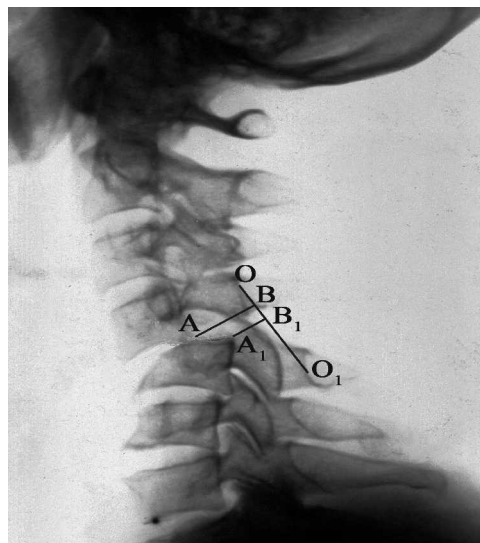
При перелома-вывихах нередко остистый отросток с фрагментом дуги поврежденного позвонка смещается дорзально, поэтому для объективной локализации задней стенки ПК спиноламинурную линию  $OO_1$  следует проводить, соединяя основания остистых отростков смежных позвонков. Травматически суженный сагиттальный диаметр ПК  $A_1B_1$  определяют на уровне части тела позвонка, расположенного ниже вывихнутого наиболее выступающего дорзально.

Для определения абсолютных величин ширины ПК нами предложено использовать маркер для морфометрии при рентге-

нографии шейного отдела позвоночника [3]. В качестве маркера мы применяем рентгенконтрастную линейку, которую фиксируем на шее пациента в рентгенконтрастной основе рентгенконтрастным ремнем с крючковой лентой. Измерения выполняем следующим образом. При рентгенографии шейного отдела позвоночника в прямой проекции основу маркера крепят на шее сбоку на уровне сосцевидного отростка черепа с любой стороны, а при рентгенографии в боковой проекции — сзади над остистыми отростками шейных позвонков. На рентгенограммах, полученных с использованием маркера, за пределами мягких тканей шеи выявляется рентгенконтрастная линейка, имеющая такую же степень искажения, как и костные структуры позвоночника, так как в момент рентгенографии они находятся на одинаковом расстоянии от источника излучения и кассеты с рентгенпленкой. Измеряя анатомические структуры на рентгенограмме и сопоставляя их с изображением линейки, получают истинные размеры ПК, тел позвонков и межпозвонковых дисков. Маркер позволяет измерять анатомические образования шейного отдела позвоночника по рентгенограммам без дополнительных математических вычислений, манипулируя истинными величинами. Это важно для определения резервного пространства ПК, стабильности поврежденного сегмента, а следовательно, решения вопроса о методике консервативного или оперативного лечения.

### Результаты и обсуждения

Вывихи позвонков сопровождаются значительной деформацией ПК, компрессией его содержимого, что может обусловить неврологический дефицит как в остром периоде, так и в отдаленные сроки после травмы [7, 10, 11]. У всех пострадавших этой группы наибольшее сужение ПК наблюдалось на уровне верхнего края каудального позвонка поврежденного сегмента. В большинстве случаев в результате травмы уменьшение сагиттального размера ПК происходило на 15-25% от первоначальной величины при верховых и односторонних вывихах и на 30-40% - при двусторонних вывихах. Наилучшего результата лечения удалось достичь, применяя для устранения травматического стеноза методы одномоментной репозиции и оперативного лечения, в результате которых сохраняющееся сужение ПК в среднем составило 3% от физиологического размера и увеличилось незначительно с течением времени. При применении методов вытяжения сужение ПК сохранялось в пределах 5-7% от физиологического размера с тенденцией к увеличению до 10-12% с течением времени. Результаты устранения травматического стеноза ПК у пациентов с вывихами представлены в таблице 2. В таблицах 2-5 n — соответствует количеству пациентов одной группы, время контроля ПК после лечения составляло 3-6 месяцев, отдаленный результат определяли спустя промежуток времени от 6 месяцев до нескольких лет.



**Рис. 1.** Схема рентгеноморфометрии

OO<sub>1</sub> — спиноламинарная линия; АВ — физиологический сагиттальный размер; А<sub>1</sub>В<sub>1</sub> — травматически суженный сагиттальный размер.

Таблица 2

**Результаты устранения травматического стеноза ПК при применении различных методов лечения вывихов нижнешейных позвонков**

Метод лечения	S по формуле (1), %, при вывихах								
	верховые			односторонние			двусторонние		
	до лечения	после лечения	отдалённый результат	до лечения	после лечения	отдалённый результат	до лечения	после лечения	отдалённый результат
Оперативный	13,83±6,77 (n=2)	5±0,01 (n=2)	2,5±4,42 (n=2)	22,89±3,43 (n=5)	7,51±6,44 (n=5)	7,41±6,44 (n=5)	39,3±5,79 (n=9)	1,19±1,87 (n=9)	2,2±3,2 (n=9)
Вытяжение	17,67±5,99 (n=2)	7,88±2,89 (n=2)	8,5±2,65 (n=2)	21,26±2,35 (n=6)	1,75±2,32 (n=6)	5,94±5,39 (n=6)	32,84±2,85 (n=4)	2,64±2,7 (n=4)	6,75±2,43 (n=4)
Одномоментная репозиция	11,09±2,21 (n=4)	0 (n=4)	3,66±0,97 (n=4)	16,04±4,19 (n=4)	0 (n=4)	1,14±2,2 (n=4)	36,18±4,52 (n=4)	1,25±2,43 (n=4)	2,75±3,4 (n=4)
Гипсовая иммобилизация	нет	нет	нет	нет	нет	нет	46,43±25,46 (n=3)	44,33±24,8 (n=3)	44,33±24,8 (n=3)

При переломах тел позвонков стенозирование ПК и компрессия невральных структур происходят сместившимися дорзально отломками [6]. Травматический стеноз ПК в среднем составил около 10% от физиологического размера ПК при переломах с клиновидной деформацией 1 степени, 15–25% — при переломах 2 степени и 30–40% — в случаях клиновидной деформации 3 степени. Консервативные методы лечения не

повлияли значительно на степень стеноза ПК, сохранив ее в пределах 10–20% при переломах 1–2 степени и 25–30% — в случаях переломов 3 степени. Оперативное вмешательство позволило уменьшить травматический стеноз ПК до 3% с сохранением достигнутого параметра в отдаленных результатах.

Результаты устранения травматического стеноза при переломах тел нижнешейных позвонков представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Результаты устранения травматического стеноза ПК при применении различных методов лечения переломов нижнешейных позвонков**

Метод лечения	S по формуле (1), %, при вывихах								
	1 степени			2 степени			3 степени		
	до лечения	после лечения	отдалённый результат	до лечения	после лечения	отдалённый результат	до лечения	после лечения	отдалённый результат
Оперативный	нет	нет	нет	19,75±4,29 (n=5)	1,05±2,27 (n=5)	2±4,29 (n=5)	38,39±12,78 (n=15)	0,67±2,88 (n=15)	0,67±2,88 (n=15)
Вытяжение	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Одномоментная репозиция	11,5±4,95 (n=2)	7,77±4,85 (n=2)	7,5±4,24 (n=2)	21,52±3,36 (n=5)	15,44±4,2 (n=5)	16,1±4,08 (n=5)	31,44±5,24 (n=5)	24,84±5,07 (n=5)	25,2±5,15 (n=5)
Гипсовая иммобилизация	8,5±3,22 (n=8)	8,82±3,51 (n=8)	8,88±3,51 (n=8)	16,51±5,26 (n=8)	14,63±5,96 (n=8)	16,88±4,56 (n=8)	33,27±7,5 (n=3)	33,33±7,1 (n=3)	33,33±7,1 (n=3)

Переломо-вывихи являются следствием комбинированного механизма повреждения, когда осевая нагрузка на позвоночник сочетается с ротацией и сгибанием головы. Вследствие этого возникают значительные разрушения задних опорных структур и диско-связочного

аппарата, а тела позвонков страдают в меньшей степени, либо вовсе не повреждаются. Односторонние переломо-вывихи сопровождались уменьшением физиологического размера ПК на 10–20%, оскольчатые — на 20–25%, а двусторонние переломо-вывихи —

на 30–40%. Наилучшего результата удалось достичь оперативным лечением, уменьшив травматический стеноз ПК до 0% с сохранением достигнутого параметра в исследованиях отдаленных результатов. Одномоментная репозиция и гипсовая иммобилизация лишь в

случаях односторонних перелома-вывихов позволили уменьшить травматический стеноз ПК до 6–10%, а при оскольчатых и двусторонних перелома-вывихах сохранили исследуемый критерий в пределах 25–35%. Результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4

**Результаты устранения травматического стеноза ПК при применении различных методов лечения перелома-вывихов нижнешейных позвонков**

Метод лечения	S по формуле (1), %, при вывихах								
	верховые			односторонние			двусторонние		
	до лечения	после лечения	отдаленный результат	до лечения	после лечения	отдаленный результат	до лечения	после лечения	отдаленный результат
Оперативный	17,12±6,17 (n=4)	0 (n=4)	1,09±2,11 (n=4)	25,56±0,99 (n=3)	0 (n=3)	0 (n=3)	39,12±11,5 (n=4)	0 (n=4)	0 (n=4)
Вытяжение	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Одномоментная репозиция	15,84±4,15 (n=6)	6,67±6,72 (n=6)	7,83±7,11 (n=6)	24,23±4,56 (n=3)	13±10,06 (n=3)	13,67±8,88 (n=3)	28,03±3,62 (n=5)	22,75±4,25 (n=5)	22,75±4,29 (n=5)
Гипсовая иммобилизация	12,3±2,37 (n=8)	11,57±2,46 (n=8)	12,14±2,46 (n=8)	23,02±1,41 (n=2)	22±10,62 (n=2)	22±10,62 (n=2)	42,17±17,45 (n=6)	35,33±22,67 (n=6)	35,5±22,67 (n=6)

Пострадавшие с повреждениями нижнешейных позвонков были компенсированы неврологически в случаях возникновения травматического стеноза ПК на уровне повреждения в пределах 10–20%. Уменьшение сагиттального размера ПК на 20–30% эпизодически приводило пациентов к неврологической субкомпенсации и вызывало неврологические нарушения в острый

период травмы и в отдаленные сроки. Стенозирование ПК более 30% вызывало неврологическую декомпенсацию пострадавшего в большинстве случаев. Таким образом, степень стеноза ПК у пациентов зависела от вида повреждения, а наличие неврологических нарушений — от выраженности уменьшения сагиттального размера, что видно по данным таблицы 5.

Таблица 5

**Степень стеноза ПК и неврологические нарушения у пострадавших в зависимости от вида повреждения**

Повреждение	Вид	S по формуле (1), %, при неврологических нарушениях		
		компенсированные 15,21±4,08 (n=58)	субкомпенсированные 27,74±4,96 (n=44)	декомпенсированные 41,72±11,13 (n=33)
Переломы	1 степени	9,1±3,01 (n=10)	Нет	Нет
	2 степени	16,77±7,31 (n=10)	21,34±3,69 (n=8)	Нет
	3 степени	Нет	31,81±3,39 (n=7)	38,14±12,68 (n=16)
Вывихи	верховые	14,24±4,19 (n=7)	Нет	Нет
	односторонние	19,28±3,47 (n=10)	22,67±5,17 (n=5)	Нет
	двусторонние	Нет	32,53±2,32 (n=11)	45,68±11,01 (n=9)
Перелома-вывихи	односторонние	14,72±4,17 (n=18)	Нет	Нет
	двусторонние	Нет	29,83±4,41 (n=13)	44,44±16,49 (n=7)
	оскольчатые	22,01±2,25 (n=3)	25,87±1,16 (n=5)	Нет

**Выводы**

1. Пациенты, имевшие переломы тел нижних шейных позвонков 1 степени, односторонние перелома-вывихи и верховые

вывихи в большинстве случаев неврологически компенсированы. У всех пациентов с переломами 3 степени, двусторонними вывихами и двусторонними перелома-вывихами

были выявлены неврологические нарушения, выраженные в той или иной степени.

2. Переломы тел шейных позвонков 2 степени, односторонние вывихи, оскольчатые перелома-вывихи могут сопровождаться проходящими неврологическими нарушениями или быть полностью компенсированы неврологически.

3. Устойчивое устранение травматического стеноза при вывихах шейных позвонков достигается применением оперативных методов лечения либо одномоментным вправлением или вытяжением за голову, а при переломах 2–3 степени и перелома-вывихах — только оперативным лечением.

4. Консервативное лечение поврежденных нижнешейных позвонков гипсовой иммобилизацией с применением одномоментной репозиции или без нее позволяет сохранить травматический стеноз в пределах неврологической компенсации при переломах 1–2 степени, односторонних и оскольчатых перелома-вывихах.

#### **Заключение**

Стеноз ПК, сопровождающий повреждения нижнешейных позвонков, опасен компрессией невралных структур и развитием неврологических осложнений травмы в острый период или в отдаленные сроки. Для декомпрессии содержимого ПК можно применять как консервативные, так и оперативные методы. Тактику лечения выбирают в зависимости от степени стеноза, которую возможно определить путем КТ и МРТ исследований или по боковым спондилограммам в соответствии с предложенным автором способом. Критерий оценки степени травматического стеноза ПК универсален, определяется при любых повреждениях нижнешейных позвонков и позволяет не только дифференцировать показания к оперативному или консервативному лечению, но и контролировать результаты выполненных манипуляций. Для декомпрессии содержимого ПК в большинстве случаев таких повреждений эффективны консервативные методы лечения. Оперативного устранения стеноза, как правило, требуют двусторонние вывихи и перелома-вывихи, а также компрессионно-оскольчатые переломы 2–3 степени.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Киришнер Р.* Внутренняя фиксация шейного отдела позвоночника проволочными петлями // Хирургия. — 1975. — № 12. — С. 62–65.

2. *Леонтьев М.А.* Эпидемиология спинальной травмы и частота полного анатомического повреждения спинного мозга // Актуальные проблемы реабилитации инвалидов. — Новокузнецк, 2003. — С. 37–38.

3. *Петренко А.М., Дятлов М.М., Кириленко С.И.* Маркер для морфометрии шейного отдела позвоночника при рентгенографии // Материалы симпозиума с международным участием «Повреждения и заболевания шейного отдела позвоночника». — М., 2004. — С. 13–15.

4. *Полищук Н.Е., Корж Н.А., Фищенко В.Я.* Повреждения позвоночника и спинного мозга. — Киев: Книга плюс, 2001. — 387 с.

5. *Селиванов В.П., Никитин М.Н.* Диагностика и лечение вывихов шейных позвонков. — М.: Медицина, 1971. — 327 с.

6. *Цивьян Я.Л.* Повреждения позвоночника. — М.: Медицина, 1971. — 312 с.

7. *Юмашев Г.С., Проценко А.И.* Оперативное лечение застарелых вывихов и перелома-вывихов шейных позвонков, первично не осложненных повреждением спинного мозга. // Профилактика травматизма и организация травматологической помощи в нефтяной и газовой промышленности. Диагностика и лечение неосложненных переломов позвоночника. — М., 1983. — С. 141–145.

8. *Cloward R.B.* Treatment of acute fractures and fracture-dislocations of the cervical spine by vertebral-body fusion. A report of eleven cases. // *J. Neurosurg.* — 1961. — Vol. 18, № 2. — P. 201–209.

9. *Fehlings M.G., Skat G.* A Review of the Pathophysiology of Cervical Spondylotic Myelopathy With Insights for Potential Novel Mechanisms Drawn From Traumatic Spinal Cord Injury. // *Spine.* — 1998. — Vol. 23. — P. 2730.

10. *Hamburger C., Buttner A., Uhl E.* The Cross-sectional Area of the Cervical Spinal Canal in Patients With Cervical Spondylotic Myelopathy. // *Spine.* — 1997. — Vol. 17. — P. 1990–1995.

11. *Harada A., Mimatsu K.* Postoperative Changes in the Spinal Cord in Cervical Myelopathy Demonstrated by Magnetic Resonance Imaging. // *Spine.* — 1992. — Vol. 17, № 11. — P. 1275–1280.

12. *Howard S.A.* Cervical Spine Trauma. // *Spine.* — 1998. — Vol. 23, № 24. — P. 2713–2729.

13. *Pavlov H., Torg J.S.* Cervical Spinal Stenosis: Determination with Vertebral Body Ratio Method. // *Radiology.* — 1987. — Vol. 18. — P. 771–775.

14. *Pavlov H., Torg J.S.* The Relationship of Developmental Narrowing of the Cervical Spinal Canal to Reversible and Irreversible Injury of the Cervical Spinal Cord in Football Players // *The Journal of Bone and Joint Surgery.* — 1996. — Vol. 78, № 9. — P. 1308–13014.

15. *White A.A., Punjabi M.M.* Clinical biomechanics of the spine. — Philadelphia, Toronto: J.B. Lippincott Co. — 1978. — 534 p.

*Поступила 20.02.2006*

УДК 616.65-007.61:612.013.7

## ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В.Я. Латышева, В.В. Аничкин, Е.В. Карпович, Аль-Кабаб Тауфик Ахмед Мохаммед**  
Гомельский государственный медицинский университет

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) представляет собой наиболее широко распространенное заболевание мужской популяции, которое встречается в пожилом и старческом возрасте. При этом нарушается как мочеиспускание, так и копулятивная функция, что отрицательно влияет на здоровье больного и его качество жизни. Существующие методы оперативного лечения являются часто противопоказанными в связи со значительной соматической патологией, а лекарственные препараты требуют постоянного приема и не всегда доступны лицам пенсионного возраста, что служит основанием к разработке и внедрению новых методов лечения.

В работе представлена сравнительная оценка качества жизни больных после проведения нетравматичного метода радиочастотной трансуретральной гипертермии и хирургического лечения ДГПЖ.

Ключевые слова: ДГПЖ, радиочастотная трансуретральная гипертермия, оперативное лечение, качество жизни.

## LIFE QUALITY ASSESSMENT IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

**V.Ya. Latysheva, V.V. Anichkin, E.V. Karpovich, Taufik Ahmed Al-Kabab Mohammed**  
Gomel State Medical University

Benign prostate hyperplasia is a most general men's disease which appear in old and elderly age. It results in both urination and copulative function disorders which negatively influences the patient's health and his life quality. The methods of operative treatment available are often contradicted due to significant somatic pathology, and drugs are not always accessible for old people as most of the medication should be taken for a long time which demands the development and introduction of new methods of treatment.

The present article describes a comparative assessment of life quality in patients after small-traumatic method of radio-frequency transurethral hyperthermia and surgical treatment of the benign prostate hyperplasia.

Key words: benign prostate hyperplasia, radio-frequency transurethral hyperthermia, operative treatment, life quality.

### **Введение**

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одной из наиболее частых патологий мужчин среднего, пожилого и старческого возраста. Заболевание настолько часто распространено среди пожилых лиц, что можно говорить о его неизбежности с возрастом [1, 2, 9].

Проблема выбора рациональной тактики лечения больных с ДГПЖ обусловлена широким распространением заболевания, поражением лиц среднего, наиболее трудоспособного возраста, протекающего с увеличением частоты встречаемости в мужской популяции старше 60 лет, часто на фоне ряда сопутствующих заболеваний [3].

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 недостаточности;
- улучшение качества жизни больных.

Несмотря на приоритет хирургического лечения ДГПЖ (аденомэктомии и трансуретральной резекции — ТУР), в настоящее

время широко применяются как фармакологические препараты, так и различные физические факторы, включая термотерапию и гипертермию [5, 6, 7, 16].

Вместе с тем частые осложнения после оперативного лечения, значительное число противопоказаний в связи с сопутствующими соматическими заболеваниями, ограничения длительного приема лекарственных препаратов, недостаточная эффективность лечения, отсутствие четких программ реабилитации мочеполювых и копулятивных нарушений у мужчин при ДППЖ требуют дальнейших исследований и внедрения в практическое здравоохранение новых методов лечения. При этом важным является не только нормализация функции мочеиспускания, но и реабилитация сексуального здоровья мужчины, что будет способствовать улучшению его социального статуса в семье, обществе и повышению качества жизни.

Зарубежные и отечественные исследователи в настоящее время все чаще связывают здоровье и качество жизни, которое объединяет значительное число различных факторов, психоэмоциональный и социальный статус больного человека [10, 12].

Согласно Всеобщей декларации прав человека о признании достоинства, присущего всем членам человеческой семьи, о праве каждого на «такой жизненный уровень, включая пищу, одежду, жилище, медицинский уход и необходимое социальное обслуживание, которые необходимы для поддержания здоровья и благосостояния его самого и его семьи», оценка качества жизни больных с ДППЖ имеет важное значение.

Качество жизни пожилого человека — это интегральный показатель, отражающий не только выраженность симптомов заболеваний, но и функциональное, и психологическое состояние пациента, его социальную активность, ощущение собственного здоровья, физического, психического благополучия и удовлетворенность всеми сторонами жизни, способность функционировать в обществе соответственно своему положению и получать удовлетворение от жизни во всех ее аспектах [12].

В настоящее время качество жизни является важным и в ряде случаев основным критерием определения эффективности лечения в клинических исследованиях. Оно обусловлено в определенной степени результатами

терапии и имеет значение для прогноза заболевания и трудоспособности [8].

Число исследований, посвященных оценке качества жизни больных с ДППЖ весьма ограничено [4]. Вместе с тем у большинства пациентов ухудшается этот важный показатель здоровья в связи с развитием двух основных дезадаптирующих синдромов: нарушением мочеиспускания и ухудшением сексуального здоровья. При этом ограничивается общественная активность, трудовая деятельность, сужается круг межличностных контактов в коллективе, нарушается гармония в семье.

Все вышеуказанное определяет актуальность, научно-практическую и социально-экономическую значимость проблемы и требует разработки и внедрения новых подходов лечения этого широко распространенного среди мужской популяции заболевания.

**Цель работы** — сравнительная оценка качества жизни больных с ДППЖ после радиочастотной трансуретральной гипертермии и оперативного лечения.

#### **Материал и методы**

Основным инструментом оценки качества жизни явилась методика определения состояния больных, изложенная в «Методических рекомендациях оценки качества жизни больных» (New assessment and information form to Measure Quality of life — NAIF), рекомендованная Министерством здравоохранения для использования на территории Республики Беларусь [8] и модифицированная нами для лечения больных с ДППЖ. Информацию для его заполнения получали методом почтового анкетирования и личного обследования больных. Разработанный инструмент представляет специально стандартизированный опросник, который содержит 6 разделов, 24 вопроса и позволяет получить объективные и субъективные сведения о разных сферах жизни респондента.

Оценка качества жизни проводилась по следующим категориям жизнедеятельности человека: способность к труду, эмоциональное состояние, сексуальная функция, социальный статус, экономическое состояние, работоспособность, а также вычислялся интегральный показатель качества жизни.

У человека с сохранением функций, удовлетворенного всеми сторонами жизни (экономическим, эмоциональным, социальным статусом и полноценной сексуальной функцией), показатели качества жизни прибли-

жаются к 100%, при незначительном снижении интегрального показателя его значение составляет 75% и выше, умеренном — до 50%, значительном снижении — до 25% и резко выраженном снижении — менее 25%. Эти показатели использовали также для оценки эффективности оперативного и консервативного лечения.

При сопоставлении данных анкетирования, полученных по почте, с результатами личного опроса и обследования установлена достоверная воспроизводимость метода.

Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась на ПЭВМ. Для вычисления описательных характеристик, значений статистических критериев, уровней значимости, получения графических представлений использованы программные комплексы и «STATISTICA» 6.0, производства компании «StatSoft. Inc». Результаты исследований представлены в виде таблиц, содержащих для каждого больного набор значений по всем наблюдаемым параметрам. При анализе данных основной и контрольных групп после гипертермии и операции ДГПЖ исходные данные преобразованы в таблицы распределения полученных результатов. На основании величины «*n*» и числа наблюдений

по таблице Стьюдента определяли достоверность между соответствующими параметрами основной и контрольных групп. Значимость различий долей выборки (процентов) вычисляли по методу Хилпа [9].

Обследовано 173 больных с ДГПЖ, из них 73 (59,3%) человека (чел.) — после проведения радиочастотной трансуретральной гипертермии (основная группа — ОГ) и три контрольные: 30 (24,4%) пациентов после ТУР включены в первую контрольную группу (КГ-1), 20 (16,3%) чел. после аденомэктомии простаты составили вторую контрольную группу (КГ-2). В КГ-3 вошли доноры Гомельской областной станции переливания крови.

Все больные основной группы лечились в Гомельском областном клиническом госпитале ИОВ по поводу различных соматических и неврологических заболеваний. ДГПЖ была сопутствующим заболеванием, по поводу которого они наблюдались у уролога до поступления в стационар. В стационаре после урологического обследования диагноз был подтвержден, в связи с чем им проведена радиочастотная трансуретральная гипертермия на аппарате «Термекс-П».

По возрасту больные распределялись следующим образом (табл. 1):

**Таблица 1**

**Распределение обследованных больных по возрасту**

Возраст, лет	Количество больных, <i>n</i> /%					
	ОГ-1		КГ-1		КГ-2	
40-49	4	5,5	12	3,3	—	—
50-59	20	27,4	6	20,0	5	25,0
60-69	39	53,4	18	60,0	12	60,0
70-79	10	13,7	5	16,6	3	15,0
ВСЕГО	73	100	30	100	20	100

Как следует из таблицы, в возрасте 40-49 лет аденомэктомия больным не проводилась. Основное число больных, лечившихся методом радиочастотной гипертермии, были в возрасте от 50 до 69 лет (59 чел. — 80,8%).

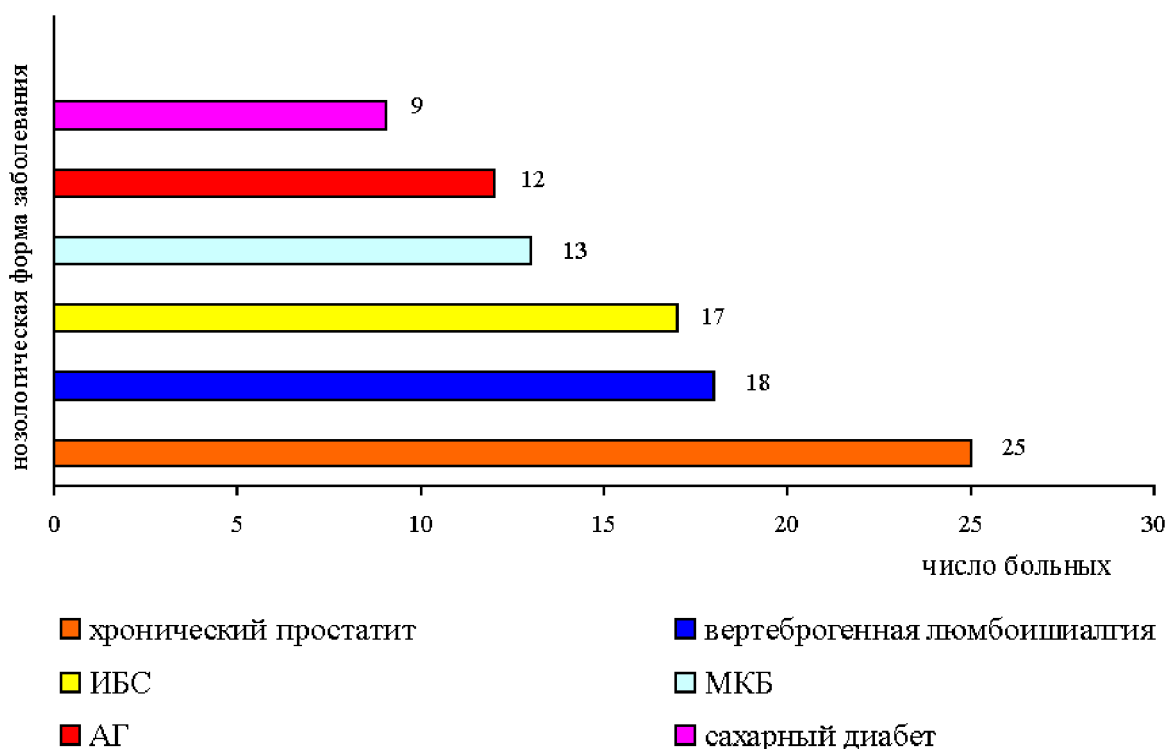
По рабочей специальности пациенты основной группы распределялись следующим образом: легкий физический труд был у 4 (5,5%) чел., умеренный — у 6 (8,2%), интеллектуальный — у 7 (9,6%). Пенсионеры составили 64,4% (47 чел.). Инвалидность

по соматической патологии первой группы была определена у 4 (5,5%), второй — у 3 (4,1%), третьей — у 2 (2,7%) больных.

Особенность клинического течения ДГПЖ в пожилом и старческом возрасте обусловлена следующими факторами:

- возрастными изменениями центральной нервной системы;
- выраженностью и характером сопутствующей церебральной и соматической патологии, что является преморбидным фоном, на котором развивалась ДГПЖ (рис. 1).





**Рис. 1.** Распределение сопутствующих заболеваний у больных с ДГПЖ, лечившихся гипертермией

Как следует из рисунка, у значительной части больных (25 чел. — 34,2%) выявлено хроническое заболевание мочеполовой системы — хронический простатит, что можно рассматривать в одном случае как первичную патологию, в другом — как симптом основного заболевания (ДГПЖ). При этом у 6 (8,2%) больных наблюдалось сочетание нескольких нозологических форм.

Клиника обследованных больных складывалась из ряда урологических симптомов:

- частые (3–5), иногда императивные (более 5) позывы к мочеиспусканию, особенно в ночное время (36 чел. — 49,3%);
- затрудненное мочеиспускание (73 чел. — 100%);
- ослабление струи мочи (42 чел. — 57,5%);
- чувство неполного опорожнения мочевого пузыря (73 чел. — 100%).

В ранней стадии отмечались учащенные позывы на мочеиспускание (особенно в ночное время) и затрудненное мочеиспускание вялой струей. В 6 (8,2%) случаях заболевание проявлялось острой задержкой мочи, спровоцированной алкогольным эксцессом или приемом лекарственных препаратов (ганглиоблокаторов, атропиноподобных препаратов).

О прогрессирующем росте предстательной железы свидетельствовало появление симптомов, указывающих на наличие остаточной мочи — чувства неполного опорожнения мочевого пузыря, мочеиспускание сначала в 2–3 приема малыми порциями (38,8%), затем более частые (3–5). В запущенной стадии гиперплазии простаты наблюдалось недержание мочи (парадоксальная ишурия у 3 больных — 4,1%) и симптомы почечной патологии (2 чел. — 2,7%).

В работе применен модифицированный метод гипертермии на аппарате трансуретрального доступа с температурным режимом до 42,5–43°C, излучением волн радиочастоты 100–500 кГц.

В работе использован метод теплового воздействия на ткань ДГПЖ, который основан на общеизвестном цитотоксическом эффекте влияния на ткани организма, который достигался с помощью электромагнитной энергии, генерируемой аппаратом «Термекс-II».

Согласно нашей методике, длительность процедуры составляла 30 мин с регулировкой температуры в области задней уретры с помощью компьютера или вруч-

ную с использованием активного трансуретрального и пассивного, направляющего, накожного электродов. Заданная температура (42,5–43°C) простаты измерялась датчиком, совмещенным с электродом. Выбор температуры был обусловлен проведением предварительной апробации различных температурных и временных режимов.

После лечения проведено контрольное исследование основных показателей качества жизни, включая интегральный показа-

тель, способность к труду, социальную деятельность, сексуальную функцию, экономическое положение, эмоциональное состояние и работоспособность. Комплекс исследований определял качество жизни больных и позволял определить социальный статус больных в семье и обществе.

Результаты процентного соотношения оценки интегрального показателя и его составляющих после радиочастотной трансуретральной гипертермии представлены в таблице 2.

Таблица 2

## Оценка параметров качества жизни после гипертермии

Параметры	Уровень снижения качества жизни, п/%							
	незначительное, до 75%		умеренное, до 50%		значительное, до 25%		резко выраженное, менее 25%	
Интегральный показатель	19	26,0	21	28,8	27	36,9	6	8,2
Способность к труду	29	39,7	16	21,9	15	20,6	13	17,8
Социальная деятельность	17	23,3	22	30,1	10	13,7	24	32,9
Сексуальная функция	6	8,2	37	50,7	9	12,3	21	28,8
Экономическое положение	17	23,3	29	39,7	23	31,5	4	5,5
Эмоциональное состояние	22	30,1	34	46,7	12	16,4	5	6,8

Данные таблицы свидетельствуют о том, что наибольшее число больных с относительно сохранной функцией (незначительное снижение) было по параметру способности к труду и эмоциональному состоянию (соответственно 29 чел. — 39,7% и 22 чел. — 30,1%). Умеренное снижение (до 50%) отмечалось по сексуальной функции (37 чел. — 50,7%) и эмоциональному состоянию (34 чел. — 46,7%). У 23 (31,5%) чел. отмечалось значительное снижение экономического положения. В основном это были пенсионеры с невысоким финансовым обеспечением. Резко выраженное снижение (ниже 25%) отметили 24 (32,9%) чел. по социальной деятельности (в основном инвалиды), которые были не трудоспособны и участие их в социуме было ограничено в связи с возрастными нарушениями. Значительное число (21 чел. — 28,8%) обследованных указали на резко выраженное нарушение сексуальной функции. Эректильная дисфункция у этих больных была обусловлена ДГПЖ, возрастными изменениями органического и психогенного генеза.

Наиболее выраженное ухудшение качества жизни по интегральному параметру были отмечены по подгруппе со значительным снижением (27 чел. — 36,9%).

Проведена оценка всех параметров качества жизни больных с ДГПЖ после гипертермии в сравнительном аспекте с оперированными и с контрольными данными (табл. 3).

Как следует из таблицы 3, интегральный показатель у пациентов после гипертермии и ТУР был несколько снижен, но существенно не отличался от контрольных данных.

У больных после аденомэктомии он был значительно снижен при достоверном различии ( $P < 0,05$ ).

Способность к труду после консервативного и оперативного лечения была снижена во всех обследованных группах (соответственно  $74,4 \pm 2,1$ ;  $P < 0,05$ ;  $61,5 \pm 2,0$ ;  $P < 0,01$ ;  $57,4 \pm 2,4$ ;  $P < 0,01$ ). Можно полагать, что этот параметр качества жизни был обусловлен возрастными изменениями, у которых не отмечалось положительной установки на труд. Несмотря на это большинство обследованных вернулись к труду.

На этом фоне социальная деятельность была снижена только после аденомэктомии ( $P < 0,05$ ).

Сексуальная функция у больных после радиоволновой трансуретральной гипер-

термии хотя и была снижена, но достоверного различия по отношению к контрольной группе не определялось. У больных после ТУР и аденомэктомии этот показатель был значительно хуже ( $P < 0,01$ ).

Таблица 3

**Качественная оценка параметров качества жизни больных с ДГПЖ основной и контрольной групп**

Параметры качества жизни	Контрольная группа, n=20	Больные после гипертермии, n=73	Больные после ТУР, n=30	Больные после аденомэктомии, n=20
Интегральный показатель	88,9±2,9	73,8±2,4***	65,8±1,9	60,6±1,8
Способность к труду	96,6±3,1	74,4±2,1*	61,5±2,0	57,4±2,4**
Социальная деятельность	90,5±2,7	72,1±2,7	70,9±2,2	58,9±1,9
Сексуальная функция	91,3±2,9	71,8±2,5	61,3±2,0*	61,8±2,6*
Экономическое положение	95,0±2,6	76,5±3,1	71,3±2,3	66,5±2,2*
Эмоциональное состояние	78,7±2,8	70,9±2,9	69,4±2,0	60,9±2,0
Работоспособность	80,4±5,1	73,9±2,9	67,7±2,9	63,9±1,9

Примечание: Достоверность по отношению к контрольной группе: \* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,01$ ; \*\*\* —  $P < 0,001$ .

Социальная деятельность, экономическое положение, эмоциональный статус и работоспособность у больных после гипертермии и ТУР существенно не пострадали. После аденомэктомии предстательной железы оставались сохранными только эмоциональное состояние и работоспособность.

В сравнительном аспекте после лечения гипертермией и хирургическими методами наиболее благоприятный исход отмечался при консервативном лечении ДГПЖ. Это объясняется тем, что после хирургического удаления железы наблюдались различные осложнения, которые отрицательно сказались на здоровье больных.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности более широкого использования микроволновой трансуретральной гипертермии, что позволяет получить лучшие результаты, чем после ТУР и аденомэктомии, сократить трудопотери, избежать длительного курса послеоперационной реабилитации.

#### **Выводы**

1. Основными дезадаптирующими синдромами ДГПЖ являются нарушение мочеиспускания и копулятивная дисфункция, что снижает качество жизни больных.

2. Радиочастотная трансуретральная гипертермия является нетравматичным, мало-

затратным методом, который улучшает качество жизни, снижает трудопотери по отношению к оперированным больным.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Голигорский С.Д. Наш опыт пред- и послеоперационного ведения больных пожилого и старческого возраста при урологическом оперативном вмешательстве // Тер. Архив. — 1995. — № 10. — С. 51–53.
2. Доста Н.И. Оценка симптомов нижних мочеполовых путей и выбор лечения доброкачественной гиперплазии простаты // Рецепт. — 2001. — № 4. — С. 45–50.
3. 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.
4. Захарушкина Т.С., Абоян И.А., Павлов С.В. Качество жизни пациентов, страдающих доброкачественной гиперплазией простаты // Социальная и клиническая психиатрия. — 2000. — № 1. — С. 77–80.
5. Лопаткин Н.А., Марков А.Г. Руководство по трансуретральной эндоскопической электрохирургии доброкачественной гиперплазии простаты. — М., 1997. — С. 194.
6. Мартов А.Г. Трансуретральная резекция (ТУР) в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В кн. под ред. Н.А. Лопаткина. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. — М., 1998. — С. 193–209.

7. Неймарк А.И., Неймарк Б.А. Эфферентная и квантовая терапия в урологию. — М., 2003. — С. 132.
8. Пушкарев А.Л., Аринчина Н.Г. Методика оценки качества жизни больных и инвалидов: Метод, рекомендации / БНИИЭТИН. — Мн., 2002. — 15 с.
9. Хилл А.Б. Основы медицинской статистики. — М., 1958. — 131 с.
10. For the Measurement Committee of the American Urological Association. The American Urological Association symptom index for benign / M.J. Barry, T.J. Fowler, M.P. O'Leary // J. Urol. (Baltimore). — 1992. — Vol. 148. — P. 1549–1564.
11. Juyatti J.H., Feeny D.H., Patrick D.Z. Measuring Health-related Quality of Life // *Ami. Jnt. Med.* — 1993. — Vol. 118, № 8. — P. 622–629.
12. Prevalence and preference with regard to various surgical treatments for benign prostatic hyper-trophy: a survey for the Japanese endourology and FSWL society member // *Nippon Hinyorika Jakkai Zasshi.* — 2003. — № 4, — Vol. 94. — P. 495–502.
13. The WHOQOL Group The World Health Organization Quality of life assessment: position paper from the World Health Organization // *Soe. Sci. Med.* — 1995. — № 41. — P. 1403–1409.

Поступила 06.03.2006

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.3-007.06

### МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ

Ю.А. Овсюк, Т.Н. Сацура

Управление по Гомельской области государственной службы  
медицинских судебных экспертиз

Проанализированы различные методы судебно-химического определения этиленгликоля и их результативность, что позволяет в практической работе использовать наиболее рациональные и эффективные способы обнаружения этиленгликоля.

Ключевые слова: этиленгликоль, судебно-медицинское исследование.

### METHODS OF DEFINITION OF ETHYLENE GLYCOL IN A BIOLOGICAL MATERIAL

J.A. Ovsijuk, T.N. Satsura

Gomel Region Management of the Republic of Medical Judicial Examinations

Various methods and techniques of judicial-chemical definition of ethylene-glycole and their productivity that will allow to use the most rational and effective ways of detection of ethylene-glycole in practical work are analysed.

Key words: ethylene-glycole, medical judicial research.

Методы определения наличия отравляющих веществ в организме человека в судебно-медицинских целях всегда являлись объектом разработки и совершенствования по мере развития новых технологий их обнаружения. Не является исключением в этом плане и этиленгликоль. Особенности всасывания, распределения в организме и выведения этиленгликоля из организма человека обостряют проблему поиска наиболее точных и эффективных методов его обнаружения.

В настоящее время изолирование этиленгликоля проводится в соответствии с Методическими рекомендациями «Об определении этиленгликоля при судебно-

химическом исследовании биологического материала» (1994) [6].

#### **Цель исследования**

Проанализировать различные методы судебно-химического определения этиленгликоля и их результативность для использования в практической работе наиболее эффективных и рациональных способов обнаружения этиленгликоля.

#### **Существующие методы судебно-химического исследования этиленгликоля**

Для проведения химико-токсикологического анализа этиленгликоля в объектах в настоящее время используется ряд методов и методик:

1. Методы химического анализа.
2. Физико-химические методы: определение этиленгликоля методом тонкослойной хроматографии [2, 8, 6].
3. Газохроматографические методы [4, 6].
4. Инфракрасная спектроскопия.
5. Хроматомасспектрометрия.
6. Методы количественного определения (фотоколориметрический и газохроматографический метод) [1, 3, 5, 7].

Все перечисленные способы обладают теми или иными преимуществами и недостатками и не отвечают в полной мере задачам, которые ставятся перед судебно-химическим экспертом.

#### **Разработанный и апробированный нами метод количественного определения этиленгликоля**

1. *Сорбционное выделение.* Реактивы и материалы для сорбционного выделения и очистки этиленгликоля.

Для проведения исследования были использованы следующие сорбенты: полисорб-1 последовательно обработанный в аппарате Сокслетта диоксаном и эталоном в течение 9 часов и промытый водой в воронке Бюхнера; силикагель КСК (технический 1 сорт) ГОСТ 3956-76; пенополиуретан АРТ ТГЛ-17/10-99.

В работе применяли растворы: 1% водный раствор этиленгликоля с рН = 7 и рН = 3; 0,1% спиртовые растворы этиленгликоля на 50° и 10° спирте; 1% и 0,5% водные растворы трет-бутанола — внутренний стандарт.

**Методика сорбционного исследования**  
Исследование проводили на газовом хроматографе «Цвет 800», с пламенно-ионизационным детектором, колонка стеклянная, насадка Porapak-Q 80–100 мкм.

*Первый этап.* Было взято три пробы по 20 мл 1% водного раствора этиленгликоля с рН 7. К каждой пробе добавляли сорбент: проба № 1 — 0,2 мл полисорба-1; проба № 2 — 0,2 мл силикагеля; проба № 3 — 0,1 мл пенополиуретана; проба № 4 — контроль.

После добавления сорбентов пробы встряхивали в течение 30 мин и оставляли на 24 часа при комнатной температуре.

По истечении указанного времени пробы 1 и 2 центрифугировали при 3000 об/мин 10 мин, а пробу 3 отфильтровали.

В два флакона вносили по 1 мл каждой пробы и прибавляли 0,2 мл 1% раствора внутреннего стандарта. 1 мкл каждой пробы анализировали на газовом хроматографе при следующих условиях: газ-носитель —

азот со скоростью 25 мл/мин; температура термостата 120°C, температура детектора 200°C, температура инжектора 180°C, температура колонки программирована от 120°C до 17 нугу, длительность программы 34,2 мин 5°C со скоростью 6 градусов в мин.

Количественное определение проводили методом внутреннего стандарта (трет-бутанол 10 мг/мл). Расчет градуировочных коэффициентов и построение градуировочного графика проводили с помощью программы «Юнихром» для уравнения вида  $y = K \cdot x$ , где  $K = 0,963$ .

#### Получены следующие результаты:

Проба № 1 (сорбент полисорб-1) — концентрация этиленгликоля составила 10,3 мг/мл; проба № 2 (сорбент силикагель) — концентрация этиленгликоля составила 11,0 мг/мл; проба № 3 (сорбент пенополиуретан) — концентрация этиленгликоля составила 10,8 мг/мл.

Аналогичные результаты были получены при исследовании водных растворов этиленгликоля с рН среды равной 3.

*Второй этап.* Было взято три пробы 0,1% спиртового раствора этиленгликоля (на 50% этаноле) К каждой пробе добавляли сорбент аналогично первому этапу.

После добавления сорбентов пробы встряхивали в течение 30 мин и оставляли на 24 часа при комнатной температуре.

По истечении указанного времени пробы 1 и 2 центрифугировали при 3000 об/мин 10 мин, а пробу 3 отфильтровали.

В два флакона вносили по 1 мл каждой пробы и прибавляли 0,2 мл 0,5% раствора внутреннего стандарта. По 1 мкл каждой пробы анализировали на газовом хроматографе при условиях, аналогичных первому этапу.

Количественное определение проводили методом внутреннего стандарта. Расчет градуировочных коэффициентов и построение градуировочного графика проводили с помощью программы «Юнихром» для уравнения вида  $y = K \cdot x$ , где  $K = 1,109$

#### Получены следующие результаты:

Проба № 1 (сорбент полисорб-1) — концентрация этиленгликоля составила 1,1 мг/мл; проба № 2 (сорбент силикагель) — концентрация этиленгликоля составила 1,1 мг/мл; проба № 3 (сорбент пенополиуретан) — концентрация этиленгликоля составила 1,1 мг/мл.

*Третий этап.* Было взято три пробы 0,1% спиртового раствора этиленгликоля (на 10% этаноле). К каждой пробе добавляли сорбент аналогично первому этапу.

После добавления сорбентов пробы встряхивали в течение 30 мин и оставляли на 24 часа при комнатной температуре.

По истечении указанного времени пробы 1 и 2 центрифугировали при 3000 об/мин 10 мин, а пробу 3 отфильтровывали.

В два флакона вносили по 1 мл каждой пробы и прибавляли 0,2 мл 0,5% раствора внутреннего стандарта, 1 мкл каждой пробы анализировали на газовом хроматографе при условиях, аналогичных первому этапу.

Количественное определение проводили методом внутреннего стандарта. Расчет градуировочных коэффициентов и построение градуировочного графика проводили с помощью программы «Юнихром» для уравнения вида  $y = K \cdot x$ , где  $K = 0,8529$ .

Получены следующие результаты:

Проба № 1 (сорбент полисорб-1) — концентрация этиленгликоля составила 1,1 мг/мл; проба № 2 (сорбент силикагель) — концентрация этиленгликоля составила 1,0 мг/мл; проба № 3 (сорбент пенополиуретан) — концентрация этиленгликоля составила 1,1 мг/мл.

**Экстракция.** В работе проводились исследования экстракции смешаннолигандных комплексов этиленгликоля с ионами металлов и бромтимоловым синим (БТС).

*Реактивы и материалы для экстракционного выделения и очистки этиленгликоля.*

В исследовании применяли 1% и 0,1% водные растворы этиленгликоля; 0,001М раствор БТС; 0,001М раствор нитрата свинца; 0,01М раствор нитрата стронция;  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ; растворы 1М  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  с рН = 1,1; 2,12; 3,14; 4,0; 6,56; 7,0; буферные растворы 1М  $\text{CH}_3\text{COONH}_4$  с рН = 5,0; 7,0; 8,0; 9,0.

В качестве экстрагента использовали хлороформ и четыреххлористый углерод. Экстракцию проводили в делительных воронках. Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометре CARY 50.

Растворы  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  с различным значением рН готовили смешением 1 М  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  и концентрированной  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . Значение рН измеряли на иономере И 130 М.

Буферные растворы  $\text{CH}_3\text{COONH}_4$  с различным значением рН готовили смешением 1 М  $\text{CH}_3\text{COONH}_4$  с 40%  $\text{CH}_3\text{COOH}$  и 10% раствором гидроксида аммония.

*Проведение исследования*

I. 20 мл 0,1% раствора этиленгликоля помещали в колбу, последовательно добавляя по 1 мл: буферного раствора 1 М

$\text{CH}_3\text{COONH}_4$  с рН = 5,0; 7,0; 8,0; 9,0.; 0,001М раствор БТС; 0,001М раствор нитрата свинца.

Содержимое колбы встряхивали в течение 2 мин, переносили в делительную воронку, добавляя 5 мл хлороформа, и проводили экстракцию при различных значениях рН в течение 15–20 мин.

Хлороформный слой отделяли и фильтровали через безводный сульфат натрия. Объем фильтрата хлороформом доводили до 5 мл.

II. Параллельно проводили контрольный опыт: 20 мл воды очищенной помещали в колбу и последовательно добавляли по 1 мл растворов как в п. I.

Содержимое колбы встряхивали в течение 2 мин, переносили в делительную воронку, добавляли 5 мл хлороформа и проводили экстракцию при различных значениях рН в течение 15–20 мин. Хлороформный слой отделяли и фильтровали через безводный сульфат натрия. Объем фильтрата хлороформом доводили до 5 мл.

Измерение оптической плотности полученных растворов проводили на спектрофотометре CARY 50, в режиме SCAN, при длине волны 250–500 нм.

III. 20 мл 0,1% раствора этиленгликоля помещали в колбу последовательно добавляя по 1 мл: 1 М раствор  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  рН = 1,1; 2,12; 3,14; 4,0; 6,56; 7,0.; 0,001 М раствор БТС; 0,01М раствор нитрата стронция.

Содержимое колбы встряхивали в течение 2 мин, переносили в делительную воронку, добавляли 5 мл хлороформа и проводили экстракцию при различных значениях рН в течение 15–20 мин. Хлороформный слой отделяли и фильтровали через безводный сульфат натрия. Объем фильтрата хлороформом доводили до 5 мл.

IV. Параллельно проводили контрольный опыт: 20 мл воды очищенной помещали в колбу и последовательно добавляли по 1 мл растворов как в п. III.

Содержимое колбы встряхивали в течение 2 мин, переносили в делительную воронку, добавляли 5 мл хлороформа и проводили экстракцию при различных значениях рН в течение 15–20 мин. Хлороформный слой отделяли и фильтровали через безводный сульфат натрия. Объем фильтрата хлороформом доводили до 5 мл.

Измерение оптической плотности полученных растворов проводили на спектрофотометре CARY 50, в режиме SCAN, при длине волны 250–500 нм, при этом были получены следующие результаты (табл. 1):

Таблица 1

**Оптическая плотность контрольных  
и исследуемых растворов типа Sr-ЭГ-БТС (экстрагент – хлороформ)**

Значение pH	Длина волны	Оптическая плотность ( $A_k$ )	Длина волны	Оптическая плотность ( $A_0$ )
1,1	277,9	0,9570	261,0	1,6235
	411,1	0,6002	412,0	0,3826
2,12	412,0	0,5820	411,0	0,666
	279,0	0,5751	279,0	0,5861
3,14	279,0	0,5751	277,9	0,4094
	412,0	0,5820	412,0	0,2303
4,0	279,0	0,3701	259,1	0,6333
	413,1	0,3804	411,1	0,1664
6,56	260,0	1,0552	260,0	0,8350
7,0	260,9	0,9936	260,9	0,5465
	246,9	0,8800	251,0	0,5136
	243,0	0,9631	241,9	0,5219

V. По 20 мл 0,1% и 1% растворов этиленгликоля помещали в колбы последовательно добавляли по 1 мл: 1 M  $Li_2CO_3$  с pH = 7,0; 0,001M раствор БТС; 0,01M раствор нитрата стронция.

Содержимое колбы встряхивали в течение 2 мин, переносили в делительную воронку, добавляли 5 мл четыреххлористого углерода и проводили экстракцию при pH 7 в течение 15–20 мин. Органический слой отделяли и фильтровали через безводный сульфат натрия. Объем фильтрата четыреххлористым углеродом доводили до 5 мл.

VI. Параллельно проводили контрольный опыт: 20 мл воды очищенной помеща-

ли в колбу и последовательно добавляли по 1 мл растворов как в п. V.

Содержимое колбы встряхивали в течение 2 мин, переносили в делительную воронку, добавляли 5 мл четыреххлористого углерода и проводили экстракцию при pH 7 в течение 15–20 мин. Органический слой отделяли и фильтровали через безводный сульфат натрия. Объем фильтрата четыреххлористым углеродом доводили до 5 мл.

Измерение оптической плотности полученных растворов проводили на спектрофотометре CARY 50, в режиме SCAN, при длине волны 250–500 нм, при этом были получены следующие результаты (табл. 2):

Таблица 2

**Результаты измерения оптической плотности контрольных и исследуемых растворов типа Sr-ЭГ-БТС (экстрагент – четыреххлористый углерод)**

Значения pH	Длина волны	Оптическая плотность ( $A_k$ )	Оптическая плотность ( $A_0$ 0,1%раствора)	Оптическая плотность ( $A_0$ 1%раствора)
7,0	251	10,0	—	1,185
	248	0,768	10,0	—
	254	—	0,565	—
	242	—	0,114	—
	255	—	—	0,300
	253,0	—	—	0,677

**Заключение**

1. Проведен анализ различных методов и методик судебно-химического определения этиленгликоля. Изучены вопросы сорбционного выделения этиленгликоля из водных растворов при pH 7 и pH 3 и из спиртовых растворов (на 50% и 10% эта-

ноле) следующими сорбентами: полисорб-1; силикагель КСК; пенополиуретан. Проверялись возможности экстракционного выделения смешаннолигандных комплексов этиленгликоля с ионами Me ( $Pb^{2+}$   $Sr^{2+}$ ) и бромтимоловым синим при различных значениях pH среды.

2. Установлено, что сорбенты: полисорб-1; силикагель; пенополиуретан, из водных растворов при рН среды 7 и 3 и из спиртовых растворов (на 50% и 10% этаноле) не сорбируют этиленгликоль. Очевидно, использование сорбентов на основе силикагеля, дивинилбензола и стирола, а также пенополиуретана является не перспективным для выделения этиленгликоля из водных спиртовых растворов. Эти группы сорбентов могут быть использованы для очистки экстрактов этиленгликоля из биологического материала.

3. Смешаннолигандный комплекс состава  $M^+ ЭГ A^-$ , где  $M^+$ -катион металла ( $Pb^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ),  $A^-$ -краситель — бромтимоловый синий, не экстрагируется хлороформом и четыреххлористым углеродом.

4. В случае применения соли  $Sr^{2+}$  увеличивается экстракция несвязанного с этиленгликолем бромтимолового синего при рН 1,1; 2,12 и 6,56, что приводит к увеличению оптической плотности при длинных волн: 261,0 нм; 411 нм; 260,0 нм; (соответственно значениям рН).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Бережной Р.В., Смутин Я.С.* Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений. — М.: Медицина, 1980. — С. 414.
2. *Котлярова Э.Л.* Обнаружение этиленгликоля в моче // Судмедэкспертиза. — 1976. — Т. 19, № 4. — С. 27–29.
3. *Гуляева Т.Н., Якимов К.В.* Определение этиленгликоля в крови и моче // Судмедэкспертиза. — 1991. — № 2. — С. 37–39.
4. *Изотов В.И., Крылов Е.Н.* Газохроматографическое обнаружение гликолей и их эфиров в биологических объектах при судебно-химическом исследовании // Судмедэкспертиза. — 1994. — № 4. — С. 20–24.
5. *Вилкова О.М., Якишин В.В., Макарова Л.Т.* Экстракционно-фотометрическое определение диэтиленгликоля в промышленных водах // Аналитическая химия. — 1999. — Т. 54, № 3. — С. 281–284.
6. Методические рекомендации «Об определении этиленгликоля при судебно-химическом исследовании биологического материала». Утверждены Главным судебно-медицинским экспертом МО РФ. — 1994. — С. 24.
7. *Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбульский Э.К.* Клиническая токсикология детей и подростков. — СПб., 1999. — С. 92–97.
8. *Фартушный А.Ф.* Определение этиленгликоля в биологическом материале // Судмедэкспертиза. — 1983. — Т. 26, № 3. — С. 37–39.

*Поступила 15.03.2006*