

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ



PROBLEMS OF HEALTH AND ECOLOGY

**№ 1 (11)
2007**

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

Редакционный совет:

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

Секретариат: Н. И. Фенно, Е. В. Лашкевич, С. М. Поладьева

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

Компьютерная верстка: С. Н. Козлович

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

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

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

Тел. 8(0232)74-21-78, Fax: 74-98-31, E-mail: 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 09.04.2007. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная.

Гарнитура Times. Усл. печ. л. 18,6. Тираж 200 экз. Заказ 105.

Отпечатано на ризографе в издательско-полиграфическом отделе

Учреждения образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

СОДЕРЖАНИЕ
СТАТЬИ И ОБЗОРЫ
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

В. Я. Латышева, Мохамед А. С. Аль-Хулайди Влияние многофакторных параметров на качество жизни больных с инфарктом мозга.....	7
Е. С. Тимофеев, О. А. Голубев, Э. А. Надыров, С. Б. Мельнов, Т. Г. Дрозд Цитогенетические маркеры у больных раком молочной железы различной степени злокачественности	13
Э. А. Надыров, Е. С. Тимофеев, О. А. Голубев, Л. А. Путырский Клинико-морфологические и иммуногистохимические показатели как прогностические факторы у больных раком молочной железы различной степени злокачественности	19
А. К. Аль-Яхири, И. В. Михайлов, В. М. Бондаренко, В. Н. Беляковский Применение послеоперационной химиолучевой терапии в комплексном лечении рака желудка	24
А. С. Ягубов, И. Г. Богущ, С. В. Малашенко, А. Ю. Крылов Модальный класс популяции опухолевых клеток как объективное отражение степени катаплазии рака желудка	29
А. К. Гриб, В. А. Басинский, С. Э. Савицкий Морфологическая характеристика стромального компонента рака предстательной железы	33
С. Н. Нимер, О. А. Голубев, Э. В. Туманов О роли сосудистого компонента коммуникационных систем в морфогенезе изменений ткани мозга при закрытой и открытой черепно-мозговой травме	37
И. Ф. Крот, Е. И. Барановская, А. И. Мишин Морфологические особенности последов родильниц, больных хроническими воспалительными урогенитальными заболеваниями	41
М. И. Дедуль Протеолитический баланс у больных эндометриозом на фоне лечения А-ГнРГ	47
А. А. Н. Аль-Фиди, А. И. Грицук, З. А. Дундаров Антиоксидантная активность желчи у больных с острой холангиогенной инфекцией	53
Э. А. Надыров, О. А. Голубев, В. М. Майоров Патоморфологические особенности строения стенки подвздошной кишки при острых деструктивных панкреатитах.....	57
И. Ф. Крот, Е. И. Барановская, Т. В. Демидова Хроническая урогенитальная патология при гипоплазии плаценты	61
Р. Самалавичюс, И. Мисюрене, К. Урбонас, Д. Рингайтене, Г. Норкунас, Г. Калинаускас, А. Баублис Определение степени операционного риска при операциях реваскуляризации миокарда по методике EuroScore.....	66
Бадиа Аль-Мехлафи Роль низкочастотного ультразвука высокой интенсивности в лечении стенозирующих атеросклеротических поражений каротидных артерий: современное состояние и перспективы развития.....	73

Т. В. Бобр, Л. В. Дравица

Состояние скотопической системы у больных сахарным диабетом, не имеющих признаков диабетической ретинопатии..... 78

Н. Г. Шебушев

Ультразвуковое скрининговое исследование щитовидной железы у пациентов, лечившихся в Отделенческой клинической больнице на станции Гомель по поводу соматической патологии 82

О. В. Черныш

Особенности базальной секреции грелина у больных с метаболическим синдромом..... 87

Ю. А. Овсюк, А. А. Жукова, Н. В. Тургунтаева

Острая токсичность и структурные нарушения во внутренних органах белых крыс при интоксикации этиленгликолем 93

Е. И. Михайлова, В. С. Крот, Н. В. Филиппенко, Н. В. Василевич

Фекальный калпротектин в неинвазивной диагностике язвенного колита..... 98

И. Д. Шляга, Е. П. Медведева

Неспецифические воспалительные заболевания среднего уха по данным ЛОР-отделения Гомельской областной клинической больницы 103

Д. С. Бань

Особенности психологического состояния больных неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза 110

Н. Б. Кривелевич, О. В. Котова, И. Г. Савастеева

Суточный ритм сердца у школьников с нейроциркуляторной дистонией кардиального типа, проживающих в г. Гомеле и Гомельской области..... 114

Е. Г. Малаева

Анализ корреляций портальной гипертензионной гастропатии с данными обследований у больных циррозами печени 120

С. А. Шут, Т. С. Угольник, В. И. Левин, Е. Р. Линкевич,**Н. В. Конопляник, Е. М. Степаненко**

Ассоциация уровня антител к CagA антигену *Helicobacter pylori* с HLA-антигенами у больных дуоденальной язвой..... 127

О. А. Светляк, А. А. Лапковский, М. П. Бондаренко

Симптоматическая терапия рассеянного склероза (обзор литературы)..... 132

К. М. Шерепо

Способ лечения остеохондроза поясничного отдела позвоночника специальной укладкой больного..... 138

Г. И. Новик, А. В. Сидоренко

Лактобациллы: биотехнологический потенциал и проблема идентификации..... 141

МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ**Л. В. Дравица, Ф. И. Бирюков, Т. В. Бобр, М. Ф. Бирюкова**

Клиническая оценка состояния органа зрения у детей с увеопатологией, патогноманичной болезни Стилла, осложненной вторичной рефрактерной глаукомой, оперированных традиционными методами 149

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**О. И. Аникеев, А. М. Юрковский**

Особенности применения сандостатина при чрезкожной биопсии солидных образований поджелудочной железы..... 153

C O N T E N T
ARTICLES AND REVIEWS
CLINICAL MEDICINE

V. Ya. Latysheva, Mohamed A. S. Al-Khulaidi Influence of multi-factor parameters on quality of life of patients with cerebral infarction	7
E. S. Timofeenko, E. A. Nadyrov, S. B. Melnov, T. G. Drozd Cytogenetic markers in breast cancer tissues with different grade	13
E. A. Nadyrov, E. S. Timofeenko, O. A. Golubev, L. A. Putirsky Clinicopathologic and immunohistochemical indexes as forecasting factors for breast cancer with different grade	19
A. K. Al-Yahairi, I. V. Mikhailov, V. M. Bondarenko, V. N. Beliakovski Application postoperative chemioradiation therapies in complex treatment of the cancer of the stomach.....	24
A. S. Jagubov, I. G. Bogush, S. V. Malashenko, A. Yu. Krylov Modal class of the tumor cells population as objective reflection of stomach cancer cataplasia degree	29
A. K. Grib, V. A. Basinsky, S. E. Savitsky Morphological description stromal component prostate cancer	33
S. N. Nimer, O. A. Golubev, E.V. Tumanov About the role of the vascular component of communication systems in morphogenesis changes of the tissue of the brain at closed and the open craniocerebral trauma	37
I. F. Krot, E. I. Baranouskaya, A. I. Mishin Morphological changes in placenta at patients with chronic inflammatory urogenital diseases	41
M. I. Dedul Proteolytic balans in patients with endometriosis on the treatment of A-GnRH.....	47
A. A. N. Al-Fidy, A. I. Gritsuk, Z. A. Dundarov Antioxidative activity of bile at patients with acute cholangiogenic the infection	53
E. A. Nadyrov, O. A. Golubev, B. M. Majorov Pathomorphological features structure ileum at acute destructive pancreatitis.....	57
I. F. Krot, E. I. Baranouskaya, T. V. Demidova Chronic urogenital pathology in women with placental hypoplasia	61
R. Samalavicius, L. Misiuriene, K. Urbonas, D. Ringaitiene, G. Norkunas, G. Kalinauskas, A. Baublus European score for cardiac operative risk evaluation	66
Badea Al-Mekhlafi Role of low-frequency ultrasound of high intensity in treatment of atherosclerotic carotid artery stenosis: a modern condition and prospects of development.....	73
T. V. Bobr, L. V. Dravitsa Scotopic system condition at patients with diabetes not having diabetic retinopathy attributes.....	78
N. G. Shebushev Ultrasound exam of a thyroid gland at the patients treated in GRRH in occasion of a somatic pathology	82

O. V. Chernysh The peculiarities of ghrelin basal secretion at patients with metabolic syndrome.....	87
U. A. Ovsyuk, A. A. Jukova, N. V. Turguntaeva General toxicity and structural infringements in the internal organs of white rats at ethylen glycole intoxication	93
E. I. Mikhailova, V. S. Krot, N. V. Filipenko Fecal calprotectin in non-invasive diagnostic of ulcerative colitis	98
I. D. Shlyaga, K. P. Miadzvedzeva Nonspecific inflammatory diseases of the middle ear	103
D. S. Ban Characteristics of the psychological status of patients with neurological manifestations of the lumbar degenerative disk disease.....	110
N. B. Krivelevich, O. V. Kotova, I. G. Savasteeva Daily rhythm heart at schoolchildren with neuroculatory dystonic of cardial type, residing in Gomel and Gomel area.....	114
E. G. Malaeva Analysis of correlations portal hypertensive gastropathy with a data of examinations among the patients with liver cirrhosis	120
S. A. Shoot, T. S. Ugolnik, V. I. Levin, E. R. Linkevich, N. V. Konoplyanik, E. M. Stepanenko Association of antibodies level to CagA antigen of Helicobacter pylori with HLA-antigens in duodenal ulcer patients.....	127
O. A. Svetlyak, A. A. Lapkovsky, M. P. Bondarenko Symptomatic treatment of multiple sclerosis (references review).....	132
K. M. Sherepo The way of treatment of osteochondrosis of the spine lumbar department by special patient positioning	138
G. I. Novik, A. V. Sidarenka Lactobacilli: biotechnological prospects and problems of identification.....	141

MEDICAL ASPECTS OF CHERNOBYL CATASTROPHY

L. V. Dravitsa, F. I. Birukov, T. V. Bobr, M. F. Kurek Visual functions status in the group of children with secondary postuveal glaucoma operated by traditional methods	149
--	-----

NEW TECHNOLOGIES

O. I. Anikeev, A. M. Yurkovskiy Features of application octreotide in percutaneous abdominal fine-needle biopsi the solid formations of the pancreas.....	153
--	-----

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.831-005.8-036.82

**ВЛИЯНИЕ МНОГОФАКТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ
НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МОЗГА****В. Я. Латышева, Мохамед А. С. Аль-Хулайди****Гомельский государственный медицинский университет**

Представлен углубленный анализ различных параметров качества жизни больных в ранний (полгода, год) и поздний (2 и 3 года) восстановительный период после перенесенного инфаркта мозга. Установлено, что изученные показатели, характеризующие локомоторную, когнитивную функцию, самообслуживание, эмоциональный статус, социальное положение и работоспособность, не нормализовались в течение всех сроков наблюдения. Целесообразно дальнейшее проведение лечения и медицинской реабилитации на амбулаторно-поликлиническом и домашнем этапах.

Ключевые слова: инфаркт мозга, параметры качества жизни.

**INFLUENCE OF MULTI-FACTOR PARAMETERS
ON QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CEREBRAL INFARCTION****V. Ya. Latysheva, Mohamed A. S. Al-Khulaidi****Gomel State Medical University**

The present article represents deep analysis of various parameters of quality of life in earlier (half a year, one year), and later (2 and 3 years) recuperative period after cerebral infarction. It was identified that parameters reflecting locomotor, cognitive function, self-service, emotional status, social state and working ability, had not been normalized within all observation periods. It is therefore appropriate to perform treatment and medical rehabilitation at out-patient and domestic stages.

Key words: cerebral infarction, quality of life parameters.

Введение

Число исследований, посвященных оценке качества жизни больных с цереброваскулярными болезнями, весьма ограничено [2, 3, 4, 5]. Вместе с тем у лиц, перенесших мозговую катастрофу, ухудшается этот важный показатель в связи с локомоторным дефицитом, снижением физической независимости, нарушением высших мозговых функций. При этом ограничивается общественная активность, трудовая деятельность, сужается круг межличностных контактов.

Исследователи в зарубежных и русскоязычных публикациях все чаще связывают здоровье и качество жизни, которое объединяет значительное число различных факторов, психоэмоциональный и социальный статус человека [7, 8].

В настоящее время методики оценки качества жизни у пациентов используются

не только в научных исследованиях, но внедряются и в клиническую практику. Их рациональное применение составляет резерв для повышения эффективности лечения и медицинской реабилитации (МР) больных с цереброваскулярной патологией.

Качество жизни до настоящего времени остается в большей степени понятием субъективным, однако в последнее время стала возможной и количественная оценка ее компонентов. Существуют и применяются валидные и надежные методы характеристики параметров качества жизни, которые благодаря статистической обработке дают достоверные результаты [7, 8]. Субъективность ответов по различным шкалам и опросникам, заполняемым самим больным, определяет высокие требования, предъявляемые к тестам, что позволяет объективизировать полученные ответы.

Можно полагать, что исследование качества жизни позволит не только оценить результаты восстановления важных категорий жизнедеятельности, но и послужит основанием к поиску новых решений проблемы лечения и МР больных с ИМ.

Целью работы являлась оценка качества жизни больных в раннем и позднем восстановительном периоде после перенесенного ИМ по многофакторным параметрам.

Материалы и методы

Методом почтового опроса и анкетирования изучено качество жизни 90 больных, из них через 6 мес после перенесенного ИМ (18 чел. — 20%), через год (22–24,4%), 2 и 3 (по 25 чел. — 27,8%) года. Мужчин среди обследованных было 56 (62,2%), женщин — 44 (37,8%). В анализ включены лица с ИМ до 60 лет, т.е. работающий контингент (в возрасте 40–49 лет — 24,4%, 50–59 — 75,6%).

Контрольную группу (50 чел.) составили практически здоровые лица в возрасте $52,4 \pm 3,4$ года (из них мужчин — 37, женщин — 13), которые не обращались к врачам и выполняли свои должностные обязанности в полном объеме.

Комплексное клиничко-неврологическое обследование больных проводилось по Гусеву Е. И. [2] с использованием разработанной карты, включающей жалобы, анамнестические, биохимические, лабораторно-инструментальные данные.

Оценка качества жизни выполнена методом почтового опроса [6] и модифицированным нами экспресс-методом — New assessment and information form to Measure Quality of life (NAIF) [7]. Традиционное медицинское заключение, сделанное исследователем, и оценка качества жизни, данная самим больным о состоянии здоровья, позволяют дать объективное заключение об эффективности лечения и МР.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрического метода и дисперсионного анализа программного пакета «Statistica 6.0» на базе персонального компьютера. Некоторые данные обрабатывали методом Хилпа [9].

Результаты и обсуждение

Причиной ИМ большинство больных считали артериальную гипертензию (АГ) и церебральный атеросклероз (41 чел. —

45,6%), церебральный атеросклероз без АГ (31 чел. — 34,4%), АГ (18 чел. — 20,0%) и другие заболевания.

Основной была жалоба на слабость в правых или левых конечностях (62 чел. — 68,9%) в сочетании с головной болью (38 чел. — 42,2%). У 34 (37,8%) пациентов отмечались элементы моторной афазии, у 21 (23,3%) — определялись незначительные затруднения при речевом общении.

При оценке качества жизни *через полгода* (18 чел.) установлено, что интегральный показатель был незначительно снижен (до 75,0%) у 16,7%, умеренно снижен (до 50,0%) — у 44,4%, выраженное снижение (до 25,0%) отмечалось у 27,8% и резко выраженное (менее 25,0%) — у 11,1%. Незначительное снижение определялось по локомоторной функции и социальному положению, физической независимости и работоспособности (по 2 чел. — 11,1%). Несколько иным был уровень показателей когнитивной функции (1 чел. — 5,6%) и эмоционального состояния (6 чел. — 33,3%).

Умеренное снижение локомоторной функции и самообслуживания определялось, соответственно, по 12 (66,7%) чел., познавательной функции, эмоциональному состоянию, работоспособности — по 6 (33,3%) чел. и социальное положение было снижено у 8 (44,4%) обследованных.

Значительное снижение отмечено по функции передвижения и самообслуживания (по 2 чел. — 11,1%), эмоциональному состоянию (3 чел. — 16,7%), социальному положению (4 чел. — 22,2%), работоспособности (8 чел. — 44,4%) и познавательной функции (9 чел. — 50,0%).

Резко выраженное снижение параметров качества жизни определялось по нарушению передвижения, самообслуживания, познавательной функции и работоспособности (по 2 чел. — 11,1%), эмоциональному состоянию (3 чел. — 16,7%) и социальному положению (4 чел. — 22,2%).

Показатели параметров качества жизни *через год* представлены на рисунке 1.

Значительное число обследованных по интегральному показателю (17 чел. — 77,3%) отметили умеренное и выраженное снижение качества жизни, у 3 — было легкое снижение, у 2 больных — резкое снижение. По параметру передвижения и физической независимости величины были од-

нотипны, что свидетельствовало о зависимости самообслуживания от степени нарушения мобильности больного. Выраженные изменения отмечены со стороны таких параметров, как эмоциональный статус (11 чел. — 50,0%), социальное поло-

жение (10 чел. — 45,5%) и работоспособность (15 чел. — 68,3%).

Через 2 года большинство больных перешли в группу с умеренно выраженным снижением различных параметров качества жизни (табл. 1).

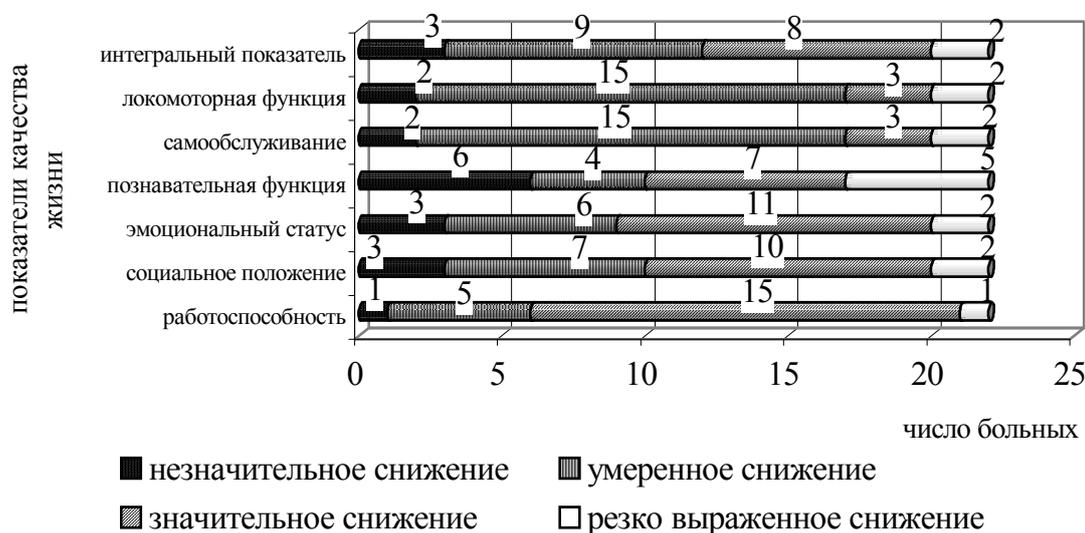


Рис. 1. Число обследованных по оценке качества жизни больных с инфарктом мозга через год

Таблица 1

Число обследованных по оценке качества жизни больных через 2 года после инфаркта мозга

Параметры	Уровень снижения качества жизни, n = 25							
	незначительное, >75%		умеренное, >50%		выраженное, >25		резко выраженное, <25	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Интегральный показатель	5	20,0	13	52,0	6	24,0	1	4,0
Локомоторная функция	2	8,0	17	68,0	6	24,0	0	0
Физическая независимость (самообслуживание)	2	8,0	17	68,0	6	24,0	0	0
Когнитивная (познавательная) функция	6	24,0	9	36,0	9	36,0	1	4,0
Эмоциональное состояние	8	32,0	9	36,0	8	32,0	0	0
Социальное положение	12	48,0	9	36,0	1	4,0	3	12,0
Работоспособность	0	0	16	64,0	8	32,0	1	4,0

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что через 2 года высокий процент (свыше 75,0%) был сохранен по параметру социальное положение (12 чел. — 48,0%). Наибольшее число пациентов было с умеренно выраженным нарушением значительного числа параметров (локомоторная функция и физическая независимость —

по 68,0%; работоспособность — 64,0%; познавательная функция, эмоциональное состояние и социальное положение — по 36,0%), т. е. у большинства больных функциональное состояние по этим параметрам было до 50,0%, через 2 года наблюдалось умеренное снижение качества жизни. При этом интегральный показатель был также

умеренно снижен у 13 (52,0%) чел. из 25 обследованных.

Между значениями 50,0 и 25,0% число больных по параметру когнитивных нарушений было у 9 (36,0%) чел., т.е. у этих больных отмечалось выраженное снижение показателя, отражающего состояние высших мозговых функций.

Резко выраженное снижение (по 4,0%) было по когнитивной функции, интегральному показателю и в большом проценте (12,0%) — по социальному положению.

Через 3 года после перенесенного ИМ состояние больных стабилизировалось. Основное их число отметило умеренное и значительное снижение качества жизни (рис. 2).

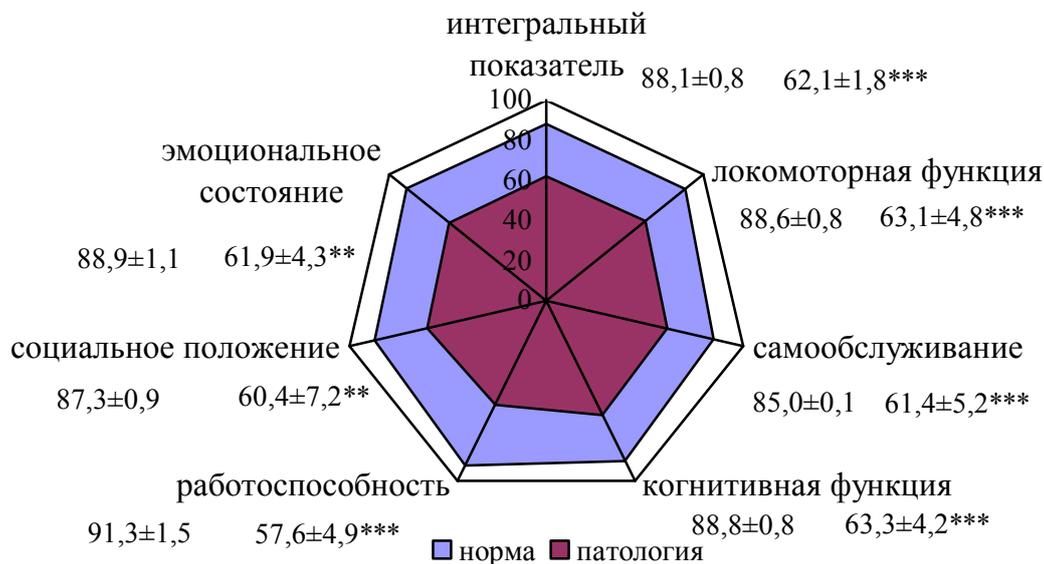


Рис. 2. Показатели качества жизни больных с инфарктом мозга и практически здоровых лиц через 3 года

Как следует из рисунка, через 3 года некоторые показатели улучшились, однако значения здоровых лиц не достигали. Одним из основных параметров оценки

качества жизни является интегральный показатель, представленный в процентном отношении с контрольными данными (рис. 3).

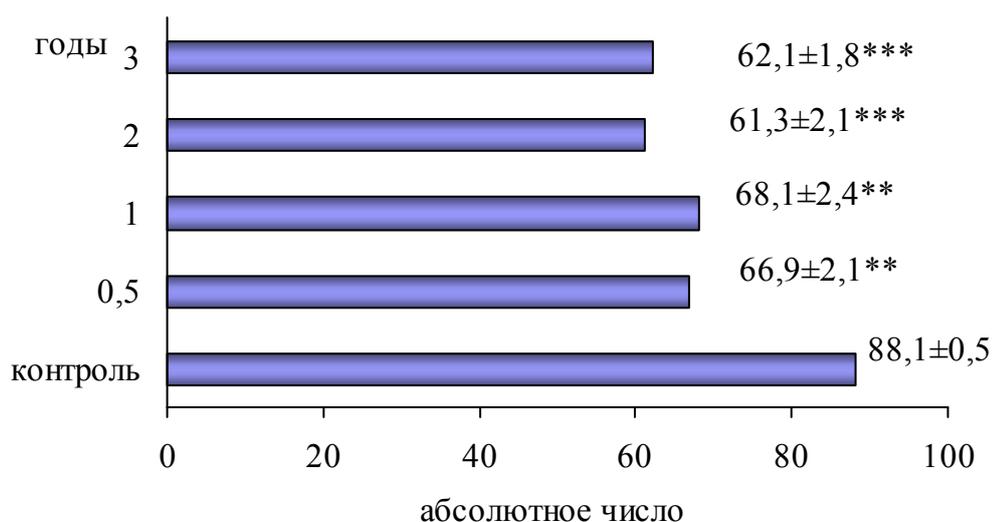


Рис. 3. Интегральный показатель качества жизни больных в разные сроки после инфаркта мозга

Примечание. Достоверность различий показателей основной и контрольной групп: ** — P < 0,01; *** — P < 0,001.

Данные из рисунка свидетельствуют о том, что этот показатель у респондентов был достоверно ниже через полгода и год ($P < 0,01$), наиболее низким — через 2 и 3 года ($P < 0,001$) после перенесенного ИМ. Следовательно, ни в один из исследуемых после заболевания сроков интегральный показатель не приблизился к норме, что свидетельствует о выраженном влиянии ИМ на качество жизни пострадавших.

Можно полагать, что снижение величины этого важного параметра обусловлено потерей надежды на выздоровление, так как больные верили в то, что в течение года они смогут восстановить нарушенные функции и вернуться к прежней жизни.

Физическая подвижность существенно изменилась после мозговой катастрофы. Значение основного дезадаптирующего синдрома — передвижения сохранялось оди-

наковым примерно в течение всего срока обследования (от полугода до 3 лет) и достоверно отличалось от контрольных данных ($P < 0,001$).

Локомоторная функция, обеспечивающая основную категорию жизнедеятельности — передвижение, была значительно нарушена на протяжении всех сроков наблюдения. Наиболее важной интерпретация этого параметра была при оценке возможности пользования общественным транспортом: больные с гемипарезами испытывали значительные трудности. Это же отмечалось при необходимости преодолевать значительные расстояния (выход из дома, посещение врача в поликлинике), что ограничивало бытовую активность и трудоспособность больных.

Статистическая обработка полученных результатов позволила определить степень двигательных нарушений (рис. 4).

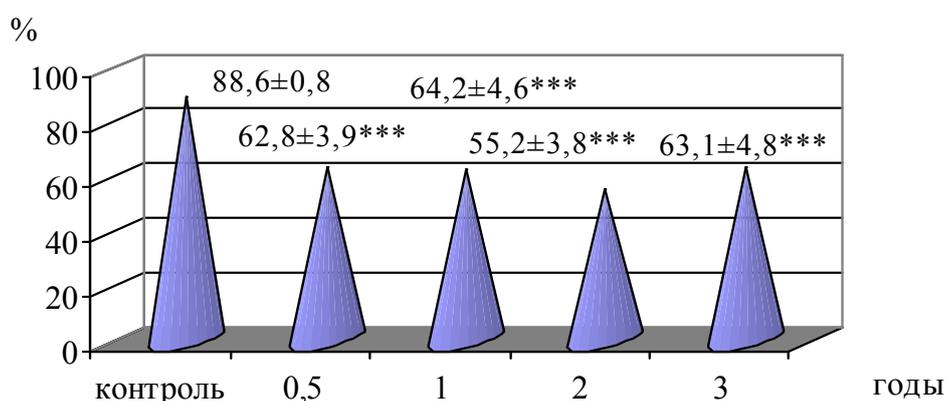


Рис. 4. Показатель локомоторной функции больных в различные сроки после перенесенного инфаркта мозга

Примечание. Достоверность различий показателей основной и контрольной групп: *** — $P < 0,001$.

Как следует из рисунка, значительное снижение абсолютной величины показателя передвижения больных, перенесших ИМ, было через 2 года после заболевания ($P < 0,001$). Не исключается усугубление передвижения вследствие присоединения других заболеваний, в том числе опорно-двигательного аппарата, сосудистых заболеваний ног и другой патологии. Кроме того, локомоторные нарушения после ИМ труднее поддаются коррекции вследствие повышенного мышечного тонуса, что может быть обусловлено прогрессированием цереброваскулярного заболевания.

Такое стойкое нарушение важнейшей категории жизнедеятельности — передвижения свидетельствует о целесообразности проведения реабилитационных мероприятий не только в течение первого года после инсульта, но и в последующие годы позднего реабилитационного периода. Вариабельность показателя, отражающего локомоторную функцию, указывает на резерв, имеющийся у каждого больного по восстановлению передвижения даже через 3 года. В связи с этим можно полагать, что самый активный период восстановления локомоторных нарушений (до года) использован недос-

таточно и у больных имелся определенный реабилитационный потенциал, который позволил увеличить величину этого параметра с $55,2 \pm 3,8$ (через 2 года) до $63,1 \pm 4,8$ (через 3).

Анализ изученных параметров свидетельствует о выраженном физическом дискомфорте и эмоциональных нарушениях у больных с ИМ, так как у этих больных имелись существенные ограничения не только в передвижении, самообслуживании, но и в трудовой деятельности.

Самообслуживание, которое отражает физическую независимость, способность ухаживать за собой, самостоятельно обеспечивать повседневные потребности без помощи других лиц, также было значительно изменено. Эта важная категория жизнедеятельности человека тесно связана с двигательными нарушениями, однако четкого параллелизма в изменении этих важнейших параметров жизнедеятельности не отмечалось. Наиболее значимые изменения величины самообслуживания были через 6 мес, затем положение стабилизировалось и в последующие годы показатель стойко удерживался примерно на одном уровне (через 2 года — $58,3 \pm 4,2$; $P < 0,001$, через 3 — $61,4 \pm 5,2$; $P < 0,001$). Однако существенных сдвигов в восстановлении такой категории жизнедеятельности, как самообслуживание также не произошло.

Показатель параметра *когнитивной функции*, по оценке больных, свидетельствовал о значительной его вариабельности. Можно полагать, что мнение пациентов, указавших степень выраженности высших мозговых функций, является субъективным и не может служить объективной оценкой истинного состояния интеллектуально-мнестического снижения. Вместе с тем в контексте с другими показателями оценка больными когнитивной дисфункции может быть использована при решении вопроса об эффективности лечения и МР.

Эмоциональное состояние больного ИМ в определенной степени определяет его реабилитационный потенциал, который играет также важную роль в установке на выздоровление, на труд. Он включает различные аспекты состояния психической деятельности, что было выявлено у ряда больных. Это проявлялось тревожно-депрессивными реакциями в связи с изменением социального статуса (потеря профессии, материальные трудности в содержании семьи и др.) и привычного образа жизни (нарушение передвижения, ну-

ждаемость в посторонней помощи, ограничение общения с друзьями, соседями и др.).

По данным анкетирования, психоэмоциональный статус респондентов через полгода в незначительной и умеренно выраженной степени снижения зарегистрирован одинаково у 33,3%, в выраженной и резко выраженной — у 16,7% чел.

Через год значительное снижение эмоционального фона отмечалось у 50,0% обследованных (из 22 чел. этой группы). Прошедшие после ИМ 2 года подтвердили относительную стабильность этого показателя (незначительное снижение у 32,0%; умеренное — у 36,0%; выраженное — у 32,0%).

Через 3 года 60,0% обследованных выявили умеренное снижение эмоционального статуса, выраженное — 28,0%, впервые за 3 года наблюдения выявлено резко выраженное угнетение этого параметра (8,0% из 25 больных).

Экономический статус, свидетельствующий о материальном благополучии в семье, играет важную роль не только для больного, но и часто определяет межличностные отношения в семье, с родными и родственниками, что играет определенную роль в формировании личности и определении социального статуса.

Важным является положение, которое занимает человек в обществе, его работа, должность. Можно с уверенностью сказать, что заболевание, которое перенес больной — ИМ, значительно влияет не только на эмоциональный статус, но и на социальное положение. Следует отметить, что лица с высшим образованием, занимающие руководящие должности, оценили последствия и перенесли заболевание более тяжело, чем пациенты физического труда.

У обследованных было снижено и *социальное положение*, отражающее участие больного в трудовом процессе. Социальная дезадаптация явилась результатом нарушения ведущих категорий жизнедеятельности: передвижения и самообслуживания.

Работоспособность, которая включает в основном возможность выполнения физических нагрузок, преимущественно, в домашних условиях, также была достоверно снижена по отношению к контрольным данным. Наиболее значительное снижение этого показателя отмечалось через 3 года ($P < 0,001$). Установлено, что 16 (20,0%) чел. через 6 мес вернулись к работе и лишь двоим была определена группа инвалидности.

Выводы

1. Оценка качества жизни больных через полгода, год, 2 и 3 года после перенесенного ИМ выявила снижение как интегрального показателя, так и всех его составляющих, включая локомоторную функцию, возможность самообслуживания (физическую независимость), когнитивную (познавательную) функцию, эмоциональный статус, социальное положение и работоспособность. Несмотря на положительную динамику параметров качества жизни после лечения, нормализации их в последующие годы не наблюдалось.

2. Наиболее значимое снижение наблюдалось со стороны таких важных параметров жизнедеятельности, как передвижение и самообслуживание через 2, а работоспособности — через 3 года.

Когнитивная (познавательная) функция через полгода незначительно отличалась от контрольных величин, усугубляясь в последующие годы обследования.

3. Результаты исследования больных с ИМ свидетельствуют о целесообразности организации реабилитационных отделений в стационарах для проведения комплекса восстановительного лечения нарушенных параметров жизнедеятельности, что обеспечит улучшение социального статуса больных в семье, обществе и улучшит качество их жизни, а внедрение в научные исследования и практическое здравоохранение концепции исследования качества жизни открывает большие возможности на пути совершенствования новых стратегий лечения неврологических больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гусев, Е. И. Ведение больных в остром периоде мозгового инсульта / Е. И. Гусев // Врач. — 2003. — № 3. — С. 3–7.

2. Концепция исследования качества жизни в неврологии / А. А. Новик [и др.] // Неврол. журн. — 2002. — № 6. — С. 49–52.

3. Латышева, В. Я. Характеристика качества жизни больных с инфарктом мозга / В. Я. Латышева, Аль-Хулайди Мохаммед А. С. // Мед. новости. — 2005. — № 10. — С. 95–98.

4. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. — СПб. : Издательский Дом «Нива»; М. : ОЛМА-Пресс «Звездный мир». — 2002. — 320 с.

5. Оценка изменения качества жизни неврологических больных с ограничением двигательной активности / В. Н. Григорьева [и др.] // Неврол. журн. — 1997. — № 5. — С. 24–29.

6. Потемкина, Р. А. Значение почтового опроса для эпидемиологических исследований и профилактических программ: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05/ Гос. науч.-исслед. центр профилактич. медицины МЗ РФ (ГНИЦ ПМ). — М., 1994. — 29 с.

7. Пушкарев, А. Л. Методика оценки качества жизни больных и инвалидов: метод. рекомендации / А. Л. Пушкарев, Н. Г. Аринчина // БНИИЭТИН. — Минск., 2002. — 16 с.

8. Качество жизни: структура понятия и перспективы использования его в лечении и реабилитации / А. Л. Пушкарев [и др.] // Проблемы реабил. — 2000. — № 1. — С. 32–37.

9. Хилл, А. Б. Основы медицинской статистики / А. Б. Хилл. — М., 1958. — С. 129–131.

10. Сулаберидзе, Е. В. Проблемы реабилитации и качества жизни в современной медицине / Е. В. Сулаберидзе // Рос. мед. журн. — 1996. — № 6. — С. 9–11.

11. Quality of life after a first ischemic stroke. Long-term developments and correlations with changes in neurological deficit, mood and cognitive / E. J. Jonkman [et al.] // Acta. Neurol. Scand. — 1998. — Vol. 98, № 3. — P. 169–175.

12. Measuring quality of life in stroke / R. De Haan [et al.] // Stroke. — 1993. — Vol. 24, № 2. — P. 320–327.

Поступила 08.01.2007

УДК 619.19-006.6:611-118

**ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ У БОЛЬНЫХ
РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ**

Е. С. Тимофеенко, О. А. Голубев, Э. А. Надыров, С. Б. Мельнов, Т. Г. Дрозд

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

Проведено исследование цитогенетических маркеров рака молочной железы у больных со второй и третьей степенью злокачественности опухоли. Установлены корреляционные зависимости между отдельными цитогенетическими показателями, характеризую-

щими биологическое поведение опухоли. Взаимосвязи у пациенток с наличием и отсутствием менструальной функции имели принципиально различный характер. Полученные результаты возможно применить в цитологическом анализе пункционных биопсий молочной железы для уточнения степени злокачественности опухолевой ткани.

Ключевые слова: рак молочной железы, нормальные и патологические митозы, микроядра, прогноз.

CYTOGENETIC MARKERS IN BREAST CANCER TISSUES WITH DIFFERENT GRADE

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

Gomel State Medical University
International Sakharov Environmental University

The cytogenetic markers in breast cancer tissues grade 2 and 3 are investigated. Correlations between separate cytogenetic indexes, which defined biological response of the tumor, are revealed. The patients with and without menses have the different character of correlations in principle. The obtained results can be used in the cytology analysis of the breast paracentetic biopsy to clarify the breast cancer grade.

Key words: breast cancer, normal and pathological mitoses, micronucleus, forecast.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре онкологических заболеваний среди женского населения во всех экономически развитых странах. Несмотря на достаточно высокий уровень ранней диагностики, ежегодно в мире регистрируется почти 700 тысяч новых случаев рака молочной железы, а в странах СНГ — более 50 тысяч [1].

Заболеваемость РМЖ среди женского населения Беларуси сохраняется на средних уровнях по сравнению с соответствующими показателями в других республиках СНГ. Если в 1994 году она составила 43,8 на 100 тыс. женского населения, то в 2004 году — 64,8 на 100 тыс. женщин.

Тенденция к увеличению заболеваемости наблюдается как среди городского, так и среди сельского населения, причем как в Гомельской области, так и по всей республике в целом. При этом заболеваемость городского населения остается стабильно выше, чем сельского [2]. Показатели выживаемости при РМЖ напрямую зависят от проведения адекватного лечения этого заболевания. Назначение тех или иных протоколов лечения диктуется морфологическими характеристиками опухолевой ткани, которые в совокупности с клиническими данными позволяют проводить адек-

ватное лечение. Среди морфологических параметров большое значение имеет гистологический тип опухоли, характер роста (инвазивный или неинвазивный), степень злокачественности (G). В последние годы особое значение получило изучение иммуногистохимических маркеров опухоли, которые позволяют уточнить биологические характеристики агрессивности опухолевой ткани, а также решить вопрос о назначении адъювантной гормонотерапии [3, 4].

В морфологической диагностике РМЖ первым этапом является цитологическое исследование пунктата, полученного из опухоли. Данные, полученные при цитологическом исследовании, позволяют определить характер опухолевого роста, в большинстве случаев гистологический тип опухоли, получить данные о степени злокачественности, а в ряде случаев оценить степень лечебного патоморфоза при использовании химио-лучевой терапии [5].

В цитологической характеристике злокачественной опухоли большую роль играют исследования митотического режима. В этом случае определяются не только количество клеток, характеризующих нормальное течение митотического цикла, но и различные виды патологических митозов [6]. Для клеток злокачественных опухолей в основной своей массе характерно преоб-

ладание метафаз над другими стадиями митоза, резкое возрастание частоты патологических митозов. При этом наибольшее значение для митотического режима клеток злокачественных опухолей, характеризующих их прогрессию, имеет значительный рост числа патологических митозов и разнообразие их видов [6]. В результате патологии митоза, а именно, нарушения нормального течения анафазы и метафазы образуются мелкие участки, содержащие хромосомные фрагменты или целые хромосомы, называемые микроядрами (МЯ). Известно, что возникновение МЯ зависит от пролиферативной активности клетки-носителя [7]. Из вышеуказанного следует, что количественный анализ МЯ может быть использован для определения биологических характеристик опухоли, в том числе и степени ее злокачественности.

Целью исследования явилось изучение цитогенетических характеристик опухолевой ткани больных РМЖ различной степени злокачественности.

Материалы и методы

Объектом исследования служила опухолевая ткань молочной железы 64 женщин, страдающих РМЖ. Цитологическое исследование проводилось путем взятия мазков-отпечатков с поверхности разреза опухоли. Материал забирался сразу после удаления молочной железы. Мазки-отпечатки фиксировались в метаноле, в последующем окрашивались традиционной методикой по Романовскому-Гимза. В исследуемом материале последовательно подсчитывалось количество нормальных и патологических митозов, микроядра из расчета на 1000 клеток. Для учета митотической активности последовательно подсчитывались клетки с нормальными митозами в стадиях профазы, метафазы, анафазы и телофазы. Для определения патологических митозов проводился количественный анализ клеток, содержащих мосты, отставание в метафазе, рассеивание, трехгрупповые митозы, многополюсные митозы, моноцентрические митозы, асимметричные митозы, К-митозы, неклассифицируемые митозы.

Для дифференциальной диагностики микроядер были использованы следующие критерии:

- МЯ должны иметь структуру, сходную с основным ядром;

- МЯ должны быть меньше основного ядра — не более его половины (по мнению некоторых авторов — менее одной трети);

- МЯ должны иметь округлую форму и не накладываться на ядро;

- МЯ не должны обладать свойством рефрактерности;

- учет МЯ должен проводиться только в клетках с сохранившейся цитоплазмой.

Данный критерий относится к классическому цитогенетическому анализу, который проводится при культивировании клеток на питательных средах. Принимая во внимание, что клетки практически всех злокачественных опухолей, в том числе и РМЖ имеют нестабильную цитоплазму, которая в процессе фиксации и окраски цитологических препаратов может легко разрушаться [5], критерий подсчета микроядер с хорошо сохранившейся цитоплазмой нами не использовался. В этом случае за микроядра принимались хромосомные фрагменты, лежащие в непосредственной близости от основного ядра опухолевой клетки.

Статистический анализ проводился с использованием стандартного пакета программ «Statistica 6.0.» Цифровые данные проверялись на нормальность распределения (параметричность), с учетом оценки параметричности были использованы непараметрические параметры: критерий Манн-Уитни, корреляция по Спирмену.

Результаты и обсуждение

Анализ содержания клеток злокачественных опухолей с нормальными и патологическими формами митозов, проведенный с использованием непараметрического критерия Манн-Уитни, не выявил статистически значимой разницы между опухолями со второй и третьей степенями злокачественности. Вместе с тем у больных РМЖ с третьей степенью злокачественности было выявлено статистически значимое увеличение количества клеток с одним ($p = 0,004$) и двумя ($p = 0,019$) микроядрами, а также общее количество клеток с микроядрами ($p = 0,004$). Полученные данные характеризовали общую группу пациенток без учета наличия у женщин менструальной функции.

При разделении больных в группы по наличию или отсутствию менструальной функции были получены близкие данные, характеризующие цитогенетический статус больных РМЖ. Однако в отличие от обще-

популяционных данных у пациенток с отсутствием менструальной функции статистически значимыми были показатели содержания клеток с одним ($p = 0,049$) и двумя ($p = 0,049$) микроядрами, а у больных с наличием менструальной функции имело значение количество клеток с одним микроядром ($p = 0,019$) и общее количество клеток, содержащих микроядра ($p = 0,018$). Следует отметить, что эти показатели увеличивались при росте степени злокачественности.

Известно, что опухолевая прогрессия зависит от сочетания и взаимосвязи морфологических и клинических факторов, поэтому особый интерес представляло изучение характера зависимостей (корреляций) между цитогенетическими показателями у больных РМЖ с различной степенью злокачественности опухоли.

При изучении цитогенетических показателей методом парного корреляционного анализа по Спирмену были получены данные, характеризующие наличие взаимозависимостей между различными видами митозов и клеток, содержащих микроядра.

В общей группе пациенток со второй степенью злокачественности без разделения на наличие или отсутствие менструальной функции были выявлены только положительные корреляционные связи, которые характеризовали прямую взаимосвязь между нормальными и патологическими митозами. При этом количество метафаз коррелировало с асимметричными митозами ($p = 0,001$), неклассифицированными формами митозов ($p = 0,018$), а также телофазами ($0,001$), телофаза митоза одновременно коррелировала только с количеством асимметричных митозов ($p = 0,005$). Число мостов прямо коррелировало с содержанием асимметричных митозов ($p = 0,019$), неклассифицированных митозов ($p = 0,035$) и клеток, содержащих 2 микроядра ($p = 0,010$). Также с количеством клеток, содержащих 2 микроядра, коррелировало количество неклассифицированных митозов ($p = 0,041$). Кроме того, было отмечено наличие взаимосвязей между различными классами клеток, содержащих микроядра. Так, клетки с одним микроядром коррелировали с общим количеством клеток, содержащих микроядра ($p = 0,001$), клетки с двумя микроядрами — с общим количеством клеток, имеющих в своей цитоплазме микроядра ($p = 0,043$).

Изучение взаимосвязей цитогенетических показателей в группе больных с

третьей степенью злокачественности выявило значительное изменение характера корреляционных связей. Нормальные и патологические митозы характеризовались отсутствием связей между собой. Корреляции были выявлены только между количеством митозов с рассеиванием и К-митозами ($p = 0,013$). Характер взаимосвязей между клетками, имеющими микроядра, несколько менялся: количество клеток с одним микроядром коррелировало с клетками, имеющими два микроядра ($p = 0,003$), три и более микроядер ($p = 0,018$), а также с общим количеством клеток, содержащих микроядра ($p = 0,001$). Содержание клеток, имеющих 2 микроядра, коррелировало также с общим количеством клеток, имеющих микроядра ($p = 0,001$). Клетки, имеющие 3 микроядра, помимо указанной корреляционной связи с клетками, содержащими одно микроядро, имели взаимосвязь с общим количеством клеток, имеющих микроядра ($p = 0,012$). Характер корреляционных связей в общей группе пациенток представлен на рисунке 1.

При разделении больных в группы по наличию или отсутствию менструальной функции были выявлены следующие закономерности.

У пациенток в менопаузе характер корреляционных связей в группах со второй и третьей степенью злокачественности был сходен с таковым в общей группе пациенток, причем при третьей степени злокачественности характер связей был абсолютно идентичен в менопаузальной и общей группах пациенток. У пациенток со второй степенью злокачественности, несмотря на сохранение общих тенденций в характере корреляционных связей, отмечались некоторые различия. Так, исчезали взаимосвязи между телофазой и асимметричными митозами, мостами и неклассифицируемыми митозами, мостами и клетками, содержащими 2 микроядра, неклассифицируемыми митозами и клетками, содержащими 2 микроядра, а также клетками, содержащими 2 микроядра, и общим количеством клеток с микроядрами. В то же время появились взаимосвязи между содержанием профаз и содержанием клеток с одним микроядром ($p = 0,044$), между количеством профаз и общим количеством клеток с микроядрами ($p = 0,049$), а также между процентами профаз и мостов ($p = 0,032$). Характер корреляционных связей в менопаузальной группе пациенток представлен на рисунке 2.

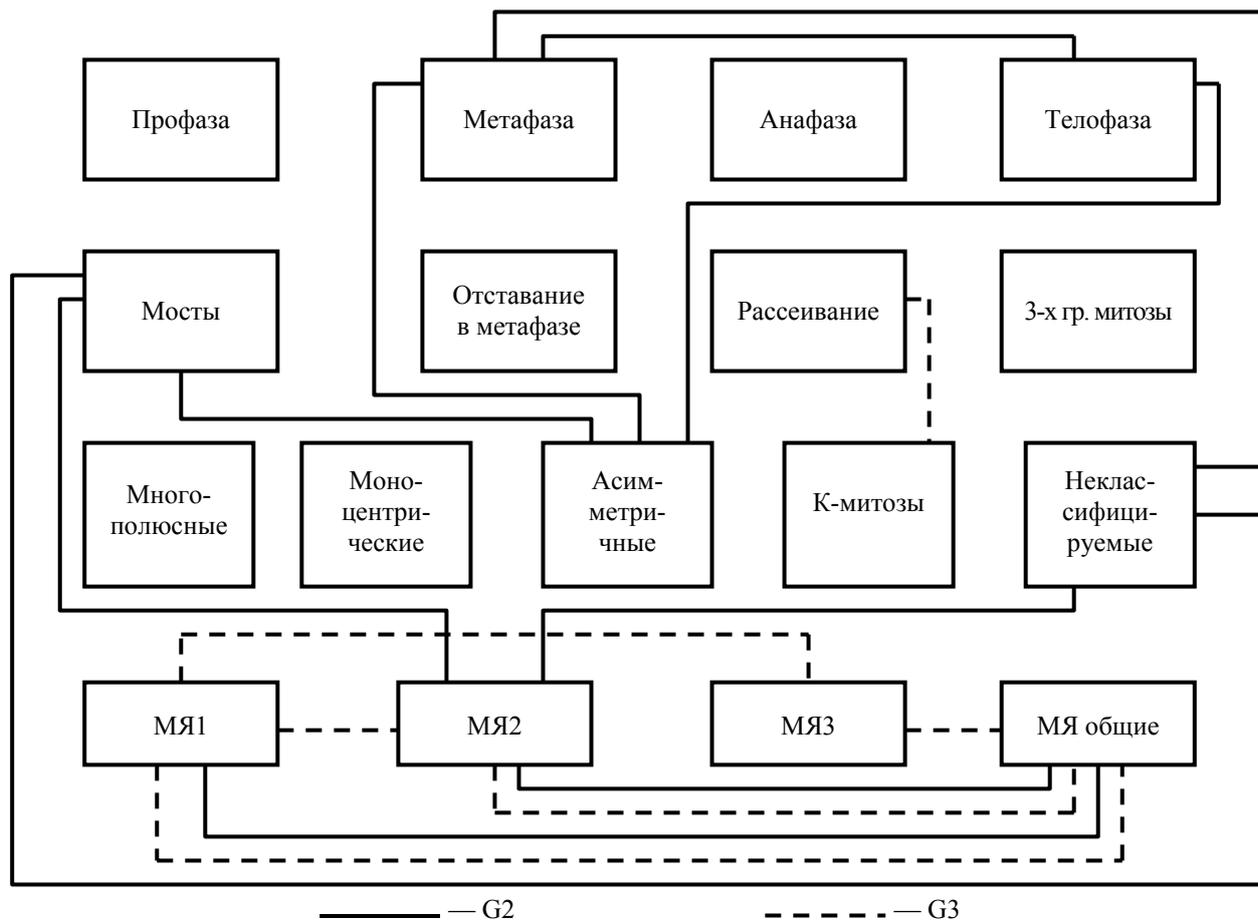


Рис. 1. Характер корреляционных связей в общей группе пациенток

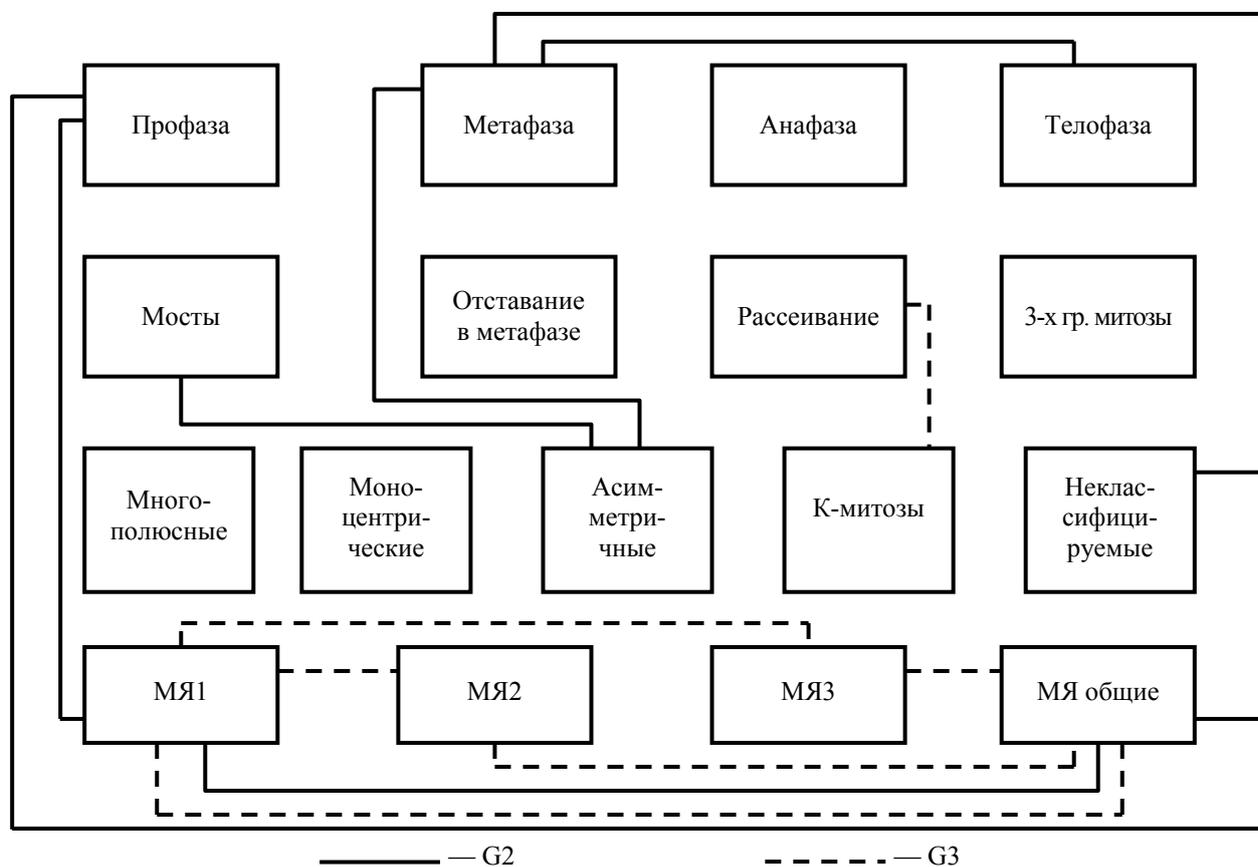


Рис. 2. Характер корреляционных связей в менопаузальной группе пациенток

У женщин с сохраненной менструальной функцией характер связей принципиально менялся. Общее число корреляционных связей резко снижалось. Отсутствовали взаимосвязи между нормальными и патологическими митозами вне зависимости от степени дифференцировки опухоли. Исчезали какие-либо связи, кроме связей между клетками, содержащими различное количество микроядер. При второй степени злокачественности наблюдались прямые связи между содержанием клеток с одним и дву-

мя микроядрами ($p = 0,004$) и количеством клеток с двумя микроядрами и общим числом клеток с микроядрами ($p = 0,004$). В группе пациенток с третьей степенью злокачественности были отмечены только прямые связи между количеством клеток с одним микроядром и общим числом клеток с микроядрами ($p = 0,001$). Других взаимосвязей в данной группе пациенток не наблюдалось. Характер корреляционных связей в группе пациенток с сохраненной менструальной функцией представлен на рисунке 3.

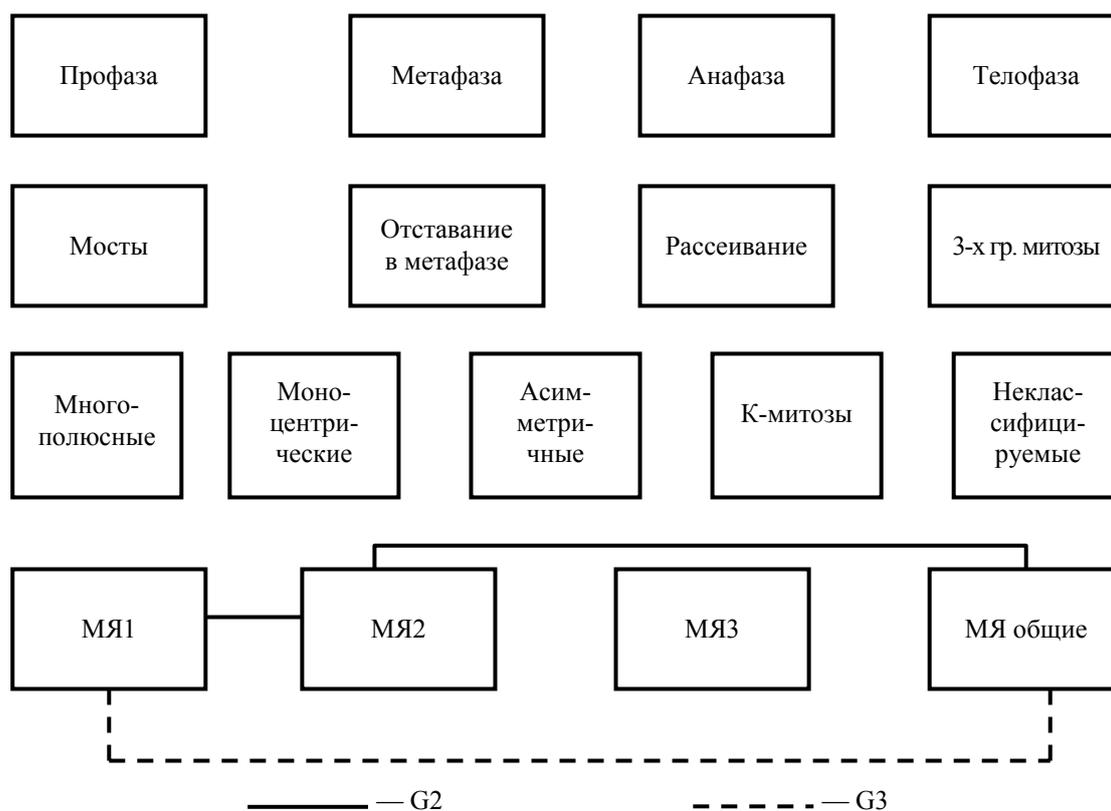


Рис. 3. Характер корреляционных связей в группе пациенток с сохраненной менструальной функцией

Заключение

Выявленные взаимосвязи прямого характера между нормальными и патологическими митозами свидетельствуют о нарушении нормального митотического цикла, в результате которого формируются различные формы патологических митозов. Наличие взаимосвязей между различными классами клеток, имеющих микроядра, отражают биологические потенции опухоли и характеризуют степень ее злокачественности. При этом уменьшение количества корреляционных связей у пациенток с третьей степенью

злокачественности, отсутствие связей между нормальными и патологическими митозами, увеличение количества корреляционных связей между клетками, имеющими разное количество микроядер, свидетельствуют о нарастании генетической нестабильности в процессе опухолевой прогрессии, нарушении митотического цикла, и как следствие, отражают более агрессивное в клиническом плане поведение опухоли.

Приведенные выше тенденции также позволяют говорить о существенных различиях в характере корреляционных свя-

зей между цитогенетическими показателями у женщин с сохраненной менструальной функцией и менопаузальных пациенток. Причем резкое уменьшение количества корреляционных связей вплоть до их отсутствия в группе пациенток с сохраненной менструальной функцией могут свидетельствовать о большем злокачественном потенциале опухоли молочной железы, более агрессивных биологических свойствах, и как результат, о неблагоприятном прогнозе. Полученные результаты возможно применить в цитологическом анализе пункционных биопсий молочной железы для уточнения степени злокачественности опухолевой ткани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Трапезников, Н. Н. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ / Н. Н. Трапезников, Е. М. Аксель. — М., 2001. — 72 с.
2. Поляков, С. М. Злокачественные заболевания в Беларуси 1995–2004 гг. / С. М. Поляков, Л. Ф. Левин, Н. Г. Шебеко; под ред. А. А. Граковича, И. В. Залуцкого. — Мн. : БЕЛЦМТ, 2005. — 179 с.
3. Ермилова, В. Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы / В. Д. Ермилова // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 15–20.
4. Кушлинский, Н. Е. Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического «поведения» рака молочной железы / Н. Е. Кушлинский, Е. С. Герштейн // Вестн. РАМН. — 2001. — № 9. — С. 65–70.
5. Цитологический атлас: диагностика заболеланий молочной железы / И. П. Шабалова [и др.]. — М. – Тверь : ООО «Издательство «Триада», 2005. — 119 с.
6. Краевский, Н. А. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: руководство: в 2 т. / под ред. Н. А. Краевского, А. В. Смольяникова, Д. С. Саркисова. — М. : Медицина, 1993. — Т. 1. — 560 с.
7. Мельнов, С. Б. Молекулярно-генетические эффекты экологического неблагополучия / С. Б. Мельнов. — Мн. : Белорусский комитет «Дзеці Чарнобыля», 2003. — 294 с.

Поступила 23.01.2007

УДК 619.19-006.6:611-118

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Э. А. Надыров, Е. С. Тимофеев, О. А. Голубев, Л. А. Путырский

Гомельский государственный медицинский университет

Исследовано влияние клиничко-морфологических показателей на прогрессию рака молочной железы и проведена оценка корреляционных связей между ними. Установлены различия в характере корреляционных связей между группами пациенток с прогрессирующим и без прогрессирувания заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, клиничческие и морфологические показатели, прогноз.

CLINICOPATHOLOGIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL INDEXES AS FORECASTING FACTORS FOR BREAST CANCER WITH DIFFERENT GRADE

E. A. Nadyrov, E. S. Timofeenko, O. A. Golubev, L. A. Putirsky

Gomel State Medical University

Influence of the clinicopathologic indexes has been investigated and assessment of the correlations has been made. The difference between the types of correlations in the patient's groups with and without progress has been determined.

Key words: breast cancer, clinic pathologic indexes, forecast.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре онкологических заболеваний среди женского населения во всех экономически развитых странах. По данным ВОЗ, в 2000 году было зарегистрировано более 1 миллиона больных раком молочной железы [1]. По данным Белорусского канцер-регистра, заболеваемость РМЖ в целом по Беларуси за последнее десятилетие возросла в 1,5 раза. Так, если в 1994 году она составляла 43,8 на 100 тыс. женского населения, то в 1998 г. — 55,0, а в 2005 г. — 64,0. Показатели заболеваемости в Гомельской области также отражают общую тенденцию к возрастанию: в 1994 г. — 40,0 на 100 тыс. женщин, в 1998 г. — 51,9, в 2005 г. — 64,7 [2].

На течение опухолевого процесса оказывает влияние комплекс факторов, которые используются, в том числе как прогностические. Для выработки оптимальной тактики лечения в каждом случае РМЖ необходимо учитывать клинические данные в сочетании с результатами морфологического исследования. Из клинических данных наибольшее значение для выбора лечебных мероприятий и прогнозирования имеют возраст больной, менструальный статус, размер опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов, количество пораженных лимфатических узлов, индивидуальные особенности организма больной и другие. В ряду морфологических показателей важными являются степень злокачественности (СЗ) опухоли, ее гистологический тип, характер роста, количество опухолевых эмболов в сосудах, выраженность инвазивного компонента, а также все шире используемые в последнее время показатели экспрессии рецепторов к эстрогену (ER) и прогестерону (PR) [3].

Рецепторы стероидных гормонов — критерий чувствительности к эндокринной терапии [4, 5]. В ряде работ показана возможная корреляция рецепторного статуса и СЗ РМЖ. Так, при ER+ опухолях чаще наблюдаются высокодифференцированные формы РМЖ и, напротив, низкодифференциро-

ванный рак, как правило, характеризуется отсутствием рецепторов стероидных гормонов. Однако окончательных данных об этом не получено [6]. Несомненно, что рецепторный статус имеет принципиальное значение как предсказательный фактор и учитывается при назначении гормонотерапии или химиотерапии и в меньшей степени может быть прогностическим параметром [7].

Цель исследования: дать клинико-морфологическую характеристику опухолевой ткани больных РМЖ различной степени злокачественности, определить факторы прогноза при РМЖ.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 224 женщины, страдающие инфильтрирующим РМЖ. Были выделены 2 группы больных: без прогрессирования заболевания к окончанию срока наблюдения и с ранним (в течение трех лет) прогрессированием РМЖ. Первую группу составили 193 пациентки, вторую — 26 больных РМЖ. Клиническое обследование включало сбор анамнеза, пальпацию молочных желез и регионарных лимфатических узлов по общепринятой методике, маммографию. Гистологическому исследованию подвергалась ткань опухоли, перитуморозные участки, лимфатические узлы. Образцы тканей окрашивались гематоксилином и эозином. Для определения гормоночувствительности опухоли проводилось иммуногистохимическое исследование с целью выявления ER и PR.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Цифровые данные проверялись на нормальность распределения (параметричность), с учетом оценки параметричности были использованы непараметрические методы: критерий Манн-Уитни, корреляции по Спирмену, таблицы частот 2×2 [8].

Результаты исследований

Распределение больных по степени злокачественности (G) в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных РМЖ по степени злокачественности (G) в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования опухолевого процесса

Группа	G1	G2	G3
Без прогрессирования	1 (0,52%)	62 (32,12%)	130 (67,36%)
С прогрессированием	0	4 (15,38%)	22 (84,62%)

В группе пациенток без прогрессирования заболевания на момент завершения наблюдения третья СЗ наблюдалась в 130 случаях (67,36%), вторая СЗ — в 62 (32,12%) и первая СЗ — в 1 случае (0,52%). В группе пациенток с ранним (до трех лет) прогрессированием заболевания третья СЗ наблю-

далась в 22 случаях (84,62%), вторая СЗ — в 4 (15,38%) и случаев первой СЗ отмечено не было.

Распределение больных по размеру и распространению опухоли (Т) в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных РМЖ по размеру и распространению опухоли (Т) в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования опухолевого процесса

Группа	T1	T2	T3	T4
Без прогрессирования	81 (41,97%)	108 (55,96%)	3 (1,55%)	1 (0,52%)
С прогрессированием	6 (23,08%)	18 (69,23%)	1 (3,85%)	1 (3,85%)

В группе больных без прогрессирования заболевания T1 диагностирована в 81 случае (41,97%), T2 — в 108 (55,96%), T3 — в 3 (1,55%), T4 — в 1 случае (0,52%). В группе пациенток с прогрессированием заболевания T1 диагностирована в 6 случаях (23,08%), T2 — в 18 (69,23%), T3 и T4 встретились по 1 случаю (3,85%).

Результаты, полученные при распределении больных по наличию или отсутствию ре-

гионарных метастазов (N) в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования опухолевого процесса, представлены в таблице 3.

В группе пациенток без прогрессирования заболевания стадия N0 наблюдалась в 98 случаях (50,78%), N1 — в 94 случаях (48,70%), N2 — в 1 (0,52%). В группе пациенток с прогрессированием РМЖ стадия N0 встретилась в 7 случаях (26,92%), N1 — в 17 (65,38%), N2 — в 2 (7,69%).

Таблица 3

Распределение больных РМЖ по наличию или отсутствию регионарных метастазов (N) в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования опухолевого процесса

Группа	N0	N1	N2
Без прогрессирования	98 (50,78%)	94 (48,70%)	1 (0,52%)
С прогрессированием	7 (26,92%)	17 (65,38%)	2 (7,69%)

Распределение больных по экспрессии рецепторов к эстрогену в зависимости от

наличия или отсутствия прогрессирования приведено в таблице 4.

Таблица 4

Распределение больных РМЖ в зависимости от экспрессии рецепторов к эстрогену в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования опухолевого процесса

Группа	ER+	ER-
Без прогрессирования	171 (88,60%)	22 (11,40%)
С прогрессированием	22 (84,62%)	4 (13,38%)

В группе пациенток без прогрессирования заболевания ER+ статус наблюдался в 171 случае (88,60%), а ER- статус — в 22 (11,40%).

В группе пациенток с прогрессированием РМЖ ER+ статус был выявлен в 22 случаях (84,62%), ER- статус — в 4 (13,38%).

Распределение больных по экспрессии рецепторов к прогестерону в зависимости

от наличия или отсутствия прогрессирования представлено в таблице 5.

Таблица 5

Распределение больных РМЖ в зависимости от экспрессии рецепторов к прогестерону в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования опухолевого процесса

Группа	PR+	PR–
Без прогрессирования	156 (80,83%)	37 (19,17%)
С прогрессированием	17 (65,38%)	9 (34,62%)

В группе пациенток без прогрессирования заболевания PR+ статус наблюдался в 156 случаях (80,83%), а PR– статус — в 37 (19,17%). В группе пациенток с прогрессированием РМЖ PR+ статус был выявлен в 17 случаях (65,38%), PR– статус — в 9 (34,62%).

Для определения достоверности различий (p) между сравниваемыми группами были использованы таблицы частот 2×2 в статистике Хи-квадрат. При этом получены статистически значимые различия сравниваемых групп по наличию или отсутствию регионарных метастазов ($p = 0,023$) и наличию или отсутствию экспрессии рецепторов к PR ($p = 0,001$). Получены различия на уровне тенденции при сравнении групп по СЗ ($p = 0,078$), размеру и распространению опухоли ($p = 0,093$). Статистически значимых отличий сравниваемых групп по наличию или отсутствию экспрессии ER не выявлено ($p = 0,555$).

Известно, что развитие и прогрессия большинства злокачественных опухолей, в том числе и РМЖ подчиняется определенным закономерностям, отражающим взаимосвязи между клиническими и морфологическими характеристиками опухоли [9]. Нами были уточнены корреляции между такими показателями, как размер и распространение опухоли, наличие или отсутствие регионарных метастазов, количество пораженных лимфатических узлов, СЗ опухоли, экспрессия ER и PR, менструальный статус.

При корреляционном анализе выбранных признаков в общей группе пациенток без учета наличия или отсутствия прогрессирования были выявлены следующие явления. Наблюдались положительные корреляционные связи между показателями размеров и распространением опухоли, наличием регионарных метастазов ($p=0,001$),

размером и распространением опухоли и количеством пораженных лимфоузлов ($p = 0,001$), наличием регионарных метастазов и количеством пораженных метастазами лимфоузлов ($p = 0,001$), размером и распространением опухоли и СЗ ($p = 0,001$), наличием регионарных метастазов и СЗ ($p = 0,014$), количеством пораженных метастазами лимфоузлов и СЗ ($p = 0,019$), экспрессией ER и PR, ($p = 0,001$), экспрессией PR и менструальным статусом ($p = 0,047$). Корреляционные связи обратного характера отмечались между СЗ и экспрессией ER ($p = 0,001$), СЗ и экспрессией PR ($p=0,003$), СЗ и менструальным статусом (при наличии менструальной функции СЗ снижалась) ($p = 0,038$).

Проводилось динамическое наблюдение раннего прогрессирования РМЖ. При этом в качестве гипотезы было выдвинуто предположение, что характер корреляционных связей между основными клинико-морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками может иметь прогностическое значение в ходе раннего прогрессирования заболевания. Проведение корреляционного анализа по Спирмену в группе больных с отсутствием раннего прогрессирования заболевания на момент завершения наблюдения показало, что характер связей, в основном, был аналогичен таковому в общей группе. Сохранялись положительные корреляционные связи между размером и распространением опухоли и наличием регионарных метастазов, размером и распространением опухоли и количеством пораженных лимфоузлов, наличием регионарных метастазов и количеством пораженных метастазами лимфоузлов, размером и распространением опухоли и СЗ, наличием регионарных метастазов и СЗ, количеством пораженных метастазами лимфоузлов и СЗ, экспрессией ER и PR. Отрица-

тельные корреляционные связи отмечались между СЗ и экспрессией ER, СЗ и экспрессией PR, СЗ и менструальным статусом (при наличии менструальной функции СЗ снижалась). Отсутствовала прямая корреляционная связь между PR и менструальным статусом больных, наблюдаемая в общей группе, однако достоверность коэффициента корреляции $r = 0,08$ свидетельствовала о зависимости на уровне тенденции. Следовательно, в целом характер корреляционных связей в группе пациенток без раннего прогресси-

вания был аналогичен таковому в общей группе наблюдения.

При проведении анализа в группе пациенток, имеющих раннее прогрессирующее, выявленные корреляционные связи носили совершенно отличный характер. В отличие от группы больных без прогрессирующего, где наблюдалось 7 положительных и 3 отрицательных корреляционных связи, в группе больных с развившимся ранним прогрессирующим было выявлено всего 3 корреляционных связи.

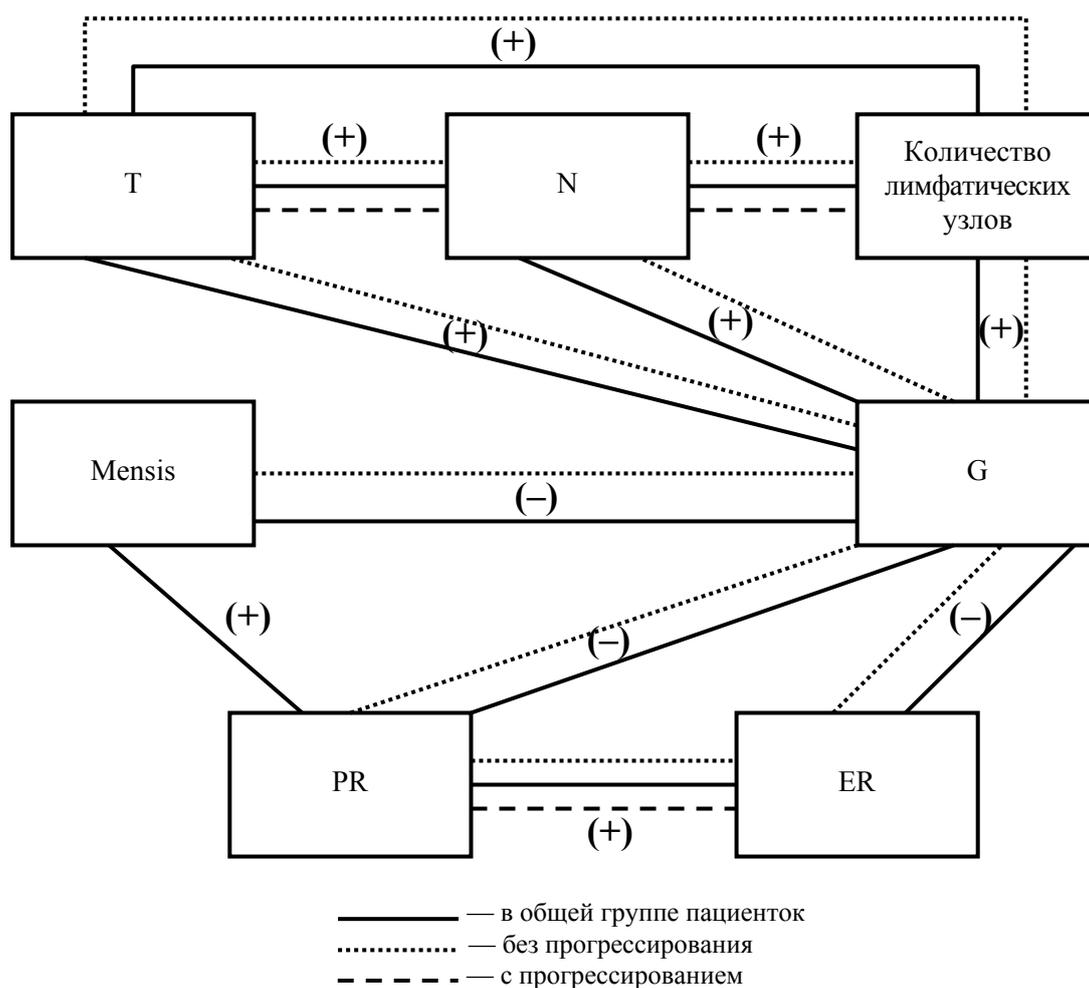


Рис. 1. Характер корреляционных связей

Имеются положительные связи между размером и распространением опухоли и наличием регионарных метастазов ($p = 0,04$), наличием регионарных метастазов и количеством пораженных лимфатических узлов ($p = 0,001$), а также между экспрессией ER и PR ($p = 0,002$). Ни одна из других связей, наблюдаемых в общей группе и группе больных без прогрессирующего, не присутствовала в наблюдениях с ран-

ним прогрессирующим РМЖ. Характер связей во всех трех группах представлен на рисунке 1.

Анализ характера корреляционных связей в группе пациенток с ранним прогрессирующим показывает на значительное уменьшение количества прямых корреляционных связей и полное отсутствие обратных. Данный характер зависимости (исчезновение корреляционных связей) характе-

ризует нарушение закономерностей течения опухолевого процесса и свидетельствует о прогрессии карциномы.

Заключение

Таким образом, с высокой степенью вероятности можно говорить о том, что факторами, достоверно ухудшающими прогноз течения заболевания и свидетельствующими о потенциальной возможности прогрессирования, являются наличие регионарных метастазов, а также отсутствие экспрессии PR. Прогностическое значение СЗ, размера и распространения опухоли прослеживается на уровне тенденции, что можно объяснить относительно небольшим размером выборки наблюдений с прогрессированием карциномы. Характер корреляционных связей между клинико-морфологическими и иммуногистохимическими показателями имеет определенные закономерности, которые отражают особенности течения канцерогенеза и потенциальную способность опухолевой ткани к прогрессированию. Имеется принципиальная разница в характере корреляционных связей между группами больных без прогрессирования и с развившимся ранним прогрессированием рака молочной железы. При прогрессировании заболевания наблюдается значительное сокращение корреляционных связей между клинико-морфологическими и иммуногистологическими характеристиками опухолевой ткани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями в 2000 г. / В. В. Старинский [и др.] // Российский онкологический журнал. — 2003. — № 3. — С. 39–44.
2. Злокачественные новообразования в Беларуси 1995–2005 гг. / С. М. Поляков, Л. Ф. Левин, Н. Г. Шибко; под ред. А. А. Граковича, И. В. Залуцкого. — Мн.: БЕЛЦМТ, 2006. — 194 с.
3. Путьрский, Л. А. Рак молочной железы / Л. А. Путьрский. — Мн.: Вышэйшая школа, 1998.
4. Кушлинский, Н. Е. Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического «поведения» рака молочной железы / Н. Е. Кушлинский, Е. С. Герштейн // Вестн. РАМН. — 2001. — № 9. — С. 65–70.
5. Duffy, M.J. Biochemical markers in breast cancer: which ones are clinically useful. / M.J. Duffy // Clin. Biochem. — 2001. — Vol. 34(5). — P. 347–352
6. Взаимоотношения между рецепторами стероидных гормонов, плоидностью опухоли, показателями клеточной пролиферации при различных гистологических вариантах рака молочной железы / Г. Н. Зубрихина [и др.] // Арх.пат. — 1989. — Вып. 3. — С. 10–16.
7. Ермилова, В. Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы / В. Д. Ермилова // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 15–20.
8. Боровиков, В. СТАТИСТИКА. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. — 2-е изд. — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.
9. Пожарисский, К. М. Прогностическое и предсказательное значение иммуногистохимических маркеров при онкологических заболеваниях. / К. М. Пожарисский, Е. Е. Леенман. // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ: Минск, 25–28 мая, 2004 г. В 2 ч. Ч. 1. — Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. — 424 с.

Поступила 23.01.2007

УДК 616.33-006.6-089.168.1:

ПРИМЕНЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА

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

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

Изучены непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения 24 больных местнораспространенным РЖ IV стадии (T4N2-3M0), проведенного в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 1996 по 2002 гг. Всем больным выполнены комбинированные операции с лимфодиссекцией в объеме не менее D2, проведен послеоперационный курс лучевой терапии (ЛТ) суммарной очаговой дозой 40–60 Гр и 4–6 курсов адъювантной химиотерапии 5-фторурацилом. Анализ отдаленных результатов лечения показал, что использование послеоперационной химиолучевой те-

рапии не приводит к развитию тяжелых осложнений и обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты лечения больных РЖ IV стадии: пятилетняя выживаемость во всей группе составила $16,7 \pm 7,6\%$.

Ключевые слова: рак желудка, местнораспространенный, комплексное лечение, послеоперационная лучевая терапия.

APPLICATION POSTOPERATIVE CHEMIORADIATION THERAPIES IN COMPLEX TREATMENT OF THE CANCER OF THE STOMACH

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

Gomel State Medical University,
Gomel Regional Clinical Oncological Center

The immediately and long-term results of complex treatment 24 patients with locally-advanced (T4N2-3M0) cancer of the stomach, carried out in the Gomel regional clinical oncological dispensary during the period with 1996 on 2002 are investigated. All patient were treated using the combined operations with lymph node dissection not less D2, the postoperative radiation therapy in a total dose 40–60 Gy and 4–6 courses adjuvant chemotherapy 5-FU is carried out. The analysis of the long results of treatment has shown, that use postoperative chemioradiation therapy does not lead to the development of seriously complications and provides satisfactory of therapy patients with gastric cancer IV stage: the five years' survival rate in all group has made $16,7 \pm 7,6\%$.

Key words: gastric cancer, locally-advanced, complex therapy, postoperative radiation therapy.

Рак желудка (РЖ) занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости и второе место в структуре смертности от злокачественных новообразований, что связано с несвоевременной диагностикой и неудовлетворительными результатами лечения распространенных форм данного заболевания [1]. Повышение эффективности лечения РЖ остается одной из важных проблем современной онкологии. На сегодня существуют две принципиальные, но, к сожалению, часто взаимоисключающие стратегии лечения распространенных форм РЖ. Сторонники хирургического лечения РЖ настаивают на агрессивной хирургической тактике и не придают другим методам большого внимания, зачастую отрицая целесообразность применения химиотерапии и лучевой терапии при данной патологии [2, 3]. Наоборот, сторонники комбинированного лечения делают акцент на применении лучевой терапии и нередко отказываются от выполнения комбинированных и расширенно-комбинированных операций, ограничивая радикализм хирургического этапа лечения [4, 5].

Попытки объединить эти подходы в лечении местнораспространенного РЖ до

настоящего времени не предпринимались. Хирургический метод является основным в лечении РЖ. В последние десятилетия произошли существенные изменения в хирургической технике и стратегии лечения рака желудка. Прежде всего это связано с расширением объема оперативных вмешательств — удалением внесвязочных групп лимфатических узлов, расширением показаний к резекции окружающих желудок органов и тканей с целью удаления явных и потенциальных очагов опухолевой инфильтрации. Однако, несмотря на очевидное повышение радикальности оперативных вмешательств, влияние расширения их объема на отдаленные результаты лечения неоднозначно [1, 6]. При распространенных формах заболевания хирургическое вмешательство носит условно-радикальный характер. Это находит отражение в высокой частоте развития рецидивов и метастазов уже в первые месяцы и годы после операции. Пятилетняя выживаемость больных при прорастании опухоли серозной оболочки в сочетании с метастазами в регионарные лимфатические узлы составляет 7–15% [7, 8]. Учитывая неутешительный прогноз, мож-

но считать оправданным применение при местнораспространенных формах РЖ «агрессивного» комплексного лечения, включающего выполнение расширенно-комбинированной операции, лучевой терапии и химиотерапии.

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности разработанного способа комплексного лечения местнораспространенного РЖ IV стадии.

Материал и методы

Изучены непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения 24 больных местнораспространенным РЖ IV стадии (T4N2-3M0), проведенного в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 1996 по 2002 гг. Всем больным выполнены комбинированные операции с лимфодиссекцией в объеме не менее D2, проведен послеоперационный курс лучевой терапии (ЛТ) суммарной очаговой дозой 40–60 Гр и 4–6 курсов адьювантной химиотерапии (ХТ) 5-фторурацилом.

Средний возраст больных составил 55,8 года, мужчин было 14, женщин — 10. У 11 пациентов опухоль локализовалась в нижней трети желудка, у 2 — в верхней трети и у 1 — в средней трети, у 2 больных опухоль вовлекала среднюю и верхнюю треть желудка, у 6 — имело место тотальное поражение органа. Два пациента были оперированы по поводу рака культи желудка после перенесенной ранее дистальной ре-

зекции. В 3 случаях макроскопически определялось распространение опухоли на абдоминальный отдел пищевода и в 2 — на двенадцатиперстную кишку. Распространенность первичной опухоли у всех больных соответствовала категории T4 (табл. 1), N2-поражение лимфоузлов наблюдалось у 23 пациентов, N3 — у 1; отдаленные метастазы отсутствовали у всех больных.

Среди макроскопических форм РЖ преобладали прогностически неблагоприятные диффузно-инфильтративные (10 случаев) и инфильтративно-язвенные (8 случаев), блюдцеобразные опухоли выявлены только у 6 пациентов. При гистологическом исследовании в большинстве случаев (13) выявлена низкодифференцированная (солидная) аденокарцинома, в 1 случае — умеренно дифференцированная тубулярная, в 5 — перстневидноклеточная и в 1 — муцинозная аденокарцинома; у 4 пациентов обнаружен недифференцированный рак. Диффузный тип РЖ выявлен в 11 случаях, интестинальный — в 5, у 8 пациентов был смешанный тип опухоли.

У 11 пациентов опухолевый процесс был осложнен стенозом выходного отдела желудка (в 6 случаях декомпенсированным), у 6 — анемией. Различная сопутствующая патология (наиболее часто — заболевания сердечно-сосудистой системы) была выявлена у 14 пациентов.

Таблица 1

Распространение опухоли желудка на смежные структуры

Анатомические структуры и органы	Число больных	Удельный вес (%)
Печень, поджелудочная железа, диафрагма	1	4,17
Поджелудочная железа, селезенка, мезоколон	1	4,17
Поджелудочная железа, мезоколон	1	4,17
Капсула поджелудочной железы, парапанкреатическая клетчатка	1	4,17
Поджелудочная железа	4	16,67
Печень	1	4,17
Селезенка	1	4,17
Желчный пузырь	1	4,17
Диафрагма	2	8,33
Мезоколон	5	20,83
Забрюшинная клетчатка	6	25,0
Всего	24	100,0

Структура операций. Послеоперационная лучевая терапия и химиотерапия

В структуре операций преобладала гастрэктомия ($n = 12$), в 3 случаях — с резекцией абдоминального отдела пищевода и в 1 — с резекцией верхней горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки. Дистальная субтотальная резекция желудка выполнена 10 больным, в том числе в 1 случае с резекцией двенадцатиперстной кишки, экстирпация культи желудка — 2. Всем больным произведено моноблочное удаление или резекции органов и структур, во-

влеченных в опухолевый процесс. Структура комбинированных операций представлена в таблице 2. Операции были относительно радикальными (без остаточной опухоли — R0) лишь у 19 (79,2%) пациентов исследуемой группы. У 5 (20,8%) больных они носили паллиативный (R1) характер, так как при плановом гистологическом исследовании были выявлены комплексы рака в крае резекции пищевода (5 случаев), в 2 случаях в сочетании с опухолевым ростом в крае резекции двенадцатиперстной кишки.

Таблица 2

Структура комбинированных операций

Комбинированная операция	Количество	
	n	%
Дистальная резекция ПЖ со спленэктомией, резекция диафрагмы и левой доли печени	1	4,17
Дистальная резекция ПЖ со спленэктомией, резекция мезоколон, эпинефрэктомия	1	4,17
Дистальная резекция ПЖ со спленэктомией, резекция мезоколон	1	4,17
Резекция мезоколон	5	20,83
Резекция диафрагмы	1	4,17
Резекция забрюшинной клетчатки	6	25,0
Плоскостная резекция ПЖ	5	20,83
Спленэктомия	4	16,67
Всего	24	100,0

Примечание. ПЖ — поджелудочная железа.

Всем больным проведен послеоперационный курс ЛТ, который начинали с 10–14 суток после операции и проводили в режиме классического фракционирования, до суммарной очаговой дозы 40–60 Гр. Границы полей облучения маркировали рентгенконтрастными метками интраоперационно: справа — область ворот печени, слева — ворота селезенки, сверху — ножки диафрагмы и снизу — нижний край поджелудочной железы. При выявлении опухолевого роста в крае резекции пищевода поле облучения включало область пищеводно-кишечного анастомоза. Всем пациентам за 30 минут до сеанса ЛТ в качестве радиомодификатора внутривенно вводили 5-фторурацил в дозе 250 мг, до курсовой дозы 4500–5500 мг. Таким образом, первый курс ХТ проводили на фоне ЛТ. Следующий курс послеоперационной ХТ проводили через 3–4 недели после окончания ЛТ. В 23 случаях проведено от 4 до 6 циклов послеоперационной ХТ 5-фторурацилом в

курсовой дозе 4500–5500 мг, одному пациенту — 4 курса полихимиотерапии митомином С и 5-фторурацилом. С целью профилактики лучевых осложнений все больные с момента поступления в стационар и до окончания курса ЛТ получали антиоксидантный комплекс витаминов «АК», содержащий высокие дозы витаминов А, Е и С.

Непосредственные результаты лечения

Послеоперационные осложнения развились у 2 (8,3%) больных исследуемой группы. В 1 (4,2%) случае диагностирована пневмония, в другом — несостоятельность культи двенадцатиперстной кишки (произведена релапаротомия, дуоденостомия и дренирование брюшной полости). В обоих случаях наступило выздоровление. Лучевые осложнения развились у 5 (20,8%) больных. В 2 (8,3%) случаях к концу курса ЛТ развился лучевой энтерит. У 2 (8,3%) пациентов возник лихорадочный синдром неустановленного генеза, который был ку-

пирован назначением противовоспалительных препаратов и антибиотиков. У 1 (4,4%) развилась анемия, потребовавшая проведения гемотрансфузий и медикаментозной терапии. Летальных исходов не было. При проведении последующих курсов химиотерапии тяжелых осложнений, требовавших прекращения лечения, не наблюдалось.

Отдаленные результаты лечения

Отдаленные результаты лечения прослежены у всех больных со сроком наблюдения от 4 до 10 лет. Наблюдаемая выживаемость больных рассчитывалась методом множительных оценок Каплана-Мейера. Достоверность различий показателей выживаемости оценивалась методом Гехана - Вилкоксона. Одногодичная выживаемость в исследуемой группе составила $54,0 \pm 10,0\%$, двухлетняя — $25,0 \pm 8,0\%$, трех- и пятилетняя — $16,7 \pm 7,0\%$. После условно-радикальных (R0) операций (при исключении больных с опухолевым ростом в краях резекции) одногодичная выживаемость составила $47,0 \pm 11,0\%$, двухлетняя $21,0 \pm 9,0\%$, трех- и пятилетняя — $16,0 \pm 7,6\%$ ($p > 0,05$). После паллиативных (R1) операций 1 из 5 больных (20%) прожила более 10 лет. Отсутствие значительного влияния на отдаленные результаты наличия опухолевых комплексов в краях резекции может объясняться опережающим развитием перитонеальных и лимфогенных метастазов у больных исследуемой группы, имеющих весьма распространенный опухолевый процесс. При анализе выживаемости в зависимости от характера операции статистически значимых различий также не выявлено. Пятилетняя выживаемость после гастрэктомии составила $14,3 \pm 9,0\%$, а после дистальной субтотальной резекции желудка — $20,0 \pm 12,0\%$ ($p > 0,05$).

Среди морфологических факторов наиболее значимое влияние на отдаленные результаты лечения в исследуемой серии больных оказывал морфологический тип опухоли, согласно классификации P. Laugen. При диффузном типе РЖ пятилетняя выживаемость составила 0,0% (все больные умерли в течение первых 2 лет), а при интестинальном и смешанном типах опухолей данный показатель составил $30,8 \pm 12,8\%$ ($p = 0,02$).

Выводы

1. Применение послеоперационной химиолучевой терапии в указанных дозах не приводит к развитию тяжелых осложнений,

требующих прекращения лечения, и обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты лечения больных РЖ IV стадии: пятилетняя выживаемость во всей группе составила $16,7 \pm 7,0\%$.

2. Статистически значимое влияние на отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным РЖ оказывает морфологический тип опухоли. При диффузном типе все больные умерли в течение первых 2 лет, тогда как при интестинальном и смешанном типах опухолей пятилетняя выживаемость составила $30,8 \pm 12,8\%$.

3. В связи с высокой частотой выявления опухолевых комплексов в краях резекции пищевода (20,8%) и двенадцатиперстной кишки (8,3%) при эндофитных формах РЖ обязательным является их срочное интраоперационное гистологическое исследование.

4. Показатели выживаемости больных исследуемой группы, у которых операции носили паллиативный (R1) характер в связи с наличием опухолевых комплексов в крае резекции пищевода или двенадцатиперстной кишки, не отличались от таковых у больных, перенесших условно-радикальные (R0) операции. Это позволяет рассматривать послеоперационное химиолучевое лечение как альтернативу повторному хирургическому вмешательству у больных с высокой степенью операционного риска.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Скоропад, В. Ю.* Адьювантная химиотерапия и химиолучевая терапия операбельного рака желудка: современное состояние проблемы / В. Ю. Скоропад, Б. А. Бердов // Вопросы онкологии. — 2004. — Т. 50, № 5. — С. 524–531.
2. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения / М. И. Давыдов [и др.] // Практическая онкология: избранные лекции; под ред. С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко. — СПб.: Центр ТОММ, 2004. — С. 473–483.
3. *Лалетин, В. Г.* Топографоанатомические аспекты расширенной лимфаденэктомии при раке желудка / В. Г. Лалетин С. П. Чикотеев А. В. Белоногов // Вопросы онкологии. — 1990. — Т. 36. — С. 460–463.
4. *Важенин, А.В.* Радиационная онкология: организация, тактика, пути развития / А. В. Важенин. — М.: РАМН, 2003. — 236 с.
5. Radiotherapy in cancers of the stomach / H. Bleiberg [et al.] // Cancer. — 1997. — Vol. 84. — P. 913–916.
6. Пред- и интраоперационная лучевая терапия в сочетании с расширенной лимфодиссекцией при

лечении местнораспространенного рака желудка: результаты второй фазы клинического исследования / В. Ю. Скоропад [и др.] // Вопросы онкологии — 2004. — Т. 50, № 5. — С. 585–589.

7. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC random-

ized surgical trial / A. Cuschieri [et al.] // Brit. J. Cancer. — 1999. — Vol. 79. — P. 1522–1530.

8. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-years results of the German gastric cancer study / J. R. Sievert [et al.] // Ann. Surg. — 1998. — Vol. 228. — P. 449–461.

Поступила 02.02.2007

УДК 616.33-006:616-073

**МОДАЛЬНЫЙ КЛАСС ПОПУЛЯЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК
КАК ОБЪЕКТИВНОЕ ОТРАЖЕНИЕ СТЕПЕНИ КАТАПЛАЗИИ
РАКА ЖЕЛУДКА**

А. С. Ягубов, И. Г. Богущ, С. В. Малашенко, А. Ю. Крылов

**Научно-исследовательский институт канцерогенеза
ГУ РОНЦ им. Н. Н.Блохина РАМН**

**Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро
Белорусская медицинская академия последипломного образования**

В работе проведен сравнительный количественный анализ ряда светооптических и ультраструктурных характеристик различных гистологических форм рака желудка и различной тяжести дисплазии слизистой оболочки этого органа. Особое внимание уделено модальному (превалирующему) классу клеток в каждой изученной популяции. Показано, что между традиционными светооптическими параметрами и количественными показателями ультраструктурной организации клеток при изученных процессах существуют прямые корреляции, носящие стабильный статистический характер. При этом модальный (превалирующий) класс клеток объективно отражает степень дифференцировки опухоли или тяжесть диспластического процесса.

Ключевые слова: рак и дисплазия желудка, светооптические и ультраструктурные характеристики, модальный класс опухолевых клеток.

**MODAL CLASS OF THE TUMOR CELLS POPULATION
AS OBJECTIVE REFLECTION OF STOMACH CANCER CATAPLASIA DEGREE**

A. S. Jagubov, I. G. Bogush, S. V. Malashenko, A. Yu. Krylov

**N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre affiliated
to the Russian Academy of Medical Sciences**

**Vitebsk Regional Clinical Bureau of Pathology
Belarussian Medical Academy of Post-Qualifying Education**

The comparative quantitative analysis of several light-optical and ultra structural characteristics of different histological forms of the stomach cancer and various degree of stomach mucous membrane dysplasia was carried out in this work. The special attention was given to a modal (prevailing) class of cells in each investigated population. It was shown that, between traditional light-optical parameters and quantity indicators of the ultra structural organization of cells, there were direct correlations carrying a stable statistical property at the studied processes. Thus the modal (prevailing) class of cells reflected objectively the degree of tumor differentiation or dysplasia severity.

Key words: Cancer and Dysplasia of a stomach, light-optical and ultra structural characteristics, model class of tumor cells.

Введение

Определение степени дифференцировки (катаплазии) рака желудка остается одной из наиболее актуальных проблем онкоморфологии. Поиск морфологических критериев, отражающих возможную биологическую активность опухоли, происходит на всех современных уровнях морфологического анализа: от цитологии, гистологии и электронной микроскопии, оканчивая иммуноморфологическими исследованиями. В частности, традиционное разделение рака желудка по основным гистологическим формам дает определенное представление о степени его злокачественности. Известно, что такие формы, как аденокарцинома или солидный рак при прочих равных условиях имеют более благоприятное течение по сравнению со скirroзными и недифференцированными формами. Однако гистологическая пестрота, наблюдаемая в пределах одной и той же опухоли, вынуждает исследователя использовать количественные (морфометрические) методы для структурного анализа опухолей. Особенно это актуально при изучении ультраструктуры с помощью трансмиссионного электронного микроскопа. Наиболее полно проблема клинической морфологии предрака и рака желудка изложена в монографии Ю. В. Крылова (2006) [2].

Теоретическое обоснование и методы практического использования морфометрии в электронномикроскопических исследованиях изложены в работах В. А. Шахламова (1968) [5] Г. Г. Автандилова (1973) [1], Н. Б. Христолюбовой (1974) [4], А. С. Ягубова и В. А. Каца (1974) [6]. В частности, в работе А. С. Ягубова и В. А. Каца [6] на основании данных литературы о морфофункциональных корреляциях был предложен ряд размерных и безразмерных коэффициентов, позволяющих объективно оценить степень катаплазии опухоли. Прежде всего это касается такого коэффициента, как Кэ/Кп, отражающего соотношение экстра- и интрацеллюлярного белкового синтеза. Как показали предыдущие исследования, этот коэффициент достаточно точно и прямо отражает степень дифференцировки опухоли, т. е. чем выше значение Кэ/Кп, тем выше степень дифференцировки.

Целью исследования явилось сравнение основных светооптических характеристик опухолей желудка, отражающих сте-

пень дифференцировки, а именно: дисплазия и ранний рак, гистологическая форма рака, а также степень дифференцировки опухоли по показателю Бродерса, определение преимущественного распределения опухолевых клеток по коэффициенту Кэ/Кп (модальный класс) по вышеуказанным гистологическим характеристикам.

Материалы и методы

Для сравнения диспластических процессов в слизистой оболочке желудка и раннего рака изучены 6 случаев с дисплазией (3 — с дисплазией 2 степени и 3 — с дисплазией 3 степени), а также 25 наблюдений с начальными формами рака желудка. Для анализа гистологической формы опухоли, а также степени злокачественности по Бродерсу [8, 9] изучено 23 наблюдения. Во всех наблюдениях проводился количественный электронномикроскопический анализ по методикам, модифицированным А. С. Ягубовым и В. А. Кацем (1984) [7]. Для светооптического исследования материал окрашивался гематоксилин-эозином, а для электронной микроскопии материал обрабатывали по стандартным методикам и просматривали в электронном микроскопе Philips 400M. Первичные морфометрические параметры снимались с крист митохондрий, профилей и следов мембран эргастоплазмы. В исследуемых участках учитывалось также количество замкнутых цистерн эргастоплазмы и количество рибосом, объединенных в полисомы на 5 случайно выбранных квадратах сетки (N_A^{PII}). На основании первичных данных вычислялись следующие морфометрические параметры и коэффициенты: S_V^{Δ} — площадь поверхности мембран эргастоплазмы; $N_L^{m\Delta}$ — степень грануляции эргастоплазмы. Объем и площади поверхности рассчитывались по формулам Loud и соавт. (1965) [10] с учетом используемого окончательного увеличения в 27 тыс. раз. Функциональную активность эргастоплазмы и полирибосом оценивали по прямым стереологическим коэффициентам: Кэ — для эргастоплазмы, как $10 S_V^{\Delta} N_L^{P\Delta}$ и Кп — для полирибосом, как $10 N_A^{PII}$ [3]. Все полученные количественные данные обрабатывались статистически с учетом формы распределения и амплитуды разброса. Статистический анализ проводился с заданным уровнем надежности 0,95.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа были установлены определенные корреляции между изучаемыми морфологическими характеристиками рака желудка. Для раннего рака желудка в 11 наблюдениях из 25 (44%)

преобладал 3 разряд — модальный класс со значениями Кэ/Кп от 0,01 до 0,20. В 9 наблюдениях (36%) отмечен 2 разряд со значениями коэффициента от 0,21 до 0,40 и в 5 случаях (20%) — 3 разряд со значениями коэффициента от 0,41 до 0,61 (табл. 1).

Таблица 1

Распределение модального класса клеток по коэффициенту Кэ/Кп при дисплазии слизистой оболочки желудка 2 и 3 степени и раннем раке желудка

Группы исследования	Значения Кэ/Кп	Долевое распределение наблюдений по разрядам		
		1	2	3
Дисплазия 2 степени	0,63 ± 0,017	0	0	100
Дисплазия 3 степени	0,44 ± 0,021	0	67	45
Ранний рак желудка	0,27 ± 0,021	44	36	20

Примечание. Курсивом выделен модальный класс клеток

При дисплазии слизистой оболочки 3 степени характерно смещение модального разряда вправо. В 2 случаях (67%) определен 2 разряд со значениями Кэ/Кп от 0,21 до 0,40, а в одном случае (33%) выявлен 3 разряд со значениями коэффициента Кэ/Кп от 0,41 до 0,61. На этом фоне при дисплазии 2 степени все 3 наблюдения (100%) попали в разряд со значениями Кэ/Кп от 0,41 до 0,61. Таким образом, для раннего рака желудка

ка характерно расположение моды в 1 разряде, а по мере возрастания степени дифференцировки отмечается сдвиг моды вправо, и при дисплазии 2 степени мода полностью располагается в пределах 3 разряда со значениями коэффициента Кэ/Кп 0,63 ± 0,017.

При сопоставлении значений коэффициента Кэ/Кп с основными гистологическими формами были выявлены следующие закономерности (табл. 2).

Таблица 2

Распределение модального класса клеточной популяции по коэффициенту Кэ/Кп в зависимости от гистологической формы рака желудка

Группы исследования	Значения Кэ/Кп	Разряды гистограмм по модальному классу		
		1	2	3
Аденокарцинома	0,367 ± 0,023	10	50	40
Солидный рак	0,198 ± 0,021	57	43	0
Скирр	0,152 ± 0,015	100	0	0
Недифференцированный рак	0,092 ± 0,008	100	0	0

Примечание. Курсивом выделен модальный класс клеток

Для аденокарциномы как наиболее дифференцированной гистологической формы рака желудка среднее значение коэффициента Кэ/Кп было равно 0,367 ± 0,023, для солидной формы опухоли — 0,198 ± 0,021, для скиррозных форм — 0,152 ± 0,015 и для недифференцированного рака — 0,092 ± 0,021. При сопоставлении этих показателей со значениями коэффициента Кэ/Кп в тех же опухолях было выявлено следующее. Для

аденокарциномы преобладающим (модальным) явился 2 разряд (50%) со значениями коэффициента Кэ/Кп от 0,21 до 0,40. Для солидных форм рака желудка характерно смещение модального класса влево, т. е. 57% клеток перемещаются в 1 разряд.

На этом фоне при скиррозных формах и недифференцированном раке желудка практически все наблюдения попали в 1 разряд со значениями Кэ/Кп от 0,01 до 0,20. Та-

ким образом, для рака желудка с гистологическим диагнозом аденокарциномы модальный класс клеток располагается на границе 3 и 2 разрядов. При солидных формах опухоли он сдвигается влево на границу 2 и 1 разрядов, а при скirrosных формах и недифференцированном раке желудка модальный класс полностью располагается в пределах левого 1 разряда со значениями Кэ/Кп от 0,01 до 0,20.

Весьма значимые данные получены при сравнении ультраструктурной организации клеток раковых опухолей желудка со светооптической схемой определения степени

дифференцировки по Бродерсу (1926, 1944) [8, 9]. Эта схема предусматривает распределение опухолей на 4 группы по степени злокачественности, которая, в свою очередь, учитывает степень железистой организации опухоли и характер строения клеток и клеточного ядра. В результате проведенного анализа получены следующие данные (табл. 3).

С показателем степени дифференцировки Бродерс-2 (высокая степень) среднее значение коэффициента Кэ/Кп было равно $0,45 \pm 0,058$, при умеренной дифференцировке опухоли (Бродерс-3) — $0,225 \pm 0,038$, а при низкой (Бродерс-4) — $0,12 \pm 0,024$.

Таблица 3

Распределение модального класса клеточной популяции по коэффициенту Кэ/Кп рака желудка с различной степенью дифференцировки по Бродерсу

Группы исследования	Значения Кэ/Кп	Долевое распределение клеток		
		1	2	3
Опухоли с показателем «Бродерс-2»	$0,450 \pm 0,058$	0	33,4	66,6
Опухоли с показателем «Бродерс-3»	$0,225 \pm 0,038$	40	60	0
Опухоли с показателем «Бродерс-4»	$0,120 \pm 0,024$	100	0	0

Примечание. Курсивом выделен модальный класс клеток

При определении модального (превалирующего) класса клеток по значениям коэффициента Кэ/Кп в группах сравнения по показателю Бродерса нами, по принятому стандарту, выделено 3 группы значений этого коэффициента: 1) от 0,01 до 0,2 — низкая степень дифференцировки, 2) от 0,21 до 0,4 — умеренная степень и 3) от 0,41 до 0,61 — высокая степень. Анализ модального класса клеток относительно коэффициента Кэ/Кп показал, что в опухолях с высокой степенью дифференцировки (Бродерс-2) преобладают клетки с высокими показателями коэффициента Кэ/Кп (модальный класс составляет 66,6%). При умеренной степени дифференцировки (Бродерс-3) модальный класс клеток по коэффициенту Кэ/Кп сдвигается в сторону уменьшения своих значений и переходит во вторую группу, составляющую 60,0%. При низкой дифференцировке рака желудка (Бродерс-4) значения Кэ/Кп полностью сдвигаются влево в первую группу, которая составляет 100,0%.

Заключение

Проведенное исследование показало, что классическому определению степени

дифференцировки рака желудка, а также параметрами различий между диспластическими процессами в слизистой оболочке желудка и ранними формами рака, которые определяются на традиционном светооптическом уровне, и между количественными показателями ультраструктурной организации клеток при этих процессах выявлены прямые взаимосвязи. Последние носят стабильный статистический характер, что позволяет эффективно использовать количественные ультраструктурные показатели не только в определении степени дифференцировки опухоли, но и в определении основной группы клеток в общей опухолевой популяции, которая является доминирующей (модальной) для этой популяции. Полученные факты наглядно демонстрируют, каким образом модальный класс отражает степень дифференцировки опухоли. В свою очередь мониторинг модального класса клеток конкретной опухоли позволяет существенно корректировать противоопухолевую терапию относительно основной, по степени дифференцировки, массы клеток опухоли.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Автандилов, Г. Г. Морфометрия в патологии / Г. Г. Автандилов. — М., 1973.
2. Предрак и рак желудка: клинико-морфологическое, экологическое, ультраструктурное и иммуногистохимическое исследование / Ю. В. Крылов [и др.]. — Гомель: УО «ГГМУ», 2006. — 185 с.
3. Кац, В. А. Морфометрические подходы к изучению ультраструктуры клетки в некоторых задачах онкоморфологии: дис. ... канд. мед. наук. — М., 1974.
4. Христоробова, Н. Б. Возможности применения стереологического анализа в изучении структурной организации клеток и тканей / Н. Б. Христоробова, А. Г. Шилов // Сб. «Применение стереологических методов в цитологии». — М., 1974. — С. 54–63.
5. Шахламов, В. А. Количественный электронно-микроскопический анализ в современной цитологии / В. А. Шахламов // Арх. анат. — 1968. — Т. 58. — С. 89–95.
6. Ягубов, А. С. Современная морфометрия в электронной микроскопии медицинских и биологических объектов / А. С. Ягубов, В. А. Кац // Вестник АМН СССР. — 1974. — № 12. — С. 77–83.
7. Ягубов, А. С. Электронная микроскопия опухолей мягких тканей / А. С. Ягубов, В. А. Кац. — Новосибирск: Наука, 1984. — 168 с.
8. Broders, A. C. Клиническая морфология и прогноз рака желудка / А. С. Broders. — М.: Медицина, 1970. — С. 160.
9. Broders, A. C. In: Walters W., Gray H.K., Priestley J.T. Carcinoma and other malignant lesions of the stomach / A. C. Broders. — Saunders Co. — Philad., 1944. — P. 127.
10. Loud, A. V. Quantitative evaluation of cytoplasmic structures in electron micrographs / A. V. Loud, W.C. Brany, B. A. Pack. — Lab. Invest. — 1965. — Vol. 14. — P. 996–1008.

Поступила 15.12.2006

УДК 616.65-006.6-008.94

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
СТРОМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

А. К. Гриб, В. А. Басинский, С. Э. Савицкий

**Гродненский государственный медицинский университет
Гродненская областная клиническая больница**

В оригинальном исследовании на материале 111 случаев рака предстательной железы изучено влияние некоторых стромальных факторов на метастатический потенциал и прогноз карцином предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, стромальный компонент.

**MORPHOLOGICAL DESCRIPTION
STROMAL COMPONENT PROSTATE CANCER**

A. K. Grib, V. A. Basinsky, S. E. Savitsky

**Grodno State Medical University
Grodno Regional Clinical Hospital**

The article, based on the material of 111 patients, are investigates the influence of some stromal factors on the clinical prognosis and metastatic potential of prostate cancer.

Key words: prostate cancer, stromal factors.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее распространенных болезней пожилого возраста в мужской популяции населения. Ежегодно в мире выявляется до 396 тысяч случаев РПЖ, что со-

ставляет в структуре онкологической заболеваемости мужчин 9,2% (14,3% в развитых странах и 4,3% — в развивающихся). Наиболее высокие показатели заболеваемости регистрируются у мужчин старше 65 лет (81% случаев). Средний возраст заболе-

ших — 70 лет, умерших — 71 год. Чаще всего он впервые диагностируется при скрининговых методах обследования, таких как пальцевое ректальное исследование, УЗИ, определение в крови уровня PSA [5].

Для достоверной верификации диагноза необходима трансректальная игольная биопсия предстательной железы, которая, несомненно, обладает высокой диагностической информативностью. Однако вследствие относительной скудности получаемых фрагментов ткани, даже при достаточном количестве точек взятия биопсии, не всегда исследуемый материал содержит достаточный объем эпителиального компонента, поэтому весьма интересным представляется изучение изменений в строме РПЖ и возможности использования этих данных как для верификации опухоли, так и возможной оценки ее прогноза. В выявлении степени злокачественности рака предстательной железы наибольшее распространение в настоящее время получила система определения его дифференцировки по Глиссону [1, 5]. Однако данная система оценки прогноза использует только морфологическую характеристику эпителиального компонента карцином предстательной железы и, вероятно, поэтому существует определенная группа случаев, когда у больных с опухолями высокой степени дифференцировки и низким суммарным индексом Глиссона, по данным гистологического исследования, в ранние сроки могут наблюдаться метастазы и прогрессирование процесса. Возможна и противоположная ситуация, когда больные с низкой степенью дифференцировки РПЖ и высоким индексом Глиссона живут более 5 лет без метастазирования. Следовательно, учет изменений паренхиматозного компонента не всегда дает полную оценку рака, поскольку строобразование в опухоли является следствием взаимодействия опухолевой клетки с клеткой соединительной ткани гистиогенного и гематогенного происхождения и может оказывать влияние на инвазивный и метастатический потенциал опухоли. Тщательный анализ и учет всех клинических и морфологических прогностических критериев РПЖ будет иметь важнейшее значение в выборе рациональной терапии карциномы данной локализации.

Целью настоящего исследования явилось установление роли морфологических параметров РПЖ (соотношения паренхимы

и стромы, выраженности отека и лимфоидной инфильтрации стромы, наличия вторичных изменений) в оценке метастатического потенциала и прогноза РПЖ.

Материалы и методы

Изучен операционный и биопсийный архивный материал от 111 больных РПЖ. Для клинической характеристики новообразований были использованы данные канцер-регистра Гродненского областного онкологического диспансера, а также амбулаторных карт пациентов. Уточнены продолжительность жизни больных в послеоперационном периоде, наличие и локализация метастазов, непосредственные причины смерти умерших. Для морфологической характеристики РПЖ из архивных парафиновых блоков (2000–2001 гг.) делались срезы толщиной 5 мкм, которые депарафинировались, обезвоживались и окрашивались гематоксилином и эозином, изучались микроскопически с реклассификацией опухоли по Глиссону и Грейду (G), а также проводилась полуколичественная балльная оценка параметров стромального компонента РПЖ. При интеграции результатов исследования анализировались влияние процентного соотношения паренхимы опухоли и стромы, выраженности ее лимфоидной инфильтрации и отека, наличие и выраженности некроза и кровоизлияний в опухоли на ее метастатический потенциал и прогноз жизни больных. Полученные данные обработаны статистически с помощью табличного процессора Excel, с использованием для оценки достоверности различия полученных результатов критерия χ -квадрат.

Результаты исследования

Проведенный морфологический анализ 111 наблюдений РПЖ позволил трактовать его во всех случаях как аденокарциному разной степени дифференцировки. При этом в 24 наблюдениях (21,6%) опухоль отнесена к высокодифференцированному раку G-1 (суммарный индекс Глиссона 2-5), в 37 случаях (33,3%) выявлена умереннодифференцированная аденокарцинома G-2 (суммарный индекс Глиссона 6-7), а в 50 наблюдениях (45,1%) — низкодифференцированная аденокарцинома G-3 (суммарный индекс Глиссона 8-10). В 45 (40,5%) случаях при морфологическом исследовании лимфатических узлов или клинических методах обследования у больных вы-

явлены лимфогенные и гематогенные метастазы. Анализ продолжительности жизни пациентов в послеоперационном периоде показал, что в 20 случаях больные прожили менее 1 года, в 53 наблюдениях — 1–5 лет, а в 38 случаях выживаемость превышала 5 лет.

Для оценки факторов, влияющих на метастатический потенциал опухоли, наблюдения разбиты на 2 группы: группа с наличием отдаленных и регионарных метастазов (45 больных) и группа без выявленных метастазов (66 больных). Не выявлено влияние возраста больных на склонность рака к метастазированию, так как средний возраст больных в группе с наличием метастазов составил $65,46 \pm 2,58$ года, а в группе без метастазов — $68,74 \pm 2,09$ лет ($p > 0,05$).

Анализ степени дифференцировки рака по Грейду в обеих группах больных свидетельствует о том, что, несмотря на ее существенную роль в оценке прогноза новообразования, далеко не всегда уровень дифференцировки оказывает существенное влияние на метастатический потенциал новообразований. В группе больных с выявленными метастазами процент высокодифференцированных опухолей составил 15,6%, что косвенно свидетельствует о том, что имеются не учтенные при оценке степени дифференцировки факторы, влияющие на ее метастатический потенциал. РПЖ с умеренной степенью дифференцировки в группе больных с наличием метастазов выявлен в 37,8% наблюдений, а низкодифференцированный РПЖ — в 46,7% случаях. В группе больных без диагностированных метастазов доля высокодифференцированных опухолей была выше и составила 25,8% (17), умеренной степени дифференцировки — 30,3% (20), а доля низкодифференцированных новообразований была на том же уровне, что и в предыдущей группе и составила 43,9% (29). Оценка дифференцировки опухоли по Глиссону и Грейду учиты-

вает только характеристику эпителиального компонента рака. С нашей точки зрения, представляет интерес сравнительная характеристика в приведенных группах больных стромального компонента новообразований, к которому относятся внеклеточный матрикс, сосудистый компонент, часто выявляемая лимфоидная инфильтрация стромы и другие параметры.

Для оценки прогноза новообразования взяты две противоположные по выживаемости группы больных: группа пациентов, проживших свыше 5 лет, и группа больных, проживших менее 1 года. При оценке долей паренхимы и стромы было выявлено достоверное уменьшение стромы в неоплазмах с выживаемостью менее 1 года по сравнению с прожившими более 5 лет (процент паренхимы $58,2 \pm 5,91\%$ против $78 \pm 5,06\%$, $p = 0,027$). Другие результаты были получены в группах с метастазами и без метастазов (соответственно, $71,3 \pm 4,31\%$ против $65,3 \pm 4,15$, $p = 0,45$).

Как известно, важную роль в стромообразовании опухоли, а также в формировании и деградации экстрацеллюлярного матрикса играют клетки гематогенного происхождения, прежде всего, лимфоциты, формирующие клеточные инфильтраты. Эти клетки могут продуцировать как факторы, стимулирующие образование стромы, так и различные протеолитические ферменты [2, 4]. Кроме этого, накопление лимфоцитов в строме может характеризовать иммунный ответ организма на опухоль, что, возможно, оказывает существенную роль в инвазивном и метастатическом потенциале раковой клетки [1]. Исходя из этого предпринята попытка установить влияние степени выраженности лимфоидной инфильтрации на прогноз опухоли в вышеуказанных группах больных РПЖ. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1
Характеристики лимфоидной инфильтрации в строме карциномы простаты

Группа опухолей с разным сроком выживаемости больных	Выраженность лимфоидной инфильтрации в баллах, процент случаев			
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
5 лет и более	5,3	34,2	44,7*	15,8
От 1 года до 5 лет	15,1	39,6	30,2	15,1
Менее 1 года	5,0	50	15,0*	30,0
С возникшими метастазами	20,0*	40,0	26,7	13,3
Без метастазов	4,5*	39,4	34,8	21,2

* — уровень статистической достоверности $< 0,05$

Как видно из приведенной таблицы, отсутствие лимфоидной инфильтрации в строме опухоли и прилегающей ткани является неблагоприятным фактором, свидетельствующим о высоком метастатическом потенциале новообразования. Достоверное влияние на продолжительность жизни больных выявлено только в одной группе пациентов с умеренно выраженной лимфоидной инфильтрацией стромы.

Исходя из известного мнения о том, что ангиогенез в злокачественных опухолях не полноценен и проявляется новообразованием сосудов, которые имеют прерывистую базальную мембрану с нарушением эндотелиальной выстилки [3, 4], не-

сомненный интерес представляет исследование плотности существующих сосудов в опухолях разной степени дифференцировки. Однако более объективные данные по этому параметру могут быть получены при иммуногистохимическом анализе микропрепаратов с определением экспрессии CD31, CD34. Нами на данном этапе исследования проведена полуколичественная оценка выраженности отека стромы в опухолях исследуемых групп, которая является косвенным отражением несовершенного ангиогенеза.

Выраженность отека стромы в баллах в группах больных с разным сроком выживаемости и с разным метастатическим потенциалом представлена в таблице 2.

Таблица 2

Характеристики отека стромы рака предстательной железы

Группа опухолей	Выраженность отека в баллах, процент случаев		
	1 балл	2 балла	3 балла
Выживаемость 5 лет и более	23,7	52,6	23,7
Выживаемость от 1 года до 5	11,3	60,4	28,3
Менее 1 года	15	60,0	25,0
С возникшими метастазами	13,3	60,0	26,7
Без метастазов	18,2	56,1	25,7

В приведенных показателях выявлена тенденция к более выраженному нарушению ангиогенеза на начальных стадиях развития отека стромы, однако при статистическом анализе достоверных различий не выявлено. Проведенный анализ выраженности отека позволяет косвенно судить о том, что «скорость» ангиогенеза выше в группе больных с РПЖ, проживших более 5 лет. Аналогичные изменения наблюдаются в группах с метастазированием и без него. В связи с этим особый интерес, с нашей точки зрения, представляет иммуногистохимический анализ ангиогенеза в опухоли с изучением его влияния на склонность новообразования к метастазированию.

При анализе выраженности очагов некроза и кровоизлияний в исследуемых группах опухолей достоверных различий не было найдено. В группе больных, проживших свыше 5 лет после оперативного вмешательства, процент случаев с выявленными очагами некроза составил 19,6%, для группы с выживаемостью менее 5 лет — 16,9%, для групп с выявленными метастазами и без них — 20,0 и

16,7% соответственно. Вероятно, это связано с тем, что в исследованных группах наблюдения имелось большое количество низкодифференцированных опухолей, в которых могут наблюдаться вторичные изменения.

Выводы

1. Характеристики стромального компонента РПЖ должны учитываться при оценке дифференцировки РПЖ, так как они оказывают влияние на метастатический потенциал опухоли и продолжительность жизни пациентов в послеоперационном периоде.

2. К неблагоприятным прогностическим факторам РПЖ следует отнести уменьшение объемной доли стромального компонента в опухоли, отсутствие лимфоидной инфильтрации в строме, а также наличие выраженного отека, свидетельствующего об ускорении ангиогенеза. Прогностической роли степени выраженности таких вторичных изменений в опухоли, как некроз и кровоизлияния в исследованном материале не выявлено.

3. Детализация механизма влияния стромально-сосудистого компонента на дифференцировку, метастатический потенциал РПЖ и продолжительность жизни в послеоперационном периоде возможна при применении морфометрического и иммуногистохимического методов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Басинский, В. А.* Морфометрия лимфоцитов в гистологических срезах щитовидной железы и мазках периферической крови у больных раком щитовидной железы и эндемическим зобом / В. А. Басинский, А. В. Рожко, В. В. Виноградов // Вести Академии наук Беларуси. — 1996. — № 4. — С. 93–95.

2. *Голубев, О. А.* Значение «коммуникационных систем» в индивидуальном прогнозировании рака молочной железы / О. А. Голубев // Архив патологии. — 2004. — № 1. — С. 22–27.

3. *Коган, А. Х.* Патопфизиология опухолей: введение в общую теорию канцерогенеза / А. Х. Коган. — М., 1991. — 160 с.

4. *Пальцев, М. А.* Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов. — М., 1995. — 115 с.

5. *Пожарисский, К. М.* Патоморфологическая характеристика и особенности карциномы предстательной железы. Значение простатической интраэпителиальной неоплазии / К. М. Пожарисский, А. В. Воробьев // Практическая онкология — 2001. — № 2. — С. 17–23.

Поступила 13.02.2007

УДК 616.714.1-001-092

О РОЛИ СОСУДИСТОГО КОМПОНЕНТА КОММУНИКАЦИОННЫХ СИСТЕМ В МОРФОГЕНЕЗЕ ИЗМЕНЕНИЙ ТКАНИ МОЗГА ПРИ ЗАКРЫТОЙ И ОТКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

С. Н. Нимер, О. А. Голубев, Э. В. Туманов

Гомельский государственный медицинский университет

По данным Всемирной организации здравоохранения, частота черепно-мозговой травмы (ЧМТ) варьирует от 1,8 до 5,4 случаев на 1000 населения и возрастает в среднем на 2% в год. Средняя частота ЧМТ в России составляет 4 случая на 1000 населения (около 600 тыс. случаев в год). При этом среди причин инвалидизации, наступившей вследствие травм, на долю ЧМТ приходится 25–30%.

Контингент больных с перенесенной ЧМТ в скоромощных стационарах является одним из преобладающих, поэтому вопросы изучения, диагностики, лечения и реабилитации больных с ЧМТ еще многие годы будут актуальными с теоретической, практической и экономической точек зрения.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, патоморфологическая характеристика, микрососуды, коммуникационные системы.

ABOUT THE ROLE OF THE VASCULAR COMPONENT OF COMMUNICATION SYSTEMS IN MORPHOGENESIS CHANGES OF THE TISSUE OF THE BRAIN AT CLOSED AND THE OPEN CRANIOCEREBRAL TRAUMA

S. N. Nimer, O. A. Golubev, E.V. Tumanov

Gomel State Medical University

Frequency of a craniocerebral trauma varies from 1,8 up to 5,4 cases on 1000 population, growing on the average on 2% one year. Average frequency trauma in Russia makes 4 cases on 1000 population (about 600000 cases in one year). Thus among the reasons invalidization, come owing to traumas, on share trauma 25–30% are necessary.

The contingent of patients with transferred cerebral trauma in hospitals is one of prevailing, therefore questions of studying, diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with craniocerebral trauma as early as many years will be actual from the theoretical, practical and economic points of view.

Key words: craniocerebral trauma, patomorphological characteristic, microvessels, communication systems.

Введение

Известно, что черепно-мозговые травмы (ЧМТ) традиционно разделяются на открытые и закрытые. К первой группе относятся те повреждения, при которых ранение мягких тканей головы проникает глубже апоневроза. Дном такой раны служит надкостница или кость. Открытое повреждение нередко сопровождается переломами костей свода или основания черепа, в подобных случаях дном раны служит твердая мозговая оболочка.

Закрытой травмой головного мозга считают случаи с отсутствием ран на голове или с поверхностными ранами не глубже апоневроза. В свою очередь, закрытая ЧМТ классифицируется на сотрясение головного мозга (без деления на степени), ушиб мозга легкой, средней и тяжелой степеней и, наконец, сдавление мозга. Последнее, как правило, бывает на фоне ушиба и крайне редко без него. Причинами сдавления мозга чаще всего бывает внутрочерепная гематома, но сдавить мозг могут и отломки черепа при так называемом вдавленном переломе. Сотрясение головного мозга и его ушиб легкой степени объединяются под общим названием «легкая черепно-мозговая травма». Тяжелые ушибы мозга порою имеют диэнцефальную или мезенцефалобульбарную форму.

Морфологические изменения при закрытой ЧМТ разделяют на первичные, последовательные и вторичные. Первичные морфологические изменения возникают в момент травмы в виде кровоизлияний над оболочкой и под нею, разрывов последней, ушибов, разможнения ткани мозга. Целостность мягкой мозговой оболочки над очагами ушибов мозга в зоне противоудара может быть нарушена даже при отсутствии переломов костей, что сопровождается кровоизлияниями в субдуральное и субарахноидальное пространства. Точечные кровоизлияния в мягкой мозговой оболочке без повреждения в подлежащей коре являются самой частой формой ушиба. В коре, в зоне ушибов, особенно противоудара, выявляются кровоизлияния различной интенсивности, а также разможнения ткани. Они располагаются по гребням, реже — по боковым поверхностям извилин и при осмотре представляют собой мелкоочечные кровоизлияния, которые часто сопровождаются субарахноидальными кровоизлияниями.

Разможенное вещество головного мозга без пропитывания кровью выявляется в местах удара при повреждении костей с вдавливанием обломков. При быстром наступлении смерти внешний вид этих участков меняется. Описанные выше очаги обнаруживаются в зоне противоудара, они поверхностны и редки; чаще происходит разрушение ткани мозга с пропитыванием ее кровью, которое при макроскопическом исследовании трудно отличить от крупных кровоизлияний. В этих зонах выявляются и разрывы мягкой мозговой оболочки. Очаги деструкции иногда располагаются и в глубоких слоях коры [4].

Последовательные изменения появляются при выживании пострадавшего, присоединяясь к первичным проявлениям травмы, в виде некробиотических, аутолитических и воспалительных процессов. Вторичные изменения в головном мозге развиваются значительно в тех случаях, когда жизнь пострадавшего продолжалась многие часы и дни после ЧМТ.

Сдавление ткани мозга, обусловленное внутрочерепным кровоизлиянием под его оболочку (эпидуральное, субдуральное, субарахноидальное кровоизлияния и кровоизлияние в ткань мозга), и отек приводят к повышению внутрочерепного давления, сдавливающему и мозговые сосуды. Этот процесс способствует падению артериального давления при тяжелой ЧМТ. Морфологическими проявлениями вторичных расстройств кровообращения являются кровоизлияния, ишемические и геморрагические некрозы. Часто выявляется значительное несоответствие между первичными повреждениями и изменениями, вызванными сдавливанием ткани мозга. Редко встречаются только вторичные изменения в головном мозге без грубых первичных изменений. При значительных первичных изменениях вторичные изменения могут быть еще большими.

Цель работы: определить роль сосудистого компонента коммуникационных систем в морфогенезе изменений ткани мозга при ЧМТ.

Материалы и методы исследования

Объектом нашего исследования послужил секционный материал ткани коры головного мозга. Были сформированы три группы наблюдения: 25 случаев открытой ЧМТ и 25 случаев закрытой ЧМТ и группа

контроля (ткань головного мозга обычного гистологического строения, 25 случаев).

Вырезка фрагментов ткани мозга проводилась во время аутопсии не позднее шести часов после смерти. Материал иссекали из корковых зон больших полушарий, не измененных при макроскопическом исследовании. В дальнейшем все кусочки тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине и подвергали стандартной проводке с заливкой в парафин. Из данных блоков готовили срезы толщиной 3 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для обзорной микроскопии. Для детализации отдельных сосудистых структур срезы выборочно окрашивали пикрофуксином по ван Гизону, по Габу-Дыбану [1]. Микроморфометрическое исследование проводилось по следующей схеме: после изучения серийных срезов, окрашенных по дополнительным методикам, в произвольно выбранном участке находили гистотопографически удаленные друг от друга капилляры и вены, что исключало возможность «перекрывания» параваскулярных зон разных микрососудов и при увеличении микроскопа $\times 900$ производили подсчет абсолютного количества клеточных элементов (лимфоциты, нейроны, глия и фибробласты) в 10 полях зрения вокруг каждой сосудистой единицы. Верификация клеточного микроокружения вокруг микрососудов проводилась в непосредственной близости от них. Причем, гистотопографически сосуд старались «поместить» в центр поля зрения [1]. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ «Statistica 6.0».

Результаты исследования

При изучении изменений сосудистой системы мозга установлено, что расположение повреждений мозга и внутричерепных кровоизлияний, а также морфологические особенности сосудистых изменений зависят от интенсивности повреждений, их локализации, а также от продолжительности жизни пострадавшего. Изменения сосудистой сети головного мозга при разных видах ЧМТ имеют свои особенности. Наибольшей силы они достигают при открытой и проникающей ЧМТ. При этом в большом полушарии мозга на стороне удара образовывалась «бессосудистая» зона с единичными оборванными сосудами, ря-

дом с ней располагалась зона резко измененных сосудов и на значительном расстоянии от места удара сосуды большого полушария были уменьшены в размерах или совсем не изменены. На стороне противоудара изменения сосудов проявлялись равномерно на всем протяжении полушария в виде выключения сосудистой сети, уменьшения и изменения диаметра преобладающего количества сосудов. Субдуральные и субарахноидальные кровоизлияния располагались в зоне удара, очень редко и значительно меньших размеров — в зоне противоудара [3].

При открытой ЧМТ расположение внутричерепных кровоизлияний и наибольшая выраженность изменений сосудистой сети головного мозга в зоне удара являлись следствием перелома костей, вдавливания их в полость черепа, механического повреждения оболочек и тканей мозга. Соответственно нарушалась целостность сосудов твердой мозговой оболочки и пальных вен, в результате чего и образовывались субдуральные и субарахноидальные кровоизлияния [5].

При закрытой ЧМТ в больших полушариях мозга в преобладающем количестве наблюдений выявлялись равномерное выключение сосудистой сети, нарушения анастомозов и извилистость сосудов, выраженных более резко в полушарии на стороне противоудара, где происходила большая травматизация головного мозга в отличие от последствий открытой травмы. Под массивными внутричерепными кровоизлияниями располагались «бессосудистые» зоны и происходило смещение крупных и средних сосудов в прилежащие участки полушарий мозга. При этом сосуды малого калибра на значительном расстоянии от кровоизлияния образовывали густую сеть анастомозов. Диаметр артерий вблизи зон кровоизлияния был уменьшен, а на расстоянии от нее — увеличен [2].

В различных отделах мозга изменения сосудистой системы были выражены не одинаково, но наибольшие изменения везде претерпевали прекапилляры, капилляры и вены. Сосудистые изменения в белом веществе были выражены больше, чем в сером веществе [4].

Морфометрическое исследование показало, что во всех группах наблюдений

вокруг капилляров и венул выявлялись лимфоциты, нейроны, глия и фибробласты. Конкретные данные о количественных показателях элементов микроокружения сосудов представлены в таблицах 1 и 2.

В перикапиллярных зонах при открытой ЧМТ содержится достоверно больше количества ($p < 0,05$) лимфоцитов и фибробластов по сравнению с закрытой ЧМТ,

количество глиальных элементов при последней достоверно меньше, чем в норме и при закрытой ЧМТ.

Количество нейронов достоверно не изменяется во всех группах наблюдений. В группе контроля вокруг капилляров не определяются фибробласты. Количество последних при открытой ЧМТ достоверно больше, чем при закрытой травме.

Таблица 1

Морфометрические показатели элементов клеточного микроокружения капилляров ($M \pm m$)

Вид процесса	Элементы микроокружения			
	лимфоциты	нейроны	глия	фибробласты
1. Относительная норма	2,5 ± 0,32	7,1 ± 0,54	25,8 ± 0,85	0
2. Открытая ЧМТ	9,2 ± 0,32	6,8 ± 0,32	17,8 ± 0,20	4,2 ± 0,13
3. Закрытая ЧМТ	4,5 ± 1,66	7,1 ± 0,34	24,3 ± 0,4	1,6 ± 0,26
p 1,2	p<0,05	p<0,05	—	—
p 1,3	p<0,05	p<0,05	p>0,05	—
p 2,3	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05

Таблица 2

Морфометрические показатели элементов клеточного микроокружения венул ($M \pm m$)

Вид процесса	Элементы микроокружения			
	лимфоциты	нейроны	глия	фибробласты
1. Относительная норма	1,0 ± 0,12	12,3 ± 0,34	24,2 ± 0,47	0
2. Открытая ЧМТ	6,7 ± 0,26	9,8 ± 0,29	22,0 ± 0,42	4,2 ± 0,13
3. Закрытая ЧМТ	3,9 ± 0,23	6,9 ± 0,27	22,6 ± 0,56	1,0 ± 0,22
p 1,2	p<0,05	p<0,05	p>0,05	—
p 1,3	p<0,05	p<0,05	p>0,05	—
p 2,3	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05

Вокруг венул при открытой ЧМТ также достоверно ($p < 0,05$) увеличивается количество лимфоцитов по сравнению с относительной нормой и закрытой ЧМТ. Отмечено достоверное уменьшение числа нейронов при открытой и закрытой ЧМТ по сравнению с относительной нормой, количество глиальных элементов во всех группах наблюдения не изменяется. В паравенулярных зонах в норме фибробласты не определяются. При открытой ЧМТ количество фибробластов достоверно больше, чем при закрытой ЧМТ.

Заключение

Морфометрическое исследование сосудистого компонента коммуникационных систем выявило отличия в составе периваскулярного клеточного инфильтрата при открытой и закрытой ЧМТ по сравнению с группой контроля. Показано, что вокруг капилляров и венул достоверно ($p < 0,05$) увеличивается количество лимфоцитов, при этом около капилляров процесс более выражен по сравнению с венулами. Увеличение лимфоцитарного инфильтрата является закономерным отражением травматического процесса. Важно, что одновременно при открытой и закрытой ЧМТ в периваскулярных зонах уменьшается количество нейронов, появляются фибробласты. В перикапиллярных зонах при открытой ЧМТ достоверно уменьшается количество макроглиоцитов и микроглиоцитов по сравнению с группой контроля и закрытой ЧМТ.

скулярного клеточного инфильтрата при открытой и закрытой ЧМТ по сравнению с группой контроля. Показано, что вокруг капилляров и венул достоверно ($p < 0,05$) увеличивается количество лимфоцитов, при этом около капилляров процесс более выражен по сравнению с венулами. Увеличение лимфоцитарного инфильтрата является закономерным отражением травматического процесса. Важно, что одновременно при открытой и закрытой ЧМТ в периваскулярных зонах уменьшается количество нейронов, появляются фибробласты. В перикапиллярных зонах при открытой ЧМТ достоверно уменьшается количество макроглиоцитов и микроглиоцитов по сравнению с группой контроля и закрытой ЧМТ.

Таким образом, сосудистый компонент коммуникационных систем (прежде всего капилляры и их микроокружение) является значимым в морфогенезе изменений ткани головного мозга, в особенности при открытой ЧМТ. Уменьшение количества макроглиоцитов и микроглиоцитов в перикапиллярных зонах при открытой ЧМТ отражает начальное повреждение нейроглиального комплекса при отсутствии явных признаков страдания нейронов, а увеличение числа фибробластов вокруг капилляров и венул указывает на зону наиболее вероятного формирования рубца.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Голубев, О. А. Значение коммуникационных систем в индивидуальном прогнозировании рака

молочной железы / О. А. Голубев // Архив патологии — 2004. — Вып 1. — С. 22–27.

2. Лагутин, А. В. Морфометрическая характеристика нейронно-глиальных отношений при отеке мозга / А. В. Лагутин // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1979. — Т. 76, Вып. 2. — С. 9–16.

3. Отек головного мозга: рассмотрение патофизиологических механизмов на основе системного подхода. Тез. докл. на 5-м Тбилиском симпозиуме по мозговому кровообращению // АН ГССР, Ин-т физиол. им. И. С. Бериташвили. — Тбилиси: Мецниереба, 1986. — 176 с.

4. Полежаев, Л. В. Трансплантация ткани мозга в норме и патологии / Л. В. Полежаев, М. А. Александрова. — М., 1986. — 152 с.

5. Bjorklund, A. Intracerebral neural implants: neuronal replacement and reconstruction of damaged circuits / A. Bjorklund, U. Stenevi. // Annu. Rev. Neurosci. — 1984. — Vol. 7. — P. 279–308.

Поступила 08.02.2007

УДК 616.36-092:616.16-002-06

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСЛЕДОВ РОДИЛЬНИЦ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

И. Ф. Крот, Е. И. Барановская, А. И. Мишин

Гомельский государственный медицинский университет

Исследовано 84 последа, из них 50 — от родильниц с хроническими урогенитальными воспалительными заболеваниями и 34 — от здоровых родильниц. Проведено сравнение морфологических характеристик последов, данных клинического течения плацентарной недостаточности. В $92,0 \pm 3,8\%$ последов больных хроническими воспалительными урогенитальными заболеваниями родильниц выявлены воспалительные изменения, которые в $47,8 \pm 7,4\%$ случаев развились при восходящем инфицировании фетоплацентарного комплекса. Установлены преимущественные пути инфицирования, локализация, распространённость воспалительного процесса, выявлена зависимость клинического варианта плацентарной недостаточности от способа распространения инфекции.

Ключевые слова: беременность, плацента, хронические урогенитальные инфекционно-воспалительные заболевания.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN PLACENTA AT PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY UROGENITAL DISEASES

I. F. Krot, E. I. Baranouskaya, A. I. Mishin

Gomel State Medical University

We investigated 84 placentas at 50 women with chronic inflammatory urogenital diseases and 34 from healthy women. Morphological investigation of placentas and the analysis of clinical current of placental insufficiency was lead. The received data testify to high frequency infections at placenta ($92,0 \pm 3,8\%$) in patients with chronic inflammatory urogenital diseases. In given article primary ways of infection were characterized, localization, prevalence of inflammatory process, was carried out the analysis of a infectious way at various clinical variants of placental insufficiency.

Key words: pregnancy, placenta, chronic inflammatory urogenital diseases.

Распространение внутриутробной инфекции происходит при непосредственном участии последа как барьерного органа [1–3]. Хронические урогенитальные инфекционные заболевания являются фактором риска развития плацентарной недостаточности и внутриутробной инфекции [4–6]. Микроорганизмы от матери к плоду могут проникать следующими путями: восходящим с трансмембранозным инфицированием околоплодной жидкости; гематогенным; нисходящим из очагов активного воспаления в яичниках и маточных трубах; контактным в родах [7–9]. В патогенезе внутриутробной инфекции выделяют материнскую, последовую и плодную стадии, отражающие глубину распространения инфекционного агента [6–8]. Ранняя диагностика инфекционного поражения последа дает возможность своевременно оценивать риск развития акушерских и неонатальных заболеваний [6].

Цель

Изучить морфологические особенности последа у родильниц, больных хроническими воспалительными урогенитальными заболеваниями.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 84 человека. Основную группу составили 50 родильниц, больных хроническими воспалительными урогенитальными заболеваниями (пиелонефрит, цистит, сальпингоофорит, цервицит, вагинит), в группу сравнения вошли 34 родильницы, не имеющие в анамнезе до беременности хронических воспалительных урогенитальных заболеваний. Патоморфологическое исследование последа проводили на базе отделения детской и перинатальной патологии Гомельского областного патологоанатомического бюро. Макроскопически определяли форму плаценты, размеры, массу, плацентарно-плодовый коэффициент (отношение массы плаценты к массе новорожденного), консистенцию, цвет и степень кровенаполнения плацентарной ткани, наличие инфарктов, тромбов, кист и других патологических изменений. Определяли массу, толщину, консистенцию, цвет, прозрачность плодных оболочек. При осмотре пуповины оценивали место ее прикрепления, форму ветвления сосудов, размеры, цвет, консистенцию, количество и состояние сосудов.

Для морфологического исследования вырезали образцы плацентарной ткани со стороны хориальной пластины, базальной пластины, краевой и промежуточной зон, амниотических оболочек и пуповины. Полученный материал фиксировали в 10% растворе формалина, проводили через спирт и хлороформ, заливали в парафиновые блоки. Из блоков готовили срезы толщиной 5–6 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином, заключали в полистирол под покровные стекла. Микроскопию проводили под увеличением кратностью от 6,25 до 50 (окуляр 1,25; объективы от 5 до 40).

Статистическая обработка данных проведена с помощью электронных таблиц Excel пакета Microsoft Office 2003, относительные величины сравнивали методом хи-квадрат. Разницу считали достоверной при $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде $\% \pm \sigma$, где $\%$ — процент, σ — стандартное отклонение. Количественные показатели представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее, σ — стандартное отклонение. Сравнение количественных показателей проводилось с использованием коэффициента Стьюдента, разницу считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Масса последа статистически не отличалась в обеих группах обследованных и составила в основной группе от 200,0 до 660,0 г (средняя масса $434,4 \pm 99,6$), а в группе сравнения от 280,0 до 630,0 (средняя масса $457,6 \pm 80,0$). Плацентарно-плодовый коэффициент был также одинаков — $0,13 \pm 0,03$ в основной группе и $0,13 \pm 0,02$ в группе сравнения. Гипоплазию плаценты диагностировали при массе последа менее 400,0 г при доношенной беременности. Частота гипоплазии плаценты у больных хроническими воспалительными урогенитальными заболеваниями составила $40,0 \pm 6,9\%$, в группе сравнения — $14,7 \pm 6,1\%$ ($p < 0,05$).

Воспалительные изменения в последах выявлены у 46 из 50 ($92,0 \pm 3,8\%$) родильниц основной группы против 25 из 34 ($73,5 \pm 7,6\%$) пациенток в группе сравнения, $p < 0,05$. Мы проанализировали локализацию воспалительного процесса и преимущественный путь инфицирования последа, распространенность и характер поражений последа, полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Пути инфицирования последов

Пути инфицирования	Инфицированные последы из основной группы (n = 46)	Инфицированные последы из группы сравнения (n = 25)
Восходящий	22 (47,8 ± 7,4%)*	11 (44,0 ± 9,9%)
Смешанный	13 (28,3 ± 6,6%)	9 (36,0 ± 9,6%)
Гематогенный	11 (23,9 ± 6,3%)	5 (20,0 ± 8,0 %)

* — различия достоверны с гематогенным путем в основной группе, $p < 0,05$

Путь инфицирования относили к восходящему при наличии амнионита, хориоамнионита, хориодецидуита, субхориального интервиллузита, экссудативного фуникулита. При гематогенном инфицировании воспалительные изменения локализовались преимущественно в базальной децидуальной оболочке, ворсинах хориона, сосудах пуповины. В каждом третьем случае в обеих группах воспалительные изменения локализовались в амниотических оболочках, в базальной децидуальной оболочке, ворсинах хориона и нами классифицированы как смешанный путь инфицирования. В последах с восходящим путем инфицирования воспаление локализовалось в амниотической, хориальной и децидуальной оболочках в 90,9±6,3% случаев в основной группе и в 72,7±14,1% — в группе сравнения. Из них у 14 (70,0±10,5%) в основной группе и у 6 (75,0±16,4%) в группе сравнения выявлен амнионит, а у 6 (30,0 ± 10,5%) и 2 (25,0±16,4%) — хориодецидуит. Вовлечение в воспалительный процесс плацентарной ткани с развитием плацентарного хориоамнионита, субхориального интервиллузита диагностировано в 2 из 22 (9,1±6,3%) последах в основной группе и в 2 из 11 (18,2 ± 12,2%) в группе сравнения. Экссудативный фуникулит выявлен в 1 случае из 11 (9,1 ± 9,1%) в группе сравнения.

Из числа последов с гематогенным путем инфицирования в основной группе базальный децидуит выявлен в 1 (9,1±9,1%), интервиллузит в 1 (9,1±9,1%), виллузит в 9 (81,8±12,2%). Во всех 5 последах с гематогенным путем инфицирования в группе сравнения воспаление локализовалось в ворсинах хориона.

При смешанном пути инфицирования в 7 последах из 13 (53,9±14,4%) в основной группе исследования и 9 (100%) в группе

сравнения воспаление охватывало оболочки и плаценту (амнионит, хориодецидуит, базальный децидуит, виллузит). Омфоловакулит диагностирован в 6 (46,2±14,4%) последах родильниц основной группы со смешанным инфицированием последа.

По распространенности воспалительных изменений в последе между группами статистических различий нет. В обеих группах достоверно чаще ($p < 0,05$) установлен очаговый характер воспаления, в основной группе — в 28 из 46 (60,9±7,2%) последах и в группе сравнения — в 17 из 25 (68,0±9,3%). Диффузное воспаление выявлено в 18 (39,1±7,2%) последах в основной группе и в 8 (32,0±9,3%) в группе сравнения. Из 22 случаев восходящего инфицирования последа в основной группе у 15 (68,2±10,2%) выявлено диффузное распространение воспалительного процесса, что статистически значимо по сравнению с частотой очагового воспаления, $p < 0,05$. В основной группе очаговое воспаление превалировало при гематогенном (9 из 11, 81,8 ± 12,2%) и при смешанном (12 из 13, 92,3 ± 7,7%) распространении инфекции, $p < 0,05$.

Выраженные компенсаторно-приспособительные реакции терминальных ворсин зрелой плаценты проявлялись гиперемией ворсин, увеличением числа функционирующих капилляров, расширением посткапилляров и венул, были выявлены с одинаковой частотой в обеих группах — 52,0±7,1% в основной и 55,9±8,5% в группе сравнения. При нарастании функциональной нагрузки и недостаточности компенсаторно-приспособительных реакций терминальных ворсин в 32 из 50 (64,0±6,8%) плацентах основной группы и в 15 из 34 (44,1±8,5%) в группе сравнения обнаружено образование новых ворсин с появлением очагов диссоциированного созревания ворсин. Морфо-

логические признаки плацентарной недостаточности, являющиеся результатом комплексной оценки выраженности компенсаторно-приспособительных, инволютивно-дистрофических нарушений процесса созревания ворсин хориона, патологической незрелости плаценты, были выявлены в 8 (16,0±5,2%) плацентах основной группы и в 12 (35,3±8,2%) в группе сравнения. Инволютивно-дистрофические изменения последа одинаково часто наблюдались в обеих группах исследования: фиброз стромы ворсин — 5 (10,0±4,2%) в основной группе и 4 (11,8±5,5%) в группе сравнения; выпадение фибриноида — 25 (50,0±7,1%) и 12 (35,3±8,2%); петрификаты — 11 (22,0±5,9%) и 5 (14,7±6,1%) соответственно.

Расстройства кровообращения установлены в 23 (46,0±7,1%) плацентах основной группы и в 13 (38,2±8,3%) — в группе сравнения. При этом со статистически одинаковой частотой в основной и группе сравнения выявлена ангиопатия (36,0±6,8% и 29,4±7,8%), плацентарные ателектазы (12,0 ± 4,6% и 14,7±6,1%), инфаркты плаценты (12,0 ± 4,6% и 2,9±2,9%).

В таблице 2 представлены данные о морфологических признаках плацентарной недостаточности при различных способах распространения инфекции. Морфологические изменения, характерные для плацентарной недостаточности, при гематогенном инфицировании последа диагностированы у 27,3±14,1% женщин основной группы и 80,0±20,0% в группе сравнения. При воспалительном поражении амниотических оболочек гипоплазия плаценты в основной группе (31,8±10,2%) выявлена чаще, чем в группе сравнения (9,1±9,1%, $p < 0,05$). У женщин, больных хроническим воспалением мочевых и половых путей, при длительном воздействии инфекционного агента на фетоплацентарный комплекс, что подтверждено пролиферативным характером воспаления у 24,0±6,0% пациенток, развились выраженные компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте, а морфологические признаки плацентарной недостаточности выявлены в 2,4 раза реже у пациенток основной группы с признаками воспаления последа, чем в группе сравнения (15,2±5,3% против 36,0±9,8%).

Таблица 2

Частота гипоплазии плаценты и морфологических признаков плацентарной недостаточности в зависимости от пути инфицирования последа

Группа	Пути инфицирования последа	Плацентарная недостаточность	Гипоплазия плаценты
Основная группа	Восходящий (n = 22)	4 (18,2 ± 8,4%)	7 (31,8 ± 10,2%)*
	Гематогенный (n = 11)	3 (27,3 ± 14,1%)	4 (36,4 ± 15,2%)
	Смешанный (n = 13)	—	7 (53,9 ± 14,4%)
	Не инфицированные (n = 4)	1 (25,0 ± 25,0%)	2 (50,0 ± 28,9%)
	Всего (n = 50)	8 (16,0 ± 5,2%)	20 (40,0 ± 6,9%)**
Группа сравнения	Восходящий (n = 11)	3 (27,3 ± 14,1%)	1 (9,1 ± 9,1%)
	Гематогенный (n = 5)	4 (80,0 ± 20,0%)	3 (60,0 ± 24,5%)
	Смешанный (n = 9)	2 (22,2 ± 14,7%)	—
	Не инфицированные (n = 9)	3 (33,3 ± 16,7%)	1 (11,1 ± 11,1%)
	Всего (n = 34)	12 (35,3 ± 8,2%)	5 (14,7 ± 6,1%)

* — различия достоверны по сравнению с частотой гипоплазии плаценты при восходящем инфицировании в группе сравнения, $p < 0,05$; ** — различия достоверны по сравнению с частотой гипоплазии плаценты в группе сравнения, $p < 0,05$.

В таблице 3 приведены данные о частоте патоморфологических признаков плацентарной недостаточности в обеих группах обследованных при диагностированной во время беременности плацентарной недостаточности, установленной на осно-

вании ультразвукового исследования, доплерометрии сосудов матки, пуповины, плода, кардиотокографии. Нами выделены три клинических варианта хронической плацентарной недостаточности: первый — диагностирован с использованием инстру-

ментального обследования, но без клинических симптомов угрожающих состояний плода; второй, протекающий с признаками хронической гипоксии плода; третий — с задержкой развития плода. В основной группе исследования при каждом из клинических вариантов плацентарной недостаточности статистически доминирует воспа-

ление последа ($p < 0,05$): при ультразвуковых признаках плацентарной недостаточности — $90,0 \pm 10,0\%$, при хронической внутриматочной гипоксии плода — $88,2 \pm 8,1\%$, при синдроме задержки внутриутробного развития плода — $90,9 \pm 9,1\%$ по сравнению с долей последов без признаков воспаления.

Таблица 3

Морфологическое состояние последа в зависимости от клинического течения плацентарной недостаточности

Варианты плацентарной недостаточности	Исследуемые показатели	Плацентарная недостаточность в основной группе (n = 38)	Плацентарная недостаточность в группе сравнения (n = 20)
Плацентарная недостаточность без клинических проявлений	Всего пациенток	10 (26,3±7,1%)	6 (30,0±10,5%)
	Восходящее инфицирование	5 (13,2±5,5%)	2 (10,0±6,9%)
	Гематогенное инфицирование	—	—
	Смешанное инфицирование	4 (10,5±5,0%)	2 (10,0±6,9%)
	Без признаков воспаления	1 (2,6±2,6%)**	2 (10,0±6,9%)
	Гипоплазия плаценты	5 (13,2±5,5%)	—
	Морфологические признаки плацентарной недостаточности	2 (5,3±3,6%)	—
Хроническая внутриматочная гипоксия плода	Всего пациенток	17 (44,7±8,1%)	11 (55,0±11,4%)
	Восходящее инфицирование	2 (5,3±3,6%)**	2 (10,0±6,9%)
	Гематогенное инфицирование	8 (21,1±6,6%)*	3 (15,0±8,2%)
	Смешанное инфицирование	5 (13,2±5,5%)	3 (15,0±8,2%)
	Без признаков воспаления	2 (5,3±3,6%)**	3 (15,0±8,2%)
	Гипоплазия плаценты	7 (18,4±6,3%)	3 (15,0±8,2%)
	Морфологические признаки плацентарной недостаточности	4 (10,5±5,0%)	5 (25,0±9,9%)
Синдром задержки развития плода	Всего пациенток	11 (29,0±7,4%)	3 (15,0±8,2%)
	Восходящее инфицирование	7 (18,4±6,3%)	—
	Гематогенное инфицирование	1 (2,6±2,6%)**	—
	Смешанное инфицирование	2 (5,3±3,6%)	2 (10,0±6,9%)
	Без признаков воспаления	1 (2,6±2,6%)**	1 (5,0±5,0%)
	Гипоплазия плаценты	6 (15,8±5,9%)	1 (5,0±5,0%)
	Морфологические признаки плацентарной недостаточности	1 (2,6±2,6%)	2 (10,0±6,9%)

* — Различия достоверны по сравнению с гематогенным инфицированием последа и УЗИ признаками плацентарной недостаточности без клинических проявлений в основной группе ($p < 0,05$); ** — Различия достоверны в основной группе по сравнению с восходящим инфицированием при СЗРП ($p < 0,05$)

При синдроме внутриутробной задержки развития плода (СЗРП) внутриматочная инфекция распространялась восходящим

путем достоверно чаще, чем гематогенным ($18,4 \pm 6,3\%$ против $2,6 \pm 2,6\%$, $p < 0,05$). Для гематогенного инфицирования более ха-

рактерна хроническая внутриматочная гипоксия плода, чем плацентарная недостаточность без клинических проявлений ($21,1 \pm 6,6\%$ против 0 в основной группе, $p < 0,05$, $15,0 \pm 8,2$ против 0 в группе сравнения). Гипоплазия плаценты в основной группе диагностирована статистически одинаково часто при разных проявлениях плацентарной недостаточности: у половины пациентов с плацентарной недостаточностью без клинических проявлений и при СЗРП и у 41% — при наличии признаков хронической внутриматочной гипоксии плода. В группе сравнения гипоплазия плаценты диагностирована только при клинически выраженных вариантах плацентарной недостаточности: у каждой третьей беременной с хронической внутриматочной гипоксией плода и у каждой третьей женщины при СЗРП. Морфологические признаки плацентарной недостаточности в обеих группах чаще выявлены при хронической внутриматочной гипоксии плода у $10,5 \pm 5,0\%$ рожениц в основной группе и у $25,0 \pm 9,9\%$ — в группе сравнения.

Заключение и выводы

Полученные результаты исследования показывают статистическую связь хронических воспалительных заболеваний половых и мочевых путей женщин с развитием воспаления фетоплацентарного комплекса. Преимущественно восходящий путь развития внутриматочного воспаления может свидетельствовать о его этиологии, связанной с урогенитальной патологией. При восходящей инфекции в $68,2 \pm 10,2\%$ случаев развивается диффузное поражение плаценты, ее гипоплазия и синдром задержки развития плода.

На основании изучения морфологического состояния последов у больных хроническим воспалением половых органов и мочевых путей сделаны **выводы:**

1. В плацентах женщин с урогенитальной инфекцией достоверно чаще развиваются воспалительные изменения ($92,0 \pm 3,8\%$ против $73,5 \pm 7,6\%$ в группе сравнения, $p < 0,05$) с преимущественно восходящим путем инфицирования ($47,8 \pm 7,4\%$) и развитием гипоплазии плаценты ($40,0 \pm 6,9\%$ против $14,7 \pm 6,1\%$ в группе сравнения, $p < 0,05$).

2. Степень тяжести и клинические проявления внутриматочной инфекции зави-

сят от пути распространения инфекции: при смешанном пути поражаются сосуды пуповины, для гематогенного пути инфицирования последа характерны морфологические признаки плацентарной недостаточности, при восходящем инфицировании развивается гипоплазия плаценты.

3. У беременных при хронических воспалительных урогенитальных заболеваниях статистически доказана связь воспаления последа и хронической плацентарной недостаточности, независимо от ее клинической формы.

4. Профилактикой внутриматочной инфекции у беременных является своевременная диагностика и лечение хронических урогенитальных заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Болезни плода, новорождённого и ребёнка: Нозология, диагностика, патологическая анатомия: Справ. пособие / Е. Д. Черствой [и др.]; под ред. Е. Д. Черствого, Г. И. Кравцовой. — 2-е изд., перераб. и доп. — Мн.: Вышэйшая школа, 1996. — 512 с.
2. Цинзерлинг, В. А. Перинатальные инфекции: практ. руководство / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова — СПб.: Элби, 2002. — 352 с.
3. Современные представления о внутриутробной инфекции / О. В. Макаров [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 1. — С. 10–13.
4. Морфофункциональное состояние системы мать – плацента – плод при плацентарной недостаточности и инфекции / В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 6. — С. 11–16.
5. Судакова, Н. М. Морфофункциональная характеристика плаценты у беременных с хроническим пиелонефритом и урогенитальным хламидиозом / Н. М. Судакова // Архив патологии. — 2004. — № 5. — С. 21–24.
6. Kloosterman: On Intrauterine Growth. The Significance of Prenatal Care. Studies on Birth Weight, Placental Weight and Placental Index / O. P. Bleker [et al.] // Placenta. — 2006. — Vol. 27. — P. 1052–1054.
7. Глуховец, Б. И. Патология последа / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. — СПб.: ГРААЛЬ, 2002. — 448 с.
8. Тютюнник, В. Л. Морфология последа при инфекции / В. Л. Тютюнник // Проблемы беременности. — 2001. — № 4. — С. 10–15.
9. Redline Raymond Placental inflammation / Raymond W. Redline // Seminars in Neonatology. — 2004. — Vol. 9. — P. 265–274.

УДК 618.145-006:616-08:612.015.13

**ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЙ БАЛАНС
У БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ А-ГНРГ****М. И. Дедуль****Витебский государственный медицинский университет**

Представлены материалы исследования общей протеолитической активности (ОПА), активности α_1 -антипротеиназного ингибитора (АПИ), α_2 -макроглобулина (МГ), ингибитора цистеиновых протеиназ (ИЦП) в сыворотке крови у 32 больных генитальным эндометриозом на фоне лечения золадексом. В контрольную группу включено 43 здоровые женщины. Отсутствие динамики изучаемых показателей в течение 20 недель лечения а-ГнРГ (на фоне минимального уровня эстрогенов и гестагенов) свидетельствует о том, что система протеолиза не регулируется половыми гормонами.

Ключевые слова: протеолиз, генитальный эндометриоз, агонист гонадотропного релизинг гормона.

**PROTEOLYTIC BALANS IN PATIENTS
WITH ENDOMETRIOSIS ON THE TREATMENT OF A-GnRH****M. I. Dedul****Vitebsk State Medical University**

Materials of research of the general proteolytic activity (GPA), activity of α_1 -antipoteinases inhibitor (API), α_2 -macroglobulin (MG), cystein proteinases inhibitor (ICP) in serum of blood in 32 patients with an endometriosis on a background of treatment zoladex are presented. 43 healthy women are included in control group. Absence of dynamics of studied parameters within 20 weeks of treatment a-GnRH (on a background of a minimum level estrogen and gestagen) testifies that proteolytic system are not regulated by sexual hormones.

Key words: proteolysis, genital endometriosis, agonist gonadotropin releasing hormone.

Введение

Эндометриоз представляет одну из наиболее острых проблем современной гинекологии. Рост частоты эндометриоза в структуре гинекологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста, дорогостоящее и недостаточно эффективное лечение ведет к необходимости поиска новых путей решения этой проблемы [7].

Несмотря на значительные достижения в исследовании проблемы эндометриоза, до настоящего времени нет единой точки зрения на его этиологию и патогенез. Современная концепция развития генитального эндометриоза связывает его развитие с ретроградным забросом менструальной крови в брюшную полость и последующей имплантацией на брюшине малого таза и яичниках [12]. Имеется большой практический материал, посвященный роли генети-

ческих, гормональных факторов, а также состояния иммунного статуса в патогенезе данного заболевания [4, 6, 8]. За последние годы круг поиска новых направлений в разрешении этиопатогенетических вопросов эндометриоза значительно расширился. Изучаются различные факторы гомеостаза — интерлейкины, макрофаги, факторы адгезии, инвазии, ростовые, в том числе сосудистые факторы роста [10, 11]. Развитие эндометриоза происходит в условиях повышенного ангиогенеза и сниженной способности клеток эндометрия к апоптозу при возможном высоком инвазивном потенциале таких компонентов межклеточного матрикса, как коллаген, ламинины, протеогликаны. В связи с этим представляют интерес исследования при генитальном эндометриозе состояния регуляторов процессов ремоделиции компонентов внеклеточ-

ного матрикса, в первую очередь, протеолитической системы. Имеющиеся публикации, посвященные роли протеолитической системы при генитальном эндометриозе, ограничиваются исследованием одного класса или вида протеиназ, зачастую без учета активности их эндогенных ингибиторов [1, 2, 3].

Практически неизученными остаются вопросы взаимодействия внутри системы протеолиза, ее взаимосвязи с эндокринной системой, в том числе в условиях ограниченного влияния половых стероидных гормонов у больных эндометриозом. Все это значительно усложняет интерпретацию результатов, определение диагностически значимых диапазонов активности исследуемых показателей, разработку в дальнейшем на этой основе патогенетически обоснованной терапии, направленной на нормализацию протеолитических процессов при данной патологии.

Целью исследования явилось изучение активности протеиназ и их эндогенных ингибиторов в сыворотке крови больных эндометриозом в условиях тотальной гипострогении.

Материалы и методы

Для лечения больных эндометриозом применяли агонист гонадотропного релизинг гормона (а-ГнРГ) в депо-форме. Препарат золадекс, содержащий 3,6 мг гозерелина ацетата, вводили подкожно в переднюю брюшную стенку каждые 28 дней в течение 6 месяцев. После 2–3 инъекций в связи с выраженностью побочных эффектов золадекса больным назначали монофазный

комбинированный оральный контрацептив, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела — препарат новинет в непрерывном режиме (add-back терапия).

Нами пролечены 32 больные эндометриозом. У 24 пациенток курс лечения включал шесть инъекций золадекса, у 6 — четыре инъекции, у 2 — три инъекции. Возраст больных колебался от 25 до 45 лет (средний возраст составил $31,9 \pm 5,5$). По локализации очагов эндометриоза больные были представлены следующим образом: экстрагенитальный эндометриоз — 1, тела матки I–II ст. — 6, наружный генитальный (диагноз установлен лапароскопически) — 25. У 13 из 32 больных (40,6%) лечение было начато в первые 10 суток после оперативного вмешательства. У 8 из этих больных диагноз эндометриоза в ходе данного оперативного вмешательства был установлен впервые. В контрольную группу включено 43 здоровых женщины от 28 до 41 лет ($35,7 \pm 2,9$ лет).

Основные клинические симптомы эндометриоза и жалобы больных представлены в таблице 1. Среди обследованных нами больных наиболее частыми симптомами эндометриоза были: боли в период менструации — у 65,5%, боли внизу живота, не связанные с менструациями — у 40,6%, диспареуния — у 37,5%. На боли в крестце предъявляли жалобы 3 пациентки. При гинекологическом осмотре жалобы на болезненность при пальпации области яичников предъявляли — 5 (15,6%) пациенток, заднего свода — 4 (12,5%), матки — 1 (3,1%) больная.

Таблица 1

Клиническая симптоматология эндометриоза

Больные, у которых определяли данный симптом	Симптомы эндометриоза и жалобы больных									
	дисменорея	«мажущие» выделения до менструаций	гиперменорея	гиперполименорея	боли внизу живота	боли в крестце	диспареуния	болезненность при пальпации		
								свода влагалища	области яичников	матки
Абс. число	21	12	11	1	13	3	12	4	5	1
%	65,6	37,5	34,4	3,1	40,6	9,4	37,5	12,5	15,6	3,1

Первичным бесплодием страдали 7 (21,9%) больных, вторичным — 5 (15,6%). У 13 (40,6%) женщин в анамнезе были беременности и роды, которые протекали нормально, закончились рождением здоровых детей. Гормональное лечение по поводу эндометриоза ранее получали 19 (59,4 %) пациенток. Применялись различные группы препаратов: монофазные КОК, прогестины, антиэстрогены, антигонадотропины, а-ГнРГ (одна больная лечилась золадексом в 1999 г.). Использовались различные режимы гормонотерапии, проводились повторные курсы лечения. Оперативное лечение по поводу эндометриоза в анамнезе было у 11 (34,4%) пациенток. Из инфекций, передаваемых половым путем, микоплазмоз в анамнезе был в 3,1% (1) случаев, уреоплазмоз в 15,6% (5), хламидиоз в 21,9% (7) случаев, микст-инфекция (хламидиоз и уреоплазмоз) имела место в 9,4% (3) случаев. У 3 пациенток ИППП были выявлены и пролечены в процессе лечения золадексом.

ОПА сыворотки крови определяли методом Erlanger V. F. et al. в модификации Кирпиченок Л. Н. [5], активность основных ингибиторов протеиназ (АПИ, МГ, ИЦП) — методом Беловой В. Б. и Хватова Т. А. [9]. Поскольку конечный эффект действия протеолитической системы зависит от соотношения протеиназ и их ингибиторов, для интегральной оценки был введен показатель, который рассчитывали, как соотношение общей протеолитической активности к СИЕ (АПИ+МГ) и выражали в условных единицах — индекс протеолиза (ИП). Исследования проводились на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Витебского государственного медицинского университета. Результаты обработаны статистически с помощью пакета компьютерных программ «Statistica 6.0» и представлены в виде $M \pm \sigma$.

Результаты и обсуждение

Эффективность терапии золадексом была оценена нами объективно (гинекологический осмотр, ультразвуковое обследование) и субъективно (анкетирование пациенток). Через 4 недели от начала лечения золадексом исчезли такие симптомы, как дисменорея, «мажущие» выделения до менструаций, гиперменорея, гиперполименорея. Наиболее длительно сохранялись такие симптомы, как диспареуния, боли внизу живота и

крестце. Интенсивность болевого синдрома уменьшалась постепенно. Полное отсутствие его отмечено к 20 неделям от начала лечения. При гинекологическом осмотре болезненность при пальпации заднего свода влагалища до лечения была у 4 больных, к 12 неделям сохранилась только у 1 пациентки, к 16 неделям не была отмечена ни у одной из пациенток. Болезненность при пальпации области яичников не была отмечена уже к 8 неделям лечения ни у одной из 5 больных. Болезненность при пальпации матки у одной пациентки исчезла через 4 недели от начала лечения. При этом эффективность терапии не зависела от локализации процесса. Аменорея у 29 (90,6%) пациенток наступила после введения 2 инъекций золадекса, у 3 (9,4%) — после 3 инъекций.

Однако в связи с возникшей стойкой «антагонистической» фазой действия препарата уже на 4 неделе лечения появились побочные эффекты, характерные для постменопаузы. Наиболее выраженными были жалобы на головные боли, эмоциональную лабильность, приливы, потливость. К 8 неделе лечения головные боли выявлялись у 50% больных, эмоциональная лабильность — у 43,8%, приливы — у 87,5%, потливость — у 71,9%. В процессе лечения нарастали также такие симптомы, как депрессия, периферические отеки, астения, бессонница, головокружение, прибавка в весе (в среднем на 2 кг). Жалобы на боли в области сердца, масталгию, увеличение или уменьшение молочных желез, акне, себорею, гирсутизм, тошноту, миалгию, нервозность, судороги нижних конечностей, гипертонию (случаи подъема систолического АД в среднем до 160 мм рт. ст., диастолического — до 100 мм рт. ст.) появлялись через 4 или 8 недель от начала лечения и в дальнейшем существенно не нарастали, но сохранялись на протяжении всего курса лечения. Таким образом, выраженность побочных эффектов значительно ухудшила качество жизни больных и послужила основанием для назначения поддерживающей (add-back) терапии эстрогенгестагенными препаратами.

Для коррекции указанных выше симптомов нами был использован новинет, который назначали 20 больным в непрерывном режиме после 2 инъекций золадекса. При использовании новинета уже через 4 недели

более чем у 50% больных купировались такие симптомы, как снижение либидо, головные боли, эмоциональная лабильность, приливы, потливость, бессонница. К окончанию курса лечения больные не предъявляли жалоб на депрессию, акне, миалгию, уменьшение молочных желез. Сохранялись жалобы на боли в области сердца, масталгию, себорею, периферические отеки, астению, гирсутизм, прибавку в весе, подъемы АД.

Не получали add-back терапию 12 больных. У 8 пациенток имелись противопоказания для ее применения — варикозная болезнь нижних конечностей. При этом у 4 больных в анамнезе был тромбоз поверхностных вен нижних конечностей. Троем из них был назначен климадинон в дози-

ровке по 30 капель 3 раза в день. Три пациентки отказались от применения заместительной гормонотерапии в связи со слабой выраженностью побочных эффектов золадекса.

У больных, не использовавших новинет, жалобы на головную боль, боли в области сердца, масталгию, приливы, потливость, бессонницу, эмоциональную лабильность, подъемы АД, периферические отеки сохранялись в течение всего периода лечения. Такие жалобы, как приливы и потливость после 20 недель лечения уменьшились. Головокружение, прибавка в весе, судороги нижних конечностей, себорея беспокоили больных с прежней интенсивностью.

Отдаленные результаты изучены у всех 32 больных через 3, 6, 9, 12 месяцев после окончания курса терапии (табл. 2).

Таблица 2

Отдаленные результаты лечения золадексом

Признак	Время, прошедшее после окончания лечения					
	3 месяца		6 месяцев		9 месяцев	
	Число случаев					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дисменорея	0	0	2	6,3	3	9,4
Обильные месячные	0	0	1	3,1	1	3,1
Боли внизу живота в межменструальный период	0	0	3	9,4	2	6,3
Боли при пальпации матки	0	0	1	3,1	2	6,3
УЗ признаки аденомиоза	2	6,3	3	9,4	0	0

Восстановление менструаций в среднем произошло через $49,5 \pm 14,9$ дней после окончания лечения, при этом минимальный срок восстановления составил 20 дней, максимальный — 80 дней. Побочные эффекты, как правило, купировались самостоятельно в течение 1–2 месяцев после прекращения введения золадекса. У трех больных через 6 месяцев имело место рецидивирование внутреннего эндометриоза (возобновление болевого синдрома, гиперменорея, увеличение размеров матки). У 2 пациенток с эндометриозом яичников зафиксирован рецидив через 9 месяцев после окончания лечения золадексом. Болевой синдром у этих больных отсутствовал. Больным была начата терапия гестагенами. На боли во время менст-

руации через 9 месяцев жаловались 3 больных, на боли внизу живота в межменструальный период — 2 больных. Из 12 пациенток, проходивших лечение по поводу бесплодия, беременность наступила у 2 пациенток.

В течение года после окончания курса терапии золадексом рецидивирование эндометриоза по ультразвуковым данным отмечено у 5 больных (15,6%), возобновление болевого синдрома — у 5 больных (15,6%), маточных кровотечений — у одной пациентки. Стойкий положительный эффект имел место у 21 больной (65,6%).

Нами исследован протеиназно-ингибиторный потенциал сыворотки крови у больных эндометриозом на фоне лечения золадексом (табл. 3).

Таблица 3

**ОПА и активность основных ингибиторов протеиназ
у больных эндометриозом на фоне лечения а-ГнРГ**

Наименование показателей	Здоровые женщины (n = 43)	Больные эндометриозом					
		продолжительность лечения золадексом					
		до лечения (n=30)	4 недели (n=30)	8 недель (n=30)	12 недель (n=31)	16 недель (n = 29)	20 недель (n = 26)
ОПА, ммоль/л·с	3,61±1,22	5,14±3,65*	6,07±3,75*	5,96±4,19*	5,71±4,78*	4,51±3,85	5,06±3,59*
АПИ, г/л	2,93±0,84	1,59±0,73*	1,44±0,81*	1,66±0,96*	1,77±0,93*•	1,82±0,77*•	1,78±0,83*•
МГ, г/л	3,77±0,84	2,40±0,82*	2,45±0,83*	2,46±0,85*	2,25±0,73*	2,42±0,78*	2,53±0,95*
ИЦП, г/л	0,58±0,17	0,49±0,20	0,48±0,18	0,50±0,21	0,49±0,22	0,46±0,20*	0,49±0,22
СИЕ, г/л	6,69±1,33	3,99±1,09*	3,96±1,23*	4,18±1,30*	4,03±1,29*	4,27±1,22*	4,35±1,13*
ИП, у.ед	0,57±0,26	1,46±1,11*	1,69±1,03*	1,47±1,06*	1,69±1,56*	1,18±1,24*	1,19±0,97*

* $P < 0,05$ — достоверность различий в сравнении с уровнем контрольной группы;
• $P < 0,05$ — достоверность различий в сравнении с уровнем через 4 недели от начала лечения.

Как видно из представленных данных, у больных эндометриозом до начала курса терапии золадексом выявлены исходно высокий уровень ферментативной активности и низкий ингибиторный потенциал сыворотки крови. Так, ОПА была повышена в 1,5 раза в сравнении со здоровыми женщинами. При этом активность АПИ и МГ была ниже контрольных значений в 1,8 и 1,6 раза соответственно. Следует отметить, что ИЦП не имел статистически значимых отклонений от уровня здоровых женщин. Таким образом, у больных эндометриозом установлен высокий уровень протеолитической активности сыворотки крови на фоне низкого ингибиторного потенциала. Это нашло отражение и в том, что СИЕ была снижена в 1,7 раза, а ИП увеличен в 2,7 раза в сравнении со здоровыми женщинами.

Нами не выявлено различий основных показателей протеолитической системы сыворотки крови больных наружным и внутренним эндометриозом. В процессе лечения золадексом у больных эндометриозом сохранялась высокая ферментативная активность сыворотки крови. Так, к 4 неделям лечения золадексом выявлено незначительное нарастание ОПА. Если до лечения она была повышена в 1,5 раза, то после первой инъекции выявлен рост ОПА в 1,7 раза в сравнении со здоровыми женщинами. В дальнейшем, после пика активности, ОПА, оставаясь выше контрольных значений, неуклонно снижалась. К 16 неделям лечения ферментативная активность сыворотки

крови больных статистически значимо не отличалась от уровня здоровых женщин. Однако в 20 недель лечения а-ГнРГ выявлена активация протеолитических процессов сыворотки крови пациенток, страдающих эндометриозом.

Исследование ингибиторного потенциала сыворотки крови у больных эндометриозом на фоне лечения золадексом выявило, что активность АПИ и МГ в течение 20 недель наблюдения не претерпела существенных изменений и осталась ниже уровня здоровых женщин. Однако следует отметить, что абсолютные цифровые выражения активности МГ и АПИ имели тенденцию к росту. Это нашло отражение в том, что СИЕ до лечения была снижена в 1,7 раза, а к окончанию курса терапии золадексом уже в 1,5 раза в сравнении со здоровыми женщинами. Кроме того, у больных эндометриозом, получавших новинет, был установлен рост активности АПИ к 12 неделям лечения на 22,9% относительно его уровня в 4 недели. Эта тенденция сохранилась до завершения терапевтического действия золадекса. Из исследуемых ингибиторов активность ИЦП отличалась стабильностью в течение 12 недель лечения золадексом и была сопоставима с уровнем здоровых женщин. Лишь к 16 неделям терапии уровень ИЦП был снижен на 20,7% в сравнении со здоровыми женщинами. В 20 недель активность ИЦП вновь стабилизировалась и не отличалась от контрольных значений.

Таким образом, у больных эндометриозом в процессе лечения а-ГнРГ протеолитическая активность сыворотки крови не претерпела выраженных изменений и сохранила высокий уровень. Кроме высокой ферментативной активности выявлен низкий уровень АПИ и МГ, данная тенденция сохранилась к окончанию лечения золадексом.

Выводы

1. А-ГнРГ проявляют свое действие у больных эндометриозом положительным терапевтическим влиянием, в первую очередь, на синдром менструальной дисфункции (дисменорея, «мажущие» выделения до менструаций, гиперменорея, гиперполименорея), в меньшей степени — на болевой синдром.

2. Побочные эффекты разнообразного характера и степени выраженности, возникшие у всех больных в ответ на введение золадекса, у 88% пациенток потребовали применения add-back терапии. Прием микродозированного КОК новинета оказал положительное влияние на самочувствие больных эндометриозом при лечении золадексом.

3. Стойкий положительный эффект в течение года сохранился у 65,6% больных. Рецидивирование эндометриоза по ультразвуковым данным отмечено у 15,6% больных, возобновление болевого синдрома и маточных кровотечений — в 18,8% случаев.

4. Изменения ОПА, АПИ и МГ являются патогенетически устойчивым признаком эндометриоза, вероятно, играющим роль в развитии данного заболевания. Отсутствие динамики этих показателей в процессе лечения а-ГнРГ свидетельствует о том, что в регуляции активности основных компонентов протеолитической системы не принимают участия такие гормоны, как ЛГ, ФСГ, эстрадиол и прогестерон.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Адамян, А. В. Система протеолиза в генезе аденомиоза / А. В. Адамян [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 5. — С. 22–25.

2. Берегова, Ю. П. Диагностика та профілактика початкових форм ендометріозу у жінок в умовах агресивних факторів навколишнього середовища / Ю. П. Берегова, К. Ф. Ковшар // Зб. наук. праць / Асоціація акушерів-гінекологів України; под науч. ред. А. Я. Сенчук. — Київ, 2006. — С. 44–47.

3. Дивакова, Т. С. Органосохраняющее лечение больных при сочетании миомы матки и эндометриоза гениталий: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.01 / Витебск, 2000. — 199 с.

4. Железнов, Б. И. Клинико-морфологические особенности внутреннего эндометриоза тела матки в постменопаузе / Б. И. Железнов, А. Н. Стрижаков, И. С. Талина // Акушерство и гинекология. — 1990. — № 6. — С. 37–42.

5. Кирпиченко, Л. Н. Протеиназы и их ингибиторы в гнойной хирургии и онкологии / Л. Н. Кирпиченко, А. Н. Косинец. — Витебск: ВГМУ, 2003. — 409 с.

6. Радецкая, Л. Е. Эндометриоидная болезнь (патогенез, диагностика, лечение) / Л. Е. Радецкая, Л. Я. Супрун – Витебск: ВГМУ, 2000. — 112 с.

7. Руководство по эндокринной гинекологии / Е. М. Вихляева [и др.]; под ред. Е. М. Вихляевой. — М.: Мед. информ. агентство, 1997. — 768 с.

8. Стрижаков, А. Н. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов. — М.: Медицина, 1995. — 330 с.

9. Хватов, В. Б. Ускоренный метод определения основных ингибиторов протеиназ в плазме крови человека: метод. рекомендации / В. Б. Хватов, Т. А. Белова; МЗ РСФСР. — М., 1981. — 16 с.

10. Angiogenesis in endometriosis / J. Fujimoto [et al.] // 7th Biennial World Congress of endometriosis, 14–17 May 2000: Abstracts. — London, 2000. — № 4.

11. Expression of cadherins and integrins in human endometrium throughout the menstrual cycle / P. J. Van der Linden [et al.] // Fertil. Steril. — 1995. — Vol. 63. — P. 1210–1216.

12. Sampson, J. A. Peritoneal endometriosis due to dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity / J. A. Sampson // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1927. — № 14. — P. 422–469.

Поступила 05.03.2007

УДК: 616.361 - 002.1 - 022: 547.93

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЖЕЛЧИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ХОЛАНГИОГЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

А. А. Н. Аль-Фиди, А. И. Грицук, З. А. Дундаров

Гомельский государственный медицинский университет

Изучена антиоксидантная активность желчи у различных категорий больных с острой холангиогенной инфекцией. Применявшаяся методика впервые предложена для исследо-

вания желчи. Выявлено, что в норме желчь обладает антиоксидантной активностью. При обтурации желчных протоков и процессе развития их воспаления происходит истощение антиоксидантных свойств желчи и значительное увеличение в ней количества веществ, обладающих прооксидантной активностью. Первоначально, увеличение прооксидантной активности желчи обусловлено желчной гипертензией и механической желтухой. По мере прогрессирования воспалительно-деструктивных процессов в желчных путях прооксидантная активность желчи нарастает и сопровождается выраженной недостаточностью антиоксидантной защиты. Динамика пероксидных процессов, регистрируемых в желчи, отражает не только наличие патологического процесса, но и тяжесть и глубину поражения.

Ключевые слова: желчь, холангиогенная инфекция, прооксидантная и антиоксидантная активность.

ANTIOXIDATIVE ACTIVITY OF BILE AT PATIENTS WITH ACUTE CHOLANGIOGENIC THE INFECTION

A. A. N. Al-Fidy, A. I. Gritsuk, Z. A. Dundarov

Comel State Medical University

It is investigated antioxidative activity of bile at various categories of patients with acute cholangiogenic an infection. The used technique for the first time is offered for research of bile. It is revealed, that in norm bile possesses antioxidative activity. At obstruc bilious channels and development of their inflammation there is an exhaustion antioxidative properties of bile and substantial growth in it of quantity of the substances possessing prooxidative activity. Originally, the increase prooxidative activity of bile is caused by a bilious hypertensia and a mechanical jaundice. In process of progressing destructive processes in bilious ways prooxidative activity of bile accrues and is accompanied by the expressed insufficiency antioxidative protection. Dynamics peroxidative the processes registered in bile, reflects not only presence of pathological process, but also weight, and depth of defeat.

Key words: bile, cholangiogenic an infection, prooxidative and antioxidative activity.

Введение

Свободные радикалы (СР) представляют собой активные атомы и молекулы, на внешней орбитали которых находится неспаренный электрон. Основная часть СР относится к кислород центрированным радикалам, т.е. активным формам кислорода, таким как супероксид, гидроксил, пероксид, алкоксил, синглетный кислород, гипохлорит, озон, перекись водорода и др. Генерация СР осуществляется в клетках в физиологических условиях как ферментативным, так и не ферментативным путем [1]. В связи с высокой реакционной способностью СР имеют очень короткий срок жизни, но при этом являются триггерами и регуляторами большого числа физиологических процессов. К ним относятся: метаболизм нуклеиновых кислот, белков, липидов; синтез простагландинов и лейкотриенов; участие в регуляции рецепторной

функции клеточных мембран и их проницаемость [1]. СР являются ключевыми в регуляции физиологического протеолиза, хемотаксиса, тонуса микроциркуляторного русла, синтеза про- и противовоспалительных цитокинов. Они являются медиаторами апоптоза и действия макрофагов на бактериальные клетки [2]. Физиологический уровень СР регулируется ферментативной активностью каталаз, пероксидаз и супероксиддисмутазы, а также уровнем антиоксидантов — α -токоферола, β -каротина, витамина С и др. Резкая активация свободнорадикальных процессов, сопровождающаяся недостаточностью антиоксидантных систем, определяется как оксидативный стресс [1]. Нарушение баланса между свободнорадикальными процессами и системной антиоксидантной защитой (АОЗ) с преобладанием пероксидных реакций является предпосылкой развития любого патологического

ческого процесса, протекающего в организме [1, 2]. В условиях оксидативного стресса СР инициируют и поддерживают процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран клеток, что приводит к их функциональным и структурным нарушениям [2, 3]. Следствием этого является нарушение клеточного метаболизма, дегенерация и гибель клетки [3].

При развитии ряда общих заболеваний, как правило, изменяется биохимическое состояние биологических жидкостей организма. В настоящее время проводится целенаправленное и детальное изучение пероксидных процессов, протекающих в таких биологических жидкостях, как кровь, моча, спинномозговая жидкость. В то же время практически не изученным объектом в этом плане остается желчь.

Целью нашего исследования явилось изучение антиоксидантной активности (АОА) желчи у больных с острой холангиогенной инфекцией

Материалы и методы

Объектом исследования явились 29 больных с острой холангиогенной инфекцией, которые были разделены на три группы. Первую группу составили 15 больных с благоприятным течением острой холангиогенной инфекции. Во вторую вошли 8 больных с острой гнойной холангиогенной инфекцией. Третью группу составили 6 больных с септическим течением острой холангиогенной инфекции.

Определение лабораторных показателей (гемограммы с вычислением лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), развернутого биохимического анализа крови, молекул средней массы (МСМ)) проводили по общепринятым унифицированным методикам [4]. Заборы желчи для определения ее АОА осуществляли путем пункции общего желчного протока тонкой иглой во время оперативных вмешательств, сразу после выполнения лапаротомии. Все больные были оперированы в срочном порядке, в остром периоде заболевания. Для сравнения изучена АОА желчи больных (5 чел.) без патологии желчевыводящих путей. АОА желчи оценивали по ее способности влиять на скорость реакции аутоокисления адреналина в щелочной среде, которая является супероксидгенирующей и супероксиддетектирующей системой и позволяет опреде-

лять анти- и прооксидантные свойства биологических материалов [5]. Измерение накопления окисленных продуктов адреналина путем определения оптической плотности (в условных единицах) проводили каждые 15 сек в течение 135 сек (2,25 мин) на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 347 нм. Реакция аутоокисления адреналина в карбонатном буфере (рН = 10,55) при комнатной температуре была использована в качестве контрольной пробы. Изменение оптической плотности в единицу времени ($\Delta E/\Delta t$) оценивали как скорость реакции аутоокисления адреналина. Эта величина интенсивности реакции принималась за 100%. В аналогичных условиях измеряли скорость аутоокисления адреналина в опытных пробах, в которые до внесения адреналина добавляли желчь. Способность биологических материалов ингибировать эту реакцию оценивается как антиоксидантная активность, а активация реакции в присутствии исследуемых материалов — как прооксидантная [5]. Процент ингибирования или активации реакции в присутствии желчи вычисляли по формуле:

$$[1 - (\Delta E_{\text{оп}}/\Delta E_{\text{конт}})] \times 100\%,$$

где $\Delta E_{\text{оп}}$ и $\Delta E_{\text{конт}}$ — скорости реакции аутоокисления адреналина соответственно в присутствии и отсутствии желчи. Эта методика была разработана Т. В. Сиротой (1999) для крови, адаптирована для слезной жидкости [6] и впервые применена в настоящем исследовании для желчи.

Результаты и обсуждение

Полученные данные по величине оптической плотности в конечной точке измерения, результаты расчетов скорости аутоокисления адреналина и степень изменения скорости при добавлении желчи различных категорий больных представлены в таблице 1.

Из таблицы видно, что при добавлении желчи людям без патологии печени и желчевыводящих путей оптическая плотность раствора в конечной точке и скорость аутоокисления адреналина достоверно меньше ($P < 0,05$), чем в контрольных пробах. Ингибирование реакции в присутствии такой желчи составило 40%. Это свидетельствует о том, что нормальная желчь человека обладает достаточно высоким уровнем антиоксидантной активности, так как способна тормозить скорость аутоокисления адреналина.

Таблица 1

Скорость окисления адреналина и оптическая плотность ($M \pm m$)

Показатели	Буфер	Нормальная желчь	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Оптическая плотность, у.е.	0,057±0,008	0,036±0,006*	0,219±0,013*	0,281±0,017 ^{*,**}	0,310±0,023 ^{*,***}
Скорость окисления адреналина, у.е./мин	0,02 ±0,003	0,012±0,003*	0,092 ±0,006*	0,119±0,009 ^{*,**}	0,132 ±0,011 ^{*,***}
Степень изменения скорости, %	—	40%	360%	495%	560%

* — различия достоверны по сравнению с буфером при $P < 0,05$; ** — различия достоверны между первой и второй группой при $P < 0,05$; *** — различия достоверны между первой и третьей группой при $P < 0,05$.

У больных с острой холангиогенной инфекцией отмечалось значительное ускорение реакции окисления адреналина. Активация скорости реакции достигла 360%, что является показателем выраженной прооксидантной активности желчи этой группы больных. Это было обусловлено, вероятнее всего, наличием в ее составе большого количества пероксидных продуктов, образовавшихся в результате обтурации желчевыводящих путей с развитием механической желтухи, микробной агрессии и развития воспалительного процесса.

Проведенный анализ корреляционных зависимостей выявил сильную взаимосвязь скорости реакции окисления адреналина с уровнем билирубинемии: $r = 0,76$ ($P < 0,05$). Вместе с тем взаимосвязь прооксидантной активности желчи с такими маркерами эндогенной интоксикации и воспалительного синдрома, как МСМ и ЛИИ была средней силы: $r = 0,63$ ($P < 0,05$) и $r = 0,59$ ($P < 0,05$) соответственно. Это свидетельствует о том, что у больных холангиогенной инфекцией первой группы резкая активация прооксидантной активности желчи, сопровождающаяся выраженной недостаточностью активности антиоксидантной системы, в первую очередь напрямую зависит от выраженности желчной гипертензии и механической желтухи. Выявлена также сильная корреляционная связь маркеров цитолиза (АЛТ, коэффициент де Ритиса) и скорости аутоокисления адреналина: $r = 0,72$ ($P < 0,05$) и $r = 0,75$ ($P < 0,05$) соответственно.

Еще большее ускорение реакции аутоокисления адреналина было выявлено у больных с острой гнойной холангиогенной

инфекцией, что свидетельствует о более выраженном нарастании прооксидантной активности желчи. Это ускорение статистически значимо превышало скорость реакции аутоокисления адреналина в желчи больных первой группы и составляло 495% по сравнению с реакцией в буферном растворе. Изучение корреляционных связей показало следующее. Выявлена сильная корреляционная связь скорости реакции с уровнем МСМ и ЛИИ: $r = 0,81$ ($P < 0,05$) и $r = 0,78$ ($P < 0,05$). В то же время связь с уровнем билирубинемии ослабевала и была средней силы: $r = 0,62$. Связь с маркерами цитолиза оставалась сильной и была: $r = 0,74$ ($P < 0,05$) по отношению к уровню АЛТ и $r = 0,73$ ($P < 0,05$) со значением коэффициента де Ритиса. Следовательно, дальнейшее увеличение прооксидантной активности желчи у больных с острой гнойной холангиогенной инфекцией является следствием усиливающейся микробной агрессии и прогрессирования гнойного воспаления в желчных протоках с развитием тяжелой эндогенной интоксикации.

Наиболее выраженные изменения были обнаружены у больных с септическим течением острой холангиогенной инфекции. Отмечалось дальнейшее увеличение оптической плотности и ускорение реакции окисления адреналина, однако различия не были статически значимыми по сравнению с больными второй группы ($P > 0,05$). Вместе с тем ускорение реакции составило 560% относительно контроля. Несколько иным был и характер корреляционных связей. Еще больше ослабевала связь с уровнем билирубинемии: $r = 0,47$ ($P < 0,05$). Усиливалась

связь с маркерами эндогенной интоксикации (МСМ) и воспалительного процесса (ЛИИ): $r = 0,86$ ($P < 0,01$) и $r = 0,84$ ($P < 0,01$) соответственно. Оставалась сильной связь с маркерами цитолиза: $r = 0,78$ ($P < 0,05$) с АЛТ и $r = 0,76$ ($P < 0,05$) с коэффициентом де Ритиса.

Известно, что свободно-радикальные окислительные процессы — это физиологически необходимые метаболические реакции, происходящие во всех тканях организма человека, которые являются частью защитных механизмов от бактерий, вирусов, собственных тканей и клеток, утративших иммунологическую специфичность. При значительной активации этих процессов происходит истощение антиоксидантных систем защиты и тогда они становятся «инструментом» повреждения клеток и тканей [1, 2]. В этом случае при различных патологических процессах наблюдается накопление продуктов пероксидных реакций. Проведенные исследования показали, что в норме желчь обладает антиоксидантной активностью. При внезапной обтурации желчевыводящих путей и последующем развитии в них воспалительного процессе отмечается истощение антиоксидантных свойств желчи и значительное увеличение в ней количества веществ, обладающих прооксидантной активностью. На начальных этапах развития желчной гипертензией и механической желтухи отмечается умеренное увеличение прооксидантной активности желчи. По мере прогрессирования воспалительно-деструктивных процессов в желчных путях прооксидантная активность желчи нарастает и сопровождается выраженной недостаточностью антиоксидантной защиты. Некомпенсированное усиление свободно-радикальных процессов является важным звеном в патогенезе эндогенной интоксикации и синдрома цитолиза, определяющего глубину деструктивных процессов в печени и способствует развитию острой печеночной недостаточности, которая является главной причиной смерти больных с механической желтухой и острой холангиогенной инфекцией. Динамика пероксидных процессов, регистрируемых в желчи, отражает не только наличие патологического процесса, но и тяжесть и глубину поражения. Выявленные нарушения состояния системы антиоксидантной защиты у больных с патологией желчевыводящих путей обуславливают необходимость включе-

ния в комплекс проводимых лечебных мероприятий препаратов, эффективно ингибирующих свободно-радикальные процессы. Это позволит улучшить результаты лечения этой тяжелой категории больных.

Выводы

1. В норме желчь обладает достаточно высоким уровнем антиоксидантной активности.
2. Развитие внутрипротоковой гипертензии и механической желтухи сопровождается истощением антиоксидантной активности желчи и появлением в ней прооксидантных свойств.
3. Развитие воспалительно-деструктивных процессов в желчных путях, на фоне протоковой гипертензии, обуславливает резкое усиление свободно-радикальных процессов, сопровождающееся выраженной недостаточностью антиоксидантной защиты.
4. Высокая активность пероксидных процессов, протекающих в желчи больных с острой холангиогенной инфекцией, обуславливает необходимость включения в комплекс лечебных мероприятий целенаправленной и эффективной антиоксидантной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Davies, K. J.* Oxidative stress: The paradox of aerobic life / K. J. Davies // *Biochem. Soc. Symp.* — 1995. — Vol. 61. — P. 1–31.
2. *Davies, K. J.* Oxygen radicals stimulate intracellular proteolysis and lipid peroxidation by independent mechanisms in erythrocytes / K. J. Davies, A. L. Goldberg // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 262. — P. 8220–8226.
3. *Василькова, Т. В.* Активность мембраносвязанных ферментов и антиоксидантная защита от липопереокисления в эритроцитах при гипотермии: дис. ... канд. мед. наук: 03.00.04. / Т. В. Василькова. — Мн., 1998. — 120 с.
4. *Колб, В. Г.* Лабораторная диагностика хирургических заболеваний: справочное пособие / В. Г. Колб, В. С. Камышников. — Мн. : Выш. шк., 1993. — 185 с.
5. *Сирота, Т. В.* Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т. В. Сирота // *Вопр. мед. химии.* — 1999. — Т. 45, № 3. — С. 263–272.
6. Оценка состояния антиоксидантной активности слезной жидкости / А. И. Грицук [и др.] // *Биомедицинская химия.* — 2006. — Т. 52, Вып. 6. — С. 601–607.

Поступила 15.02.2007

УДК 616.341-091.8: 616.37-002

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ СТЕНКИ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ ПРИ ОСТРЫХ ДЕСТРУКТИВНЫХ ПАНКРЕАТИТАХ**Э. А. Надыров, О. А. Голубев, В. М. Майоров****Гомельский государственный медицинский университет
Гомельская областная клиническая больница**

Изучены особенности морфологического строения стенки подвздошной кишки у больных, умерших от осложнений острого деструктивного панкреатита. Выявлены альтернативные и дисциркуляторные изменения в стенке кишечника, которые являются морфологическим субстратом энтеральной недостаточности при панкреонекрозах.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, энтеральная недостаточность, патоморфология.

**PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES STRUCTURE ILEUM
AT ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS****E. A. Nadyrov, O. A. Golubev, V. M. Majorov****Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Hospital**

Features of a morphological structure of a wall ileum at the patients died of complications sharp destructive pancreatitis are investigated. Are revealed alterative and vesels changes in a wall of ileum which are a morphological substratum intestine insufficiency at pancreonekrosis.

Key words: sharp destructive pancreatitis, intestine insufficiency, pathomorphology.

Введение

Проблема лечения острого деструктивного панкреатита остается в центре внимания хирургов. Подтверждением этому явилась широкая дискуссия на прошедшем 13 съезде хирургов Республики Беларусь, которая указала на отсутствие единых подходов в лечении этого тяжелого заболевания. Острый панкреатит занимает в настоящее время третье место после острого аппендицита и острого холецистита в структуре острой хирургической патологии. Летальность при остром панкреатите определяется долевым участием деструктивно-некротических форм и колеблется в широком диапазоне — от 20 до 80% [1, 2, 3].

Актуальность проблемы лечения панкреонекроза обусловлена значительным возрастанием количества больных и стабильно высокой летальностью, связанной с повышением числа распространенных форм панкреонекроза, сопровождающихся частым развитием тяжелого панкреатогенного шока, полиорганной недостаточности и выраженных гнойно-некротических осложнений [1,

2, 5]. Такие пациенты являются наиболее тяжелым контингентом больных при остром деструктивном панкреатите (ОДП). Присоединение инфекции при панкреонекрозе резко ухудшает прогноз заболевания и в 1,5–2 раза увеличивает показатели летальности. Кроме того, хирургические вмешательства по поводу ОДП относятся к травматичным операциям [3, 5, 12]. Развитие синдрома гиперметаболизма как неспецифической реакции организма на хирургическую агрессию сопровождается усиленным расходом углеводно-липидных резервов и распадом тканевых белков. Однако до настоящего времени не выработаны единые подходы к реализации нутритивной поддержки и коррекции метаболических нарушений у этой категории больных [8, 10]. Нагноительные процессы развиваются у 30% больных с ОДП и диагностируются в сроки от 14 до 30 дней с момента развития заболевания [7, 11, 12, 13]. В то же время до настоящего времени отсутствует единый подход в хирургической тактике при этом заболевании [2, 3, 14].

Современные представления об интенсивной терапии больных с тяжелой гнойной инфекцией основываются, прежде всего, на необходимости проведения в послеоперационном периоде направленной коррекции метаболических расстройств и адекватного обеспечения энергопластических потребностей организма [4, 6, 7]. Известно, что за 10–15 дней нахождения в стационаре до 60% пациентов, особенно перенесших оперативное вмешательство или травму, теряют в среднем 10–12% массы тела. Риск развития недостаточности питания значительно возрастает у пациентов с респираторной инфекцией, сахарным диабетом, острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости [4, 9, 10, 11]. Принципиально важную роль в патогенезе гиперметаболизма при критических состояниях играют постагрессивные нарушения функций желудочно-кишечного тракта, определяемые как «синдром кишечной недостаточности». Нарушения экзогенного и эндогенного питания ведут к нарушению барьерной функции желудочно-кишечного тракта, транслокации бактерий и эндотоксинов на фоне бактериальной гиперколонизации и микробной экспансии микрофлоры толстой кишки в тонкую [7, 9, 10, 11]. Следствием этого становится активация медиаторного каскада и формирование гиперметаболизма, органной дисфункции, развитие сепсиса. С учетом роли кишечника в сохранении и восстановлении эндокринной, иммунной, метаболической и барьерной функций особое значение приобретает адекватное обеспечение организма нутриентами [7, 8, 11]. Однако структурные изменения в стенке кишечника, возникающие при панкреонекрозах, до настоящего времени практически не изучены.

Целью исследования: дать оценку патоморфологических особенностей строения стенки подвздошной кишки у больных, умерших от осложнений ОДП.

Материал и методы

Изучен материал, полученный во время аутопсий 11 тел умерших от острых нарушений мозгового кровообращения (контроль). Вторую группу составил аутопсийный материал 9 больных, умерших от гнойных осложнений ОДП без применения энтерального питания, третью группу — материал 8 больных, умерших от гнойных

осложнений ОДП на фоне энтерального питания. Для исключения артефактов в виде аутолитических изменений фрагменты стенки подвздошной кишки иссекали для патоморфологического исследования не позднее чем через 2 часа после наступления биологической смерти. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, подвергали обезвоживанию, уплотнению с последующей заливкой в парафин. Из блоков готовили срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по ван Гизону.

Энтеральное питание вводилось через микроеюностому, которую накладывали во время лапаротомии. В качестве нутриента использовались полисубстратные смеси объемом от 1,5 до 2,5 литров в сутки.

Результаты и обсуждение

В контрольной группе в стенке подвздошной кишки хорошо дифференцировалась слизистая, подслизистая, мышечная и серозная оболочки (рис. 1а). В слизистой оболочке эпителиальная выстилка ворсинок и крипт была представлена столбчатыми энтероцитами и бокаловидными клетками. Столбчатые энтероциты составляли основную массу клеток эпителиального пласта, покрывающего ворсинку. Они характеризовались выраженной полярностью строения, что отражает их функциональную специализацию — обеспечение резорбции и транспорта веществ, поступающих в клетку. На апикальной поверхности клеток определялась хорошо выраженная исчерченная каемка. Базальная часть эпителиоцитов содержала ядра овальной формы, которые характеризовались компактно расположенным хроматином, ядрышки слабо дифференцировались. Бокаловидные клетки располагались между столбчатыми энтероцитами. Морфологически характеризовались овальной формой, отдаленно напоминающей бокал, ядра располагались в базальной части клеток, цитоплазма определялась как оптически светлая с наличием мелких вакуолей. В крипах также определялись столбчатые энтероциты и бокаловидные клетки, однако, в отличие от аналогичных клеток ворсинок, столбчатые энтероциты имели меньшую высоту и более тонкую исчерченную каемку, при этом их цитоплазма была более базофильна. Строение бокаловидных клеток, расположенных в крипах, было сходно с опи-

санными в ворсинке. На дне крипт выявлялись единичные фигуры митозов и энтероциты с ацидофильными гранулами (клетки Панета). Собственная пластинка слизистой оболочки включала микроциркуляторное русло и рыхлую волокнистую соединительную ткань. В двух случаях из шести определены морфологические признаки слабо и умеренно выраженного хронического воспаления (рис. 1б). Мышечная пластинка слизистой оболочки состояла из двух нерезко очерченных слоев, внутреннего циркулярного и наружного, более рыхлого, продольного. Каждый слой включал тонкие пучки гладкомышечных клеток. От внутреннего циркулярного мышечного слоя отдельные мышечные клетки отходили в собственную пластинку мышечной оболочки. Подслизистая оболочка включала рыхлую волокнистую соединительную ткань, сосуды микроциркуляторного русла, артерии и вены мелкого калибра. Здесь же выявлялись подслизистые нервные сплетения, были отмечены явления очагового минимального отека. Мышечная оболочка была представле-

на внутренним циркулярным и наружным продольным слоями, образованными гладкими миоцитами. Между слоями определялись прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани, включающие нервные сплетения и сосуды. Серозная оболочка покрывала снаружи подвздошную кишку и состояла из тонкой прослойки соединительной ткани, покрытой мезотелием.

В материале второй группы больных ОДП в слизистой оболочке наблюдались процессы диффузной воспалительной инфильтрации, десквамации эпителия, очаги некрозов ворсин и крипт, кровоизлияния. Мышечная пластинка слизистой оболочки не определялась или определялась слабо (рис. 1в). В подслизистой оболочке выявлялись очаги выраженного отека и полнокровие кровеносных сосудов (рис. 1г). Строение мышечной оболочки не отличалось от такового в группе сравнения, однако структурные элементы межмышечных нервных сплетений находились в состоянии гидropической дистрофии.

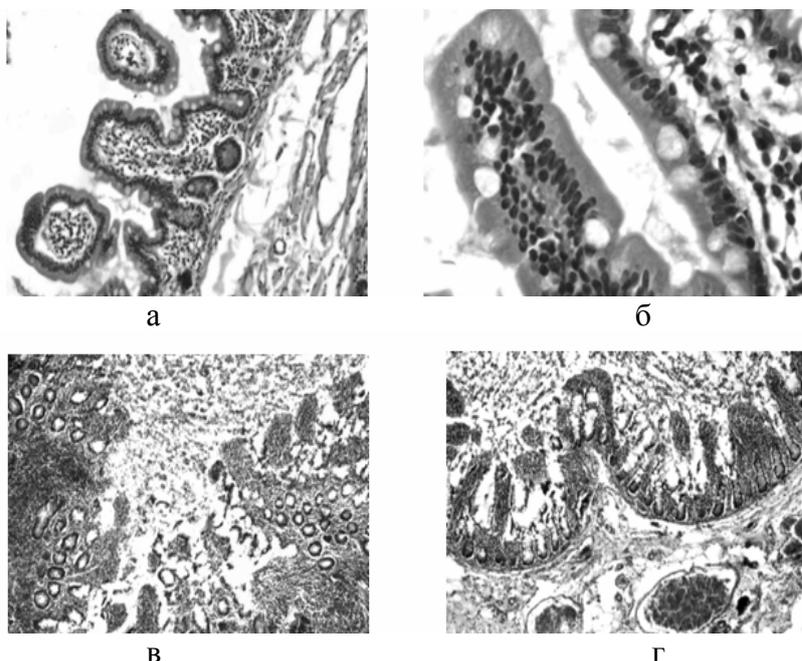


Рис. 1. Морфологические изменения в стенке подвздошной кишки у больных, умерших от острых нарушений мозгового кровообращения (а, б) и осложнений ОДП (в, г).

а) в стенке подвздошной кишки хорошо дифференцируется слизистая, подслизистая, мышечная и серозная оболочки;

б) в интерстиции подвздошной кишки определяются морфологические признаки хронического минимального воспаления;

в) диффузная воспалительная инфильтрация, десквамация эпителия, очаги некроза ворсин и крипт, кровоизлияния в слизистой оболочке;

г) очаги выраженного отека и полнокровие кровеносных сосудов в подслизистой оболочке подвздошной кишки.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение а — $\times 150$; б — $\times 200$; в, г — $\times 100$.

В третьей группе больных стенка подвздошной кишки сохраняла органотипические признаки строения. В слизистой оболочке хорошо дифференцировались ворсинки и крипты, каемчатые энтероциты находились в состоянии слабовыраженной гидропической дистрофии. В собственной пластинке слизистой оболочки отмечались явления отека и умеренно выраженной воспалительной инфильтрации. В подслизистой основе отмечались явления нарушения кровообращения в виде отека и полнокровия кровеносных сосудов. Строение мышечной и серозной оболочек мало отличалось от таковых в контроле.

Заключение

В подвздошной кишке больных, умерших от осложнений ОДП, морфологически определялись воспалительные, дистрофические, некробиотические и дисциркуляторные изменения стенки, выраженные в различной степени в слизистой оболочке, подслизистой основе и мышечной оболочке. Данные структурные изменения могут рассматриваться как морфологический субстрат энтеральной недостаточности, приводящей к синдрому мальабсорбции и метаболической недостаточности при панкреонекрозе. Сохранение основных признаков органотипического строения в группе больных, умерших на фоне применения энтерального питания, по-видимому, характеризует нормализацию структурных характеристик стенки подвздошной кишки. Углубленное патоморфологическое исследование слизистой оболочки подвздошной кишки с применением морфометрических методов исследования (определение толщины слизистой оболочки, глубины крипт и высоты ворсинок) представляется перспективным, результаты его в дальнейшем могут быть использованы не только для оценки степени тяжести энтеропатии, развивающейся при ОДП, и для уточнения степени энтеральной недостаточности и распространенности ОДП, а также для определения эффективности применения энтеральной терапии для коррекции метаболических нарушений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Нестеренко, Ю. А.* Лечение гнойных осложнений панкреонекроза / Ю. А. Нестеренко, С. В. Михайлузов, Р. Ю. Тронин // Материалы конгресса «Тре-

тий конгресс Ассоциации хирургов им. Н. И. Пирогова». — М., 2001. — С. 117–118.

2. *Гостищев, В. К.* Основные принципы хирургического лечения больных с острым деструктивным панкреатитом / В. К. Гостищев, В. А. Глушко // Материалы съезда «IX Всероссийский съезд хирургов». Волгоград, 2000; 20–22 сент. — Волгоград, 2000. — С. 30–31.

3. *Данилов, М. В.* Хирургическое лечение гнойного панкреатита / М. В. Данилов, В. П. Глабай, Р. Я. Темирсултанов // Материалы съезда «IX Всероссийский съезд хирургов». Волгоград, 2000; 20–22 сент. — Волгоград, 2000. — С. 28.

4. *Ермолов, М. М.* Искусственное питание в неотложной хирургии и травматологии / М. М. Ермолов; под ред. А. С. Ермолова, М. М. Абакумова. — М.: М-Сити, 2001. — 388 с.

5. *Костюченко, А. Л.* Деструктивный панкреатит: стратегия и тактика лечения на современном этапе / А. Л. Костюченко // Материалы съезда «IX Всероссийский съезд хирургов». Волгоград, 2000; 20–22 сент. — Волгоград, 2000. — С. 110–113.

6. *De Souza, L.* Bacterial translocation in acute pancreatitis. Experimental study in rats / L. De Souza // Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. San Paulo. — 1996. — P. 116–120.

7. *Луфт, В. М.* Клиническое питание в интенсивной медицине: практ. руководство / В. М. Луфт, А. Л. Костюченко. — СПб.: РСЗ АСПЭП, 2002. — 175 с.

8. *Abou-Assi, S.* Nutrition in acute pancreatitis / S. Abou-Assi, S. J. O'Keefe // Gastroenterol. — 2001. — Vol. 32, № 3. — P. 203–209.

9. *Лященко, Ю. Н.* Основы энтерального питания / Ю. Н. Лященко, А. Б. Петухов. — М.: Вега Интел XXI, 2001. — 343 с.

10. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях / Т. С. Попова [и др.]. — М.: М-Вести, 2002. — 141 с.

11. *Хорошлова, И. Е.* Руководство по парентеральному и энтеральному питанию / И. Е. Хорошлова. — СПб.: Нормед-издат, 2000. — 376 с.

12. Клинико-морфологическая характеристика панкреонекроза в свете хирургического лечения / В. С. Савельев [и др.] // Анналы хир. — 2001. — № 3. — С. 58–62.

13. *Сажин, В. П.* Хирургическая тактика лечения острого панкреатита / В. П. Сажин, А. Л. Авдобенко, П. А. Малашенко // Материалы съезда «IX Всероссийский съезд хирургов». — Волгоград, 2000; 20–22 сент. — Волгоград, 2000. — С. 109–110.

14. *Beger H. G.* Necrosectomy or anatomically guided resection in acute pancreatitis / H. G. Beger, B. Rau, R. Isenmann // Chirurg. — 2000. — Vol. 71, № 3. — P. 274–280.

УДК 618.36 – 007.21 – 022

**ХРОНИЧЕСКАЯ УРОГЕНИТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ
ПРИ ГИПОПЛАЗИИ ПЛАЦЕНТЫ****И. Ф. Крот, Е. И. Барановская, Т. В. Демидова****Гомельский государственный медицинский университет**

Изучены соматический, акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности и родов, морфологические особенности последов у 50 родильниц с гипоплазией плаценты. Установлено, что родильницы с гипоплазией плаценты чаще болели хроническими воспалительными заболеваниями мочеполового тракта (хронический пиелонефрит, сальпингоофорит), беременность у них протекала с клиникой угрожающего невынашивания, хронической плацентарной недостаточности. Морфологические изменения в плацентах с гипоплазией характеризуют нарушения развития плацентарной ткани, признаки плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: беременность, плацента, гипоплазия.

**CHRONIC UROGENITAL PATHOLOGY IN WOMEN
WITH PLACENTAL HYPOPLASIA****I. F. Krot, E. I. Baranouskaya, T. V. Demidova****Gomel State Medical University**

We investigated somatic, obstetrical and gynecological anamnesis, current of pregnancy and labour, morphological features of a placenta at 50 women with hypoplasia of a placenta. It is established that women with hypoplasia of placenta were ill with chronic inflammatory diseases of a urogenital system (chronic pielonephritis, adneksitis) more often, pregnancy proceeds with the miscarriage and chronic insufficiency of a placenta. Morphological changes characterize infringements of development of a placenta, features of insufficiency of a placenta.

Key words: pregnancy, placenta, hypoplasia.

Введение

Нормальная масса плацентарной ткани при доношенной беременности — 500–600 г. Гипоплазия плаценты — это снижение ее массы — менее 500 г при доношенной беременности, плацентарно-плодового коэффициента — менее 0,13 [1]. Формироваться гипоплазия плаценты может как в период раннего эмбриогенеза, так и в более поздние сроки беременности при нарушении кровоснабжения плацентарной площадки. Изменения маточно-плацентарного кровотока происходят при снижении притока крови к матке (гипотония у матери, гиповолемиа, спазм периферических сосудов), нарушении венозного оттока при длительном гипертонусе миометрия [2, 3]. При хронических урогенитальных воспалительных заболеваниях развитие плацентарной недостаточности и гипоплазии плаценты может происходить при инфицировании фетопла-

центарного комплекса и развитии нарушений капиллярного кровотока в ворсинах хориона. Гипоплазированная плацента может явиться причиной хронической внутриматочной гипоксии плода с развитием задержки его развития, вплоть до антенатальной гибели. За счет усиления компенсаторно-приспособительных процессов беременность может закончиться своевременными родами жизнеспособным здоровым ребенком.

Цель: доказать роль хронической урогенитальной инфекции в формировании гипоплазии плаценты. Для достижения поставленной цели решены следующие задачи: изучен соматический и акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности и родов, морфологические особенности последов у женщин с гипоплазией плаценты.

Материалы и методы

Нами был произведен ретроспективный анализ историй родов 80 женщин, ро-

доразрешенных в срок через естественные родовые пути в Гомельском городском клиническом родильном доме в январе-июне 2005 года. Основную группу составили 50 родильниц, у которых при проведении морфологического исследования последа была диагностирована гипоплазия плаценты. Контрольную группу составили 30 женщин с нормальной массой последа (500–600 г).

Учитывая, что в разных литературных источниках приводится масса гипоплазированной плаценты менее 400–500 г [1, 4], для отбора пациенток в основную группу исследования мы приняли массу плаценты менее 400 г при доношенной беременности. Плацентарно-плодовый коэффициент у женщин основной группы был менее 0,13.

Статистическая обработка данных проведена с помощью электронных таблиц Excel пакета Microsoft Office 2003, сравнение исследуемых показателей производилось методом χ -квадрат. Разница считалась достоверной при $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде $\% \pm \sigma$, где $\%$ — процент, σ — стандартное отклонение. Количественные показатели представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее, σ — стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Средний возраст родильниц в основной и контрольной группах достоверно не отличался и составил $17,8 \pm 2,0$ и $18,1 \pm 3,2$ года соответственно. Частота и структура выявленной экстрагенитальной патологии представлена в таблице 1.

Таблица 1

Структура экстрагенитальной патологии

Заболевания	Основная группа, n = 50	Контрольная группа, n = 30
Соматоформная вегетативная дисфункция	13 (34,0 \pm 6,7%)	5 (16,7 \pm 6,9%)
Мочевыделительной системы	10 (20,0 \pm 5,7%)*	0
Глаз	10 (20,0 \pm 5,7%)	6 (20,0 \pm 7,3%)
Сердечно-сосудистой системы	5 (10,0 \pm 4,2)	3 (10,0 \pm 5,0%)
Хронический гастрит	9 (18,0 \pm 5,4%)	4 (13,3 \pm 6,3%)
Хронический тонзиллит	4 (8,0 \pm 3,8%)	3 (10,0 \pm 5,5%)
Хронический бронхит	2 (4,0 \pm 2,8%)	2 (6,7 \pm 4,6%)

* Различия между группами достоверны ($p < 0,05$)

В структуре соматической патологии соматоформная вегетативная дисфункция диагностирована у каждой третьей беременной с гипоплазией плаценты, что в два раза чаще, чем в контрольной группе. По данным литературы, гемодинамические расстройства у матери, приводящие к снижению притока крови к матке, являются патогенетическими факторами развития плацентарной недостаточности и гипоплазии плаценты [2, 1]. Патология мочевыделительной системы выявлена достоверно чаще ($p < 0,05$) у пациенток с гипоплазией плаценты — 10 (20,0 \pm 5,7%), в контрольной группе не выявлена. В структуре заболеваний мочевыделительной системы у 70,0 \pm 15,3% беременных диагностирован хронический пиелонефрит, у 20,0 \pm 13,3% — нефротоз, у 10,0 \pm 10,0% — поликистоз почек. При хронических заболеваниях мочевыделительной системы фетопла-

центарная недостаточность и гипоплазия плаценты может развиваться при гемодинамических расстройствах матери (гипертензивный синдром), при инфицировании фетоплацентарного комплекса и развитии нарушений капиллярного кровотока в ворсинах хориона.

Структура и частота гинекологических заболеваний представлена в таблице 2.

Гинекологически здоровыми были 13 (26,0 \pm 6,2%) женщин основной и 11 (36,7 \pm 8,9%) контрольной группы. У женщин с гипоплазией плаценты в 2,4 раза чаще встречался хронический сальпингоофорит: 16,0 \pm 5,1% против 6,7 \pm 4,6% в контрольной группе. В анамнезе 1 (2,0 \pm 1,9%) родильницы основной группы была проведена односторонняя тубэктомия по поводу прервавшейся трубной беременности.

Анамнестические указания на наличие до беременности инфекций, передаваемых

половым путем, выявлены в 1,8 раза чаще в основной группе: $9 (18,0 \pm 5,4\%)$ против $3 (10,0 \pm 5,5\%)$ в контрольной. Структура заболеваний, вызванных инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), представлена в таблице 3.

Таблица 2

Структура и частота гинекологических заболеваний

Заболевания	Основная группа, n = 50	Контрольная группа, n = 30
Псевдоэрозия шейки матки	22 (44,0±7,0%)	19 (63,3±8,9%)
Рецидивирующий неспецифический вагинит	13 (26,0±6,2%)	7 (23,3±7,9%)
Хронический сальпингоофорит	8 (16,0±5,1%)	2 (6,67±4,63%)
Киста яичника	3 (6,0±3,4%)	0
Киста передней стенки влагалища	1 (2,0±1,9%)	0

Таблица 3

Структура заболеваний, вызванных инфекциями, передаваемыми половым путем

Заболевания	Основная группа, n = 50	Контрольная группа, n = 30
Сифилис	3 (6,0±3,4%)	2 (6,7±4,6%)
Хламидиоз	4 (8,0±3,84%)	0
Уреаплазмоз	4 (8,0±3,84%)	1 (3,3±3,3%)

При установлении диагноза все женщины до беременности прошли полный курс этиологической и патогенетической терапии.

В основной группе достоверно чаще ($p < 0,05$) были первобеременные первородящие женщины $86,0 \pm 4,91$ против $63,3 \pm 8,9\%$ в контрольной. Обе группы сопоста-

вимы по количеству самопроизвольных и медицинских абортов, прерываний беременности по медико-генетическим показаниям на сроке 12–22 недели.

В таблице 4 представлена частота и структура осложнений беременности, возникших у женщин обеих исследуемых групп.

Таблица 4

Структура осложнений беременности и заболеваний, возникших во время беременности

Анализируемые признаки	Основная группа, n = 50	Контрольная группа, n = 30
Невынашивание беременности	24 (48,0±7,0%)	7 (23,3±7,9%)
Гестоз	20 (40,0±6,9%)	12 (40,0±9,1%)
ОРВИ	15 (30,0±6,5%)	9 (30,0±8,5%)
Неспецифический вагинит	12 (24,0±6,0%)	12 (40,0±9,1%)
СЗРП	12 (24,0±6,0%)*	1 (3,3±3,3%)
Анемия беременных	11 (22,0±5,9%)	11 (36,7±8,9%)
Патологическое количество околоплодных вод	9 (18,0±5,4%)	2 (6,7±4,6%)
Гестационный пиелонефрит	2 (4,0±2,8%)	3 (10,0±5,6%)

* Различия между группами достоверны ($p < 0,05$)

Угрожающее невынашивание беременности диагностировано у половины беременных основной группы и у каждой чет-

вертой беременной контрольной группы, причем у 14 ($28,0 \pm 6,4\%$) пациенток основной группы — в первом триместре бе-

ременности против 2 ($6,7 \pm 4,6\%$) — в контрольной группе, $p < 0,05$. Частота гестоза, неспецифического вагинита, анемии беременных, ОРВИ статистически не различалась в обеих группах. Патологическое количество околоплодных вод в 2,7 раза чаще выявлено у беременных основной группы, из них многоводие диагностировано у 8 ($88,9 \pm 11,1\%$), а маловодие у 1 ($11,1 \pm 11,1\%$), $p < 0,05$. В контрольной группе в обоих случаях патологическое количество околоплодных вод было расценено как многоводие. Синдром внутриутробной задержки развития плода (СЗРП), являясь клиническим проявлением фетоплацентарной недостаточности, у беременных с гипоплазией плаценты диагностирован достоверно чаще ($p < 0,05$) — у $24,0 \pm 6,0$ против $3,3 \pm 3,3\%$ — в контрольной группе, что соответствует литературным данным о влиянии гипоплазии плаценты на массу плода [5, 6].

При ультразвуковом исследовании у пациенток основной группы выявлены следующие патологические изменения плаценты: преждевременное старение — у 4 ($8,0 \pm$

$3,8\%$), низкое расположение — у 2 ($4,0 \pm 2,8\%$). При доплерометрическом исследовании у 15 ($30,0 \pm 6,5\%$) беременных основной группы установлена хроническая внутриматочная гипоксия плода.

Обе группы не различались по продолжительности родов, частоте примененных акушерских пособий и операций. Течение родов осложнялось у 25 ($50 \pm 7,0\%$) рожениц основной группы несвоевременным излитием околоплодных вод, что в 1,4 раза чаще в сравнении с контрольной группой — 10 ($36,7 \pm 8,9\%$).

Послеродовая субинволюция матки была диагностирована и пролечена у 6 ($12,0 \pm 4,6\%$) родильниц основной группы и у 4 ($13,3 \pm 6,3\%$) контрольной.

Средний вес и рост детей у женщин основной группы был достоверно ниже, чем в контрольной: $2944 \pm 436,5$ против $3604 \pm 323,9$ г, $p < 0,001$; $51,6 \pm 3,0$ против $54,6 \pm 2,1$ см, $p < 0,001$.

Масса последа составила $326,6 \pm 34,5$ г в основной группе и $526,0 \pm 30,4$ г в контрольной. Морфологические особенности плацент с гипоплазией отражены в таблице 5.

Таблица 5

Морфологические особенности плацент у родильниц с гипоплазией плаценты

Признак	Основная группа, n = 50	Контрольная группа, n = 30
Патологическая незрелость ворсин	23 ($46,0 \pm 7,0\%$)*	3 ($10,0 \pm 5,6\%$)
Компенсаторно-приспособительные реакции не выражены	2 ($4,0 \pm 2,8\%$)	3 ($10,0 \pm 5,6\%$)
Компенсаторно-приспособительные реакции слабо выражены	12 ($24,0 \pm 6,0\%$)*	0
Выпадение фибриноида	12 ($24,0 \pm 6,0\%$)	5 ($16,7 \pm 4,6\%$)
Петрификаты	6 ($12,0 \pm 4,6\%$)	2 ($6,7 \pm 4,6\%$)
Признаки плацентарной недостаточности	12 ($24,0 \pm 6,0\%$)*	0

* Различия между группами достоверны ($p < 0,05$)

Морфологические изменения отражают нарушения развития плацентарной ткани: достоверно чаще при гипоплазии плаценты выявлялись признаки патологической незрелости ворсин ($46,0 \pm 7,0$ против $10,0 \pm 5,6\%$ в контрольной группе, $p < 0,05$), слабо выраженные компенсаторно-приспособительные реакции ($24,0 \pm 6,0\%$ в основной группе, в то время как в контрольной группе они не встречались, $p < 0,05$), что соответствует литературным данным

[5, 7]. Морфологические признаки плацентарной недостаточности, являющиеся результатом комплексной оценки выраженности компенсаторно-приспособительных, инволютивно-дистрофических реакций, нарушений процесса созревания ворсин хориона, патологической незрелости плаценты, были выявлены только в плацентах женщин основной группы.

В таблице 6 мы отразили воспалительные и сосудистые изменения в последах родильниц.

Таблица 6

Воспалительные и сосудистые изменения в последах

Признак	Основная группа, n = 50	Контрольная группа, n = 30
Виллузит	22 (44,0±7,0%)	18 (60,0±9,1%)
Децидуит, хориодецидуит	2 (4,0±2,8%)	4 (13,3±6,3%)
Лимфо-лейкоцитарная инфильтрация оболочек	17 (34,0±6,7%)*	3 (10,0±5,6%)
Ангиопатия	8 (16,0±5,1%)	16 (53,3±9,3%)*
Ателектазы	5 (10,0±4,3%)	2 (6,7±4,6%)
Морфологические признаки нефропатии	7 (14,0±4,9%)	—

* Различия между группами достоверны ($p < 0,05$)

Выявленные воспалительные изменения отражают как гематогенный, так и восходящий пути инфицирования последа [6, 8]. Достоверно чаще в последах основной группы выявлена лимфо-лейкоцитарная инфильтрация оболочек ($34,0 \pm 6,7$ против $10,0 \pm 5,6\%$, $p < 0,05$), что соответствует клиническим данным о частоте несвоевременного излития околоплодных вод ($50 \pm 7,0$ против $36,7 \pm 8,9\%$ в контрольной группе). При восходящем инфицировании нижнего полюса плодного яйца происходит воспалительная инфильтрация, отек, разрыхление соединительной ткани, дистрофия и некроз амниального эпителия, приводящие к преждевременному разрыву плодных оболочек и излитию околоплодных вод [9].

Заключение и выводы

Полученные в результате исследования данные соответствуют данным литературы об этиопатогенетической связи хронических воспалительных урогенитальных заболеваний и развития гипоплазии плаценты.

На основании комплексного изучения анамнестических данных, течения беременности и родов, морфологических особенностей последа мы сделали следующие **выводы**:

1. Развитию гипоплазии плаценты у обследованных родильниц могли способствовать хронические воспалительные заболевания мочеполовой системы (хронический пиелонефрит — у $14,0 \pm 4,9\%$, хронический сальпингоофорит — у $16,0 \pm 5,1\%$).

2. Беременность у $48,0 \pm 7,0\%$ пациенток с гипоплазией плаценты протекала с клиникой невынашивания, течение которой характеризовалось ранним началом в первом триместре беременности ($28,0 \pm 6,4$ против $6,7 \pm 4,6\%$, $p < 0,05$). У каждой третьей беременной

методом доплерометрии выявлена хроническая внутриматочная гипоксия плода, у $24,0 \pm 6,0$ против $3,3 \pm 3,3\%$ ($p < 0,05$) — синдром задержки развития плода.

3. Женщины с гипоплазией плаценты достоверно чаще рожали детей с более низким весом и ростом, чем в контрольной группе ($2944 \pm 436,5$ против $3604 \pm 323,9$ г, $p < 0,001$; $51,6 \pm 3,0$ против $54,6 \pm 2,1$ см, $p < 0,001$).

4. При морфологическом исследовании плацент с гипоплазией выявлены признаки нарушения развития плацентарной ткани (патологическая незрелость ворсин — $46,0 \pm 7,0\%$, слабо выраженные компенсаторно-приспособительные реакции — $24,0 \pm 6,0\%$), признаки плацентарной недостаточности — $24,0 \pm 6,0\%$, воспаления (виллузит — $44,0 \pm 7,0\%$, лимфолейкоцитарная инфильтрация оболочек — $34,0 \pm 6,7\%$).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Герасимович, Г. И. Акушерство: учеб. пособие для студентов учреждений, обеспечивающих получение высш. мед. образования / Г. И. Герасимович. — Мн.: Беларусь, 2004. — 815 с.
2. Плацентарная недостаточность / Г. М. Савельева [и др.]; под общ. ред. Г. М. Савельевой. — М.: Медицина, 1991. — 276 с.
3. Тютюнник, В. Л. Плацентарная недостаточность и инфекции / В. Л. Тютюнник // Проблемы беременности. — 2002. — № 5. — С. 3–10.
4. Гулькевич, Ю. Патология последа человека и ее влияние на плод / Ю. Гулькевич, М. Маккавеева, Б. Никифоров. — Мн.: Беларусь, 1968. — 232 с.
5. Болезни плода, новорожденного и ребенка: Нозология, диагностика, патологическая анатомия: справ. пособие / Е. Д. Черствой [и др.]; под ред. Е. Д. Черствого, Г. И. Кравцовой. — 2-е изд., перераб. и доп. — Мн.: Выш. шк., 1996. — 512 с.

6. Kloosterman: On Intrauterine Growth. The Significance of Prenatal Care. Studies on Birth Weight, Placental Weight and Placental Index / O. P. Bleker [et al.] // Placenta. — 2006. — Vol. 27. — P. 1052–1054.

7. Глуховец, Б. И. Патология последа / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. — СПб. : ГРААЛЬ, 2002. — С. 448.

8. Тютюнник, В. Л. Морфология последа при инфекции / В. Л. Тютюнник // Проблемы беременности. — 2001. — № 4. — С. 10–15.

9. Цинзерлинг, В. А. Перинатальные инфекции: Практик. руководство / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. — СПб. : Элби СПб, 2002. — 352 с

Поступила 14.02.2007

УДК 616.127-089

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ОПЕРАЦИОННОГО РИСКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА ПО МЕТОДИКЕ EUROSCORE

**Р. Самалавичюс, И. Мисюрене, К. Урбонас, Д. Рингайтене,
Г. Норкунас, Г. Калинаускас, А. Баублис**

**Центр анестезиологии и интенсивной терапии
Вильнюсская Университетская больница Сантаришкю Клиникос**

Возросший интерес к анализу факторов операционного риска, которые влияют на результаты хирургического лечения, привел к появлению многочисленных методик определения факторов риска. Методика определения операционного риска EuroSCORE, созданная в Европе, широко и успешно применяется в различных кардиохирургических центрах. Однако никакая система не будет достаточно объективной, если она апробирована на локальной популяции больных. Цель данного исследования — применение системы EuroSCORE в клинике сердечной хирургии Вильнюсского Университета, оценка ее эффективности.

Исследуемый контингент составили больные, которым в 2000–2002 годах в клинике Сердечной хирургии Вильнюсского Университета были выполнены операции по реваскуляризации миокарда. Стандартная модель EuroSCORE применялась для определения смертности, осложнений и времени пребывания в отделении интенсивной терапии. Эффективность метода определялась площадью, ограниченной кривыми оперативных характеристик.

Ключевые слова: сердечная хирургия, баллы риска, смертность, EuroSCORE.

EUROPEAN SCORE FOR CARDIAC OPERATIVE RISK EVALUATION

**R. Samalavicius, L. Misiuriene, K. Urbonas, D. Ringaitiene,
G. Norkunas, G. Kalinauskas, A. Baublis**

**Center of anesthesia, intensive care and pain management
Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos**

The growing interest of risk adjusted analysis of outcome in cardiac surgery has led to the development of variety of risk prediction models. EuroSCORE, a risk scoring system developed in 9 countries in Europe, has gained popularity during recent years. However, any scoring system can't be used reliably when its validity has been tested in the local patient population. The aim of this study was to assess the performance of EuroSCORE model on the patients operated in our institution.

All consecutive coronary artery bypass grafting patients operated on between 2000 and 2002 in Vilnius university hospital Santariskiu Clinics were subjected to the investigation. The standard EuroSCORE model was used to predict in-hospital mortality, morbidity and prolonged intensive care unit length of stay. Model discrimination was tested by determining the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve.

Key words: cardiac surgery, risk scores, mortality, EuroSCORE.

Введение

В сердечной хирургии важно определить степень вероятности возможного смертельного исхода и возникновения тяжелых осложнений в раннем послеоперационном периоде. Не менее важно прогнозировать среднее время пребывания больных в отделении интенсивной терапии, что позволит наиболее рационально планировать лечение и использование скромных ресурсов отделения интенсивной терапии. Различные клиники предлагают многочисленные методики определения степени операционного риска по предоперационным данным больных [1–6]. Наиболее часто шкала оценки устанавливается методом регрессионного логистического анализа. Однако большинство ранее созданных шкал опираются на данные только одной клиники, что вызывает определенное сомнение в более широком использовании этих методик. При оценке результатов операционного лечения особенно важно сравнение данных хирургического лечения различных центров сердечной хирургии.

Замечено, что в последнее время резко изменился контингент больных, нуждающихся в операциях реваскуляризации миокарда: возросло число геронтологических больных, увеличился процент больных с различными проблемами в предоперационном периоде: тяжелые сопутствующие заболевания, недостаточность левого желудочка и др. [7–9]. Несмотря на это результаты хирургического лечения улучшаются, операции становятся рутинными. Все эти достижения — результат усовершенствования хирургической и анестезиологической техники, методик искусственного кровообращения и защиты миокарда [10]. Исходя из этого ранее созданные методики определения операционного риска фактически приведут к переоценке риска операции.

В 1998 году появилась методика определения операционного риска EuroSCORE (European Score for Cardiac Operative Risk Evaluation), которая была создана и апробирована в 128 центрах сердечной хирургии 8 государств Европы [11]. Действенность любой оценочной системы должна быть проверена на больных местной популяции. Исследования EuroSCORE на больных разных континентов и стран показали надежность методики как в странах Европы (где она

была создана), так и Северной и Южной Америки [12, 13], Японии [14], однако оказалась недейственной в Австралии [15].

Цель данной работы: оценить применение методики EuroSCORE в клинике Сердечной хирургии Вильнюсского Университета при операциях по реваскуляризации миокарда.

Исследуемый контингент и методика

Исследуемый контингент составили 1832 больных, которым в 2000–2002 годах в клинике Сердечной хирургии Вильнюсского Университета были выполнены операции по реваскуляризации миокарда. Все данные о предоперационном состоянии больных, операции, послеоперационных осложнениях собирались проспективно (постоянно, ежедневно) и вводились в компьютерную базу данных. Эту работу выполнял анестезиолог, проводящий анестезию и ИК. Последние послеоперационные данные регистрировались при выписке больного из стационара. Степень операционного риска оценивалась по методике EuroSCORE (табл. 1). Оценивалась пригодность этой методики для прогноза возможной смертности, а также для установления категории больных, у которых наиболее вероятно было возникновение осложнений в раннем послеоперационном периоде и возникала необходимость более длительного лечения в отделении интенсивной терапии. Послеоперационные осложнения представлены в таблице 2.

При развитии хотя бы одного из перечисленных осложнений послеоперационный период считался осложненным. Все операции были проведены одной и той же группой хирургов и анестезиологов. Во всех случаях использовалась срединная продольная стернотомия. В 95% случаев операции выполнены с применением искусственного кровообращения (ИК). При ИК производилась канюляция аорты и правого предсердия. Использовались роликовый насос и мембранные оксигенаторы (Dideco 703D, Италия). При формировании дистальных анастомозов использовались как венозные (автовена), так и артериальные кондуиты (лучевая артерия, одна или обе внутренние грудные артерии). Полное пережатие аорты производилось при формировании дистальных анастомозов, частичное — проксимальных. Для защиты миокарда использовалась применяемая в нашей клинике с 1997 года комбинированная антеград-

ная/ретроградная кардиоплегия прохладной кровью («terid», t — 32–34С°) [16]. Всем больным применяли сбалансированную ане-

стезию фентанилом (до 25µгр/кг/мин¹), пропололом и изофлураном, планируя экстубацию в течение 4–6 часов после операции.

Таблица 1

Система оценки операционного риска (EuroSCORE)

Фактор риска	Определение	Баллы
Возраст	Каждые 5 лет после 60 лет	+1
Пол	Женский	+1
Хроническая легочная недостаточность	Продолжительное употребление бронходилататоров или стероидов	+1
Экстракардиальная ангиопатия (болезнь периферической артериальной системы)	Одно или несколько проявлений: «перемежающая» хромота, сужение >50% или закупорка сонной артерии, бывшие или планируемые операции на брюшной аорте, сонных артериях, периферических сосудах	+2
Неврологическая дисфункция	Резкое ухудшение обычных функций	+2
Повторная операция на сердце	Операция с перекардотомией	+2
Креатинин сыворотки	> 200µmol/l	+2
Активный эндокардит	Применение антибиотиков для лечения эндокардита	+3
Критическое предоперационное состояние	Одно или несколько: фибриляция желудочка или пароксизмальная тахикардия, клиническая смерть, дооперационный массаж сердца, дооперационная ИВЛ, дооперационная КИАБ, почечная недостаточность — анурия или олигурия < 10мл/час	+3
Нестабильная стенокардия	Необходимость во внутривенной инфузии нитратов	+2
Недостаточность ЛЖ	Фракция выброса (ФВ) ЛЖ 30–50% Фракция выброса (ФВ) ЛЖ <30%	+1 +3
Недавно перенесённый инфаркт миокарда	< 90 дней	+2
Лёгочная гипертензия	Давление в ЛА > 60ммHg/ст.	+2
Срочная операция	Необходимость выполнения до 24 часов	+2
Комбинированные операции на сердце Напр.: АКШ+протезирование клапанов АКШ+ удаление аневризмы ЛЖ	—	+2
Хирургия грудной аорты (Ао)	Операция на восходящей Ао, дуге Ао, нисходящей Ао	+3
Послеинфарктный разрыв сердечной перегородки (ДМЖП)	—	+4

Примечание: 0–2 балла — небольшая степень риска; 3–5 — средняя степень риска; 6 и > — большая степень риска

Таблица 2

Характер осложнений в послеоперационный период

Осложнения	Определение
Сердечные	Периоперационный инфаркт миокарда, контрапульсация интрааортальным баллоном, применение повышенных доз инотропных препаратов (адреналин >0,05µгр/кг/мин ¹) свыше 24 часов
Легочные	Применение искусственной вентиляции (ИВЛ) свыше 48 часов, реинтубация или послеоперационная пневмония

Окончание таблицы 2

Осложнения	Определение
Пищеварительного тракта	Кровотечение из пищеварительного тракта, подтвержденное гастроскопией и лабораторными тестами, тромбоз мезентериальных сосудов или другие острые заболевания пищеварительного тракта
Почечная недостаточность	Применение диализа или гемофильтрации в раннем послеоперационном периоде
Неврологическая недостаточность	Острое нарушение мозгового кровотока или кома в течение 24 часов
Хирургические интервенции в послеоперационный период	Повторная операция из-за кровотечения или других причин
Повторное возвращение в отделение интенсивной терапии	Возвращение для лечения независимо от причины

Статистический анализ выполнен с применением пакета программы «SPSS 8.0». Анализ кривых характера действия использован для оценки чувствительности и специфичности метода EuroSCORE при прогнозе исхода операции.

Результаты

Всего исследовано 1832 больных, которым были выполнены операции по ре-

васкуляризации миокарда. Средний возраст больных — $63,5 \pm 9,3$ года, 519 (28%) были старше 70 лет. У большей части больных — 1387 (74,6%) наблюдалась артериальная гипертензия, избыточная масса тела была у 524 (28,6%) больных, сахарный диабет — у 210 (11,5%) больных. Предоперационные данные больных представлены в таблице 3.

Таблица 3

Предоперационные данные больных

Фактор риска	Количество больных	%
Возраст: > 80	45	2,5
75–80	157	8,6
70–75	317	17,3
65–70	392	21,4
> 60	331	18,1
< 60	580	36,5
Пол	446	24,3
Хроническая обструктивная болезнь легких	188	10,2
Экстракардиальная ангиопатия (болезнь периферической артериальной системы)	117	6,4
Неврологическая дисфункция	91	5,0
Повторная операция	81	4,4
Креатинин сыворотки > 200 μmol/l	21	1,2
Критическое предоперационное состояние	35	1,9
Нестабильная стенокардия	653	34,6
Фракция выброса ЛЖ: 30–50%	622	33,9
< 30%	48	2,6
Недавно перенесенный инфаркт миокарда (< 90 дней)	168	9,2
Срочная операция	200	10,9

Большая часть больных относилась к группам малой или средней степени операционного риска (рис. 1). Средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии составила $2,52 \pm 1,2$ дня. Свыше 2 суток в реанимации лечилось 26% больных. У 20,4% больных в послеоперационном периоде наблюдалось одно или несколько осложнений. Госпитальная смертность составила 2,8%. В группе малой степени риска смертность была равна 0,2% (по прогнозу — 1,28%), в группе средней степени — 2,39% (по прогнозу — 2,94%), в группе наибольшей степени риска — 11,6% (по прогнозу — 11,23%). В группе малой степени риска осложнения наблюдались у

14,2% больных, в группе средней степени — 21,3% и 43,2% — в группе большой степени риска. Продолжительность пребывания свыше 2 суток в отделении интенсивной терапии по вышеуказанным группам, выглядит таким образом: 17,6, 30,1 и 42,4% больных. Способность прогнозировать послеоперационную смертность, развитие осложнений и продленное пребывание больного в отделении интенсивной терапии по методу определения операционного риска EuroSCORE иллюстрировано кривыми характеристики действия на рисунке 2. Методика EuroSCORE позволила наиболее точно прогнозировать смертность: площадь, покрываемая кривой действия, равнялась 0,85 (рис. 2).

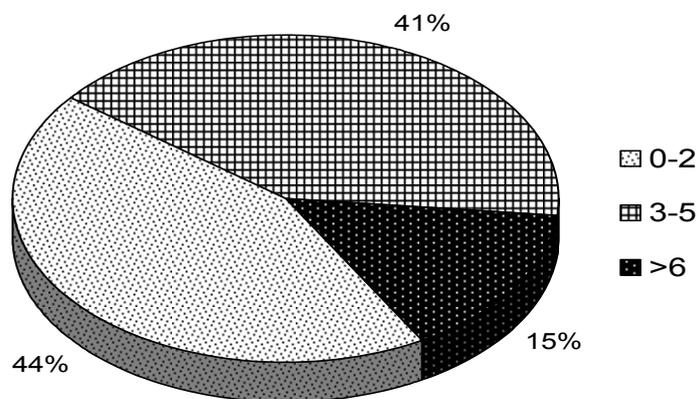
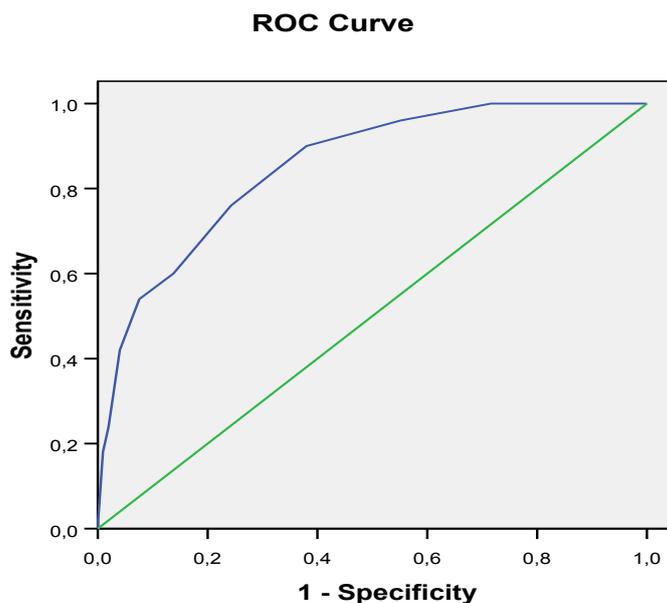
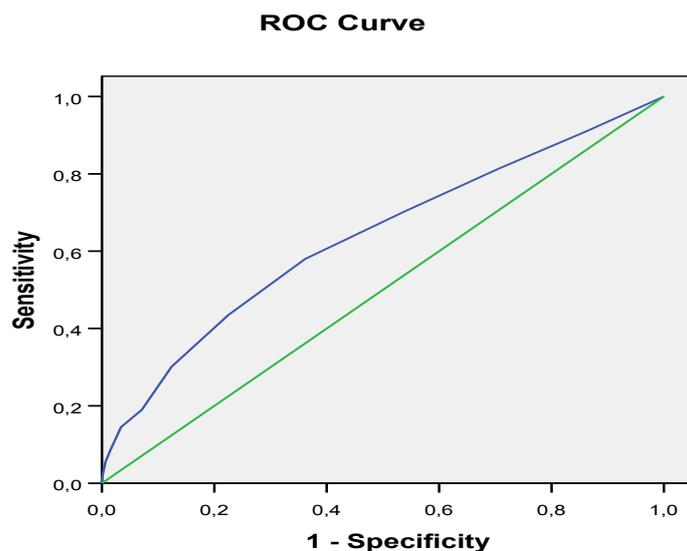


Рис. 1. Распределение оперированных больных по степени операционного риска (система EuroSCORE)



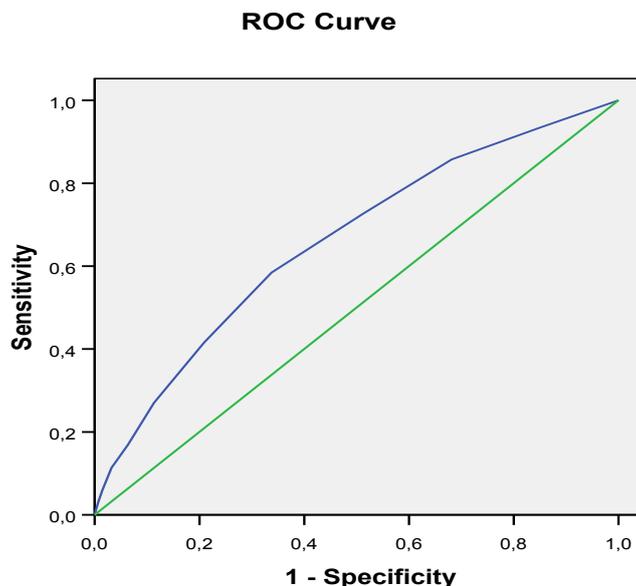
Diagonal segments are produced by ties.

А. Прогнозирование смертности



Diagonal segments are produced by ties.

Б. Прогнозирование осложнений



Diagonal segments are produced by ties.

В. Прогнозирование времени пребывания в отделении интенсивной терапии

Рис. 2. Прогнозирование смертности (А), осложнений (Б) и времени пребывания в отделении интенсивной терапии (В) по системе EuroSCORE кривыми характеристиками действия

Обсуждение

Возможность определения риска хирургической операции давно интересует хирургов и анестезиологов. Созданы и разрабатываются новые различные методы определения операционного риска. Система EuroSCORE явилась первым проектом европейского масштаба, в котором была собрана наиболее полная информация о пе-

риоперационных факторах и результатах операций кардиохирургических больных. В процессе исследования были замечены определенные различия по национальным, эпидемиологическим признакам между странами — участниками проекта [17]. В литературе встречаются мнения, что общую шкалу оценки операционного риска не всегда одинаково успешно можно при-

менять в различных странах из-за различий в культурном, социальном и экономическом статусе [18]. Исследование, выполненное в клинике Сердечной хирургии Вильнюсского университета, показало, что методика EuroSCORE может быть успешно применена больным при операциях реваскуляризации миокарда. Особенно точен прогноз при установлении послеоперационной смертности — площадь, ограниченная кривой характеристики действия, $> 0,8$, что полностью совпадало с данными Германии, Франции, Италии, Финляндии, и был более точен, чем в Англии и Испании, где по данным авторов, площадь, ограниченная кривой характеристики действия, равнялась, соответственно, 0,79 и 0,74 [17]. Хотя метод определения операционного риска EuroSCORE создавался с ориентацией на прогноз операционной смертности, некоторые авторы предлагают использовать эту систему для выявления больных с более высокой вероятностью развития послеоперационных осложнений. Данным исследованием установлена высокая информативность метода для прогнозирования смертности и гораздо меньшая точность - для определения послеоперационных осложнений. Однако он может применяться для выявления больных с большим риском развития послеоперационных осложнений. Возможно, что послеоперационные осложнения были обусловлены как тяжестью предоперационного состояния больных, так и различными хирургическими осложнениями во время операции. При установлении времени пребывания в отделении интенсивной терапии, по нашим данным, точность метода не была столь высока (площадь ограничения кривой характеристики действия составила 0,66). Следует отметить, что на неточность прогноза могли влиять и субъективные факторы, например, более длительное время пребывания в отделении интенсивной терапии по просьбе больного или родственников. Успех операции определяет не только предоперационное состояние больного. Во многом послеоперационная смертность и развитие осложнений зависит от хирургической техники реваскуляризации миокарда, методики анестезии, искусственного кровообращения, адекватности защиты миокарда [19–22].

Проведенное исследование показало, что использованный нами метод EuroSCORE оценки предоперационного риска может быть успешно использован при обсуждении с больным тактики хирургического лечения, при оценке изменений результатов лечения, для сравнения результатов операционного лечения нашей клиники с результатами других клиник. Выявление больных с повышенным операционным риском позволяет наиболее оптимально организовать работу отделений интенсивной терапии. EuroSCORE является простым, удобным при применении и объективным методом для прогнозирования смертности больных после операций реваскуляризации миокарда. При оценке степени риска в каждом конкретном случае необходимы дальнейшие исследования в этой области.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Paimen, B.* A simple classification of the risk in cardiac surgery / B. Paimen, C. Pelletier, I. Dryda // *Can Anesth Soc J.* — 1983. — Vol. 30. — P. 61–68.
2. *Parsonnet, V.* A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease / V. Parsonnet, D. Dean, A. Bernstein // *Circulation.* — 1989. — Vol. 79. — P. 3–12.
3. *Shroyer, L.* Coronary artery bypass risk model: The society of thoracic surgeons adult cardiac national database / L. Shroyer, F. Grover, F. Edwards // *Ann Thorac Surg.* — 1998. — Vol. 65. — P. 879–884.
4. *Estafaneus, F.* A severity score for preoperative risk factors as related to morbidity in patients with coronary artery disease undergoing myocardial revascularization surgery / F. Estafaneus, T. Higgins, F. Loop // *Current Opinion Cardiol.* — 1992. — Vol. 7. — P. 950–958.
5. Multicenter validation of risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery / J. Tu [et al.] // *Circulation.* — 1995. — Vol. 91. — P. 677–684.
6. A model of predicts morbidity and mortality after coronary bypass graft surgery / J. Magovern [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 1996. — Vol. 28. — P. 1147–1153.
7. Changes in patients undergoing coronary artery bypass grafting: 1987–1990 / D. Dish [et al.] // *Ann Thorac Surg.* — 1994. — Vol. 57. — P. 416–423.
8. Effect of cardiac surgery patient characteristics on outcomes from 1981 through 1995 / C. Warner [et al.] // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96. — P. 1575–1579.
9. Target, application, and interpretation of scores and alternative methods for risk assessment in cardiac surgery / B. Osswald [et al.] // *Thorac Cardiovasc Surg.* — 2000. — Vol. 48. — P. 72–78.

10. Increased risk and decreased morbidity of coronary artery bypass grafting between 1986 and 1994 / F. Estafaneus [et al.] // *Ann Thorac Surg.* — 1998. — Vol. 65. — P. 383–386.
11. European system for cardiac operative risk evaluation / S. Nashef [et al.] // *Europ J Cardiothorac Surg.* — 1999. — Vol. 16. — P. 9–13.
12. Validation of European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery / S. Nashef [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* — 2002. — Vol. 22. — P. 101–105.
13. Assessment of the EuroSCORE as a predictor for mortality in myocardial revascularization surgery at the Heart Institute at Parnambuco / F. Moraes [et al.] // *Braz J Cardiovasc Surg.* — 2006. — Vol. 21. — P. 29–34.
14. Risk stratification analysis of operative mortality in heart and thoracic aorta surgery: comparison between Parsonnet and EuroSCORE additive model / J. Kawachi [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* — 2001. — Vol. 20. — P. 961–966.
15. Validation of the EuroSCORE model in Australia / C. Yap [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* — 2006. — Vol. 29. — P. 441–446.
16. Intermittent antegrade tepid blood cardioplegia: superior myocardial protection for coronary artery bypass grafting procedures / R. Samalavičius [et al.] // *Medicina.* — 1998. — Vol. 34, № 1. — P. 61–67.
17. Does Euroscore work in individual European countries? / F. Roques [et al.] // *Europ J Cardiothorac Surg.* — 2000. — Vol. 18. — P. 27–30.
18. Risk stratification for open heart operations: Comparison of centers regardless of the influence of the surgical team / P. Pinna-Pintor [et al.] // *Ann Thorac Surg.* — 1997. — Vol. 64. — P. 410–413.
19. The relationship between predicted and actual cardiac mortality: impact of risk grouping and individual surgeons / S. Nashef [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* — 2001. — Vol. 19. — P. 817–820.
20. Does the completeness of revascularization contribute to an improved early survival in patients up to 70 years of age / B. Osswald [et al.] // *Thorac Cardiovasc Surg.* — 2001. — Vol. 49. — P. 373–377.
21. Cardiopulmonary-bypass time has an important independent influence on mortality and morbidity / R. Wresselnik [et al.] // *Europ J Cardiothorac Surg* 1997. — Vol. 11. — P. 1141–1145.
- Myocardial protection during cardiac operations / F. Loop [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 1992. — Vol. 104. — P. 608–614.

Поступила 21.02.2007

УДК 616.133-073.48

**РОЛЬ НИЗКОЧАСТОТНОГО УЛЬТРАЗВУКА ВЫСОКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ
В ЛЕЧЕНИИ СТЕНОЗИРУЮЩИХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ
КАРОТИДНЫХ АРТЕРИЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ
И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ**

Бадиа Аль-Мехлафи

Гомельский государственный медицинский университет

В литературном обзоре приводятся данные зарубежных и отечественных ученых, свидетельствующие о роли низкочастотного ультразвука высокой интенсивности в лечении стенозирующих атеросклеротических поражений каротидных артерий.

Ключевые слова: ультразвук, каротидные артерии, атеросклероз.

**ROLE OF LOW-FREQUENCY ULTRASOUND OF HIGH INTENSITY
IN TREATMENT OF ATHEROSCLEROTIC CAROTID ARTERY STENOSIS:
A MODERN CONDITION AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT**

Badea Al-Mekhlafi

Gomel State Medical University

In the literary review cites the data of foreign and domestic scientists testifying about role of low-frequency ultrasound high of intensity in treatment of atherosclerotic carotid artery stenosis.

Key words: ultrasound, carotid artery, atherosclerosis.

Введение

Ишемические поражения головного мозга занимают ведущее место в структуре цереброваскулярной патологии, характеризуются широкой распространенностью, в том числе и среди населения трудоспособного возраста. Свыше 80% острых нарушений мозгового кровообращения являются ишемическими, в том числе и такое грозное заболевание, как инсульт головного мозга.

Согласно статистическим данным, в индустриально развитых странах инсульт занимает третье место среди причин смерти после ишемической болезни сердца и злокачественных новообразований [2]. Ежегодно в развитых странах Европы регистрируется от 100 до 200 новых случаев заболевания инсультом на 100 тыс. жителей в год, а смертность от данного заболевания колеблется в пределах от 64 до 274 на 100 тыс. жителей в год [2].

Аналогичная тенденция наблюдается и в Республике Беларусь. Согласно статистическим данным, в большинстве стран Восточной Европы и СНГ наблюдается рост заболеваемости острыми нарушениями мозгового кровообращения до 13% ежегодно [3]. При этом особенно неутешительными являются последствия церебральных сосудистых катастроф. Так, при впервые возникшем инсульте на инвалидность выходит 75–80% больных, из числа которых 15–18% пациентов являются инвалидами первой группы. В то же время ситуация ухудшается при повторных инсультах: инвалидами становятся 95–100% пациентов, из которых 65–80% нуждаются в постороннем уходе и 70% имеют психические расстройства [7, 8]. За счет улучшения лечебно-профилактических мероприятий и снижения смертности инвалидность после перенесенного инсульта неуклонно растет с каждым годом, вследствие чего инсульт также является одной из ведущих причин инвалидизации населения как в странах Европы, так и в Республике Беларусь, приводя в конечном итоге к огромным экономическим потерям [2].

Основная этиопатогенетическая причина ишемических поражений головного мозга — атеросклероз магистральных церебральных артерий. Наиболее часто вышеуказанный патологический процесс развивается в бассейне сонных артерий и прежде всего — в

зоне бифуркации общей сонной артерии. Морфологической основой указанного заболевания являются атеросклеротические бляшки, формирующиеся в стенке артерий эластического и мышечно-эластического типа. Прогрессирование атеросклероза сопровождается ростом атеросклеротических бляшек, что приводит к сужению сосуда и к развитию ишемии в зоне кровоснабжаемых тканей.

На сегодняшний день четкой лечебной тактикой в лечении стенозирующего атеросклероза является восстановление адекватного кровотока в зоне ишемии. Для достижения этой цели используется медикаментозная коррекция, а также интервенционные и хирургические методы.

В случаях выраженного атеросклеротического поражения сонных артерий применение медикаментозных средств зачастую не позволяет достигнуть клинически значимого эффекта. Поэтому в данных случаях с целью восстановления кровотока в пораженных атеросклерозом сосудах наиболее предпочтительным выглядит использование интервенционных и хирургических методов. В свою очередь это позволяет снизить риск инсульта и связанных с данным заболеванием неблагоприятных исходов.

Самым популярным и клинически наиболее изученным хирургическим методом лечения стенозирующего атеросклеротического поражения сонных артерий является эндартеректомия. Эффективность и безопасность данного метода была продемонстрирована в ходе многоцентровых исследований, наиболее значимыми из которых являются ACAS, ESCT и NASCET.

В исследовании ACAS ($n = 828$) было установлено, что выполнение каротидной эндартеректомии как у симптоматичных, так и у асимптоматичных пациентов с исходной степенью стенозирования 60% и выше позволило в последующем снизить риск развития инсультов у данной категории больных на 53%. Что же касается частоты осложнений в послеоперационном периоде, то она была небольшой, в частности, такие осложнения как смерть, инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения суммарно в течение первых 30 дней после операции регистрировались лишь у 2,6% пациентов [1].

В другом исследовании (ESCT, $n = 3024$) пациенты были рандомизированы к меди-

каментозному ($n = 1213$, 40% от общего числа) и хирургическому ($n = 1811$, 60% от общего числа) методам лечения. Выполненный анализ Каплан-Мейера продемонстрировал снижение риска неблагоприятных исходов в течение первых 3 лет у пациентов с исходной степенью стенозирования 80% и выше, подвергавшихся хирургическому лечению. Так, в группе больных, получавших медикаментозное лечение, через 3 года с момента наблюдения суммарная частота обширных инсультов и летальных исходов составляла 26,5%, тогда как указанный показатель после хирургического лечения составлял 14,9% (общее снижение риска — на 11,6%) [5].

В результате исследования NASCET, выполненного в США ($n = 1415$), была четко определена группа пациентов, у которых наблюдался клинически значимый эффект после проведения эндартеректомии. Авторами было установлено, что наибольший клинический эффект наблюдался после проведения вмешательства у пациентов с исходной степенью стенозирования сонных артерий 70% и выше, незначительный положительный эффект — при исходной степени стенозирования 50–69%, при исходном стенозировании менее 50% процедура не несла значимого улучшения [6]. При этом частота осложнений была несколько выше, чем в предыдущих исследованиях: так, вышеуказанные негативные явления регистрировались у 8,1% пациентов ($n = 115$), в том числе инфаркт миокарда (у 1%, $n = 14$), другие сердечно-сосудистые осложнения (у 7,1%, $n = 101$), осложнения со стороны верхних дыхательных путей (у 0,8%, $n = 11$). Приблизительно 69,7% осложнений были кратковременными, тогда как в 26,8% они потребовали продолжительной госпитализации и лечения [6].

Параллельно с хирургическими методами лечения стенозирующего атеросклероза сонных артерий в последнее время развиваются миниинвазивные интервенционные методы, среди которых наиболее популярными являются чрескожная баллонная ангиопластика и стентирование. Несмотря на то, что данные методы широко применяются в клинической практике чуть более 10 лет, по данным регистра каротидного стентирования на конец 2003 г. было выполнено 12392 процедуры [9]. Со-

гласно данным регистра, процедурный успех вмешательства составляет 98,9%, частота ишемических инсультов в течение первого месяца после вмешательства — 2,14%, транзиторных ишемических атак — 3,07%, геморрагических инсультов — 1,2%, летальных исходов — 0,64%, а число рестенозов к концу первого года — 2,7%.

На рубеже XX–XXI веков было выполнено несколько мультицентровых исследований, сравнивающих эффективность эндартеректомии и чрескожной баллонной ангиопластики/стентирования сонных артерий (CAVATAS, Kentucky A., Kentucky B., Leicester, WALLSTENT, SAPPHIRE) [10]. Согласно данным, полученным в исследованиях CAVATAS ($n = 504$) и SAPPHIRE ($n = 334$), частота осложнений достоверно не различалась между обоими методами как в ближайшем, так и в отдаленном периодах после проведения вмешательства. В частности, в исследовании CAVATAS смертность и инсульт в течение первых 30 дней после вмешательства в группе хирургического лечения регистрировались в 9,9% случаев, в группе баллонной ангиопластики/стентирования — в 10% ($p > 0,05$). Не было достоверных отличий и через 1 год после проведенных вмешательств: так, частота вышеуказанных осложнений в группе хирургического лечения составляла 13,4%, в группе инвазивного лечения — 14,35 ($p > 0,05$).

В других многоцентровых исследованиях (Leicester, WALLSTENT) получены данные, свидетельствующие о более высокой частоте осложнений в случае использования инвазивных методов лечения атеросклеротических поражений сонных артерий по сравнению с эндартеректомией. Согласно данным многоцентрового исследования WALLSTENT ($n = 219$), было установлено, что «большие осложнения», такие как смертность и инсульт, в течение первых 30 дней после вмешательства в группе хирургического лечения регистрировались в 4,5% случаев, в группе интервенционного лечения — в 12,1% ($p < 0,05$). Аналогичные результаты наблюдались и через 1 год после вмешательства: так, «большие осложнения» в группе хирургического лечения были выявлены у 3,6% наблюдаемых пациентов, в группе интервенционного лечения — у 12,1% ($p < 0,05$). Что же касается частоты развития рестенозов через 1 год

после вмешательства, то по данным исследования CAVATAS в группе инвазивного лечения они регистрировались несколько чаще (в 14% случаев), чем после проведения эндартеректомии (в 4% случаев) [10].

С целью минимизации частоты осложнений после проведения инвазивных вмешательств были разработаны специальные защитные устройства, позволяющие во время ангиопластики/стентирования задерживать образующиеся компоненты бляшек и таким образом предотвратить развитие эмболии сосудов головного мозга. В качестве «ловушек эмболо» используются окклюзионные баллоны (Percusurge GuardWire), фильтры (Angioguard, Emboshield, AccUNET), а также система Arteria. Согласно данным регистра каротидного стентирования на 2003 г. [9], суммарная частота инсультов и летальных исходов после проведения баллонной ангиопластики/стентирования без использования защитных устройств составляла 5,92%, тогда как применение «ловушек эмболов» позволило снизить число осложнений до 2,23%. В настоящее время проводится ряд исследований (ICSS, CREST, SPACE, EVA-3S), сравнивающих эффективность и безопасность баллонной ангиопластики/стентирования, проводимых с использованием защитных устройств, с эндартеректомией. Несмотря на то, что предварительные данные этих исследований позволяют полагать об эквивалентной эффективности и безопасности между 2 сравниваемыми методами, в клинической практике защитные устройства применяются недостаточно широко, что связано с их высокой стоимостью (более 1000 \$).

В последние годы в сосудистой хирургии большое внимание уделяется ультразвуковым методам, что связано с широкими терапевтическими возможностями действия ультразвука на биологические ткани. Несмотря на то, что идея использования энергии ультразвука для разрушения атеросклеротических бляшек была предложена еще в 1965 г. R. Anschuetz и H. Bernard, использование терапевтического ультразвука в клинической практике стало возможным лишь в конце 80-х годов прошлого столетия после того, как была решена проблема передачи ультразвуковой энергии от наружного источника по находящемуся в просвете сосуда катетеру к местам локализации стенозов и окклюзий. Параллельно с этим были изуче-

ны основные механизмы, обуславливающие разрушение тромбов и атеросклеротических бляшек: механическая вибрация, акустическая кавитация, микропоточный и термический эффекты, причем основными в настоящий момент считаются акустическая кавитация и механическое воздействие.

Изучение эффективности использования внутрисосудистого низкочастотного ультразвука высокой интенсивности (20–40 кГц) для реканализации пораженных атеросклерозом сосудов (ультразвуковая ангиопластика) началось с ряда экспериментальных работ, проводимых на окклюзированных периферических артериях. Siegel R. с соавт. впервые выполнили ультразвуковую ангиопластику 26 окклюзированных артериальных сегментов длиной 0,5–5 см (процедурный успех — 100%). Время реканализации колебалось в пределах от 2 до 60 сек, в том числе для кальцинированных поражений оно было менее 20 сек. Было установлено, что возникающие в ходе ультразвуковой ангиопластики осколки выглядели в виде хлопьев, гранул и волокон, причем размер 90% частиц не превышал 25 мкм и лишь незначительное количество осколков имело диаметр более 100 мкм [11].

В последующем исследовании указанным авторским коллективом была успешно проведена ультразвуковая ангиопластика имплантированных собакам 12 окклюзированных периферических артерий человека длиной более 2 см. Среднее время реканализации составило $1,5 \pm 1,2$ мин, степень остаточного стенозирования — $62 \pm 24\%$, которая снизилась до $29 \pm 13\%$ после дополнительно проведенной чрескожной баллонной ангиопластики. Интимальная поверхность в местах озвучивания была слегка неровной, без признака термического воздействия; в ряде случаев наблюдалось фокальное разрушение бляшек с нежным отделением атероматозных масс от меди [12].

Параллельно с вышеуказанными исследованиями проводился и ряд других, изучающих эффективность и безопасность использования энергии ультразвука для разрушения тромбов (ультразвуковой тромболитис). Впервые работы в указанном направлении провел G. Trubestain в 1976 г. Позже, в 1990 г., U. Rosenschein с соавт. в серии экспериментальных исследований, выполненных на беспородных собаках, про-

демонстрировали эффективность и безопасность ультразвукового катетерного тромболитика. При этом степень стенозирования достоверно снижалась с 98 до 18% после выполнения внутрисосудистого ультразвукового воздействия [12]. В другой независимой работе *in vivo* Agiani с соавт. установили, что после внутрисосудистого разрушения тромбов при помощи энергии низкочастотного ультразвука высокой интенсивности не было выявлено признаков термического и кавитационного воздействия на сосудистую стенку, а также случаев развития перфорации артериальной стенки и эпизодов дистальной эмболии [13].

Данные экспериментальных исследований, свидетельствующие об эффективности и безопасности внутрисосудистого разрушения тромбов и атеросклеротических бляшек при использовании энергии низкочастотного ультразвука высокой интенсивности, позволили приступить к клиническим исследованиям. В настоящее время существуют данные, свидетельствующие об успешной реканализации острых тромботических (Greenberg et al, 1999), а также хронических окклюзий и стенозов высокой степени в бассейне артерий нижних конечностей (Siegel et al, 1993; Rosenschein et al, 1991; Monteverde et al, 1990). Многообещающим выглядит внутрисосудистое использование энергии низкочастотного ультразвука и в кардиологической практике. Так, показана эффективность и безопасность использования внутрисосудистого низкочастотного ультразвука высокой интенсивности для тромборазрушения в остром периоде инфаркта миокарда (исследование ACUTE), для ультразвуковой реканализации окклюзированных венозных шунтов (исследование ATLAS), а также с целью реканализации стенозов высокой степени и хронических окклюзий (исследование CRUSADE; Gunn et al, 1999; Cannon L.A. et al, 2001).

Достаточно перспективным и многообещающим выглядит изучение эффективности и безопасности использования ультразвуковой энергии для реканализации окклюзий и стенозов высокой степени в бассейне каротидных и церебральных артерий. Следует отметить, что исследования в данном направлении проводятся сравнительно недавно, начиная с 2000 г. (Alexandrov A.V. et al., 2000), и касаются в основном про-

блемы ультразвукового тромболитика. В доступной нам научной литературе приведены результаты использования ультразвукового тромболитика у больных с инсультом. При этом прослеживаются 2 параллельных направления в решении указанной проблемы: 1) проведение катетерного ультразвукового тромболитика в сочетании с инфузией тромболитика, 2) наружное воздействие энергии высокочастотного ультразвука (1–2 МГц) на предполагаемую зону тромботического поражения в сочетании с инфузией тромболитика.

Катетерный ультразвуковой тромболитис при инсульте выполнялся с применением специализированного тромболитического ультразвукового катетера, позволяющего проводить инфузию тромболитика в сочетании с озвучиванием [14]. После первоначального болюсного введения тканевого активатора плазминогена препарат вводился капельно через катетер с одновременным озвучиванием на протяжении до 1 часа. Предварительные исследования (Mahon B.R. et al., 2001; Teal P. et al., 2002) свидетельствуют о перспективности данного метода. Однако обязательным условием для выполнения процедуры катетерного ультразвукового тромболитика является наличие специально обученного персонала, имеющего подобный опыт работы [14].

Эффективность наружного воздействия энергии высокочастотного ультразвука (1–2 МГц) на предполагаемую зону тромботического поражения в сочетании с внутривенной инфузией тромболитика у пациентов с инсультом изучалось в исследовании CLOTBUS ($n = 126$). Было установлено, что выполнение ультразвукового тромболитика позволило достигнуть полной реканализации в 46% случаев, частичной реканализации — в 27%, тогда как данные показатели в группе пациентов, которым проводился ферментативный тромболитис, составляли, соответственно, 17,5 и 33% ($p < 0,001$ по сравнению с группой ультразвукового тромболитика) [15]. Через 3 месяца после выполнения тромболитика указанная тенденция сохранялась: так, после проведения ультразвукового тромболитика хорошие клинические результаты наблюдались у 41,5% пациентов, тогда как после ферментативного тромболитика аналогичные данные были получены у 28% больных ($p = 0,21$).

Заключение

Таким образом, в заключение следует отметить, что интервенционные методы лечения пораженных атеросклерозом церебральных артерий непрерывно развиваются и совершенствуются. Среди этой группы многообещающим и перспективным выглядит внутрисосудистое использование энергии низкочастотного ультразвука высокой интенсивности для разрушения тромбов и атеросклеротических бляшек. Вместе с тем требуется как разработка специализированного инструментария для проведения ультразвукового разрушения тромбов/атеросклеротических бляшек, так и совершенствование самой методики проведения ультразвукового тромболизиса / ультразвуковой ангиопластики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). ACAS Investigators / W. H. Baker [et al.] // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32, № 6. — P. 1443–1448.
2. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management/ W. Hacke [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. — 2000. — Vol. 10. — P. 335–351.
3. *Евстигнеев, В. В.* Состояние и перспективы изучения сосудистой патологии головного мозга / В. В. Евстигнеев, А. С. Федулов // *Здравоохранение*. — 1998. — № 6. — С. 26–32.
4. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) — CMAJ. — 2002. — Vol. 166, № 9. — P. 1169–1179.
5. Medical complications associated with carotid endarterectomy / M. Paciaroni [et al.] // *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)*. — *Stroke*. — 1999. — Vol. 30, № 9. — P. 1745–1750.
6. Прогнозирование повторных мозговых инсультов / А. Е. Семак [и др.] // Юбилейный сборник к 100-летию клиники Аствацатурова — СПб., 1997. — С. 178–179.
7. *Семак, А. Е.* Основные принципы построения системы прогнозирования мозговых инсультов / А. Е. Семак, Ю. С. Карнацевич // *Актуальные вопросы невропатологии и нейрохирургии*. — Мн., 1997. — С. 60–63.
8. *Wholey, M.* Peripheral vascular disease: update review of the global carotid artery stent registry / M. Wholey, N. Al-Mubarek, M. Wholey // *Stroke*. — 1999. — Vol. 30, № 9. — P. 1745–1750.
9. *Coward, L.* Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: a Cochrane systematic review of the randomized evidence / L. Coward, R. Featherstone, M. Brown // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36. — P. 905–911.
10. Ultrasonic plaque ablation: a new method for recanalization of partially or totally occluded arteries / R. J. Siegel [et al.] // *Circulation*. — 1988. — Vol. 78, № 6. — P. 1443–1448.
11. In vivo ultrasound arterial recanalization of atherosclerotic total occlusions / R. J. Siegel [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1990. — Vol. 15, № 2. — P. 345–351.
12. Experimental ultrasonic angioplasty: disruption of atherosclerotic plaques and thrombi in vitro and arterial recanalization in vivo / U. Rosenschein [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1990. — Vol. 15. — P. 711–717.
13. *Ariani, M.* Dissolution of peripheral arterial thrombi by ultrasound / M. Ariani, M. C. Fishbein, R. J. Siegel // *Circulation*. — 1991. — Vol. 84. — P. 1680–1688.
14. *Culp, W.* Ultrasound augmented thrombolysis / W. Culp, T. Mc. Cowan // *Current Medical Imaging Reviews*. — 2005. — Vol. 1. — P. 5–12.
15. *Alexandrov, A. V.* Cerebral thrombolysis: CLOT-BUS collaboration // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35. — P. 183.

Поступила 12.12.2006

УДК 616.379-008.64

СОСТОЯНИЕ СКОТОПИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, НЕ ИМЕЮЩИХ ПРИЗНАКОВ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Т. В. Бобр, Л. В. Дравица

Гомельский государственный медицинский университет
Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, Гомель

Диабетическая ретинопатия занимает особое место среди осложнений сахарного диабета, так как существенно влияет на качество жизни больных и является одной из основных причин слепоты и слабовидения среди лиц трудоспособного возраста. На современном этапе сформировалась тенденция к повышению информативности и максимальной

объективизации методов ранней диагностики. Электроретинография — очень чувствительный метод оценки функционального состояния сетчатки, позволяющий определить самые незначительные биохимические нарушения, которые могут предшествовать начальным клиническим проявлениям. Палочковая ЭРГ (ПЭРГ) на белый стимул отражает электрическую активность функции скотопической системы сетчатки и позволяет выявлять нарушения функционального состояния элементов сетчатки даже при отсутствии офтальмоскопических проявлений диабетической ретинопатии.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, электроретинография, скотопическая система сетчатки.

SCOTOPIC SYSTEM CONDITION AT PATIENTS WITH DIABETES NOT HAVING DIABETIC RETINOPATHY ATTRIBUTES

T. V. Bobr, L. V. Dravitsa

Gomel State Medical University
Republican Research Center for Radiation Medicine
and Human Ecology, Gomel

The diabetic retinopathy takes a special place among diabetes complications as it essentially effects on life quality of patients and is one of the principal causes of blindness and reduced vision among persons of able-bodied age. At present there was formed a tendency leading to informative increase and maximal objectivizing of early diagnostics methods. Electroretinography is a very sensitive method of estimation of a retina functional condition, allowing defining the most insignificant biochemical disorders which can precede initial clinical displays. Rod electroretinogram on white stimulus reflects electric activity of retina scotopic system function and allows revealing disorders of a functional condition of retina elements even at absence of ophthalmoscopic displays of diabetic retinopathy.

Key words: diabetic retinopathy, electroretinography, retina scotopic system.

Сахарный диабет и его осложнения — одна из важнейших медико-социальных и экономических проблем современного здравоохранения. Диабетическая ретинопатия занимает особое место среди осложнений сахарного диабета, так как существенно влияет на качество жизни больных и является одной из основных причин слепоты и слабовидения среди лиц трудоспособного возраста. На современном этапе сформировалась тенденция к повышению информативности и максимальной объективизации методов ранней диагностики.

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.

Палочковая ЭРГ (ПЭРГ) на белый стимул отражает электрическую активность функции скотопической системы сетчатки и зависимость от количества здоровых функционирующих клеток этой системы. Нарушение нормального физиологического состояния скотопической системы сетчатки, изменение одного из многочисленных факторов, участвующих в возникновении ПЭРГ, предопределяют изменение амплитудных параметров. К этим факторам относятся состояние хороидальной и ретинальной циркуляции, функциональное состояние палочек, биполярных, горизонтальных и амакриновых клеток, метаболизм, цепь биохимических реакций между пигментным эпителием и фоторецепторами.

Выделение скотопической системы основано на чувствительности палочек к

слабым ахроматическим или синим стимулам в условиях темновой адаптации. Палочки, в отличие от колбочек, контактируют только с одной категорией биполярных клеток, называемых палочковыми биполярами, деполяризующимися (уменьшается разность биоэлектрических потенциалов между содержимым клетки и окружающей средой) под действием света. Инвертирующий синапс осуществляет передачу сигнала от гиперполяризующихся под действием света палочек с отрицательным мембранным потенциалом к палочковым деполяризующимся биполярам с положительным мембранным потенциалом, формируя оп-путь в сетчатке.

Цель работы: изучить изменение параметров ПЭРГ у больных сахарным диабетом 1 типа на доклинической стадии.

Материал и методы

Офтальмологическое обследование проведено у 99 человек (198 глаз), страдающих сахарным диабетом 1 типа и не имеющих признаков диабетической ретинопатии. Средний возраст составил $28,62 \pm 9,14$ лет. Контрольную группу составили 30 клинически здоровых людей (60 глаз), средний возраст — 31,2 лет.

Распределение больных основной группы в зависимости от длительности заболевания сахарным диабетом 1 типа представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных основной группы в зависимости от длительности заболевания сахарным диабетом

Длительность заболевания сахарным диабетом	Количество больных		%	Пол			
	человек	глаз		мужчины	%	женщины	%
0–1 год	24	48	24,24	14	58,33	10	41,67
2–5 лет	26	52	26,27	13	50,00	13	50,00
6–10 лет	25	50	25,25	11	44,00	14	56,00
Более 10 лет	24	48	24,24	9	37,50	15	62,50

Офтальмологическое обследование включало: визометрию на проекторе знаков, биомикроскопию с использованием щелевой лампы фирмы Zeiss, обратную офтальмоскопию, прямую офтальмоскопию на фундускамере VISUCAM liet фирмы Zeiss, ритмическую электроретинографию на электроре-

тинографе ООО «НейроСофт». Палочковая и колбочковая ЭРГ на белый стимул производилась по методике А. М. Шамшиновой.

Результаты и обсуждение

Амплитудные изменения а- и b-волн ПЭРГ в основной и контрольной группах представлены в таблице 2.

Таблица 2

Изменение амплитудных показателей а- и b-волн ПЭРГ в основной и контрольной группах

Группы	а-волна амплитуда (mkV)	b-волна амплитуда (mkV)	Отношение амплитуд волн (b/a)
Основная группа, n = 198	$38,86 \pm 4,02^*$	$81,97 \pm 14,73^*$	$2,18 \pm 1,54^*$
Контрольная группа, n = 60	$27,69 \pm 3,94$	$85,34 \pm 10,23$	$3,2 \pm 1,1$

Примечание: p — достоверность различий в сравнении с контрольной группой; * — $p < 0,05$

Негативная а-волна ПЭРГ на белый стимул отражает функцию всех палочек сетчатки. В основной группе отмечается увеличение среднего значения амплитуды а-волны по отношению к данным контрольной группы. Это увеличение составляет $11,17$ mkV

(40,34%), что свидетельствует о раздражении палочковой структуры сетчатки.

Амплитудные изменения а-волны ПЭРГ на белый стимул у больных сахарным диабетом в зависимости от длительности заболевания представлены на рисунке 1.

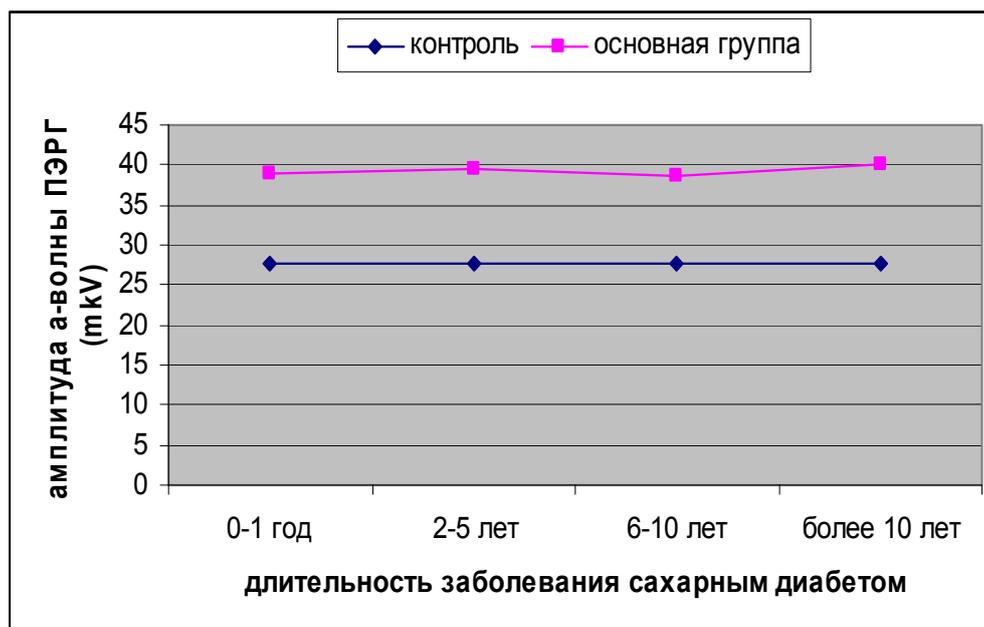


Рис. 1. Изменение среднего значения амплитуды а-волны ПЭРГ в зависимости от длительности заболевания сахарным диабетом

Как следует из рисунка 1, среднее значение амплитуды а-волны ПЭРГ на белый стимул у больных сахарным диабетом, независимо от длительности заболевания сахарным диабетом, выше среднего значения этой волны контрольной группы. Это свидетельствует о раздражении палочковой структуры сетчатки уже при выявлении сахарного диабета у пациентов даже при отсутствии признаков ДР, что связано с гипоксией рецепторов сетчатки. Изменение составляет 11,04–12,36 мкВ (39,87–44,64%).

Волна b ПЭРГ на белый стимул отражает биоэлектрическую активность функции скотопической системы сетчатки. Как следует из данных таблицы 2, у больных основной группы отмечается снижение среднего значения амплитуды этой волны по отношению к данным контрольной группы на 3,37 мкВ (3,95%).

У больных сахарным диабетом на 90 глазах (45,45%) амплитуда b-волны ПЭРГ на белый стимул была в пределах нормы. Амплитуда b-волны была снижена (субнормальная) на 68 глазах (34,34%), повышена (супернормальная) — на 40 глазах (20,21%). Таким образом, на 108 глазах (54,55%), не имеющих офтальмоскопических признаков ДР, было зарегистрировано изменение функционального состояния скотопической системы сетчатки.

Субнормальная b-волна ПЭРГ на белый стимул свидетельствует о снижении, а супернормальная b-волна ПЭРГ — о повышении функции скотопической системы сетчатки как компенсаторная реакция на начинающиеся гипоксические изменения сетчатки. Нормальные значения амплитуды b-волны могут быть при переходе из супернормального состояния в субнормальное. Таким образом, нормальные значения амплитуды b-волны не всегда являются показателем нормального функционирования клеточных элементов сетчатки.

Амплитудные изменения b-волны ПЭРГ на белый стимул у больных сахарным диабетом в зависимости от длительности заболевания представлены на рисунке 2.

Как следует из рисунка 2, амплитуда b-волны в основной группе в разные сроки заболевания сахарным диабетом переменна. Так, в первые годы заболевания (до 5–6 лет) отмечается повышение среднего значения амплитуды этой волны на 2,00 мкВ (2,34%) по отношению к данным контрольной группы, что говорит о гипоксических изменениях в скотопической системе сетчатки. При увеличении длительности заболевания сахарным диабетом амплитуда b-волны ПЭРГ на белый стимул постепенно снижается (при сроке заболевания более 10 лет — на 7,77 мкВ (9,10%)), что говорит о нарастающих изменениях в этой системе и снижении функции ее структур.

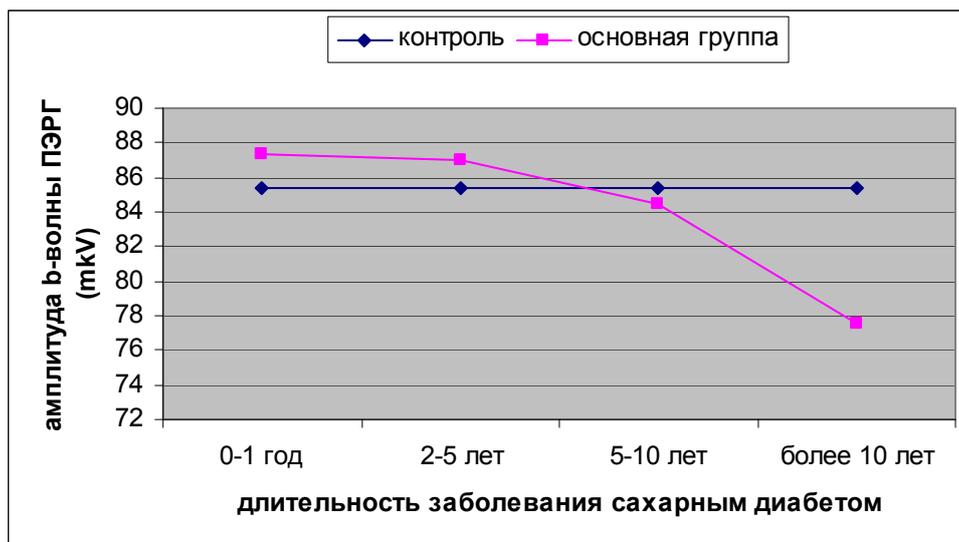


Рис. 2. Изменение среднего значения амплитуды b-волны ПЭРГ на белый стимул у больных сахарным диабетом в зависимости от длительности заболевания

Изменение соотношения амплитуды b-волны к a-волне в ПЭРГ на белый стимул отражает нарушение процессов пространственной суммации в скотопической системе сетчатки. Чем ниже это отношение, тем более выражены нарушения вышеуказанных процессов. Тенденция к снижению этого показателя, по отношению к данным контрольной группы, была отмечена у больных сахарным диабетом.

Выводы

1. Палочковая ЭРГ является чувствительным методом диагностики ухудшения функционального состояния скотопической системы сетчатки при сахарном диабете.

2. Палочковая ЭРГ позволяет выявлять нарушения функционального состояния элементов сетчатки даже при отсутствии офтальмоскопических проявлений диабетической ретинопатии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Азнабаев, М. Т.* Изменения электрофизиологических показателей органа зрения у детей, больных инсулинзависимым сахарным диабетом / М. Т. Азнабаев, И. С. Зайдуллин, Р. А. Азнабаев // Вестник офтальмологии. — 2004. — № 2. — С. 20–22.
2. *Миленькая, Т. М.* Диагностика диабетической ретинопатии / Т. М. Миленькая // Новое в офтальмологии. — 2004. — № 2. — С. 50–51.
3. *Нероев, В. В.* Функциональная диагностика ретиальной ишемии. Сообщение 1. Реакция мюллеровских клеток на ранних стадиях диабетической ретинопатии / В. В. Нероев, М. В. Зуева, И. В. Цапенко // Вестник офтальмологии. — 2004. — № 6. — С. 1113.
4. *Шамшинова, А. М.* Функциональные методы исследования в офтальмологии / А. М. Шамшинова, В. В. Волков. — М.: Медицина, 1999. — 415 с.

Поступила 16.02.2007

УДК 616.441: 616-073.48

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ СКРИНИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ, ЛЕЧИВШИХСЯ В ОТДЕЛЕНЧЕСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ НА СТАНЦИИ ГОМЕЛЬ ПО ПОВОДУ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Н. Г. Шебушев

Гомельский государственный медицинский университет

Для оценки частоты и структуры тиреоидной патологии в Гомельской области — территории с легким йодным дефицитом и радиоактивным загрязнением территории более 1 Ки/км² было обследовано 506 пациентов, лечившихся в стационаре Отделенческой клинической

больницы (ОКБ) на станции Гомель по поводу другой патологии. Возраст больных колеблется от 18 до 80 лет. Средний возраст 48 лет.

Обследование включало анамнез, осмотр и пальпацию щитовидной железы, ультразвуковое исследование щитовидной железы на аппарате Аллоко-3500 с линейным датчиком 7,5 МГц в режиме реального времени. Среди обследованных больных патология щитовидной железы диагностирована в 395 (78,06%) случаях.

Ключевые слова: щитовидная железа, ультразвуковое обследование.

ULTRASOUND EXAM OF A THYROID GLAND AT THE PATIENTS TREATED IN GRRH IN OCCASION OF A SOMATIC PATHOLOGY

N. G. Shebushev

Gomel State Medical University

506 patients were admitted in GRRH and suffered from different diseases were examined for estimation of frequency and structure of thyroid pathology in Gomel region as an area of slight iodine deficiency and radioactive contamination in dosage 1 Cu/sk. Age patients varied from 18 till 80, average age is 48.

The examination included: anamnesis, exam of a thyroid gland, ultrasound examination of the thyroid gland by Alloko-3500 with linear sensor 7.5 MHz. It has been recognized 395 pathological events of the thyroid gland among all examined patients. The most frequent pathology was diffuse changes and node formation.

Key words: thyroid gland, ultrasound exam.

По данным многочисленных исследований, практически по всей территории Республики Беларусь выявлен йодный дефицит различной степени выраженности. Результаты популяционных исследований, проведенных в Гомеле, также свидетельствуют о наличии легкого йодного дефицита: медиана экскреции йода с мочой составляла 72–92 мкг/л.

Хорошо известно, что структура тиреоидной патологии во многом зависит от уровня потребления йода в популяции. В странах, где существует дефицит йода, среди заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) преобладает диффузный зоб (ДЗ), узловой зоб (УЗ), коллоидный зоб и многоузловой зоб (МУЗ).

Следствием хронического дефицита йода является высокая распространенность УЗ и МУЗ, особенно в старшей возрастной группе. Если в странах с достаточным потреблением йода распространенность УЗ составляет около 5%, то в условиях дефицита йода она может достигать 30–40% [2]. По данным литературы, в регионах с умеренным йодным дефицитом узловые образования ЩЖ встречаются не менее, чем у 25% женщин в возрасте старше 30 лет. Таким образом, распространенность УЗ зависит не только

от йодного обеспечения, но и от пола и возраста населения. Патология щитовидной железы почти в 2 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

Современные ультразвуковые аппараты с линейными датчиками 7,5 МГц позволяют диагностировать непальпируемые очаговые изменения в ткани ЩЖ. Минимальный размер выявляемых при эхографии солидных образований составляет 3–5 мм в диаметре, жидкостных — диаметром 2–3 мм. Большинство авторов придерживаются точки зрения, согласно которой непальпируемые образования ЩЖ диаметром менее 1 см не имеют клинического значения. Однако в условиях хронического дефицита йода и радиоактивного загрязнения окружающей среды проживания подобные структурные изменения ткани ЩЖ могут быть расценены как доклинические этапы формирования узлового и многоузлового зоба и онкологической патологии ЩЖ.

Целью настоящей работы явилось изучение распространенности изменений в ЩЖ, определяемых при ультразвуковом исследовании, среди взрослого населения Гомеля. Данное исследование было выполнено

в Отделенческой клинической больнице на ст. Гомель у пациентов, лечившихся в хирургическом, неврологическом, терапевтическом, кардиологическом, урологическом отделениях по поводу соматической патологии, не связанной с заболеваниями ЩЖ.

Материалы и методы

Для оценки распространенности и структуры тиреоидной патологии в Гомеле — территории с легким йодным дефицитом и радиоактивным загрязнением местности с плотностью менее 1 Ку/ км² и более этого уровня было обследовано 506 женщин и мужчин с соматической патологией. Все обследованные были жителями г. Гомеля и Гомельской области, проходившими лечение в разных отделениях ОКБ, и включены в исследование на добровольной основе. Возраст обследуемых колеблется от 17 до 80 лет, средний возраст составил 48,7 ± 14,05 года (медиана 47 лет).

Обследование проводили врачи на аппарате фирмы Аллоко-3500 с линейным датчиком 7,5 МГц с последующей записью полученных результатов в анкету в режиме реального времени по стандартному протоколу с указанием размеров и структуры ЩЖ, а также размеров, локализации и

структуры патологических изменений при их обнаружении.

Ниже представлены наиболее часто встречающиеся изменения в ЩЖ по данным УЗ исследования: 1) отсутствие диффузных и объемных образований в ЩЖ — норма; 2) диффузный зоб — превышение верхнего значения нормального объема ЩЖ (18 мл — у женщин, 25 мл — у мужчин) более чем на 0,4 мл; 3) узловой зоб — наличие солитарного очагового образования размером более 0,5 см; 4) многоузловой зоб — наличие 2 и более узловых образований в одной или двух долях ЩЖ; 5) диффузные изменения ткани ЩЖ со снижением экзогенности рассматривали как эхографические признаки аутоиммунной патологии ЩЖ. Следует отметить, что выявление при скрининговом УЗ обследовании подобных изменений не может служить основанием для постановки окончательного клинического диагноза.

Результаты

Среди 506 обследованных эхографические признаки тех или иных изменений в ткани щитовидной железы были выявлены в 295 (58,3%) случаях. Структура выявленных изменений представлена на рисунке 1.

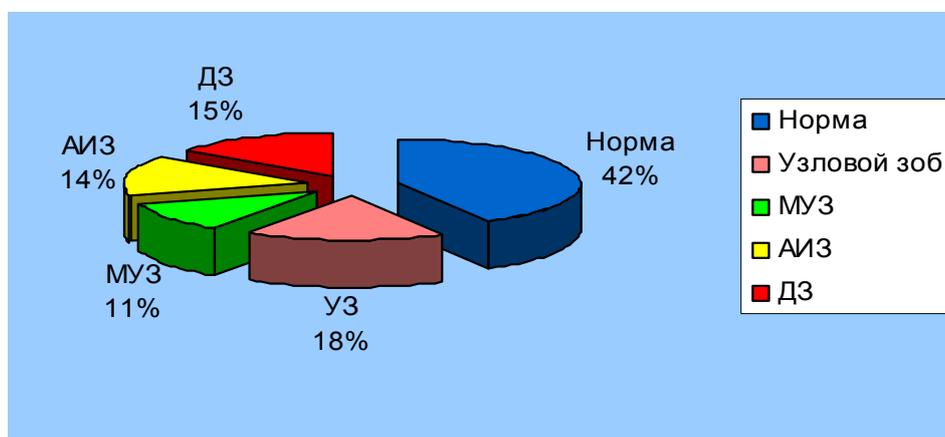


Рис. 1. Структура изменений в тканях ЩЖ, выявленных при УЗИ обследовании

Как видно из рисунка 1, у 211 (41,7%) обследованных эхографических признаков патологии в ткани щитовидной железы не выявлено. У 295 (58,3%) пациентов были обнаружены те или иные изменения структуры щитовидной железы.

Наиболее часто встречающейся патологией явились узловые образования щитовидной железы — 29,3%, из них на долю

УЗ приходится 17,8% и МУЗ — 11,5%. Четвертая группа изменений представлена диффузным увеличением ткани щитовидной железы (18,6%). Пятую группу составили изменения щитовидной железы со снижением или усилением экзогенности и сосудистого рисунка. АИЗ — 14%. 1,7% обследованных были оперированы по поводу патологии ЩЖ. В структуре обследованных

тиреоидная патология выявлена у 295 (58,3%) женщин и 81 (16%) мужчины. Структура заболеваний ЩЖ существенно различалась

в зависимости от возраста обследованных. Поэтому были выделены следующие возрастные группы пациентов (рис. 2).

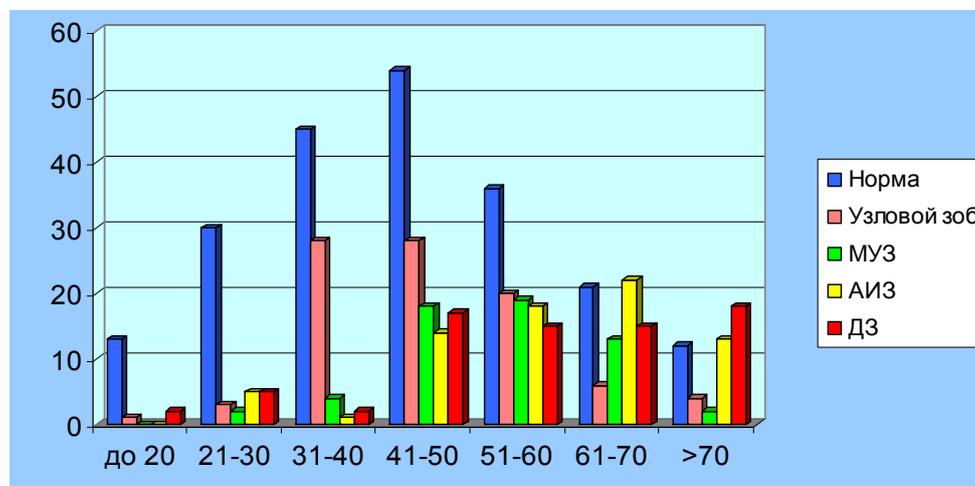


Рис. 2. Распространенность патологических изменений в ЩЖ в различных возрастных группах в %

Так, среди обследованных в возрасте до 20 лет патология была выявлена в 18,7% случаев, а структурные изменения ЩЖ были представлены диффузным увеличением — 12,5% и Уз с размером узла от 5 мм — 6,25%.

В группе обследованных 21–30 лет патологические изменения ЩЖ выявлены у 3,34%. Структурные изменения ЩЖ достоверно увеличились. Частота Уз составила 6,66%, а МУЗ — 4,44%. АИЗ диагностирован у 11,11% пациентов, диффузное увеличение составило 11,11%.

Среди пациентов 31–40 лет патологические изменения ЩЖ встречались у 43,7%, а структурные изменения были представлены следующим образом: Уз — 35%, МУЗ — 5%, АИЗ — 1,25%, ДЗ — 2,5%.

Среди обследованных в возрастной группе 41–50 лет патологические изменения ЩЖ обнаружены у 58,7%. По характеру патологии Уз диагностирован у 21,38%, МУЗ — у 10,70%, АИЗ — у 10,68%, ДЗ —

у 12,97%. В этой группе достоверно увеличилось количество пациентов с Уз и МУЗ по отношению к АИЗ и ДЗ.

В группе 51–60 лет также отмечается увеличение патологии ЩЖ до 66,6%. Характер патологии превалировал с МУЗ — 17,59%, Уз — 18,52%, АИЗ — 16,66%, ДЗ — 13,88% обследованных.

Среди пациентов 61–70 лет патологические изменения ЩЖ встречались у 72,7% обследованных. Наиболее частой патологией является АИЗ — 28,57% и МУЗ — 16,88%, ДЗ встречается у 19,98%. Наиболее редкой патологией является Уз — 7,79%.

Среди больных старше 70 лет патология ЩЖ выявлена у 75%, а характер патологических изменений практически не отличался от группы обследованных 61–70 лет: ДЗ — 36,73%, АИЗ — 26,53%, Уз — 8,16%, МУЗ — 4,08%.

Вышеприведенные данные сведены в таблицу 1.

Таблица 1
Структурные изменения ЩЖ в возрастных группах по данным УЗИ

Возраст, лет	Количество обследованных	Норма	Узловой зоб	МУЗ	АИЗ	ДЗ	Патология
До 20	16	$\frac{13}{81,25\%}$	$\frac{1}{6,25\%}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{2}{12,5\%}$	$\frac{3}{18,75\%}$
21–30	45	$\frac{30}{66,66\%}$	$\frac{3}{6,66\%}$	$\frac{2}{4,44\%}$	$\frac{5}{11,11\%}$	$\frac{5}{11,11\%}$	$\frac{15}{33,4\%}$

Окончание таблицы 1

31–40	80	$\frac{45}{56,25\%}$	$\frac{28}{35\%}$	$\frac{4}{5\%}$	$\frac{1}{1,25\%}$	$\frac{2}{2,5\%}$	$\frac{35}{43,75\%}$
41–50	131	$\frac{54}{41,22\%}$	$\frac{28}{21,37\%}$	$\frac{18}{13,74\%}$	$\frac{14}{10,68\%}$	$\frac{17}{12,97\%}$	$\frac{77}{58,78\%}$
51–60	108	$\frac{36}{33,33\%}$	$\frac{20}{18,51\%}$	$\frac{19}{17,59\%}$	$\frac{18}{16,66\%}$	$\frac{15}{13,88\%}$	$\frac{72}{66,67\%}$
61–70	77	$\frac{21}{27,27\%}$	$\frac{6}{7,79\%}$	$\frac{13}{16,88\%}$	$\frac{22}{28,57\%}$	$\frac{15}{19,48\%}$	$\frac{56}{72,73\%}$
>70	49	$\frac{12}{24,48\%}$	$\frac{4}{8,16\%}$	$\frac{2}{4,08\%}$	$\frac{13}{26,53\%}$	$\frac{18}{36,73\%}$	$\frac{37}{75,52\%}$

Как видно из таблицы 1, частота фокальных изменений в ткани ЩЖ коррелирует с возрастом, фокальные изменения форм узловые УЗ и МУЗ встречаются во всех возрастных группах (рис.3), но максимальная распространенность отмечается в старшей возрастной группе. ДЗ и различные формы УЗ находятся в обратно пропорциональной зависимости: с увеличением возраста частота встречаемости ДЭЗ снижается, а УЗ, напротив, увеличивается.

Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования свидетельствует о значительной распространенности тиреоидной патологии в женской популяции Гомеля: практически у каждой третьей женщины имеются те или иные изменения ЩЖ. Преобладание различных форм УЗ, МУЗ и фокальных изменений в более старшей возрастной группе (старше 40 лет) и, напротив, снижение частоты встречаемости ДЭЗ с увеличением возраста практически отражают основные этапы морфогенеза йоддефицитного зоба. Сходная структура тиреоидной патологии выявляется при обследовании населения, проживающего в странах с легким или умеренным дефицитом йода [1, 3, 5].

Возможно, меньшая частота встречаемости очаговых изменений ткани ЩЖ размерами менее 1 см связана с техническими характеристиками портативного аппарата, а именно, с меньшей разрешающей способностью по сравнению со стационарными аппаратами с датчиками 10 МГц. Так, по данным Нувинкаа, при использовании ультразвуковых аппаратов с разрешающей способностью 7,5 МГц были случайно обнаружены очаговые изменения ЩЖ у 27% женщин и

15% мужчин. Использование ультразвуковых аппаратов с разрешающей способностью 10 МГц в небольшом исследовании в Калифорнии выявило очаговые изменения в 67% случаев (у 72% женщин и 41% мужчин). Кроме того, у 48% лиц с узлами, обнаруженными при пальпации, при УЗИ были выявлены дополнительные очаговые изменения, при этом у 72% пациентов диаметр обнаруживаемых узлов был менее 1 см [4, 7].

Значительная распространенность фокальных или зубных изменений ЩЖ и широкое использование УЗИ привели к тому, что практический врач все чаще сталкивается с данной патологией и перед ним возникает дилемма: лечить или наблюдать? В пользу активной курации данной патологии свидетельствуют обеспокоенность пациента, возможность трансформации очагового изменения в узловое образование и онкологическая настороженность. Так, распространенность злокачественных образований среди непальпируемых узлов по данным биопсии составляет в среднем 1,8–10%, по данным аутопсии — несколько выше: 2,7–24%. В работах, сравнивающих встречаемость рака ЩЖ в образованиях размером более и/или менее 1 см, распространенность рака была практически одинаковой [2, 6, 8]. В настоящее время тактика в отношении фокальных изменений не определена, поскольку не изучена их потенциальная способность к пролиферации и возможность трансформации в коллоидные узлы. Учитывая большую распространенность данных изменений в йоддефицитных районах, логично предположить, что фокальные изменения — один из начальных этапов формирования МУЗ.

Выводы

1. Наиболее частой патологией ЩЖ среди женской популяции Гомеля, встречающейся во всех возрастных группах и увеличивающейся с возрастом, являются фокальные изменения ткани ЩЖ, распространенность которых составила 33,4%.

2. Распространенность ДЗ в общей популяции составила 14,6%. С увеличением возраста отмечается тенденция к снижению доли ДЗ в структуре заболеваний ЩЖ и преобладанию узловых форм зоба.

3. В структуре тиреоидной патологии в обследованной выборке узловые изменения ткани ЩЖ составили 29%. Частота узловых форм зоба увеличивается с возрастом и характеризуется преобладанием многоузловых форм у женщин старшей возрастной группы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Диагностика и хирургическое лечение диффузного токсического зоба / П. С. Ветшев [и др.] // Хирургия. — 1999. — № 11. — С. 51–56.
2. Диагностика, тактика и хирургическое лечение больных с многоузловым эутиреоидным зобом / В. В. Воскобоцников [и др.] // Пробл. эндокринологии. — 2001. — № 2. — С. 5–12.
3. Ларченко, И. А. Значение ультразвуковых исследований в сочетании с тонкоигольной аспирационной пункционной биопсией железы на поликлиническом этапе / И. А. Ларченко // В кн. Актуальные вопросы клинической медицины. Научно-практическая конференция, посвященная 20-летию работы ОБП МЦ УД Президента Р.Ф. — 1996. — С. 119.

4. Карп, В. П. Оптимизация диагностики и медикаментозное лечение узловых образований щитовидной железы / В. П. Карп, Т. Н. Седова // В кн. Тезисы докладов IV Российского национального конгресса «Человек и лекарство» — М., 1997. — С. 167.

5. Карп, В. П. Диагностика и медикаментозное лечение узловых образований щитовидной железы / В. П. Карп, Т. Н. Седова // В кн. Тезисы докладов V Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 1998. — С. 117

6. Пирогов, Н. И. Оптимальный дифференциально-диагностический алгоритм при узловых образованиях щитовидной железы / Н. И. Пирогов // В кн. Тезисы докладов Второго конгресса ассоциации хирургов имени Н. И. Пирогова — СПб., 1998. — С. 26.

7. Фадеев, В. В. Клиническая эпидемиология заболеваний щитовидной железы / В. В. Фадеев // В кн. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита. — М., 2005. — С. 31–51.

8. Морфологическая характеристика заболеваний щитовидной железы в различных регионах России и Белоруссии по данным операционного материала / О. К. Хмельницкий [и др.] // Арх. пат. — 2000. — № 4. — С. 19–27.

Поступила 01.03.2007

УДК 612.4:616.379–008.64

ОСОБЕННОСТИ БАЗАЛЬНОЙ СЕКРЕЦИИ ГРЕЛИНА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

О. В. Черныш

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

Для оценки особенностей базальной секреции грелина были обследованы пациенты в возрасте 35–55 лет с проявлениями метаболического синдрома (n = 96) и практически здоровых (n = 26). Установлено, что уровни грелина в основной группе были достоверно ниже, чем в контрольной и уменьшались по мере повышения степени выраженности нарушения углеводного обмена. При корреляционном анализе с основными компонентами МС выявлена отрицательная связь с антропометрическими показателями — ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, уровнями САД и ДАД, ИА и индексами ИР — НОМА-IR и положительная — с Reciprocal of НОМА-IR.

Ключевые слова: метаболический синдром, абдоминальное ожирение, сахарный диабет типа 2, грелин, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность.

THE PECULIARITIES OF GHRELIN BASAL SECRETION AT PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

O. V. Chernysh

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

To estimate the peculiarities of ghrelin basal secretion there were examined patients aged 35–55 with metabolic syndrome manifestations (n = 96) and practically healthy (n = 26). There

was established that ghrelin levels in the main group were authentically lower than in the control one and were reducing as there was the increase of manifestation degree of carbohydrate metabolism disorder. At correlation analysis with the main MS components there was revealed the negative connection with anthropometric parameters — Body Weight Index, Waist Circumference, Waist Circumference / Hips Circumference, systolic blood pressure and diastolic blood pressure and indexes IR — HOMA-IR and positive with Reciprocal of HOMA-R.

Key words: Metabolic syndrome, abdominal obesity, type 2 diabetes, ghrelin, arterial blood pressure, insulin resistance.

Введение

За последние десятилетия во всем мире и Республике Беларусь отмечается увеличение числа больных с метаболическим синдромом (МС). Сегодня МС отводится ведущая роль в распространенности сахарного диабета типа 2 (СД типа 2) и ожирения [1, 2].

МС рассматривается как комплекс системных метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в основе которых лежат инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия [2, 3, 4].

МС включает следующие основные компоненты: абдоминальное ожирение, дислипидемию (гипертриглицеридемия, низкие уровни ХС ЛПВП), артериальную гипертензию и нарушения углеводного обмена (нарушение тощаковой гликемии, НТГ и СД типа 2). Имеются данные о сочетании кластера этих факторов с маркерами воспалительного состояния (СРБ), протромботическим состоянием — увеличением уровней ингибитора-1 активатора плазминогена (РАI-1) и фибриногена, микроальбуминурией и др. [3]. При этом не все компоненты МС встречаются одновременно, а вариации их сочетаний могут быть различными.

Сложность соотношений компонентов МС остается открытой системой, и его возможные варианты до конца не изучены. Наиболее устойчивые комбинации гетерогенных нарушений основных видов обмена веществ при МС подвергаются осмыслению в концепции общности механизмов развития. Поэтому диагностические критерии МС постепенно совершенствуются. Подтверждается важное значение в развитии МС как генетических и эндогенных, так и средовых факторов.

В настоящее время появились исследования, показывающие роль тех или иных биологически активных субстратов (норад-

ренина, лептина, адипо-нектина, дигидроэпиандростерона и др.) в этом сложном механизме [5, 6].

Одним из факторов, принимающих участие в формировании МС, СД типа 2, рассматривают грелин.

Грелин — пептидный гормон, открытый в 1999 г. японскими учеными, секретируется преимущественно эндокринными клетками слизистой оболочки дна желудка [7].

Результаты экспериментальных исследований подтверждают многообразие эффектов грелина на различные аспекты метаболизма. Вызывают интерес исследования, посвященные изучению секреции грелина у лиц с МС. Выявлена связь грелина в сыворотке крови с чувствительностью к инсулину во время проведения клэмп-метода (чем ниже грелинемия, тем меньше чувствительность к инсулину). При введении грелина мышам отмечено снижение тканевой чувствительности к инсулину [8]. Имеются исследования детей и подростков, в которых получена корреляция концентрации плазменного грелина с гиперинсулинемией в зависимости от индекса массы тела. Эти данные послужили основанием для предположения, что грелинемия является одним из факторов, участвующих в возникновении ИР, ассоциированной с ожирением [9].

Количество клинических исследований грелинового статуса у больных с МС единичны и рассматриваются на малом количестве пациентов [9, 10].

В связи с этим целью нашей работы явилось оценка базальной секреции грелина у больных с МС.

Материалы и методы

В исследование вошли 122 пациента в возрасте 35–55 лет ($44,52 \pm 2,08$ года), которые находились на обследовании в эндокринологическом отделении Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека.

Для выполнения поставленных задач пациенты были разделены на две группы исследования: основную и контрольную. В зависимости от наличия или отсутствия нарушения углеводного обмена в основной группе выделены три подгруппы больных: 1 подгруппа — с ожирением и отсутствием нарушений углеводного обмена; 2 подгруппа — с ожирением и НТГ и 3 подгруппа — с ожирением и впервые выявленным сахарным диабетом типа 2 (СД типа 2). При формировании основной группы помимо показателей углеводного обмена необходимыми условиями для включения были: наличие висцерального типа ожирения (для мужчин ОТ более 94 см и ОТ/ОБ более 0,9; для женщин — ОТ более 80 см и ОТ/ОБ более 0,85 соответственно) и ИМТ ≥ 30 кг/м² [27] и наличие АГ (130/85 мм рт. ст. и выше).

В исследование не включались пациенты с гиноидным ожирением (ОТ/ОБ менее 0,85 у женщин и менее 0,95 у мужчин), заболеваниями ЖКТ, тяжелыми соматическими и психическими заболеваниями, а также женщины с нарушением менструального цикла и менопаузального периода.

Протокол исследования включал:

- антропометрические данные: измерение массы тела, роста, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ); расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле — вес тела (кг)/рост² (м) и соотношения окружности талии и бедер (ОТ/ОБ) в см;

- функционально-диагностическое обследование: измерение систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) по стандартной методике (метод Короткова);

- методы оценки углеводного и липидного обменов, грелинемии.

Определение гликемии (глюкозо-оксидазный метод) натошак в цельной капиллярной крови, а при выявлении нормальных или пограничных результатов больному проводили стандартный глюкозо-толерантный тест, интерпретацию результатов проводили по критериям ВОЗ [27]. В сыворотке крови, взятой утром из кубитальной вены между 8.00 и 9.00 после 12-часового голодания, определяли уровни гликемии, инсулинемии, С-пептида, фруктозамина, грелина и показатели липидного спектра крови: общий холестерол (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерол липопротеинов высокой плотно-

сти (ХС ЛПВП), холестерол липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Определение концентрации глюкозы (глюкозо-оксидазный метод) и фруктозамина (калориметрический метод) в сыворотке крови проводилось с использованием анализатора «АВБОТТ АРСНТЕСТ С8000». Измерение показателей липидного спектра в сыворотке крови проводили ферментативным методом с применением набора реактивов фирмы «СОРМЕУ» (Польша) на спектрофотометре «Солар» РМ 2111 (Беларусь). Расчет индекса атерогенности проводился по формуле (ИА = ХСЛПНП / ХСЛПВП). Концентрации инсулина, С-пептида, проинсулина, грелина в сыворотке измеряли иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов производства фирмы «DRG International» (США) с помощью автоматического иммуноферментного анализатора «ВЕРИ Plus» фирмы «Behring» (Германия). Состояние инсулинорезистентности характеризовалось расчетными индексами, имеющими высокую степень корреляции с эугликемическим клэмп-тестом [28, 29]. Для этой цели нами рассчитывались НОМА-IR = (Гл₀ × Инс₀)/22,5; Reciprocal of НОМА-IR = 22,5/(Гл₀ × Инс₀).

Математическую обработку результатов проводили с помощью статистических пакетов EXCEL, Statgraphics v.5.5. Достоверность различий между группами определяли с помощью критерия Стьюдента. Связь между различными показателями анализировали с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при величине $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Общепризнано, что у больных с ожирением уровень грелина ниже, чем у лиц с нормальным весом [12]. Однако только в единичных публикациях сообщается об уровнях грелина у больных с ожирением при МС [9, 10].

Клинико-лабораторные показатели у пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице 1.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, наличие абдоминального типа ожирения у больных основной группы подтверждено антропометрическими показателями. В основной группе средние значения ИМТ были больше 30 кг/м², зна-

чения ОТ и индекса ОТ/ОБ были существенно выше, чем у лиц контрольной группы и статистически достоверно различались с показателями группы контроля ($p < 0,01$).

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели у пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа, n = 96 (M ± m)	Контрольная группа, n = 26 (M ± m)
Возраст, лет	45,29±2,0	42,2±2,30
М/Ж	39/57	15/11
ИМТ, кг/м ²	35,24±1,8*	23,84±0,79
ОТ, см	116±2,4*	86±2,24
ОТ/ОБ	1,0±0,02*	0,86±0,02
Грелин, нг/мл	51,22±11,55*	88,76±16,9

Достоверность различий показателей сравниваемых групп отмечена символами; * — $p < 0,01$ по отношению к группе контроля

В нашем исследовании установлены достоверно низкие уровни грелина в сыворотке крови у больных с ожирением (51,22 ± 11,55 нг/мл) по сравнению с пациентами с нормальным весом (88,76 ± 16,9 нг/мл), $p < 0,001$. Однако механизмы снижения уровня грелина при ожирении пока еще остаются неизвестными, предполагается, что это снижение является защитой организма от дальнейшего увеличения веса. Воздействие же грелина на аппетит осуществляется путем прямой активизации нейропеп-

тида — Y и нейронов в дугообразном ядре гипоталамуса, а также подавления пропиеомеланокортина (ПОМК) [11]. Таким образом гормон сигнализирует о голодании, тем самым способствует увеличению приема пищи и, соответственно, массы тела [12].

Противоречивы данные о концентрации грелина в зависимости от величины ИМТ [10]. Поэтому нами проведен анализ базальных уровней грелина в зависимости от степени ожирения у больных основной группы (табл. 2).

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели в зависимости от степени ожирения

Показатель	Основная группа (M ± m)		
	1 степень ожирения, n = 49	2 степень ожирения, n = 28	3 степень ожирения, n = 19
ИМТ, кг/м ²	31,21 ± 0,42 ^{#^}	36,84 ± 0,52 ^{*^}	43,58 ± 1,92 ^{*#}
ОТ, см	106 ± 3,0 ^{#^}	120 ± 3,88 ^{*^}	133,4 ± 10,53 ^{*#}
ОТ/ОБ	1,0 ± 0,03	0,99 ± 0,05	1,0 ± 0,07
Грелин, нг/мл	56,93±8,26 ^{#^}	48,23±12,43 ^{*^}	44,52±14,77 ^{*#}

Достоверность различий показателей сравниваемых групп отмечена символами; * — $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 1; # — $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 2; ^ — $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 3.

После сравнительного анализа показателей базальных уровней грелина в сыворотке крови у больных ожирением с различным ИМТ установлено, что при возраст-

тании степени ожирения уровни грелина в сыворотке крови уменьшались: при 1 степени ожирения (ИМТ 30–34,5 кг/м²) — 56,93 ± 8,26 нг/мл, при 2 степени (ИМТ 35–

39,5 кг/м²) — 48,23 ± 12,43 нг/мл, при 3 степени (ИМТ > 40 кг/м²) — 44,52 ± 14,77 нг/мл и показатели статистически достоверно различались между собой. Зависимость уровня грелина от ИМТ нашла подтверждение и при корреляционном анализе: уровни грелина отрицательно коррелировали с ИМТ ($r = 0,41$; $p < 0,05$). Остается спорным и малоизученным вопрос об участии грелина в формировании абдоминальной формы ожирения [10]. В нашей работе при корреляционном анализе выявлена статистически достоверная отрицательная связь базального грелина с показателями ОТ и ОТ/ОБ ($r = 0,39$ $p < 0,05$ и $r = 0,37$; $p < 0,05$ соответственно).

Таким образом, снижение базальных концентраций грелина у больных с ожирением, выявление отрицательной корреляции уровня базального грелина с ИМТ, ОТ и ОТ/ОБ свидетельствуют о возможном

влиянии грелина на формирование висцеральной формы ожирения.

Согласно публикациям, неоднозначно влияние грелина на обмен глюкозы и инсулина, показаны как его стимулирующее влияние, так и ингибирующее, кроме того, данные об эффекте физиологической гиперинсулинемии единичны и получены на малом количестве исследуемых пациентов. Одной из основных задач нашей работы являлось уточнение роли грелина в формировании нарушений углеводного обмена. Результаты ряда исследований констатируют падение сывороточного содержания грелина при СД типа 2 [13], отсутствуют данные о грелинемии у больных с НТГ.

В нашем исследовании уровни грелина определяли пациентам с разной степенью выраженности нарушений углеводного обмена (табл. 3).

Таблица 3

Клинико-лабораторные показатели обследованных лиц

Показатель	I подгруппа, n = 37 (M ± m)	II подгруппа n = 29 (M ± m)	III подгруппа n = 30 (M ± m)	Группа контроля, n = 26 (M ± m)
Глюкоза крови (венозная), ммоль/л	5,16 ± 0,22*	5,87±0,32* ^{+#}	8,12±0,64* ^{##+^}	4,72±0,22
Инсулинемия, мкЕд/л	21,5 ± 3,92*	21,31±2,94*	17,34±3,59*	9,84±1,15
Грелин, нг/мл	61,06 ± 11,9*	51,32±11,4*	41,29±11,3* ^{+ #}	88,39±16,9
НОМА-IR	5,08 ± 1,04*	5,55±0,83* [^]	6,13±1,29* ^{+#}	2,04±0,21
Reciprocal of НОМА-IR	0,32 ± 0,11*	0,23±0,05* [^]	0,22±0,07* ^{+#}	0,53±0,06

Достоверность различий показателей сравниваемых групп отмечена символами:

* — $p < 0,05$ по отношению к группе контроля; + — $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 1; # — $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 2; ^ — $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 3

Полученные результаты свидетельствуют, что по мере нарастания выраженности нарушений углеводного обмена базальные уровни грелина прогрессивно снижаются от 61,06 ± 11,9 в 1 подгруппе больных, до 51,32 ± 11,4 — во 2 и 41,29 ± 11,3 нг/мл — в 3, статистически же достоверное различие отмечалось между показателями 1 и 3 подгрупп, а также с показателями группы контроля, $p < 0,05$.

Взаимосвязь грелинемии с показателями углеводного обмена нашла подтверждение и при проведении корреляционного анализа. В полученных результатах отмечена статистически значимая отрицательная корреляционная связь грелина с показателями гликемии ($r = 0,18$; $p < 0,05$),

С-пептида ($r = 0,15$; $p < 0,05$), фруктозамина ($r = 0,34$; $p < 0,05$), инсулина ($r = 0,18$; $p < 0,01$).

Исходя из вышепредставленных данных, можно предположить, что концентрация грелина понижается в сыворотке крови не только с увеличением массы тела, но и с понижением толерантности к глюкозе, что нашло подтверждение и при проведении корреляционного анализа. Наши данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [9, 10], в которых указывается, что низкие уровни грелина (гипогрелинемия) могут играть значимую и причинную роль в развитии СД типа 2.

Немногочисленны и остаются дискуссионными мнения о связи грелина с составляющими МС. Имеются единичные

публикации противоречивых точек зрения в отношении взаимосвязи уровней грелина с показателями ИР. В нашем исследовании выявлена негативная корреляция между тощаковыми уровнями грелина и индексом ИР — НОМА-IR ($r = 0,23$; $p < 0,01$) и положительная — с индексом ИР Reciprocal of НОМА-IR ($r = 0,22$; $p < 0,05$). Механизмы, обуславливающие ассоциацию между показателями углеводного обмена, ИР и СД типа 2 и грелина в настоящее время не объяснены. Выдвинута гипотеза, что низкие уровни грелина могут затрагивать развитие диабета типа 2 и ИР несколькими способами: дефицит грелина сам по себе и/или снижение соматотропного эффекта ассоциированного с дефицитом грелина, что ведет к снижению инсулиновой чувствительности и, в конечном счете, к диабету типа 2 [13].

В ряде работ показано влияние грелина на уровень АД. В нашем исследовании при анализе корреляционных связей уровней грелина и АД выявлена отрицательная статистически достоверная связь грелина с уровнями систолического ($r = 0,40$; $p < 0,01$) и диастолического ($r = 0,39$; $p < 0,01$) АД. Установлено, что вазодилататорные эффекты грелина, как было показано *in vitro*, указывают на механизм, не зависящий от GH/IGF-1/NO [14], и требуют дальнейшего изучения. Эти данные предполагают, что гипогрелинемия способствует возникновению артериальной гипертензии.

В литературе упоминается об участии грелина в регуляции липидного обмена [15]. Среди показателей базальной липидемии в нашем исследовании зафиксирована отрицательная корреляционная связь концентрации грелина с показателями индекса атерогенности ($r = 0,32$; $p < 0,001$), с другими показателями жирового обмена статистически достоверной связи не выявлено. Полученные результаты предполагают возможное участие грелина в формирование липидных нарушений, однако требуются дальнейшие изучения для доказательства указанного предположения.

Учитывая уникальную биологическую роль грелина в организме человека и выявление у наших больных снижения гормона, ассоциированное с начальными проявлениями МС, по-видимому, возможно рассматривать его низкие величины в сыворотке крови как диагностически важный компонент синдрома.

Таким образом, полученные в нашей работе данные о взаимосвязи негативной динамики грелина с ожирением, особенно висцеральной его формы, функциональным состоянием β -клеток поджелудочной железы, а также взаимосвязи с показателями АД, жирового обмена (ТГ, ИА), дают возможность рассматривать грелин в качестве «кандидата» в маркеры риска развития СД типа 2 на фоне ожирения.

Выводы

1. Отмечено снижение базальных уровней грелина у лиц с ожирением при МС и выявлена отрицательная корреляция с ИМТ, ОТ и ОТ/ОБ, что свидетельствует о возможном влиянии дефицита грелина на формирование висцеральной формы ожирения.

2. С повышением степени выраженности нарушения углеводного обмена (от нормогликемии, через НТГ до СД типа 2) и НОМА-IR отмечается понижение концентрации базального грелина в сыворотке крови. Наиболее значимое снижение уровня грелина отмечено при СД типа 2, при этом грелинемия отрицательно коррелирует с концентрацией инсулина, гликемии, фруктозамина, показателями инсулинорезистентности НОМА-IR и положительно — с индексом ИР Reciprocal of НОМА-IR, что может играть роль в развитии диабета типа 2.

3. Негативная ассоциация между уровнями грелина и АД указывает на участие грелина в регуляции АД, а именно, подтверждает возможную роль его дефицита в возникновении артериальной гипертензии.

4. Установленная отрицательная связь грелинемии с показателями ИА ($r = 0,32$; $p < 0,001$) предполагает участие гормона в формировании нарушений жирового обмена при МС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Данилова, Л. И. Метаболический синдром: Диагностические критерии, лечебные протоколы: уч.-метод. пособие / Л. И. Данилова, Н. В. Мурашко. — Мн. : БелМАПО, 2005. — 23 с.
2. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realilistic yiew / P. Zimmet [et. al.] // *Diabetes Medesin*. — 2003. — Vol. 20, № 9. — P. 693–702.
3. Vasudevan, A. R. Insulin resistance syndrome / A. R. Vasudevan, A. J. Garber // *A review. Minerva Endocrinol.* — 2005. — Vol. 30, № 3. — P. 101–119.

4. Combined effect of the metabolic syndrome and hostility on the incidence of myocardial infarction (the Normative Aging Study) / J. F. Todaro [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 96, № 2. — P. 221–226.
5. Мохорт, Т. В. Изменение уровня лептина при впервые выявленном нарушении толерантности к глюкозе / Т. В. Мохорт, Е. И. Шишко // *Мед. новости.* — 2003. — № 10. — С. 76–79.
6. Данилова, Л. И. Дигидроэпиандростерона сульфат, тестостерон и сексгормон-связывающий глобулин крови у мужчин различного возраста с полным и неполным вариантами метаболического синдрома / Л. И. Данилова, Н. В. Мурашко // *Весті НАН Беларусі: Сер. мед. навук.* — 2004. — № 1. — С. 10–14.
7. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach / M. Kojima [et al.] // *Nature.* — 1999. — Vol. 402. — P. 656–660.
8. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice / A. Asakawa [et al.] // *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P. 947–952.
9. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents / A. Ikezaki [et al.] // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51. — P. 3408–3411.
10. Plasma Ghrelin Levels in Lean and Obese Humans and the Effect of Glucose on Ghrelin Secretion / T. Shiiya [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 2002. — Vol. 87. — P. 240–244.
11. Chrelin is an appetite — stimulatory signal from, stomach with structural resemblance to motilin / A. Asakawa [et al.] // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 337–345.
12. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity / M. Tschop [et al.] // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50. — P. 707–709.
13. Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: com-parison with anorexic and obese patients / A. E. Rigamonti [et al.] // *Journal Endocrinology.* — 2002. — Vol. 175. — P. 1–5.
14. Vasodilatory effect of ghrelin, an endogenous peptide from the stomach / H. Okumura [et al.] // *Journal Cardiovascular Pharmacology.* — 2002. — Vol. 39. — P. 779–783.
15. *Beaumont, N. J.* Chrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase / N. J. Beaumont, V. O. Skinner // *The Journal Biology Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 8877–8880.

Поступила 12.12.2006

УДК 569.323.4: 547.422.22

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И СТРУКТУРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ВО ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ

Ю. А. Овсиук, А. А. Жукова, Н. В. Тургунтаева

Государственная служба медицинских судебных экспертиз
Гомельский государственный медицинский университет

В острых экспериментах, выполненных на белых беспородных крысах-самцах, установлено, что летальная токсичность этиленгликоля составляет 0,5 мл на 100 г массы. В паренхиматозных органах регистрируются выраженные дистрофические изменения на фоне микроциркуляторных расстройств.

Ключевые слова: этиленгликоль, токсичность.

GENERAL TOXICITY AND STRUCTURAL INFRINGEMENTS IN THE INTERNAL ORGANS OF WHITE RATS AT ETHYLEN GLYCOLE INTOXICATION

U. A. Ovsyuk, A. A. Jukova, N. V. Turguntaeva

Department of legal medical examinations
Gomel State Medical University

In the acute experiment carried out on white not purebred male rats it was revealed that lethal toxically dose of ethylene glycole is 0,5 ml on 100 g of body weight . In all internal organs dystrophic changes on the background of microcirculation disorders were registered.

Key words: ethylene glycole, toxicity.

Этиленгликоль (ЭГ) широко используется в промышленности, на транспорте, при обслуживании различных технических систем. Доступность и недостаточная информация населения о ядовитых свойствах ЭГ служат основными предпосылками для возникновения отравлений [1]. Отравления ЭГ нередко носят групповой характер при употреблении его как суррогата алкоголя. Летальность при отравлениях ЭГ составляет в среднем 10–30%, а в ряде наблюдений достигает значительно более высокого уровня, поэтому проблема имеет серьезное клиническое значение [2].

Частота отравлений ЭГ в последние годы имеет тенденцию к увеличению и занимает 2–3 место среди интоксикаций техническими жидкостями.

Характерно развитие прогрессивно ухудшающейся клинической картины, сопровождающейся поражениями головного мозга и паренхиматозных органов, с развитием острой почечной или почечно-печеночной недостаточности [4, 7]. Этиленгликоль действует как сосудистый и протоплазматический яд, подавляет окислительные процессы, вызывает отек, набухание и некроз мелких сосудов, нарушает тканевое кровообращение, сдвигает кислотно-щелочное состояние в сторону метаболического ацидоза, нарушает водно-электролитный баланс [6]. Особенностью действия этиленгликоля является наличие продолжительного во времени скрытого периода. Поэтому больные, как правило, поступают в крайне тяжелом, бессознательном состоянии [5]. Клинические проявления интоксикации этиленгликолем не имеют специфических симптомов, позволяющих диагностировать отравление данным ядом, судебно-медицинский диагноз, базирующийся на результатах судебно-химического исследования, имеет ретроспективное значение. Отсутствие информации о патогенетических механизмах развития данной патологии не позволяет поставить задачу разработки специфической патогенетически обоснованной терапии или терапии, направленной на профилактику и ликвидацию основных нарушений в организме, являющихся наиболее значимыми в летальных исходах или инвалидизации.

Целью настоящей работы является изучение в эксперименте патогенеза острой интоксикации этиленгликолем и экспериментальное обоснование патогенетически

обоснованной терапии. В настоящей статье освещены результаты изучения морфологического субстрата данной патологии.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены в мае-ноябре 2006 года на 38 белых беспородных лабораторных крысах-самцах массой 190–210 г, содержащихся в виварии университета на обычном рационе питания, принятом для лабораторных животных.

В первых сериях экспериментов решался вопрос токсичности для крыс этиленгликоля, во второй части исследования (12 крыс) изучены морфологические изменения во внутренних органах. Использован этиленгликоль (ГОСТ 19710-8). Введение крысам осуществляли внутривенно металлическим зондом с оливой на конце в дозах 0,1; 0,3; 0,5 мл/100 г массы тела. Секционный материал от крыс (сердце, легкие, печень, почки) забирали после декапитации животных, которую проводили с соблюдением правил гуманного отношения к экспериментальным животным, фиксировали в 10% нейтральном формалине, проводка материала стандартная, окраска гистологических препаратов гематоксилин-эозином. Использовано оборудование фирмы LEICA судебно-гистологического отделения Управления по Гомельской области Государственной службы медицинских судебных экспертиз.

Результаты и обсуждение

После введения этиленгликоля в дозе 0,1 мл на 100 г массы в желудок крысы первые три дня находились в тяжелом состоянии, были мало подвижны, шерстный покров грязный, от твердой пищи отказывались, воду пили. С 4 суток состояние улучшалось. Забор органов был осуществлен после забоя через 2 недели. К этому сроку масса тела животных восстанавливалась, внешне животные производили впечатление здоровых. Тем не менее, при микроскопическом исследовании, выполненном через 14 суток после однократной интоксикации, выявлялись значительные структурные повреждения.

В сердце — интерстициальный отек от умеренного до выраженного. Очаговая фрагментация мышечных волокон. Выраженная гиалиново-капельная дистрофия с глыбчатым распадом и некрозом отдельных групп кардиомиоцитов. Определялся спазм артерий и артериол, неравномерное кровенаполнение сосудов: запустение или полно-

кровие артериального и венозного звена, со стазами, сладжами эритроцитов в микроциркуляторном русле, в отдельных полях были отмечены диапедезные кровоизлияния.

В легком выявлялся спазм бронхов и бронхиол, местами с небольшим количеством эритроцитов в просвете. В отдельных полях зрения вокруг бронхиол, возле сосудов и в просветах альвеол были видны скопления эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов, спазм артерий и артериол, сепарация крови сосудов и плазморрагии. Отмечалось неравномерное кровенаполнение, преимущественное малокровие капилляров со стазами, сладжами эритроцитов.

В печени определялась выраженная гидрорическая дистрофия гепатоцитов, полиморфизм ядер, спазм, запустение артериол портальных трактов. В паренхиме отмечалось неравномерное кровенаполнение синусоидных капилляров со стазами, сладжами, местами пойкилоцитозом эритроцитов.

В почке выявлялось неравномерное кровенаполнение капилляров клубочков, просветы канальцев были резко сужены и содержали эозинофильные зернистые или крошечковидные массы, в единичных канальцах определялись гиалиновые цилиндры и лизированные лейкоциты, в отдельных канальцах кристаллы. В артериальном русле выявлялся спазм, запустение или малокровие. В интерстиции отмечено неравномерное кровенаполнение капилляров и венул со стазами, сладжами эритроцитов, местами вокруг ка-

пилляров глыбки гемосидерина и сидерофаги, лейкоцитарная инфильтрация. В области лоханок по периферии сосудов кровоизлияния, очаги круглоклеточной инфильтрации, глыбки гемосидерина, сидерофаги.

Дозы этиленгликоля 0,3 мл/100 г и выше при внутрижелудочном поступлении в организм для крыс являлись летальными. Через 24 часа после интоксикации в дозе 0,3 мл/100 г часть животных находилась в состоянии трупного окоченения, часть в агональном состоянии, отдельные — в предагональном. Макроскопически в первую очередь обращало на себя внимание состояние желудка. Определялся отек всех слоев, слизистая набухшая, серого цвета, снимается при проведении тупой стороной скальпеля.

При микроскопическом изучении миокарда отмечен умеренно выраженный интерстициальный отек, волнообразная деформация мышечных волокон, выраженная паренхиматозная дистрофия с глыбчатым распадом вплоть до некроза отдельных групп кардиомиоцитов, спазм, полнокровие артерий и артериол. В сосудистом русле отмечалось полнокровие капилляров и вен со стазами, сладжами эритроцитов, местами в просветах капилляров и перикапиллярных пространствах определялись скопления лейкоцитов (рис. 1).

В препаратах легкого определялся спазм бронхов и бронхиол, просветы содержали клетки слущенного эпителия, небольшое количество эритроцитов (рис.2).

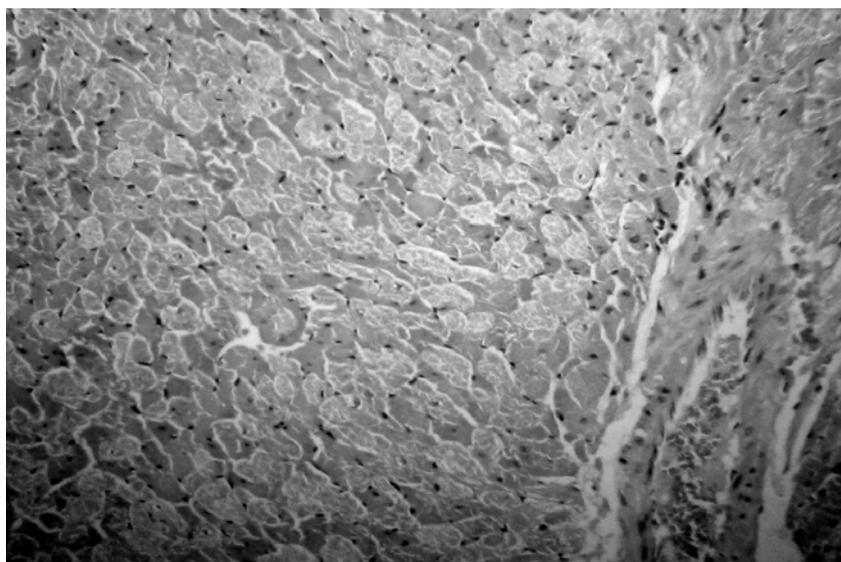


Рис. 1. Миокард. Первые сутки интоксикации этиленгликолем в дозе 0,3 мл/100 г массы тела. Выраженная дистрофия с глыбчатым распадом вплоть до некроза отдельных групп кардиомиоцитов. Окраска гематоксилин-эозином ($\times 200$).

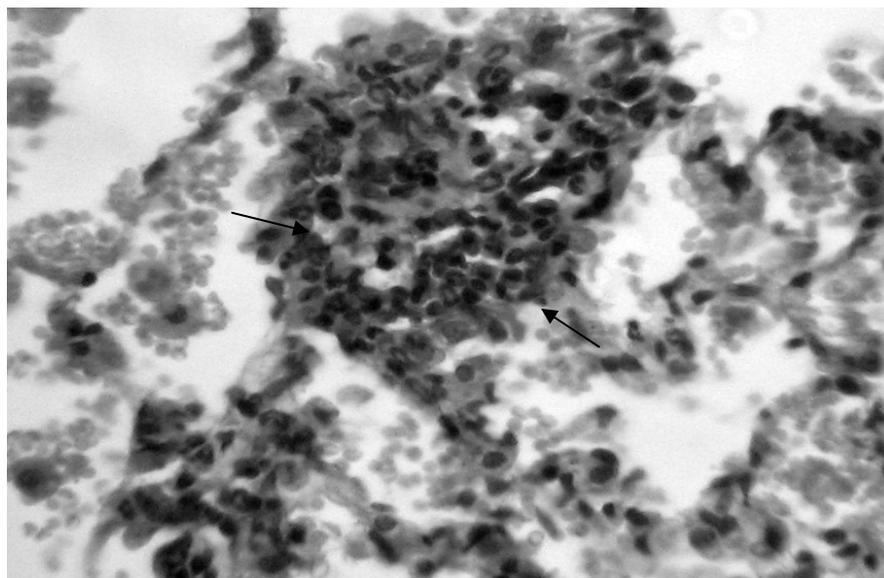


Рис. 2. Легкое. Первые сутки интоксикации этиленгликолем в дозе 0,3 мл/100 г массы тела. Вокруг бронхиол, возле сосудов и в просветах альвеол видны скопления эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов. Эритроциты в просветах альвеол. Окраска гематоксилин-эозином ($\times 400$).

Возле сосудов и в межальвеолярных перегородках была отмечена умеренная лейкоцитарная инфильтрация. Определялись очаги острой эмфиземы альвеол, спазм, плазматическое пропитывание, фибриноидное набухание артериол, полнокровие капилляров, со стазами, сладжами эритроцитов, сепарация крови.

В печени выявлялась выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов, вплоть до баллонной с крупными очаговыми крово-

излияниями и некрозом отдельных гепатоцитов в различных отделах долек. Спазм, плазматическое пропитывание артериол портальных трактов. Портальные тракты были инфильтрированы небольшим количеством лейкоцитов. В синусоидных капиллярах — полнокровие со стазами, сладжами эритроцитов, особенно выраженными в центре долек, где отмечались небольшие кровоизлияния и некрозы отдельных гепатоцитов (рис. 3).

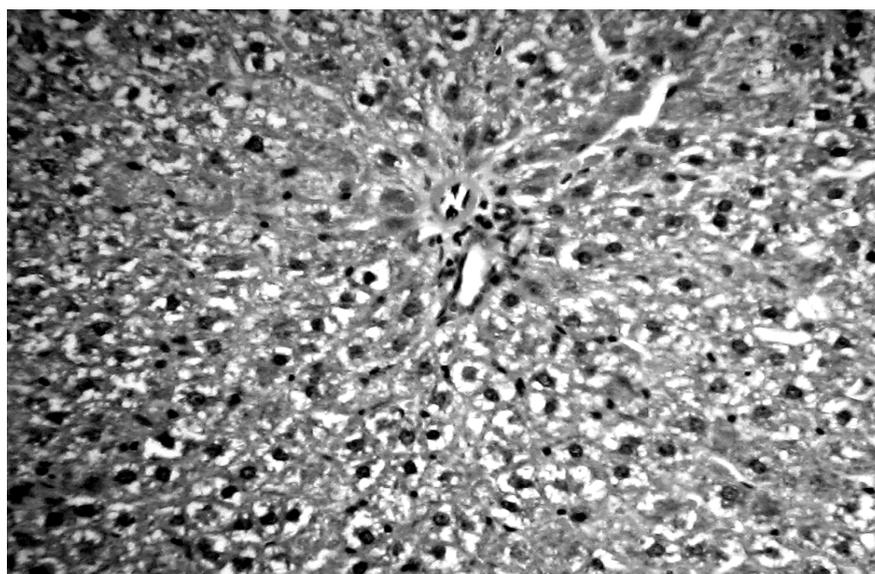


Рис. 3. Печень. Первые сутки после однократной интоксикации этиленгликолем в дозе 0,3 мл/100 г массы. Выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов вплоть до баллонной, полиморфизм ядер, отдельные ядра не определяются. Спазм, запустение артериол портальных трактов. Окраска гематоксилин-эозином ($\times 200$).

В почке умеренное полнокровие и неравномерное кровенаполнение капилляров клубочков. Выраженная паренхиматозная дистрофия и некроз с десквамацией эпителия, преимущественно проксимальных отделов, просветы сужены или содержали эозинофильные зернистые или крошечковидные массы, кристаллы, гиалиновые цилиндры. В артериях и артериолах определялся спазм, плазматическое пропитывание, фибриноидное набухание стенок. В

интерстиции — неравномерное кровенаполнение, преимущественно полнокровие, капилляров. В области лоханки скопления лейкоцитов и круглых клеток, мелкие очаговые кровоизлияния (рис. 4). Просветы канальцев были резко сужены и содержали эозинофильные зернистые или крошечковидные массы, в единичных канальцах определялись гиалиновые цилиндры и лизированные лейкоциты, в отдельных канальцах — кристаллы (рис. 5).

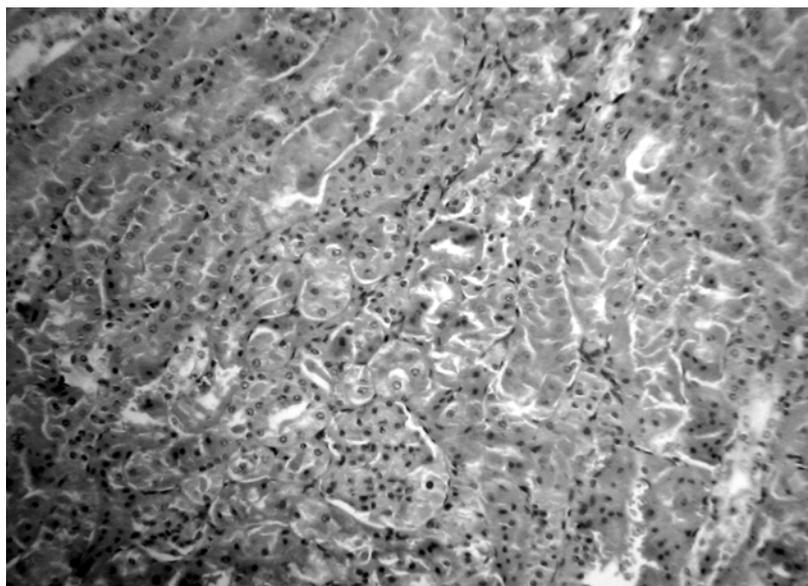


Рис. 4. Почка. Первые сутки после однократной интоксикации этиленгликолем в дозе 0,3 мл/100 г массы. Выраженная паренхиматозная дистрофия и некроз с десквамацией эпителия проксимальных канальцев, просветы сужены, содержат эозинофильные зернистые и крошечковидные массы, гиалиновые цилиндры. Окраска гематоксилин-эозином ($\times 100$).

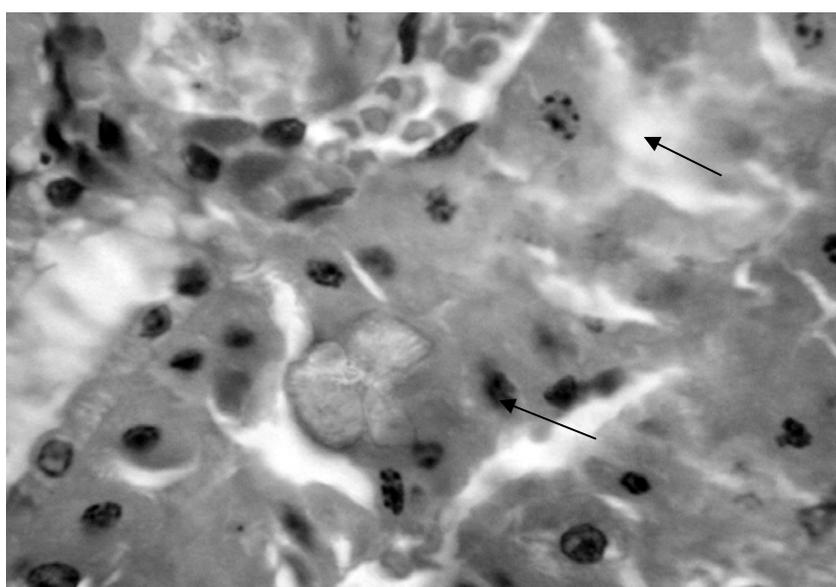


Рис. 5. Почка. Первые сутки после однократной интоксикации этиленгликолем в дозе 0,3 мл/100 г массы. Многочисленные кристаллы различного вида. Распад ядер клеток эпителия канальцев. Окраска гематоксилин-эозином ($\times 400$).

Выводы

Наиболее характерными морфологическими признаками действия этиленгликоля на внутренние органы является выраженная полиорганная паренхиматозная дистрофия, развивающаяся на фоне микроциркуляторных расстройств.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Бережной, Р. В.* Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений / Р. В. Бережной, Я. С. Смусин. — Мн. : Медицина, 1980. — С. 414–418.

2. *Бонитенко, Е. Ю.* Сравнительная характеристика острых отравлений этиленгликолем и его эфирами / Е. Ю. Бонитенко // Российский биомедицинский журнал. — 2003. — Т. 4. — С. 486–490.

3. *Гуляева, Т. Н.* Определение этиленгликоля в крови и моче / Т. Н. Гуляева, К. В. Якимова // Судмедэкспертиза. — 1991. — № 2. — С. 37–39.

4. *Лужников, Е. А.* Клиническая токсикология / Е. А. Лужников. — М. : Медицина, 1994. — 254 с.

5. *Маркова, И. В.* Клиническая токсикология детей и подростков / И. В. Маркова, В. В. Афанасьев, Э. К. Цыбульский. — СПб., 1999. — С. 92–97.

6. *Овсюк, Ю. А.* Методы определения этиленгликоля в биологическом материале / Ю. А. Овсюк, Т. Н. Сацура // Проблемы здоровья и экологии. — 2006. — № 1 (7). — С. 148–152.

7. *Сахаров, Г. Ю.* Острые отравления этиленгликолем / Г. Ю. Сахаров // Судмедэкспертиза. — 1983. — № 2. — С. 48–52.

8. *Фартушный, А. Ф.* Определение этиленгликоля в биологическом материале / А. Ф. Фартушный // Судмедэкспертиза. — 1983. — Т. 26, № 3. — С. 37–39.

Поступила 12.01.2007

УДК 616.348-002.54-07

**ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛПРОТЕКТИН
В НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

Е. И. Михайлова, В. С. Крот, Н. В. Филиппенко, Н. В. Василевич

**Гомельский государственный медицинский университет
Гомельская областная специализированная клиническая больница**

Актуальность язвенного колита обусловлена не только высоким и постоянно растущим уровнем заболеваемости, поражающей трудоспособную часть общества и приносящей огромный материальный ущерб, но и непрогнозируемым прогрессирующим течением, сложностью диагностики и выбора направления терапии. Раннее выявление органической патологии кишечника сокращает расходы на лечение пациента, уменьшает количество осложненных и запущенных форм заболеваний, увеличивает продолжительность и качество жизни пациентов. Однако большинство предлагаемых способов выявления язвенного колита не лишены недостатков, главными из которых следует признать отсутствие простых, эффективных и экономически выгодных методов, позволяющих выявлять эту патологию на ранних этапах ее развития, повысив тем самым эффективность терапии, уменьшив вероятность осложнений и увеличив продолжительность жизни пациентов. При исследовании клинической применимости фекального калпротектина в качестве неинвазивного маркера язвенного колита нами установлено, что маркер обладает высокой чувствительностью и относительно низкой специфичностью и является более точным индикатором воспалительного процесса, чем СОЭ и С-реактивный белок. Уровень фекального калпротектина хорошо коррелирует с активностью язвенного колита и является надежным показателем стадии воспалительного процесса.

Ключевые слова: язвенный колит, неинвазивная диагностика, фекальный калпротектин.

**FECAL CALPROTECTIN IN NON-INVASIVE DIAGNOSTIC
OF ULCERATIVE COLITIS**

E. I. Mikhailova, V. S. Krot, N. V. Filipenko

**Gomel State Medical University
Gomel Regional Specialized Clinical Hospital**

The urgency of ulcerative colitis is caused not only by high and increasing morbidity level which affects able-bodied citizens and brings huge material damage to society, but also unpre-

dicted progressing course, complicated diagnostic and choice of treatment. Earlier detection of organic pathology of the intestine reduces expenses for treatment, decreases the number of complicated and neglected cases, improves life span and quality of life of patients. Yet, majority of the available methods of ulcerative colitis detection have certain disadvantages, the main of which are absence of simple, effective and economically beneficial methods allowing to define this pathology at earlier stage of its development and therefore improving efficiency of therapy, reducing the number of complications and increasing life span of patients. Investigation of clinical application of fecal calprotectin as of a non-invasive marker of ulcerative colitis has identified that marker possesses high sensitivity and relatively low specificity, and is more precise indicator of an inflammatory process than ESR and S-reactive protein. The level of fecal calprotectin correlates with the activity of the ulcerative colitis and is the reliable indicator of the inflammatory process stage.

Key words: ulcerative colitis, non-invasive diagnostic, fecal calprotectin.

Введение

Язвенный колит представляет собой одну из наиболее сложных и не решенных проблем современной гастроэнтерологии. По уровню заболеваемости язвенный колит уступает многим другим гастроэнтерологическим заболеваниям, но по тяжести течения, частоте осложнений и летальности он занимает одно из первых мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта [1]. Постоянный интерес к проблеме язвенного колита обусловлен тем, что, несмотря на многолетнюю историю его изучения, этиология и патогенез заболевания остаются до конца не изученными, а схемы терапии нуждаются в совершенствовании [2]. За последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты язвенного колита и прогнозируется «эпидемия» этого заболевания в Восточной Европе, в том числе и в России. По данным В.Т. Ивашкина, эпидемиологические показатели язвенного колита в России отличаются от других стран преобладанием тяжелых и осложненных форм и высокой летальностью. Многообразие клинических форм язвенного колита усложняет диагностику заболевания и оценку активности процесса в фазе его обострения. При этом в условиях неадекватного лечения повышается риск осложнений, инвалидизация пациентов трудоспособного возраста и возрастает летальность [3].

До настоящего времени не существует общепринятых критериев оценки активности язвенного колита. Большинство предлагаемых способов не лишены недостатков, главными из которых следует признать отсутствие комплексного учета клинико-лабораторных, эндоскопических и гистологических данных при определении

тяжести текущего обострения заболевания. Поэтому до настоящего времени не прекращаются попытки совершенствования методик, улучшающих качество диагностики язвенного колита и позволяющих повысить эффективность его терапии [4].

Цель: установить диагностические возможности фекального калпротектина в качестве неинвазивного маркера язвенного колита.

Материалы и методы

Нами было исследовано 18 больных язвенным колитом (9 мужчин, 9 женщин) в возрасте от 17 до 72 лет ($45 \pm 17,98$) и 45 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (17 мужчин, 28 женщин) в возрасте от 20 до 75 лет ($48 \pm 13,87$).

Всем больным синдромом раздраженного кишечника диагноз был выставлен на основании Римских II критериев. Для подтверждения диагноза больным проводилась колоноскопия, которая при наличии «симптомов тревоги» дополнялась биопсией слизистой кишечника. Диагноз язвенного колита во всех случаях имел морфологическое подтверждение.

Активность язвенного колита оценивалась с помощью индекса Шредер (Mayo Clinic UC DAI) с учетом таких критериев, как:

- 1) частота дефекаций за сутки:
 - 1–2 дефекации — 0 баллов;
 - 3–4 дефекации — 1 балл;
 - 5–6 дефекаций — 2 балла;
 - 7 дефекаций и более — 3 балла;
- 2) ректальные кровотечения:
 - нет — 0 баллов;
 - прожилки крови менее чем в половине дефекаций — 1 балл;
 - явная кровь в большинстве дефекаций — 2 балла;
 - только кровь — 3 балла;

- 3) ректороманоскопия:
- интактная слизистая, отсутствие зернистости и разрыхления — 0 баллов;
 - эритема, сглаженность или отсутствие сосудистого рисунка, легкая зернистость — 1 балл;
 - выраженная эритема, зернистость, отсутствие сосудистого рисунка, кровоточивость при минимальной травме, эрозии — 2 балла;

• спонтанная кровоточивость, язвы — 3 балла;

4) оценка функционального состояния пациента:

- хорошее — 0 баллов;
- удовлетворительное — 1 балл;
- плохое — 2 балла;
- очень плохое — 3 балла.

Общая оценка активности болезни врачом (PGA) представлена в таблице 1.

Таблица 1

Общая оценка активности болезни врачом (PGA)

0	Отсутствие активности	0 = частота дефекации 0 = ректальные кровотечения 0 = данные сигмоскопии
1	Минимальная активность (главным образом = 1)	0 или 1 = частота дефекации 0 или 1 = ректальные кровотечения 0 или 1 = данные сигмоскопии
2	Умеренная активность (главным образом = 2)	1 или 2 = частота дефекации 1 или 2 = ректальные кровотечения 1 или 2 = данные сигмоскопии
3	Выраженная активность (главным образом = 3)	2 или 3 = частота дефекации 2 или 3 = ректальные кровотечения 2 или 3 = данные сигмоскопии

Среди пациентов с язвенным колитом высокая активность воспалительного процесса наблюдалась у 12 больных, умеренная — у 2 пациентов, минимальная — у 4 больных. Ремиссия констатирована у 3 обследованных пациентов. Тотальное поражение толстой кишки было обнаружено у 7 больных, поражение левых отделов — у 8 пациентов, проктосигмоидит — у 4 больных и изолированный проктит — у 2 обследованных пациентов.

Калпротектин определяли в образцах кала больных, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом с использованием стандартных наборов фирмы «Nova Tec Immundiagnostica GmbH», Германия. Нормальными считались значения фекального калпротектина от 5 до 60 мг/кг.

С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов определялись общепринятыми у нас методиками. За норму принимался у мужчин уровень скорости оседания эритроцитов ниже 10 мм/час, у женщин — ниже 18 мм/час. С-реактивный белок в сыворотке крови определялся полуколичественным способом (–, +, ++, +++).

Статическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных

программ «Statistica 6.0» фирмы StatSoft Inc. (США). Использовались стандартные статические методы, включающие вычисление медианы и доверительных интервалов (95% CI). Сопоставление двух независимых групп по количественному признаку производили с помощью теста Манна-Уитни, по качественному (бинарному) признаку — с помощью двустороннего теста точного критерия Фишера. Выявление статистической взаимосвязи между качественными и количественными признаками производилось методом непараметрического корреляционного анализа с использованием ранговой корреляции по Спирмену. Для анализа точности диагностического метода использовались общепринятые диагностические характеристики [3]. Сравнение диагностических характеристик проводили с использованием критериев МакНемара. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами установлено, что медиана значений фекального калпротектина для язвенного колита равна 792,88 мкг/г (499,14–1269,85),

для синдрома раздраженного кишечника — 26,33 мкг/г (26,53–58,33). Различия между группами оказались статистически достоверными ($p < 0,001$).

Полученные нами данные согласуются с результатами исследования Xiao-guang Li с соавт. Уровень фекального калпротектина у обследованных ими пациентов с синдромом раздраженного кишечника составил 15,36 мкг/г, у больных воспалительными заболеваниями кишечника — 466 мкг/г. Различия между группами также статистически достоверны ($p < 0,001$) [6].

Тест на фекальный калпротектин оказался положительным у 16 и ложноотрицательным у 1 пациента с язвенным колитом. У 36 больных синдромом раздраженного кишечника проба была отрицательной и у 9 пациентов — ложноположительной.

Чувствительность фекального калпротектина по отношению к язвенному колиту составила 94,12%, специфичность — 80,0%, эффективность — 87,06%, положительная прогностическая ценность — 60,0, отрицательная прогностическая ценность — 97,3%.

В качестве сравнения приведем результаты других исследований. Так, Renata D'Inca с соавт. получили чувствительность фекального калпротектина по отношению к воспалительным заболеваниям кишечника на уровне 78%, специфичность — 83%, положительную прогностическую ценность — 86%, отрицательную прогностическую ценность — 80% [7]. В то же время в исследовании A. Carroccio с соавт. чувствительность фекального калпротектина по отношению к воспалительным заболеваниям кишечника оказалась значительно выше и достигла 100%, а специфичность — 95% [8].

Уровень фекального калпротектина хорошо коррелирует с активностью язвенного колита ($r = 0,80$; $p < 0,0001$) и скоростью оседания эритроцитов ($r = 0,64$; $p < 0,01$) и не коррелирует с распространенностью воспалительного процесса в кишечнике ($r = 0,329$; $p > 0,05$). Аналогичные данные получены A. G. Røseth с соавт. при обследовании 62 больных язвенным колитом [9].

Скорость оседания эритроцитов превышала нормальные значения у 9 из 16 больных язвенным колитом и у 8 из 42 пациентов с синдромом раздраженного кишечника.

Вычисление двустороннего варианта точного критерия Фишера показало, что

скорость оседания эритроцитов превышала нормальные значения достоверно чаще у больных язвенным колитом по сравнению с пациентами, страдающими синдромом раздраженного кишечника ($p < 0,01$).

Чувствительность скорости оседания эритроцитов по отношению к язвенному колиту составила 56,25%, специфичность — 80,95%, эффективность — 68,60%, положительная прогностическая ценность — 52,94, отрицательная прогностическая ценность — 82,9%.

Скорость оседания эритроцитов хорошо коррелирует с активностью язвенного колита ($r = 0,68$; $p < 0,01$) и не коррелирует с распространенностью воспалительного процесса в кишечнике ($r = 0,27$; $p > 0,05$).

Появление С-реактивного белка в сыворотке крови обнаружено у 6 из 14 больных язвенным колитом и у 5 из 24 пациентов с синдромом раздраженного кишечника.

Чувствительность С-реактивного белка по отношению к язвенному колиту составила 42,86%, специфичность — 79,17%, эффективность — 61,02%, положительная прогностическая ценность — 54,55, отрицательная прогностическая ценность — 70,37%.

С-реактивный белок хорошо коррелирует с протяженностью поражения кишечника ($r = 0,73$; $p < 0,01$).

Сравнительная характеристика диагностических возможностей фекального калпротектина, СРБ и скорости оседания эритроцитов представлена на рисунке 1.

Таким образом, фекальный калпротектин превосходит по чувствительности в выявлении язвенного колита С-реактивный белок ($p < 0,0001$) и скорость оседания эритроцитов ($p < 0,01$). В этом наши данные полностью совпадают с результатами исследования Xiao-guang Li с соавторами [6].

Заключение

При рассмотрении клинической применимости фекального калпротектина в диагностике язвенного колита установлены его высокая чувствительность и относительно низкая специфичность. Он оказался более точным индикатором воспалительного процесса, чем СОЭ и С-реактивный белок, что позволяет использовать его в качестве неинвазивного маркера язвенного колита. При уровне фекального калпротектина < 60 мг/кг высокая отрицательная прогностическая ценность исключает наличие у пациента язвенного коли-

та. Необходимость проведения колоноскопии при этом условии отпадает, что делает диагностику язвенного колита эконо-

номически менее затратной, а пациента избавляет от неудобств и испытаний, связанных с ее проведением.

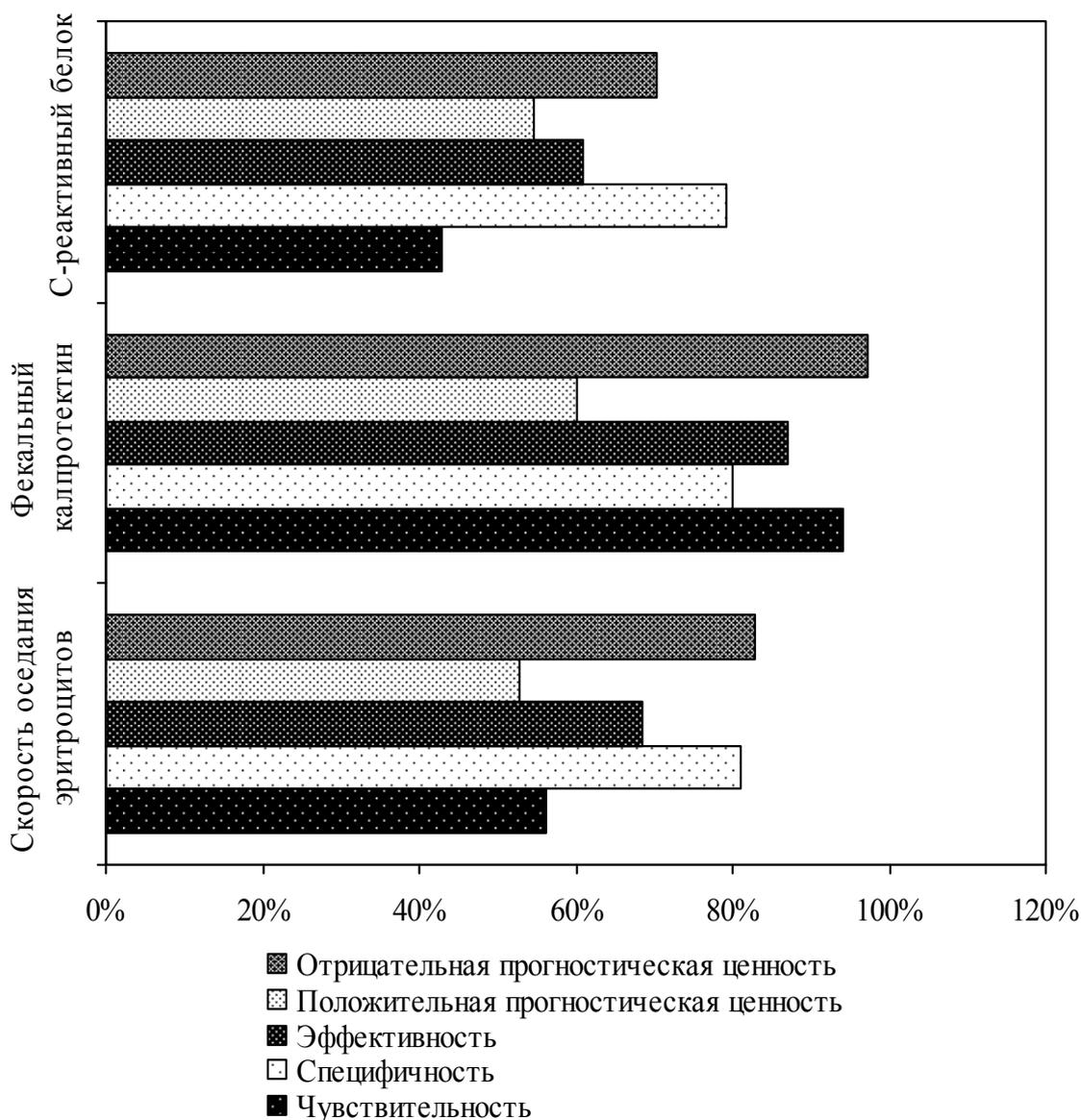


Рис. 1. Сравнительная характеристика диагностической точности различных неинвазивных маркеров язвенного колита

Уровень фекального калпротектина имеет связь с активностью воспалительных заболеваний кишечника и потенциально пригоден в качестве неинвазивного маркера для мониторинга обострения процесса, выбора адекватной терапии и оценки ее эффективности. Теоретически такое лечение должно привести не только к сокращению частоты и тяжести клинических обострений, но и к улучшению качества жизни пациента [10].

Выводы

Фекальный калпротектин в качестве неинвазивного маркера язвенного колита обладает высокой чувствительностью и относительно низкой специфичностью и является более точным индикатором воспалительного процесса, чем СОЭ и С-реактивный белок.

Уровень фекального калпротектина хорошо коррелирует с активностью язвенного колита и является надежным показателем стадии воспалительного процесса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Болезнь Крона: диагностика и лечение [Электронный ресурс] / А. С. Логинов. — 2006. — Режим доступа: http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/05_06/424.shtml. — Дата доступа: 10.12.2006.
2. Логинов, А. С. Болезни кишечника / А. С. Логинов, А. И. Парфенов. — М., 2000. — 32 с.
3. Ивашкин, В. Т. Краткое руководство по гастроэнтерологии / В. Т. Ивашкин [и др.]; под ред. В. Т. Ивашкина, С. И. Рапопорта, Ф. И. Комарова. — М.: ООО «Издательский дом М-Вести», 2001. — 457 с.
4. Голофеевский, В. Ю. Опыт применения высоких доз месалазина (салофалька) при лечении тяжелых вариантов обострения язвенного колита / В. Ю. Голофеевский, А. В. Герасимова, С. И. Ситкин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2002. — № 4. — С. 20–21.
5. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 305 с.
6. Li, Xiao-guang. Fecal calprotectin in differential diagnosis of IBS / Xiao-guang Li // J. of Peking University (Health sciences). — 2006. — Vol. 38, № 3. — P. 310–313.
7. Calprotectin and lactoferin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease / R. D'Inca [et al.] // Int. S. Colorectal Dis. [Electronic resource] — 2006. — Mode of access: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=16838143. — Date of access: 09.10.2006.
8. Links Diagnostic accuracy fecal calprotectin be valued in discriminating organic reason of the chronic diarrhoea from irritable syndrome of the gut: expected analysis in adult and child / A. Carroccio [et al.] // Clin Him. — 2003. — № 49. — P. 861–867.
9. Røseth, A. G. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein / A. G. Røseth // Digestion. — 1997. — № 58. — P. 176–180.
10. Tibble, J.A. Fecal calprotectin as an index of intestinal inflammation / J.A. Tibble, I. Bjarnason // Drugs Today (Barc). — 2001. — № 37. — P. 85–96.

Поступила 22.12.2006

УДК 616.284-002

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
СРЕДНЕГО УХА ПО ДАННЫМ ЛОР-ОТДЕЛЕНИЯ
ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

И. Д. Шляга, Е. П. Медведева

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлен анализ структуры неспецифических воспалительных заболеваний среднего уха, выявлена распространенность отдельных нозологических форм у группы больных из ЛОР-отделения учреждения «Гомельская областная клиническая больница» (УГОКБ) за период с 1 января по декабрь 2005 года. Рассмотрены возможные осложнения острых и хронических средних отитов, выявлены наиболее часто встречающиеся осложнения. Проанализированы методы диагностики и лечения, используемые в ЛОР-отделении УГОКБ в настоящее время.

Ключевые слова: средний отит, внутричерепные осложнения, эпитимпанит, мезотимпанит, эпимезотимпанит.

NONSPECIFIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE MIDDLE EAR

I. D. Shlyaga, K. P. Miadzvedzeva

Gomel State Medical University

The analysis of the structure of nonspecific inflammatory diseases of middle ear is represented in the present article. The prevalence of separate nozological forms at the group of patients of the otorhinolaryngological unit of the Gomel Regional Clinical Hospital for the period from January 1st until December, 2005 is revealed. Possible complications of acute and chronic middle otitises are considered, most often complications are revealed. Methods of diagnostics and the treatments now used in the otorhinolaryngological unit of the Gomel Regional Clinical Hospital are analyzed.

Key words: middle otitis, intracranial complications, epitympanitis, mesotympanitis, epimesotympanitis.

Введение

Неспецифические воспалительные заболевания среднего уха являются весьма актуальной проблемой оториноларингологии, так как ухо — это периферический отдел слухового и вестибулярного анализаторов, позволяющий человеку воспринимать звуки, ориентироваться в пространстве, поддерживать равновесие тела в покое и при движении.

Средний отит — распространенная патология, частота которой колеблется в значительных пределах в зависимости от общего материального благополучия, уровня культуры населения и качества медицинского обслуживания. Актуальность проблемы также связана с ростом числа больных с хроническими формами среднего отита. Хронизация процесса обусловлена появлением антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, снижением иммунологических сил организма, его индивидуальных реактивных свойств. Хронический средний отит приводит к различным осложнениям, в

том числе и к инвалидности, так как снижает слух и создает опасность при выполнении многих видов квалифицированного труда как в промышленности, так и в сельском хозяйстве [4, 6].

Цель работы — проанализировать структуру патологии с учетом современной классификации средних отитов, изучить распределение заболевания по половому, возрастному и территориальному признакам, оценить частоту осложнений и выделить наиболее часто встречающиеся осложнения, оценить оптимальные методы диагностики и лечения неспецифических воспалительных заболеваний среднего уха.

Материалы и методы исследования

Произведен ретроспективный анализ историй болезни 191 больного с неспецифическими острыми и хроническими средними отитами (115 мужчин и 76 женщин) в возрасте от 15 до 79 лет, которые находились на стационарном лечении в ЛОР-отделении УГОКБ с 1 января по декабрь 2005 г.

Таблица 1**Распределение больных с неспецифическим средним отитом по полу и возрасту**

Пол	Возраст, лет							Всего
	15–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–79	
Муж.	21	26	10	18	21	12	6	115
Жен.	9	12	12	13	18	8	5	76

Из таблицы 1 видно, что наибольшее число больных было зарегистрировано в возрастной группе 21–30 и 51–60 лет, это преимущественно лица мужского пола.

Данный факт связан с большей подверженностью мужчин трудоспособного возраста воздействию профессиональных вредностей (сквозняки, работа в сырых холодных помещениях). Кроме того, мужчины чаще злоупотребляют алкоголем, табакокурением [5].

У 164 (85,9%) больных хроническим и острым средним отитом процесс носил односторонний характер, у 27 (14,1%) — двусторонний; у 65 (34%) процесс имел острое течение, а у 126 (66%) — хроническое. Из группы больных с острым средним отитом у

36 (55,4%) пациентов был выявлен острый гнойный отит, у 21 (32,3%) — острый катаральный отит, у 8 (12,3%) — экссудативный (рис. 1). У 3 больных (1,57%) острый гнойный средний отит развился на фоне предшествующей травмы уха.

Согласно классификации хронического гнойного среднего отита различают следующие его формы: эптитимпанит, мезотимпанит, эпимезотимпанит [5, 6]. У изучаемой группы больных патологический процесс, в зависимости от формы, распределился следующим образом (рис. 2):

- с эптитимпанитом — 18 (14,3%) больных;
- с мезотимпанитом — 32 (25,4%) больных;
- с эпимезотимпанитом — 76 (60,3%) больных.

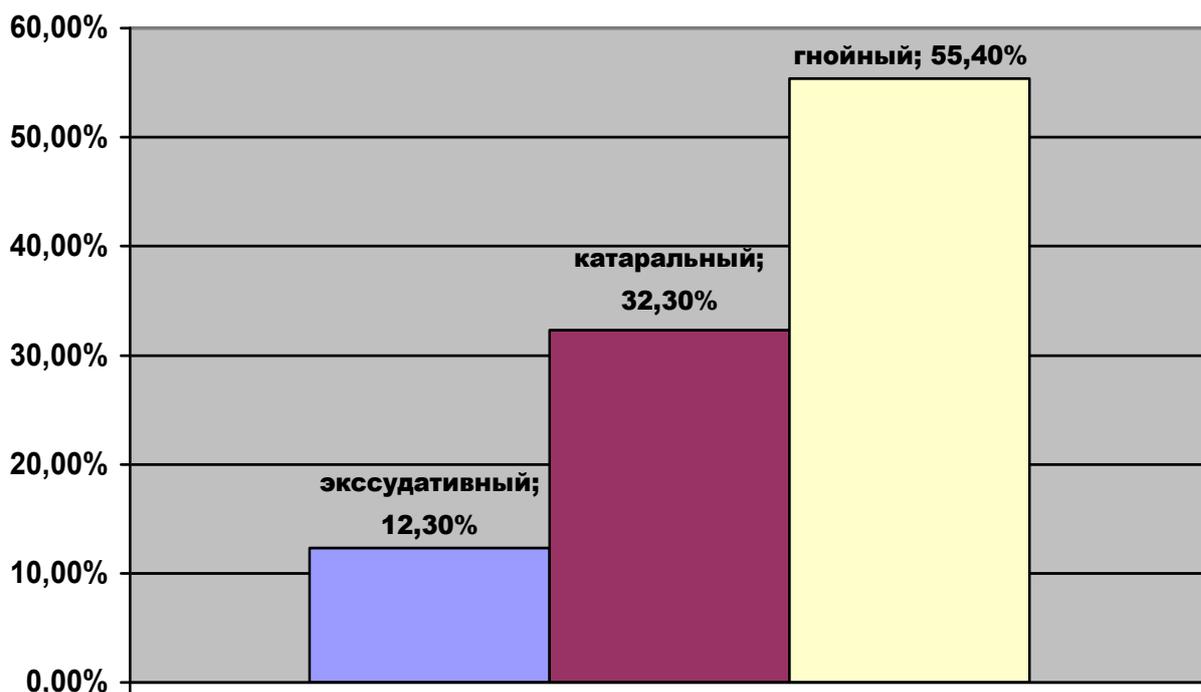


Рис. 1. Структура неспецифического острого среднего отита в зависимости от формы заболевания

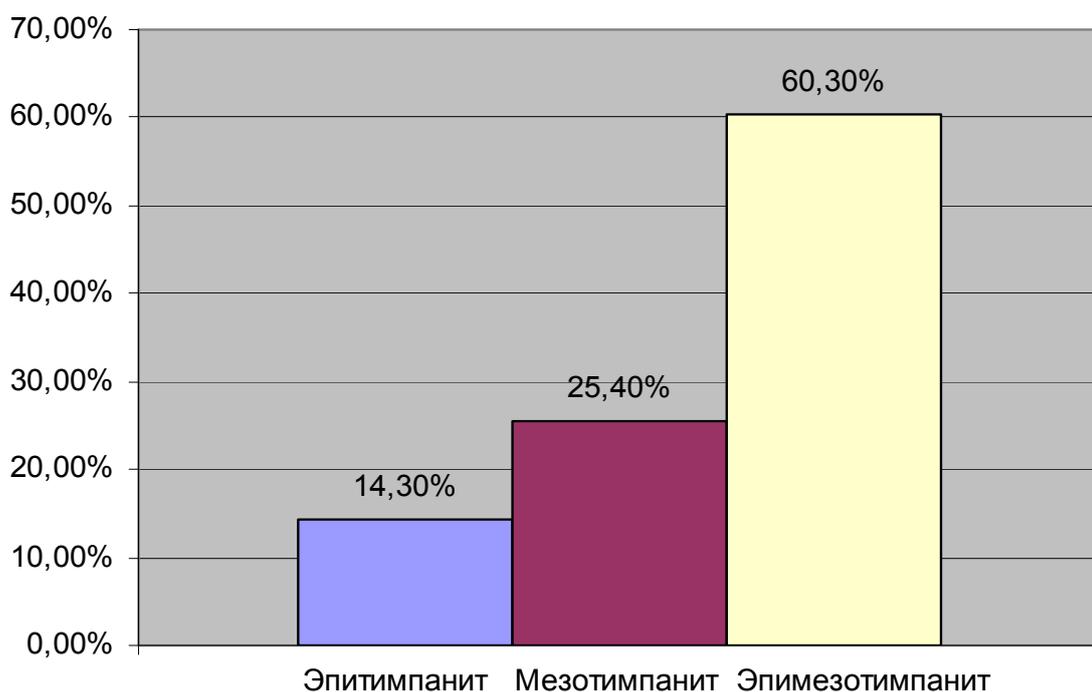


Рис. 2. Структура хронического гнойного среднего отита в зависимости от формы заболевания

Изучая распределение заболеваемости средним отитом по Гомельской области (рис. 3), следует отметить, что наибольшее число случаев было зарегистрировано в Гомельском районе — 30,9%, в Хойник-

ском — 13,1%, Буда-Кошелевском — 12,6%, Чечерском — 5,2%, Житковичском — 4,7% районах. В других районах Гомельской области было зарегистрировано от 0,52 до 4,2% больных.

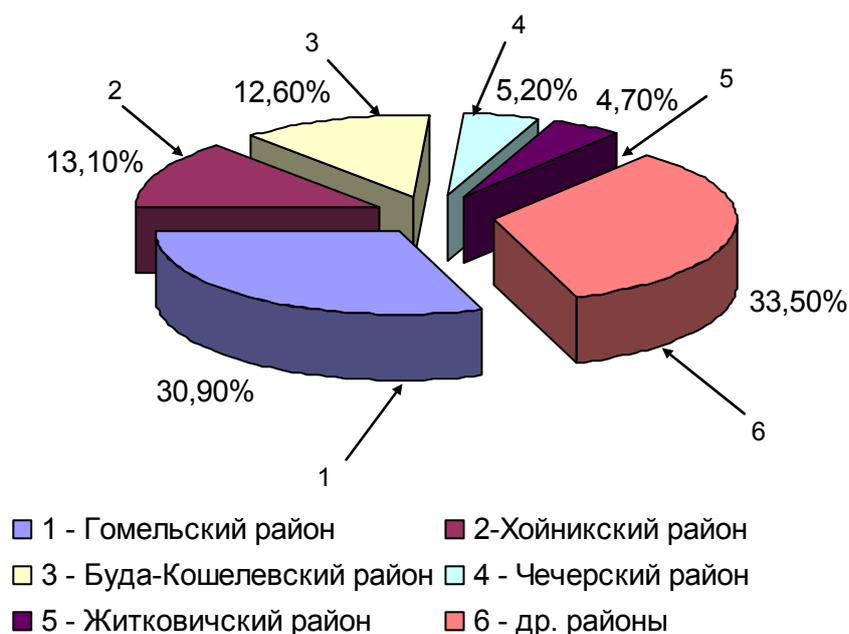


Рис. 3. Структура заболеваемости неспецифическим хроническим и острым средним отитом по территориальному признаку

Как любой воспалительный процесс, средний отит может протекать с осложнениями или без них. Неосложненные

формы среднего отита были выявлены у 117 (61,3%) больных, а у 74 (38,7%) были осложнения.

Таблица 2

Структура осложнений неспецифических острых средних отитов у больных ЛОР-отделения УГОКБ

Осложнения	Количество больных, чел	Частота встречаемости, %
Экстракраниальные:		
Мастоидизм	12	18,5
Сенсоневральная тугоухость	9	13,8
Наружный отит	4	6,15
Мастоидит	3	4,6
Острый кохлеарный неврит	3	4,6
Реактивный лимфаденит околоушной области	2	3,08
Зигоматицизм	1	0,15
Лабиринтит	1	0,15
Интракраниальные:		
Субпериостальный абсцесс	2	3,08
Перисинуозный абсцесс	1	0,15
Флебит сигмовидного синуса	1	0,15
Гнойный менингит	1	0,15
Серозный менингоэнцефалит	1	0,15
Эпидуральный абсцесс	1	0,15

Из таблицы 2 следует, что наиболее частыми осложнениями неспецифических острых средних отитов являются мастоидизм (18,5%), сенсоневральная тугоухость (13,8%), наружный отит (6,15%).

Из таблицы 3 следует, что наиболее частыми осложнениями неспецифических хронических средних отитов являются грануляции (33,8%), сенсоневральная тугоухость (5,56%), мастоидизм (5,56%) и холестеатома (5,56%).

Таблица 3

Структура осложнений неспецифических хронических средних отитов у больных ЛОР-отделения УГОКБ

Осложнения	Количество больных, чел	Частота встречаемости, %
Экстракраниальные:		
Грануляции	25	33,8
Сенсоневральная тугоухость	7	5,56
Отомикоз	7	5,56
Холестеатома	7	5,56
Полипы	5	4,0
Наружный отит	4	3,17
Комбинированная тугоухость	2	1,59
Парез мимических мышц	2	1,59
Невропатия лицевого нерва	2	1,59
Кондуктивная тугоухость	1	0,8
Экзема ушной раковины	1	0,8
Тимпаносклероз	1	0,8
Хондроперихондрит ушной раковины	1	0,8
Абсцесс верхней стенки наружного слухового прохода	1	0,8
Мастоидизм	1	0,8
Интракраниальные:		
Субпериостальный абсцесс	1	0,8
Перисинуозный абсцесс	1	0,8
Флебит сигмовидного синуса	1	0,8
Гнойный менингит	1	0,8
Пластинчатая послеоперационная субдуральная гематома	1	0,8
Абсцесс мозжечка	1	0,8

У многих больных с хроническими гнойными средними отитами наблюдалось сочетание нескольких осложнений.

Результаты и обсуждение

Принципы диагностических и лечебных мероприятий, проводимых в исследуемой группе пациентов, схожи. Всем больным были произведены общеклинические обследования. Для диагностики воспалительных заболеваний среднего уха им проводилась отоскопия, для исключения или подтверждения поражения слухового анализатора — исследования с помощью

шепотной и разговорной речи, камертональные пробы, тональная пороговая аудиометрия, при наличии мастоидита у больных применялось рентгенологическое исследование височной кости в проекциях по Шюллеру и Майеру. По показаниям проводились КТ и МРТ височной кости и головного мозга, бактериологические, гистологические, микологические методы исследования [2].

Тактика ведения каждого больного подбиралась индивидуально, учитывая этиопатогенез заболевания. Консервативно было пролечено 135 (70,7%) больных, комбинирован-

ное лечение, включающее в себя хирургическое лечение с использованием консервативных методов, было применено у 56 (29,3%) пациентов. Из анамнеза известно, что из группы больных, пролеченных только консервативно, 29 (19%) пациентам была ранее произведена радикальная операция на среднем ухе. Объем хирургического вмешательства зависел от конкретного клинического случая.

Больным острым гнойным средним отитом были произведены следующие виды оперативного вмешательства:

1. Расширенная радикальная операция на среднем ухе со вскрытием субпериостального абсцесса — 1 (2,78%) больному.

2. Удаление инородного тела из барабанной полости — 1 (2,78%) больному.

3. Парацентез — 1 (2,78%) больному.

4. Антромастоидотомия — 2 (5,56%) больным.

Пациентам с острым экссудативным средним отитом были выполнены:

1. Тимпанопункция — 3 (37,5%) больным.

2. Мириготомия — 2 (25%) больным.

3. Шунтирование барабанной полости под микроскопом — 1 (12,5%) больному.

Больным с хроническим гнойным эпимезотимпанитом были произведены:

1. Радикальная операция на среднем ухе — 2 (11,1%) больным.

2. Удаление грануляций под микроскопом — 2 (11,1%) больным.

3. Подслизистая резекция носовой перегородки (ПРНП) в сочетании с аденотомией и удалением грануляций — 1 (5,56%) больному.

4. Аденотомия и удаление грануляций — 1 (5,56%) больному.

5. ПРНП, аденотомия в сочетании с ультразвуковой дезинтеграцией нижних носовых раковин — 1 (5,56%) больному.

6. Эндоскопическая лазерокоагуляция трубных валиков — 1 (5,56%) больному.

7. Удаление ринолита — 1 (5,56%) больному.

Больным с хроническим гнойным мезотимпанитом были выполнены следующие виды оперативных вмешательств:

1. Радикальная операция на среднем ухе — 1 (3,13%) больному.

2. Расширенная радикальная операция на среднем ухе с пункцией и дренированием абсцесса височной доли, вскрытие абсцесса мозжечка — 1 (3,13%) больному.

3. Ревизия барабанной полости под микроскопом, удаление грануляций — 1 (3,13%) больному.

4. Миринопластика — 1 (3,13%) больному.

5. Удаление трубных валиков под эндоскопическим контролем слева, лазерная коагуляция трубных миндалин и трубного валика справа — 1 (3,13%) больному.

6. ПРНП с конхотомией задних концов нижних носовых раковин и резекцией гипертрофированных трубных валиков — 1 (3,13%) больному.

7. ПРНП с гальванокаустикой нижних носовых раковин — 1 (3,13%) больному.

8. Риносептопластика — 1 (3,13%) больному.

9. Кристотомия, аденотомия — 1 (3,13%) больному.

Пациентам с хроническим гнойным эпимезотимпанитом были выполнены:

1. Радикальная операция на среднем ухе — 2 (2,64%) больным.

2. Расширенная радикальная операция на среднем ухе — 3 (3,95%) больным.

3. Адитоаттикотомия под микроскопом — 1 (1,32%) больному.

4. Ревизия барабанной полости под микроскопом с удалением грануляций — 13 (17,1%) больным.

5. Лазерная коагуляция трубных валиков и носоглоточный миндалин — 1 (1,32%).

6. Кристотомия, гальванокаустика нижних носовых раковин, эндоскопическая фотокоагуляция трубного валика — 1 (1,32%) больному.

7. ПРНП — 1 (1,32%) больному.

8. ПРНП, удаление грануляций под микроскопом, ультразвуковая дезинтеграция нижних носовых раковин — 1 (1,32%) больному.

9. ПРНП, аденотомия — 1 (1,32%) больному.

10. ПРНП, гальванокаустика нижних носовых раковин — 1 (1,32%) больному.

Использование ПРНП, риносептопластики, конхотомии, кристотомии, аденотомии, лазерной коагуляции трубных валиков является патогенетически обоснованным, так как у большинства пациентов имелось сочетание хронических воспалительных заболеваний со стороны носа и носоглотки с воспалением среднего уха.

В плане консервативной терапии применялись:

- антибиотики с учетом антибиотикограммы — для подавления патологической микрофлоры воспалительного очага;

- сосудосуживающие препараты в нос — для восстановления носового дыхания, которое в той или иной мере бывает снижено, и обеспечения благоприятных условий работы естественных соустьев слуховых труб;

- десенсибилизирующие препараты — с целью подавления функции гистаминовых рецепторов, предупреждения развития аллергической реакции и снижения отека воспаленных тканей;

- сосудокорректирующие препараты, витамины — с целью уплотнения стенок кровеносных сосудов, улучшения кровоснабжения среднего и внутреннего уха, повышения сопротивляемости организма;

- ноотропы — для улучшения мозгового кровообращения и метаболизма в нервных клетках у больных с сенсоневральной тугоухостью;

- противогрибковые препараты — для подавления грибковой флоры у больных с отомикозами [2, 6].

Кроме того, у больных с острым экссудативным отитом применялось продувание уха модифицированным способом Политцера или методом Вальсальвы с целью восстановления функции слуховой трубы, для профилактики слипчивых процессов барабанной полости и анкилоза слуховых косточек, а также катетеризация слуховой трубы для транстубарного введения лекарственных веществ (сосудосуживающих препаратов, кортикостероидов, антибиотиков) [3].

Местно применялись согревающие компрессы, мази с антисептическим и регенераторным эффектом, капли в ухо с антибиотиками и противовоспалительными препаратами. Из физиотерапевтических методов использовали электрофорез с лидазой, йодистым калием или хлористым кальцием на область сосцевидного отростка, тубус-кварц эндоаурально, фонофорез, УВЧ, СМТ, лазеротерапия, сложные ингаляции через нос с фурацилином, соком подорожника и другие [1, 6].

Выводы

1. На основании проведенных исследований следует заключить, что заболеваемость неспецифическими средними отитами наиболее часто выявляется в возраст-

ной группе от 21 до 30 и от 51 до 60 лет, преимущественно у мужчин.

2. Острые и хронические неспецифические воспалительные заболевания среднего уха в 38,7% случаев приводят к различным осложнениям, из которых наиболее частыми для острых средних отитов являются мастоидизм (18,5%), сенсоневральная тугоухость (13,8%), наружный отит (6,15%), а для хронических средних отитов — грануляции (33,8%), холестеатома (5,56%), сенсоневральная тугоухость (5,56%) и мастоидизм (5,56%).

3. Интракраниальные осложнения являются редкими (0,8–3,08%), но достаточно серьезными, влекущими за собой ряд неврологических нарушений.

4. Больным с острыми и хроническими гнойными средними отитами необходимо стационарное лечение с целью предупреждения возникновения местных и общих внутричерепных осложнений.

5. Пациенты с хроническими гнойными средними отитами нуждаются в проведении своевременной санации хронических очагов инфекции со стороны носа и носоглотки (хронические риносинуситы, хронические назофарингиты).

6. Исход заболевания определяется своевременностью диагностики и лечения с учетом индивидуальных особенностей организма. Эффективность лечения определяется правильно подобранной тактикой ведения пациентов, оптимальной комбинацией медикаментозных препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Цыганов, А. И. Справочник по физиотерапии уха, горла, носа / А. И. Цыганов, Л. А. Мартынюк. — М.: Здоровье, 1999.

2. Шаднев, Х. Д. Практическая оториноларингология / Х. Д. Шаднев, В. Ю. Хлыстов. — М.: «Медицинское информационное агентство», 2002.

3. Преображенский, Н. А. Экссудативный средний отит / Н. А. Преображенский, И. А. Гольдман. — М.: Медицина, 1997.

4. Вальфкович, М. И. Хронический гнойный средний отит / М. И. Вальфкович. — М.: Медицина, 1999.

5. Шеврыгин, Б. В. Справочник оториноларинголога / Б. В. Шеврыгин. — М.: Кроп-пресс, 2001.

6. Загарских, М. Г. Этиология, патогенез и методы лечения хронических гнойных мезотимпанитов / М. Г. Загарских. — М.: Медицина, 2000.

УДК 616.833.54-009

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПОЯСНИЧНОГО ОСТЕОХОНДРОЗА

Д. С. Бань

Белорусский государственный медицинский университет

В статье обсуждаются вопросы о влиянии депрессии и других особенностей психологического состояния больных неврологическими синдромами поясничного остеохондроза на результаты лечения. Приведены результаты собственного исследования.

Ключевые слова: поясничный остеохондроз; психологическое состояние

CHARACTERISTICS OF THE PSYCHOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF THE LUMBAR DEGENERATIVE DISK DISEASE

D. S. Ban

Belarus State Medical University

The problem of impact of depression and other characteristics of the psychological status of patients with neurological manifestations of the lumbar degenerative disk disease on the treatment results is discussed. The results of the proper study are presented.

Key words: lumbar degenerative disk disease; psychological status.

Введение

Ведущей жалобой больных неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза (НППО) является болевой синдром, оказывающий значительное влияние на качество жизни пациента. Длительно сохраняющиеся болевой синдром и нетрудоспособность ведут к постоянному стрессу для больного и его близких, нарушениям психологического состояния и социальной недостаточности человека [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Статистические исследования показали, что у половины больных с хронической болью наблюдаются психические расстройства. У больных с депрессией хронические болевые синдромы встречаются в 50–60% случаев [7].

Между тем от психического статуса пациента в огромной степени зависит течение любого острого и хронического заболевания. В ряде работ было выявлено, что такие сопутствующие состояния, как стресс, депрессия, плохое настроение, тревога, нарушения сна и т.д. в значительной степени затрудняют лечение боли [8].

Современные исследования, в том числе проведенный Waddell и Burton анализ

34 систематических, 28 тематических обзоров и 32 дополнительных исследований, показывают, что психосоциальные факторы оказывают значительное влияние на степень ограничений жизнедеятельности при боли в спине и формирование хронического болевого синдрома [9]. Хронический болевой синдром является сложной разносторонней проблемой, он определяется как трудно излечимая боль, длящаяся 3 и более месяцев со значительным изменением поведения, депрессией и тревогой, выраженным ограничением повседневной активности, чрезмерным использованием медикаментов и частым обращением за медицинской помощью [10].

Ограничение возможностей человека, заставляющее его отказываться от привычного образа жизни, происходит практически при любом заболевании, сопровождающимся болевым синдромом. Однако при возникновении депрессии жизнедеятельность и нормальная активность человека может ограничиваться даже в большей степени, чем от боли. Сопутствующая депрессия видоизменяет основные симптомы заболевания, ухудшает его течение,

затрудняет диагностику и терапию. Больные НППО с различными психологическими нарушениями имеют худшие исходы лечения [7, 8].

Необходимо отметить, что между хроническими болевыми синдромами и депрессивным расстройством существуют общие звенья патогенеза: при этих состояниях наблюдается недостаточность серотонинергических систем мозга, что приводит к функциональной неполноценности противобольных нисходящих систем и усилению восприятия боли [7].

Основными проявлениями депрессии являются пониженное или печальное настроение и утрата интереса или чувства удовольствия, дополнительными — нарушения сна, аппетита, веса тела, полового влечения, чувство вины или низкая самооценка, повышенная утомляемость или снижение активности, суицидальные мысли или действия [7].

Среди других психологических факторов, оказывающих влияние на течение НППО, следует отметить такой фактор, как «страх появления боли при совершении каких-либо действий», в зарубежной литературе это состояние обозначается как fear-avoidance beliefs (FAB). Изучение FAB становится все более популярным в исследованиях по хронической боли в спине. Современные работы показывают, что повышенный уровень FAB является очень важным фактором, связанным с длительным ограничением жизнедеятельности и трудоспособности и признается важным прогностическим признаком в отношении развития и исхода лечения хронической боли в спине [11, 12].

Убеждение человека в том, что его работа или какая-либо другая активность приводит к возникновению боли, ведет к избеганию любой активности и боязни вернуться к своей прежней трудовой деятельности. По мнению Waddell G., «страх боли и отношение к ней может ограничивать жизнедеятельность даже в большей степени, чем сама боль» [11]. В своей книге «Back pain revolution» он говорит о том, что страх усиления боли или повторного повреждения при физической работе ведет к формированию избегательного поведения. Пациент начинает ограничивать свою активность и может даже отказываться от

проведения ряда лечебных и реабилитационных мероприятий, способных, по его мнению, усилить боль [13].

Между тем, при длительном ограничении движений развивается периартикулярный фиброз межпозвонковых суставов, изменяются биохимические свойства диска — в нем снижается содержание кислорода, глюкозы, сульфатов, протеогликанов, возрастает концентрация лактата [14]. Мышцы постепенно атрофируются и прогрессирующе слабеют, за неделю иммобилизации теряется до 20% мышечной силы [10, 13]. Из-за низкой активности уменьшается работа сердечно-сосудистой и дыхательной систем, минимизируются процессы аэробного окисления [13, 14]. Страх возникновения боли ведет к самоограничению человека, депрессии, повышению массы тела, что способствует сохранению и закреплению хронического патологического процесса [15]. Все эти факторы способствуют замедлению восстановления, дальнейшему прогрессированию остеохондроза.

Таким образом, изучение особенностей психоэмоционального состояния больных НППО и их влияние на результат терапии является актуальной и важной задачей.

Цель работы: оценить прогностическую значимость факторов «депрессия» и «страх появления боли при совершении каких-либо действий» (FAB) для исхода лечения больных НППО.

Материал и методы

Прогностическая значимость факторов определялась с помощью системы прогнозирования, разработанной на основе последовательного статистического анализа Вальда и формулы Кульбака в модификации А. А. Генкина и Е. В. Гублера. Для оценки значимости статистического различия групп А (с положительным исходом лечения) и В (с отрицательным исходом лечения) по анализируемым признакам использовался критерий согласия Пирсона χ^2 .

Для оценки депрессивных проявлений у пациентов с НППО мы использовали шкалу Цунга, которая широко применяется во врачебной практике. В ней оцениваются следующие параметры: чувство душевной опустошенности, изменение настроения, соматические и психомоторные симптомы депрессии, суицидальные мысли, раздражительность и способность к принятию

решений. Шкала включает 20 пунктов, каждый из которых определяет субъективную частоту («крайне редко», «редко», «часто», «большую часть времени или постоянно») симптомов депрессии.

По результатам опросника Цунга выделялись: группа психологически здоровых людей (до 34 баллов) и группы людей, имеющих риск развития депрессии (35–49 баллов), депрессию (50–69 баллов), выраженную депрессию (70–80 баллов).

Для определения прогностической значимости степени FAB на исход лечения больных НППО мы предложили пациентам заполнить специальный опросник, разработанный Waddell G. et al. [11], который доказал свою надежность и эффективность в ряде исследований [11, 12]. Опросник, состоящий из двух частей, оценивает отношение пациентов к влиянию различных видов физической активности: поднятие тяжестей, наклоны, ходьба, вождение машины (1 часть, 5 вопросов), а также трудовой деятельности (2 часть, 9 вопросов) на возникновение боли в спине. Каждый пункт имеет градации от 0 до 6 баллов, с увеличением количества баллов возрастает степень FAB.

Согласно рекомендациям составителей теста, высокими значениями считается сумма баллов 19–25 (для физической активности) и 34–45 (для трудовой деятельности); очень высокими — 26 и более (для физической активности) и 46 и более баллов (для трудовой деятельности) [11].

Опросник Цунга заполнили 107 пациентов с НППО (41 — с рефлекторными, 66 — с корешковыми синдромами (радикулит L5 и/или S1 корешков)), опросник FAB — 103 пациента (40 и 63 человека соответственно), проходивших курс лечения в неврологических отделениях 9 ГКБ и ГКБСМП (2005 год) г. Минска. Результаты теста заносились в базу данных, где с помощью разработанной вычислительной системы прогнозирования определялась прогностическая значимость признаков на исход лечения.

Результаты и обсуждение

По результатам опроса 52 человека (48,6%) было отнесено к группе психологически здоровых людей, 46 человек (43%) — к группе с риском развития депрессии, 9 пациентов (8,4%) имели депрессивное расстройство. Больных с выраженной депрессией не наблюдалось.

В группе пациентов с рефлекторными синдромами психологически здоровые лица составили 56,1%, риск развития или проявления депрессии имели 43,9% больных. Для прогноза результатов лечения были рассчитаны диагностические коэффициенты данных признаков, которые составили, соответственно, «0» и «+1». Необходимо отметить, что прогностическая значимость таких признаков в этой группе была довольно низкой (0,01 и 0,01), достоверных различий по признаку «депрессивные расстройства» в группах А и В не наблюдалось.

Между тем среди больных пояснично-крестцовым радикулитом 43,9% человек были психологически здоровыми, 56,1% — имели риск развития или признаки депрессии. Диагностические коэффициенты составили, соответственно, «+4» и «–3» балла, а прогностическая значимость этих факторов была значительно выше: 0,63 и 0,56 ($p < 0,05$).

Таким образом, больные с корешковыми синдромами поясничного остеохондроза чаще имели риск развития или проявления депрессии по сравнению с группой пациентов с рефлекторными синдромами (56,1% (37) и 43,9% (18) соответственно). Необходимо подчеркнуть, что прогностическая значимость данного фактора для исхода лечения пациентов с рефлекторными синдромами поясничного остеохондроза низкая, а для больных пояснично-крестцовым радикулитом — значительно выше. Причем у больных рефлекторными синдромами достоверных различий по признаку «депрессивные расстройства» в группах А и В не наблюдалось, а у больных дискогенным пояснично-крестцовым радикулитом различия групп А и В были статистически достоверны ($p < 0,05$).

Полученные результаты можно объяснить тем, что в патогенезе рефлекторной стадии преобладают реактивно-воспалительные изменения, которые при своевременной и адекватной терапии в большинстве случаев быстро купируются, что приводит к улучшению состояния пациентов. Поэтому возможность развития у больных рефлекторными синдромами поясничного остеохондроза значительных нарушений в психоэмоциональной сфере, влияющих на течение заболевания, невелика. В корешковой фазе большое значение приобретает руб-

цово-спаечный процесс, который способствует затяжному течению заболевания, хронизации болевого синдрома [1, 2], вследствие чего вероятность развития депрессии значительно повышается.

Тест FAV оценивался в объединенной группе больных НППО, так как значимых различий в результатах опроса в группах больных с рефлекторными и корешковыми синдромами поясничного остеохондроза не наблюдалось.

По результатам теста FAV для физической активности 32 (31,1%) человека не имели страха усиления боли перед совершением какой-либо физической работы, у 44 (42,7%) пациентов был отмечен повышенный, а у 27 (26,2%) — очень высокий уровень FAV. Диагностические коэффициенты составили «+4», «-1» и «-2» при диагностической значимости 0,58, 0,07 и 0,16 соответственно ($p < 0,05$).

При анализе опросника FAV для трудовой деятельности были получены следующие данные: 66 (64,1%) человек не считали, что их работа связана с усилением боли и ухудшением течения заболевания, 22 (21,4%) пациента имели повышенный, 15 (14,6%) — высокий уровень FAV. Диагностические коэффициенты составили, соответственно, «+1», «+1» и «-5» при диагностической значимости 0,04, 0,04 и 0,43 ($p = 0,05$).

Таким образом, пациенты с НППО, не имеющие страха усиления боли перед совершением какой-либо физической активности, имели более благоприятный прогноз течения заболевания. А убеждения больных в том, что их трудовая деятельность, условия работы негативно влияют на состояние здоровья, имели неблагоприятное влияние на исход лечения.

Заключение

Проведенная работа показала, что больные с корешковыми синдромами поясничного остеохондроза чаще имели риск развития или проявления депрессии по сравнению с группой пациентов с рефлекторными синдромами. Математически подтверждено неблагоприятное влияние факторов «риск развития депрессии» и «депрессия» на исход лечения данной категории больных. В связи с этим мы считаем, что у данной категории больных необходимо своевременно выявлять психоэмоциональные нарушения и

проводить мероприятия, направленные на их устранение.

Неблагоприятными статистически подтвержденными факторами для исхода лечения больных НППО являются высокий уровень FAV для физической активности и трудовой деятельности. Следует помнить, что избегательное поведение затрудняет восстановление больных, боязнь вернуться к своей прежней трудовой деятельности может привести к длительной нетрудоспособности, инвалидизации пациента.

Для уменьшения страха перед своей болезнью больным с НППО необходимо доступно разъяснять суть их заболевания и проводимой терапии. С целью улучшения эффективности лечения требуется по возможности ранняя активация больных с применением комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, в том числе мануальной терапии, физиотерапии, лечебной физкультуры, психотерапии. Пациенту необходимо давать рациональные советы по оптимизации трудовой деятельности: по возможности выйти на работу хотя бы на неполный рабочий день, улучшить условия труда, устранить факторы, провоцирующие обострение заболевания, следовать рекомендациям по оптимизации двигательного стереотипа, регулярно выполнять специально разработанные комплексы физических упражнений и т.д. Это позволит повысить эффективность лечебных мероприятий и добиться более значительного улучшения как физиологических показателей, так и показателей восстановления трудовой активности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дривотинов, Б. В. Неврологические нарушения при поясничном остеохондрозе / Б. В. Дривотинов. — Мн. : Беларусь, 1979. — 144 с.
2. Дривотинов, Б. В. Физическая реабилитация при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника: учеб. пособие / Б. В. Дривотинов, Т. Д. Полякова, М. Д. Панкова — Мн. : БГУФК, 2005. — 211 с.
3. Иммунодиагностические исследования при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника / В. Я. Латышева [и др.] // Диагностика и немедикаментозная терапия заболеваний нервно-психической сферы у населения радиоэкологически неблагоприятных районов: тез. докл. конф. Минск-Могилев, 1993. — Мн., 1993. — С. 19.
4. Лихачев, С. А. Мануальная терапия неврологических синдромов шейного остеохондроза / С. А. Ли-

хачев, А. В. Борисенко, И. А. Борисов. — Витебск: ВГМУ, 2001. — 138 с.

5. Недзведь, Г. К. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения неврологических проявлений поясничного остеохондроза / Г. К. Недзведь // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: сб. науч. тр. / Под ред. А. Ф. Смяновича, И. П. Антонова. — Мн.: Беларуская навука, 1995. — Вып.2. — С. 125–132.

6. Филиппович, Н. Ф. Системные нарушения при неврологических проявлениях поясничного остеохондроза (клиника, диагностика, лечение, реабилитация) / Н. Ф. Филиппович, А. Н. Филиппович. — Мн., 1998. — 213 с.

7. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение) / А. Н. Вейн [и др.]. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — 160 с.

8. The effects of depression and chronic pain on psychosocial and physical functioning / A. D. Holzberg [et al.] // Clin J Pain. — 1996. — Vol. 12. — P. 118–125.

9. Waddell, G. Occupational health guidelines for the management of low back pain at work: evidence

review / G. Waddell, A. K. Burton // Occup Med (Lond). — 2001. — Vol. 52, № 2. — P. 124–135.

10. European guidelines for the management of chronic non-specific low back pain / O. Airaksinen [et al.]. — 2004. — 207 p.

11. A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability / G. Waddell [et al.] // Pain. — 1993. — Vol. 52. — P. 157–168.

12. Fritz, J. M. Identifying specific psychosocial factors in patients with acute, work-related low back pain; the importance of fear-avoidance beliefs / J. M. Fritz, S. Z. George // Phys Ther. — 2002. — Vol. 82. — P. 973–983.

13. Waddell, G. The back pain revolution / G. Waddell. — London: Churchill Livingstone, 1998. — 225 p.

14. Liebenson, C. Pathogenesis of chronic back pain / C. Liebenson // J Manipulative Physiol Ther. — 1992. — Vol. 15. — P. 299–308.

15. Kottke, F. J. The effects of limitation of activity upon the human body / F. J. Kottke // JAMA. — 1996. — Vol. 196. — P. 117–122.

Поступила 01.03.2007

УДК 616.12 – 008 (476.2)

СУТОЧНЫЙ РИТМ СЕРДЦА У ШКОЛЬНИКОВ С НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ КАРДИАЛЬНОГО ТИПА, ПРОЖИВАЮЩИХ В Г. ГОМЕЛЕ И ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Н. Б. Кривелевич, О. В. Котова, И. Г. Савастеева

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

Обследовано 97 школьников, средний возраст — $14,5 \pm 0,35$ лет, находившихся на стационарном лечении с диагнозом соматоформная вегетативная дисфункция, НЦД по кардиальному типу. Программа обследования включала инструментальное исследование. У школьников 12–14 лет с нейроциркуляторной дистонией по кардиальному типу, проживающих в городе, достоверно чаще по сравнению со школьниками аналогичного возраста, проживающих в сельской местности, выявлялись синусовая тахикардия, признаки нагрузки на левый желудочек, в то время как у городских подростков 15–17 лет достоверно чаще диагностировалась дисфункция синусового узла. У школьников 12–14 лет, проживающих в городе, по сравнению с сельскими школьниками достоверно снижен временной показатель SDANN, а симпатико-парасимпатический показатель достоверно выше нормы, однако в старшей возрастной группе аналогичный показатель у городских подростков был достоверно ниже нормы.

Ключевые слова: школьники, суточный ритм, нейроциркуляторная дистония, вариабельность ритма сердца, нарушения ритма сердца и проводимости.

DAILY RHYTHM HEART AT SCHOOLCHILDREN WITH NEUROCVLATORY DYSTONIC OF CARDIAL TYPE, RESIDING IN GOMEL AND GOMEL AREA

N. B. Krivelevich, O. V. Kotova, I. G. Savasteeva

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

There were examined 97 schoolchildren middle age $14,5 \pm 0,35$ years, during inpatient treatment with a diagnosis somatophorm vegetative dysfunction, neurocvlatory dystonic on cardiac

type. The examination program for schoolchildren consisted of apparatus examination comprised. At urban schoolchildren aged 12–14 with neuroculatory dystonic on cardial type there was revealed authentically more often sinus tachycardia, burden attributes on heart left ventricle in comparison with rural schoolchildren of the similar age, while at urban schoolchildren aged 15–17 authentically more often there was diagnosed sinus nodule dysfunction. At urban schoolchildren aged 12–14, in comparison with rural pupils, time parameter SDANN is authentically reduced, sympathico — parasympathico tone is authentically higher than norm; at senior age group the similar parameter at urban schoolchildren was authentically lower than norm.

Key words: Schoolchildren, a daily rhythm, neuroculatory dystonic, heart rhythm variability, heart rhythm and conductivity disturbance.

Введение

По международной классификации болезней (10 пересмотра) нейроциркуляторная дистония (НЦД) относится к соматоформной вегетативной дисфункции, протекающей с нарушением нервной регуляции системы кровообращения [5, 6]. Среди неинфекционных заболеваний детского и подросткового возраста вегетососудистая дистония является наиболее распространенной патологией с частотой встречаемости от 4,8 до 29,1% [1, 3]. Известно, что вегетососудистая дистония или ее вариант — нейроциркулярная дистония является предиктором артериальной гипертензии, атеросклероза и ишемической болезни сердца в молодом возрасте [1, 4, 5].

Развитию вегетативной дисфункции в пубертатном периоде способствует свойственная ему незавершенность морфологического и функционального формирования вегетативной нервной системы (ВНС) и гормональная перестройка [5, 6, 7]. Нейроциркуляторная дистония является мультифакториальным заболеванием, в развитии которого принимают участие генетические и приобретенные факторы, в том числе климато-географические, социально-экономические и бытовые. Она проявляется разнообразными клиническими симптомами и синдромами, возникающими в большинстве случаев при стрессовых ситуациях [7, 9, 10, 11].

Роль вегетативной нервной системы в возникновении многих видов аритмий, в том числе жизнеугрожающих была убедительно доказана в экспериментах со стимуляцией задней доли гипоталамуса, звездчатых ганглиев, воспроизведением психического стресса, стимуляцией внутрисердечных парасимпатических нервов и других. Механизм реализации связывается с влия-

нием эфферентных вагусных и симпатических волокон на электрофизиологические свойства миокарда и проводящей системы сердца [8, 9, 11]. В настоящее время большинство авторов пришли к единому мнению, что одним из ведущих патофизиологических механизмов развития аритмий в подростковом возрасте является нарушение нейрогенной регуляции сердечного ритма, приводящее к выраженной электрической нестабильности миокарда.

В настоящее время определение variability ритма сердца (ВРС) признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма [2, 7, 10, 12]. Считается, что снижение показателей ВРС свидетельствует о нарушении вегетативного контроля сердечной деятельности, а также об электрической нестабильности миокарда. Наивысшие показатели ВРС регистрируются у здоровых лиц молодого возраста, спортсменов, промежуточные — у лиц с различными органическими заболеваниями сердца, в том числе с желудочковыми нарушениями ритма, самые низкие — у лиц, перенесших эпизоды фибрилляции желудочков. Применение анализа ВРС в качестве метода оценки адаптационных возможностей организма или текущего уровня стресса представляет практический интерес для различных областей прикладной физиологии, профессиональной и спортивной медицины. Развитие донозологической диагностики сделало возможным выделение среди практически здоровых людей обширных групп лиц с высоким и очень высоким напряжением регуляторных систем, с повышенным риском срыва адаптации и появления патологических отклонений и заболеваний.

Целью настоящего исследования являлась сравнительная оценка суточного рит-

ма и variability ритма сердца у школьников с нейроциркуляторной дистонией кардиального типа, проживающих в городской и в сельской местности.

Материалы и методы

Обследовано 97 школьников в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст $14,5 \pm 0,35$ лет, мальчиков — 41, девочек — 56), находившихся на стационарном лечении с диагнозом соматоформная вегетативная дисфункция, НЦД по кардиальному типу, с января 2005 по февраль 2006 года. Систематизация информации проводилась по возрастному принципу и месту жительства (город, сельская местность). Учитывая механизмы становления вегетативной нервной системы, были выделены две возрастные группы. Первая возрастная группа — дети 12–14 лет (48 человек — $49,5 \pm 4,99\%$, средний возраст $13,4 \pm 0,24$), из них 30 человек ($62,5 \pm 8,83\%$) проживали в г. Гомеле (IA группа), 18 школьников ($37,5 \pm 11,74\%$) — в сельской местности Гомельской области (IB группа). Вторая возрастная группа — подростки 15–17 лет (49 человек — $50,5 \pm 4,99\%$, средний возраст $16,5 \pm 0,29$), в том числе 30 подростков ($61,2 \pm 8,89\%$) проживали в г. Гомеле (IIA группа), 19 ($38,8 \pm 11,49\%$) — в сельской местности (IIB группа). Все школьники постоянно проживают в Гомельском регионе.

Диагностика НЦД основывалась на критериях, предложенных В. И. Маколкиным и С. А. Аббакумовым [6], которые можно разделить на субъективные симптомы и объективные данные. Инструментальное исследование включало: электрокардиографию (ЭКГ) по общепринятой методике на аппарате Fucuda DENSHI Cardio Max FX 3010 (Япония), эхокардиографию (ЭХО-КГ) с цветным доплеровским картированием на аппарате «Vivid 3» (General Electrics, США), Холтеровское мониторирование ЭКГ с определением variability ритма сердца при помощи системы «Philips Zymed Holter» (Германия) с регистрацией 3 модифицированных отведений. При суточном мониторировании ЭКГ учитывали показатели суточного распределения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и нарушений ритма сердца. Рассчитывался циркадный индекс (ЦИ), как отношение средней дневной к средней ночной ЧСС (норма 1,24–1,44 у.е., в среднем $1,32 \pm 0,08$).

Variability ритма сердца оценивалась по параметрам временного анализа, в том числе таким показателям, как SDANN (стандартное отклонение от среднего значения интервалов R-R в очередных 5-минутных фрагментах), SDNN (стандартное отклонение от среднего арифметического), RMSSD (корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между очередными интервалами R-R). Частотный анализ проводился по следующим диапазонам: 1) ультранизкие частоты, ULF — до 0,003 Гц; 2) очень низкие частоты, VLF — 0,003–0,04 Гц; 3) низкие частоты, LF — 0,04–0,15 Гц; 4) высокие частоты, HF — 0,15–0,4 Гц. Диапазоны ULF и VLF зависят, главным образом, от симпатической системы, HF — от парасимпатической системы, а остальные — от двух систем одновременно. Отношение LF к HF трактовалось как показатель динамического равновесия между двумя автономными системами.

Результаты

Среди обследованных школьников с НЦД кардиального типа преобладали жалобы на боли в области сердца (в I возрастной группе — у $70,8 \pm 6,56\%$, во II возрастной группе — у $83,7 \pm 5,28\%$ обследованных). Боли, в основном, носили кратковременный (в течение нескольких секунд), колющий характер. Перебои в работе сердца отмечали $43,8 \pm 7,16\%$ подростков I группы и $55,1 \pm 7,11\%$ подростков II возрастной группы. Кроме того, $31,3 \pm 6,69\%$ школьников I возрастной группы и $36,7 \pm 6,89\%$ подростков II группы предъявляли жалобы на головную боль, головокружение, слабость, повышенную утомляемость.

У всех включенных в исследование лиц эхокардиографическим способом определяли сократимость и толщину стенок желудочков сердца, размеры желудочков и предсердий, структуру и функцию клапанного аппарата. Наиболее часто ($50,0 \pm 7,22\%$ обследуемых I возрастной группы и $63,3 \pm 6,89\%$ подростков II возрастной группы) при эхокардиографическом обследовании регистрировалась незначительная дилатация полостей сердца (в основном увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка в среднем на $4,1 \pm 0,5$ мм). У 12 ($25,0 \pm 6,25\%$) школьников I возрастной группы диагностирован пролапс митрального клапана (ПМК) I степени без ре-

гургитации, аналогичный диагноз выставлен 11 подросткам ($22,5 \pm 5,97\%$) II возрастной группы. Аномальные трабекулы левого желудочка отмечались у 29 ($60,2 \pm 7,07\%$) обследуемых I группы и у 30 ($60,2 \pm 6,99\%$) человек II группы. У остальных школьников патологии при эхокардиографическом обследовании не выявлено.

Как видно из таблицы 1, у школьников I возрастной группы, проживающих в го-

роде, достоверно чаще на стандартной ЭКГ регистрировались синусовая тахикардия и признаки нагрузки на левый желудочек. Однако во II возрастной группе у подростков, проживающих в городе, достоверно чаще, чем у подростков, проживающих в сельской местности, регистрировалась брадиаритмия.

Результаты суточного мониторирования ЭКГ представлены в таблице 2.

Таблица 1

Частота встречаемости нарушений ритма сердца и проводимости в обследуемых группах по данным стандартной ЭКГ покоя (в %)

Показатель	IA группа, n = 30	IB группа, n = 18	IIA группа, n = 30	IIВ группа, n = 19
Брадиаритмия	26,7±8,08	16,7±9,05	43,3±9,05*	15,8±8,62
Тахикардия	33,3±8,6*	11,1±7,62	33,3±8,61	15,8±8,62
Нагрузка на левый желудочек	33,3±8,6*	5,6±5,58	30,0±8,37	21,1±9,62

* Значимое различие показателей ($p < 0,05$)

Таблица 2

Частота встречаемости нарушений ритма сердца и проводимости в обследуемых группах по данным холтеровского мониторирования ЭКГ (в %)

Показатель	IA группа, n = 30	IB группа, n = 18	IIA группа, n = 30	IIВ группа, n = 19
Склонность к тахикардии на протяжении суток	63,3±8,79*	22,2±10,08	36,7±8,79	15,8±8,58
Вегетативная дисфункция синусового узла	36,7±8,79	61,1±11,82	43,3±9,05*	15,8±8,58

* Значимое различие показателей ($p < 0,05$)

Данные Холтеровского мониторирования (таблица 2) показали, что склонность к синусовой тахикардии в течение суток в I возрастной группе достоверно чаще регистрировалась у школьников, проживающих в городе (средняя ЧСС > 90 уд./мин). Среди городских подростков 15–17 лет достоверно чаще за сутки определялась вегетативная дисфункция синусового узла. В понятие дисфункции синусового узла вкладываются такие электрокардиографические изменения, как синусовая брадиаритмия (на протяжении суток средняя ЧСС ниже возрастной нормы), фрагменты миграции водителя ритма, выскальзывающих сокращений, предсердного ритма на протяжении всех суток, замедление атриовентрикулярной проводимости до неполной атриовентрикулярной блокады I степени как днем, так и ночью. У $10,2 \pm 4,32\%$ подростков II возрастной группы за сутки регистрировалась атриовентрикулярная диссоциация и непол-

ная атриовентрикулярная блокада II степени с периодами Самойлова-Венкебаха. Циркадный индекс у городских и сельских школьников I возрастной группы в среднем составил $1,33 \pm 0,09$, во II возрастной группе — $1,38 \pm 0,08$, что укладывается в норму. Максимальная средняя пауза ритма у детей I возрастной группы составила $1,5 \pm 0,05$ секунд, что соответствует верхней границе нормы, во II возрастной группе — $1,7 \pm 0,05$ секунды, т.е. больше возрастной нормы. Суправентрикулярная экстрасистолия регистрировалась у $66,7 \pm 6,8\%$ городских школьников 12–14 лет, у сельских — в $44,4 \pm 12,05\%$ случаев. Во II возрастной группе суправентрикулярная экстрасистолия определялась у $20,0 \pm 7,3\%$ городских подростков и у $15,8 \pm 8,58\%$ сельских. Максимальное количество экстрасистол за сутки — 6331, минимальное — 1. У школьников с частой суправентрикулярной экстрасистолией регистрировались куплеты, групповые экстрасистолы, ал-

лоритмия (бигеминия, тригеминия), а также политопные и интерполированные экстрасистолы. Желудочковая экстрасистолия отмечалась у 26,7±8,08% городских детей 12–14 лет и 16,7±9,05% сельских, причем максимальное количество за сутки — 1429, минимальное — 1. Во II возрастной группе (15–17 лет) желудочковая экстрасистолия регистрировалась у 26,7±8,08% городских подростков и 15,8±8,59 сельских. Максимальная желудочковая эктопическая активность за сутки — 7609, минимальная — 1. У 45,8±7,19% детей I возрастной группы отмечалась четкая циркадность эктопической активности (как суправентрикулярных, так и желудочковых экстрасистол), в основ-

ном она регистрировалась в дневные часы (т. е. симпатозависимая эктопия), у 25,0 ± 6,25% экстрасистолия регистрировалась, преимущественно, ночью (вагозависимая эктопия), у остальных — как днем, так и ночью. В старшей возрастной группе отмечалась обратная тенденция: у 51,0±7,14% подростков регистрировалась вагозависимая аритмия, у 20,4 ± 5,76 — симпатозависимая, у остальных — смешанный тип эктопии. Данные изменения можно связать с этапами становления функции вегетативной нервной системы.

Среднесуточные показатели временного анализа вариабельности ритма сердца в обследуемых группах представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Среднесуточные показатели временного анализа
вариабельности ритма сердца в обследуемых группах (мс)**

Показатель	IA группа, n = 30	IB группа, n = 18	IIA группа, n = 30	IIB группа, n = 19
SDANN	130,3±8,5*	166,9±11,6	167,3±20,4	136,5±23,2
SDNN	150,4±9,7	185,6±21,4	189,6±19,9	143,2±14,1
RMSSD	75,9±5,7	77,8±7,8	44,6±15,1	48,7±19,5

* Значимое различие показателей ($p < 0,05$)

По показателям SDANN и SDNN оценивали функцию разброса (при синусовом ритме они отражают активность парасимпатической нервной системы), а RMSSD отвечает за функцию концентрации (при синусовом ритме отражает активность симпатической нервной системы). Как видно из таблицы 3, достоверно снижен показатель SDANN у городских детей I возрастной группы по сравнению с сельскими детьми, что говорит о снижении у них активности парасимпатической нервной системы. Во II возрастной группе достоверных различий во временных показателях вариабельности ритма сердца выявлено

не было, однако у городских подростков прослеживается тенденция к повышению активности парасимпатической нервной системы.

Достоверных отличий временных показателей вариабельности ритма сердца в обеих группах с нормальными показателями для данной возрастной группы выявлено не было. Как видно из таблицы 3, у подростков старшей возрастной группы отмечается тенденция к увеличению параметров ВРС, что связано с возрастным усилением парасимпатического влияния на миокард.

Полученные данные спектрального (частотного) анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Распределение компонентов спектрального анализа ВРС
в обследуемых группах (%)**

Показатель	IA группа, n = 30	IB группа, n = 18	IIA группа, n = 30	IIB группа, n = 19
Сверхнизкие волны (ULF)	6,5±0,4	7,2±0,41	6,5±0,61	5,4±0,51
Очень низкие волны (VLF)	19,4±1,42	21,4±1,23	18,7±1,17	17,5±0,63
Низкочастотный (LF)	38,7±1,78	35,2±0,65	27,8±1,13	26,8±1,2
Высокочастотный (HF)	28,4±0,75	29,2±1,68	37,4±1,75	40,3±1,13
LF/HF	1,3±0,07	1,2±0,1	0,7±0,08	0,7±0,05

Как видно из представленной таблицы, у детей I возрастной группы доминирует низкочастотный компонент, что свидетельствует о преобладающем влиянии симпатического отдела ВНС, достоверных различий этих показателей в зависимости от места проживания не выявлено. У подростков II группы основное влияние оказывают высокочастотные волны, что говорит о преобладании парасимпатического компонента. Показатель симпатико-парасимпатического тонуса в I возрастной группе достоверно выше, чем в норме для данного возраста ($p < 0,001$), во II возрастной группе данный показатель был достоверно ниже нормы ($p < 0,001$), что указывает на преобладающее влияние парасимпатического отдела ВНС.

Заключение

У школьников 12–14 лет с нейроциркуляторной дистонией по кардиальному типу, проживающих в городе, достоверно чаще на стандартной ЭКГ покоя по сравнению со школьниками аналогичного возраста, проживающими в сельской местности, выявлялись синусовая тахикардия и признаки нагрузки на левый желудочек. В группе подростков 15–17 лет, проживающих в городе, достоверно чаще по сравнению с сельскими регистрировалась брадикардия и аритмия.

При проведении Холтеровского мониторирования ЭКГ у школьников 12–14 лет, проживающих в городе, достоверно чаще по сравнению с сельскими детьми определялась склонность к тахикардии на протяжении суток, в то время как во II возрастной группе у городских подростков достоверно чаще диагностировалась дисфункция синусового узла.

У школьников 12–14 лет с нейроциркуляторной дистонией по кардиальному типу, проживающих в городе, по сравнению с сельскими школьниками достоверно снижен временной показатель SDANN, что свидетельствует о снижении активности вагуса. При оценке спектральных показателей ВРС выявлено, что у городских школьников 12–14 лет показатель симпатико-парасимпатического тонуса достоверно выше нормы, что говорит о преобладании симпатического отдела ВНС. В старшей возрастной группе аналогичный показатель у городских подростков был достоверно ниже нормы, что свидетельствует о доминирующем влиянии у этих школьников вагуса. Выявленные из-

менения variability ритма сердца отражают циркадную динамику эктопии: у большинства школьников 12–14 лет отмечалась симпатозависимая аритмия, у подростков 15–17 лет — вагозависимая аритмия.

При обследовании школьников с нейроциркуляторной дистонией необходимо проведение не только стандартной ЭКГ покоя, но и Холтеровского мониторирования ЭКГ с определением variability ритма сердца, проведенное обследование обеспечит адекватное лечение и наблюдение за данной группой пациентов.

Выявленные изменения суточного ритма и variability ритма у городских школьников по сравнению с сельскими, вероятно, связаны с проживанием в промышленной зоне, с условиями быта, питания, а также большей информационной нагрузкой, что требует дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Александров, А. А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с детства: подходы, успехи, трудности / А. А. Александров // Кардиология. — 1995. — № 7. — С. 4–8.
2. Анализ variability ритма при использовании электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р. М. Баевский [и др.] // Вестник аритмологии. — 2001. — № 24. — С. 66–85.
3. Белоконь, Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей / Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер. — М.: Медицина, 1987. — С. 136–197.
4. Белоконь, Н. А. Вегето-сосудистая дистония у детей: клиника, диагностика, лечение / Н. А. Белоконь, Г. Г. Осокина, И. В. Леонтьева. — М.: Медицина, 1987. — С. 24.
5. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / А. М. Вейн [и др.]. — М.: Медицинское информационное агентство, 1998. — С. 49–87.
6. Маколкин, В. И. Диагностические критерии нейроциркуляторной дистонии / В. И. Маколкин, С. А. Абакумов // Клин. мед. — 1996. — № 3. — С. 22–24.
7. Меерсон, Ф. З. Влияние стрессорной и физических нагрузок на ритмическую деятельность сердца и состояние адренергической регуляции у больных нейроциркуляторной дистонией / Ф. З. Меерсон, Э. Ш. Халфен, Н. П. Лямя // Кардиология. — 1990. — № 5. — С. 52–56.
8. Осколкова, М. К. Электрокардиография у детей / М. К. Осколкова, О. О. Куприянова. — М.: МЕДпресс, 2001. — С. 352.

9. Физиология роста и развития детей и подростков: теоретические и клинические вопросы / Л. А. Шеплягина [и др.]. — М. : Медицина, 2000. — С. 25–46.

10. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability / H. Bonnemeier [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* — 2003. — № 14 (8). — P. 791.

11. *Cinciripini, P. M.* Cognitive stress and cardiovascular reactivity / P. M. Cinciripini // *Am Heart J.* — 1986. — № 112 (5). — P. 1051–1065.

12. Circadian rhythm of heart rate variability / M. M. Massin [et al.] // *Archives of Disease in Childhood.* — 2000. — № 2. — С. 179–182.

Поступила 13.02.2007

УДК 616.149-008.341+616.33-002

АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИОННОЙ ГАСТРОПАТИИ С ДАННЫМИ ОБСЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ

Е. Г. Малаева

Гомельский государственный медицинский университет

В последние годы проблема портальной гипертензионной гастропатии у больных циррозами печени привлекает пристальное внимание врачей и исследователей самых различных специальностей. Диагностические маркеры данной гастропатии недостаточно изучены. Было обследовано 115 больных циррозами печени различной этиологии и 30 больных хронической гастральной язвой (группа сравнения). Портальная гипертензионная гастропатия была обнаружена у 52,75% больных циррозами печени. Были выявлены взаимосвязи между портальной гипертензионной гастропатией и клиническими, лабораторными, инструментальными, морфологическими и морфометрическими данными.

Ключевые слова: портальная гипертензионная гастропатия, цирроз печени, портальная гипертензия, корреляция.

ANALYSIS OF CORRELATIONS PORTAL HYPERTENSIVE GASTROPATHY WITH A DATA OF EXAMINATIONS AMONG THE PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

E. G. Malaeva

Gomel State Medical University

Over the last recent years portal hypertensive gastropathy among the patients with liver cirrhosis has been a subject to scrutinize by doctors and investigators of many fields. The diagnostic markers of portal hypertensive gastropathy are poorly defined. In total 115 patients with liver cirrhosis of different aethiology and 30 patients with a chronic gastral ulcer were examined. Portal hypertensive gastropathy was observed in 52,75% cases. The relationships between portal hypertensive gastropathy and clinical, laboratorial, instrumental, morphological, morphometrical findings were founded.

Key words: portal hypertensive gastropathy, liver cirrhosis, portal hypertension, correlation.

Введение

Портальная гипертензионная гастропатия (ПГГ) — это синдром, характеризующий специфическое поражение слизистой оболочки желудка с присутствием или отсутствием характерной клинической симптоматики, часто имеющий место у больных с портальной гипертензией [1, 2]. Частота ПГГ, по данным литературы, колеб-

лется от 4 до 98% [1, 2, 3, 4]. При ПГГ изменения слизистой оболочки желудка чаще локализуются в теле и дне желудка, но подобные изменения могут встречаться на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, включая тонкий, толстый кишечник, прямую кишку [1].

Тяжесть ПГГ взаимосвязана с уровнем портальной гипертензии [4]. Отмечена также

взаимосвязь между степенью ПГГ и классом тяжести цирроза печени (ЦП) по Child-Pugh. ПГГ более распространена у пациентов с классом тяжести В, чем А и С [5]. Некоторые исследователи выявили взаимосвязь между классом тяжести ЦП В и С по Child-Pugh и прогрессированием ПГГ от легкой степени до тяжелой [2]. Среди пациентов с ВРВП частота ПГГ коррелирует с размером варикозных вен: чем больше размер узлов, тем распространённость ПГГ выше [1, 5].

Клинические проявления ПГГ неспецифичны и могут отсутствовать или быть выражены незначительно. К ним относятся: ноющие боли в эпигастриальной области различной интенсивности, возникающие после еды или натощак; диспептические проявления; чувство «переполнения» в эпигастрии после приема небольшого количества пищи; феномен «быстрого насыщения». Объективно при осмотре пациента определяется умеренная болезненность при пальпации в эпигастриальной области [2, 4].

В диагностике ПГГ центральное место принадлежит эндоскопическим методам исследования. Эндоскопическими признаками ПГГ являются утолщенные, высокие и гиперемированные складки слизистой оболочки желудка с очаговыми подслизистыми кровоизлияниями и наличием «сетчатого» или «мозаичного» рисунка по типу «змеиной кожи» [1, 6, 7].

ПГГ — вариант изменения слизистой желудка, морфологически внешне схожий с любой из форм хронических гастритов. Отличается заметной перестройкой ангиоархитектоники сосудистого русла собственной пластинки. Наблюдающиеся дистрофические изменения эпителия и умеренная круглоклеточная инфильтрация собственной пластинки носят реактивный характер. В то же время обнаруженные в слизистой изменения при формально описательном подходе нередко оцениваются как одна из форм гастритов, что не вполне соответствует истине [8, 9, 10].

Таким образом, данные литературы по проблеме ПГГ противоречивы, отсутствуют морфологические критерии стадий ПГГ, что требует дальнейшего изучения этого вида гастропатии.

Цель работы: определить взаимосвязь ПГГ с клиническими, лабораторными, инструментальными данными, а также вы-

явить морфологические изменения слизистой оболочки желудка, характерные для ПГГ.

Материалы и методы

Обследовано 2 группы больных: 115 пациентов с установленным диагнозом цирроза печени и 30 пациентов группы сравнения с хронической гастральной язвой в стадии обострения. Больным проведены клиническое, лабораторно-инструментальное и морфологическое исследования согласно протоколам диагностики соответствующей патологии, разработанным и утвержденным Минздравом РБ.

Из дополнительных обследований определяли уровень циклических нуклеотидов (ЦН) в плазме крови и проводили морфометрическое исследование слизистой оболочки желудка, взятой при биопсии из антрального отдела и тела желудка.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС) выполнена 91 больному ЦП и 30 больным группы сравнения. Морфологическое и морфометрическое исследования выполнены 67 больным ЦП и 21 больному хронической гастральной язвой.

Биопсийный материал фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине и подвергали стандартной проводке с заливкой в парафин. Из данных блоков готовили срезы толщиной 5–7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для обзорной микроскопии и морфометрического исследования. Для детализации структур стромы и паренхимы срезы выборочно окрашивали пикрофуксином по ван Гизону. После обзорной микроскопии проводилось исследование толщины слизистой оболочки (ТСО) (в мм), глубины ямок (ГЯ) (в мм), высоты поверхностного эпителия (ВПЭ) (в мм); лимфогистиоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой (ЛИСП) и лимфоидно-клеточной инфильтрации эпителия (ЛИЭ), которые оценивались полуколичественным методом в баллах: 1 балл — инфильтрация минимальная или отсутствует; 2 балла — умеренная инфильтрация; 3 балла — выраженная инфильтрация. Кроме того, проводился подсчет абсолютного количества капилляров (КК) в собственной пластинке слизистой оболочки в 10 полях зрения при увеличении микроскопа $\times 900$.

Интенсивность жалоб больных (болевого, диспепсического синдромов) оценивалась с помощью визуально-аналоговой

шкалы, длина которой составляет 10 см, где 1 см равен 1 баллу. Начало шкалы указывает на отсутствие жалоб, конечная точка — на непереносимую боль.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета «Statistica 6.1» RUS (StatSoft, Inc. (2003)). Уровень статистической значимости принят за $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обследовано 115 больных ЦП и 30 больных хронической гастральной язвой (ХГЯ) — группа сравнения. Средний возраст больных ЦП составил 52,7 (32–82) года, 95%

ДИ — 50,7–54,67 года, соотношение мужчины/женщины составило 61/54. Средний возраст больных хронической гастральной язвой составил 52,1 (38–70) года, 95% ДИ — 48,6–55,6 года, соотношение мужчины/женщины составило 21/9. В обеих группах исследования преобладали мужчины.

Проводилась корреляция степени ПГГ с данными обследований больных ЦП (около 160 параметров). В таблице 1 приводится статистически значимая корреляция ПГГ 1–2 степени с клиническими, лабораторными и инструментальными данными по Кендаллу.

Таблица 1

Корреляция степени ПГГ с клиническими, лабораторными, инструментальными данными у больных ЦП

Корреляционная связь ПГГ 1–2 степени с:	Количество	Сила связи, Кендалл тау	z	p
Классом тяжести ЦП	43	0,308	2,913	0,004
ВРВП	43	0,220	2,082	0,037
ВРВЖ	43	0,285	2,697	0,007
Язвами 12-пк	43	0,232	2,195	0,028
Носовыми кровотечениями	43	0,319	3,015	0,003
ЖКК	43	0,225	2,122	0,034
Анемией	43	–0,279	–2,637	0,008
Спленомегалией	43	0,299	2,827	0,005
Энцефалопатией	43	0,275	2,603	0,009
Слабостью, утомляемостью	43	0,306	2,890	0,004
Тошнотой	43	0,283	2,672	0,007
Болями в эпигастрии	43	0,246	2,323	0,020

Из таблицы 1 видно, что наблюдается положительная корреляция ПГГ с классом тяжести ЦП по Child-Pugh, с проявлениями портальной гипертензии (ВРВП, ВРВЖ), наличием носовых и желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), с наличием язв 12-перстной кишки, со спленомегалией, энцефалопатией и жалобами больных на слабость, утомляемость, тошноту, боли в эпигастрии. С возрастанием степени ПГГ усугубляется выраженность анемического синдрома. Анемический синдром может быть следствием хронических кровопотерь, характерных для ПГГ [1]. Выявленные корреляции соответствуют данным литературы [1, 2, 4, 5, 6].

При обзорном гистологическом исследовании во всех группах наблюдений

слизистой оболочки при циррозах печени по сравнению с контрольной группой выявлены однотипные изменения: в собственной пластинке слизистой оболочки отмечена перестройка ангиоархитектоники капилляров, извитость, полнокровие и неравномерность калибра сосудов с запустеванием части из них, утолщение капиллярных стенок, стаз, гиалиновые тромбы и фибрирование. Кроме того, соотношение лимфоцитов и плазматических клеток, инфильтрирующих собственную пластинку слизистой оболочки, увеличивается за счет лимфоцитов (в отличие от гастрита). При проведении морфометрического исследования слизистой оболочки желудка (СОЖ) определены нижеуказанные показатели (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика морфометрических показателей у больных ЦП и ХГЯ

Группы больных		ХГЯ	ЦП с ЭЯИ	ПГГ 0	ПГГ 1	ПГГ 2
n		21	25	24	26	17
А	ТСО (М ± m)	0,570 ± 0,037	0,650 ± 0,032	0,610 ± 0,046	0,685 ± 0,033	0,680 ± 0,052
Н	ГЯ (М ± m)	0,100 ± 0,011	0,120 ± 0,013	0,095 ± 0,008	0,125 ± 0,011	0,130 ± 0,015
Т	ВПЭ (М ± m)	0,010 ± 0,001	0,020 ± 0,001	0,020 ± 0,001	0,020 ± 0,001	0,020 ± 0,002
Р	ЛИСП (М ± m)	2,000 ± 0,146	2,000 ± 0,140	2,000 ± 0,139	2,000 ± 0,136	2,000 ± 0,182
У	ЛИЭ (М ± m)	1,000 ± 0,095	1,000 ± 0,100	1,000 ± 0,069	1,000 ± 0,105	1,000 ± 0,147
М	КК (М ± m)	6,000 ± 0,313	9,000 ± 0,626	7,000 ± 0,470	9,000 ± 0,487	11,000 ± 0,729
Т Е Л О	ТСО (М ± m)	0,690 ± 0,051	0,600 ± 0,036	0,595 ± 0,042	0,595 ± 0,037	0,660 ± 0,051
	ГЯ (М ± m)	0,090 ± 0,008	0,120 ± 0,009	0,085 ± 0,009	0,115 ± 0,015	0,120 ± 0,015
	ВПЭ (М ± m)	0,020 ± 0,001	0,020 ± 0,001	0,020 ± 0,002	0,020 ± 0,002	0,020 ± 0,002
	ЛИСП (М ± m)	2,000 ± 0,176	1,000 ± 0,160	2,000 ± 0,150	2,000 ± 0,178	2,000 ± 0,166
	ЛИЭ (М ± m)	1,000 ± 0,095	1,000 ± 0,066	1,000 ± 0,069	1,000 ± 0,089	1,000 ± 0,114

Больные распределены на группы: группа сравнения (больные ХГЯ), больные ЦП с эрозивно-язвенными изменениями (ЭЯИ) слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, а также больные ЦП без эндо-

скопических признаков ПГГ (ПГГ 0) и с признаками ПГГ 1 и 2 степени.

В таблице 3 приводится корреляция степени ПГГ с данными морфологического и морфометрического исследований.

Таблица 3

Корреляция степени ПГГ с морфологическими и морфометрическими данными у больных ЦП

Корреляционная связь ПГГ с:	n	Антральный отдел			Тело желудка		
		Сила связи, Кендалл тау	z	p	Сила связи, Кендалл тау	z	p
Нейтрофилами	67	0,047	0,560	0,576	-0,061	-0,735	0,462
Мононуклеарами	67	-0,193	-2,308	0,021	-0,068	-0,816	0,414
Атрофией	67	-0,199	-2,381	0,017	-0,274	-3,274	0,001
Метаплазией	67	0,054	0,650	0,516	-0,016	-0,196	0,844
НР	67	0,039	0,463	0,643	0,002	0,026	0,979
ТСО	67	0,035	0,422	0,673	0,108	1,290	0,197
ГЯ	67	0,209	2,507	0,012	0,226	2,707	0,007
ВПЭ	67	-0,199	-2,385	0,017	0,037	0,446	0,655
ЛИСП	67	0,174	2,087	0,037	0,232	2,773	0,006
ЛИЭ	67	0,160	1,914	0,055	0,158	1,897	0,058
КК	67	0,518	6,200	< 0,001	0,416	4,976	< 0,001

Из таблицы 3 видно, что имеется отрицательная корреляция степени ПГГ с количеством мононуклеаров антрального отдела желудка, а также атрофией антрума и тела желудка. В группе больных, которым выполнено морфометрическое исследование, отсутствует корреляция ПГГ (0–2 степени) с *Helicobacter pylori* (НР). В этой же группе выявлена отрицательная корреляция между ПГГ 1–2 степени и НР антру-

ма (коэффициент Кендалл тау = -0,213; z = -2,014; p = 0,044). Роль НР в развитии ПГГ является спорной. Последние исследования доказывают отсутствие взаимосвязи между наличием, тяжестью ПГГ и инфицированием *Helicobacter pylori* [5, 11]. ПГГ с геморрагическими кровоизлияниями и отеком слизистой оболочки желудка не создает благоприятных условий для колонизации *Helicobacter pylori*.

Для того, чтобы выявить детальные изменения слизистой оболочки желудка, происходящие при портальной гипертензионной гастропатии, представляется целесообразным изучение дискретных морфометрических критериев применительно к степеням ПГГ.

Итак, ТСО антрума у больных ЦП с ЭЯИ увеличивается по сравнению с больными

ХГЯ, но не имеет статистически значимых различий (по Манну-Уитни $p = 0,275$). ТСО тела желудка у больных ЦП с ЭЯИ уменьшается по сравнению с больными ХГЯ, но не имеет статистически значимых различий (по Манну-Уитни $p = 0,168$). Однако изменяется соотношение ТСО антрума/ТСО тела желудка у больных ЦП и у больных с различной степенью ПГГ (рис. 1).

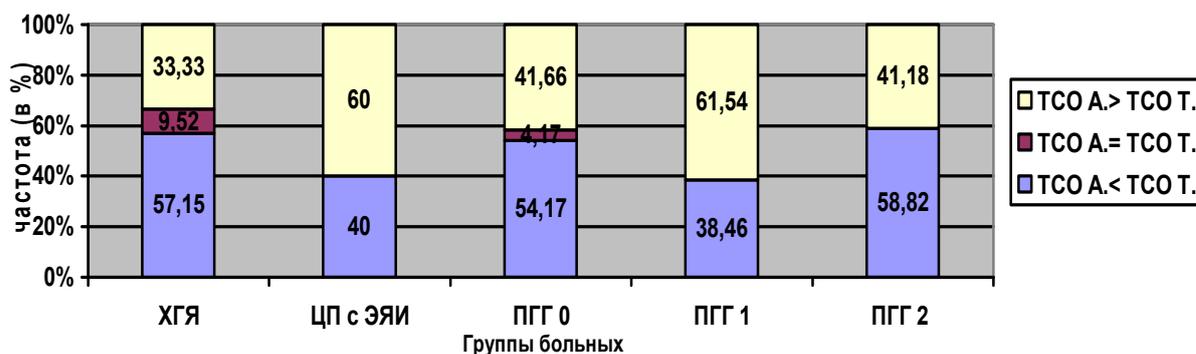


Рис. 1. Соотношение ТСО антрума и тела желудка

Из рисунка 1 видно, что у большинства больных группы сравнения (у 57,15%) ТСО антрума меньше ТСО тела желудка. У большинства больных ЦП с ЭЯИ (у 60%) ТСО антрума превышает ТСО тела желудка. По сравнению с больными ХГЯ у больных ЦП с ЭЯИ чаще встречается превышение ТСО антрума над ТСО тела желудка (у 60,00 и 33,33% соответственно) ($\chi^2 = 10,286$; $p = 0,001$) и реже встречается превышение ТСО тела желудка над ТСО антрума (у 40,00 и 57,15% соответственно) ($\chi^2 = 4,333$; $p = 0,037$).

У большинства больных с ПГГ 1 степени (у 61,54%) встречается превышение ТСО антрума над ТСО тела желудка. По сравнению с больными без признаков ПГГ у больных с ПГГ 1 степени чаще встречается преобладание ТСО антрума над ТСО тела желудка (у 41,66 и 61,54% соответственно) ($\chi^2 = 4,743$; $p = 0,029$). У большинства больных с ПГГ 2 степени (у 58,82%) встречается преобладание ТСО тела желудка над ТСО антрума. По сравнению с больными с ПГГ 1 степени у больных с ПГГ 2 степени чаще встречается преобладание ТСО тела желудка над ТСО антрума за счет увеличения ТСО тела желудка (у 38,46 и 58,82% соответственно) ($\chi^2 = 5,062$; $p = 0,024$).

Таким образом, для ПГГ 1 степени характерно увеличение ТСО антрального отдела желудка и преобладание ТСО антрума над ТСО тела желудка, а для ПГГ 2 степени (по сравнению с ПГГ 1 степени) характерно увеличение ТСО тела желудка и преобладание ТСО тела желудка над ТСО антрального отдела желудка. То есть начальные изменения ТСО происходят в антральном отделе желудка, а затем затрагивают тело желудка.

Следующий морфометрический критерий — ГЯ. ГЯ антрума у больных ЦП с ЭЯИ и больных ХГЯ не имеет статистически значимых различий ($p = 0,161$). ГЯ тела желудка у больных ЦП с ЭЯИ больше, чем у больных ХГЯ ($p = 0,054$). Отмечена положительная корреляция ПГГ с ГЯ антрума и тела. ГЯ у больных с ПГГ (1–2 степени) статистически значимо увеличивается по сравнению с ГЯ больных без ПГГ (для антрума $p = 0,017$; для тела $p = 0,025$). У больных с ПГГ 1 степени по сравнению с ПГГ 0 степени статистически значимо увеличивается ГЯ антрума ($p = 0,021$), а у больных с ПГГ 2 степени по сравнению с ПГГ 0 степени статистически значимо увеличивается ГЯ тела желудка ($p = 0,047$).

ВПЭ антрума и тела статистически значимо повышается у больных ЦП с ЭЯИ по сравнению с больными ХГЯ (для антрума $p = 0,001$; для тела $p = 0,037$). Выявлена отрицательная корреляция ПГГ с ВПЭ антрума. ВПЭ антрума у больных с ПГГ

2 степени статистически значимо снижается по сравнению с больными без ПГГ ($p = 0,029$) и по сравнению с больными с ПГГ 1 степени ($p = 0,047$). Также наблюдается нарушение соотношения ВПЭ антрум/ВПЭ тело желудка (рис. 2).

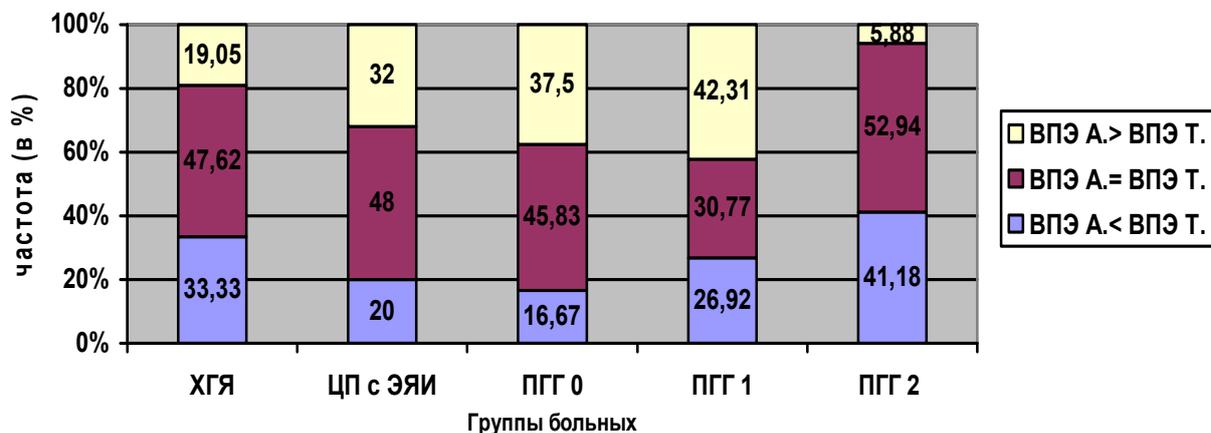


Рис. 2. Соотношение ВПЭ антрума и тела желудка

Исходя из рисунка 2 можно сделать выводы, что у большинства больных ЦП с ЭЯИ (у 48,00%) и группы сравнения (47,62%) встречается одинаковая высота эпителия антрального отдела и тела желудка. У большинства больных с ПГГ 1 степени (у 42,31%) ВПЭ антрума больше ВПЭ тела желудка. По сравнению с больными ЦП без признаков ПГГ у больных с ПГГ 1 степени нет статистически значимых различий в распределении соотношений ВПЭ антрума и ВПЭ тела желудка. У больных с ПГГ 2 степени чаще встречается одинаковая ВПЭ антрума и тела желудка (у 52,94%). По сравнению с больными с ПГГ 1 степени у больных с ПГГ 2 степени чаще встречается преобладание ВПЭ тела желудка над ВПЭ антрума (у 26,92 и 41,18% соответственно) ($\chi^2 = 4,263$; $p = 0,039$), что может быть следствием снижения ВПЭ антрума при ПГГ 2 степени, а также чаще встречается одинаковая ВПЭ антрума и тела желудка (у 30,77 и 52,94% соответственно) ($\chi^2 = 5,681$; $p = 0,017$) и реже встречается преобладание ВПЭ антрума над ВПЭ тела желудка (у 42,31 и 5,88% соответственно) ($\chi^2 = 9,158$; $p = 0,002$).

Отмечается положительная корреляция ЛИСП антрума и тела желудка с ПГГ у больных ЦП. Выявлены статистически значи-

мые различия в ЛИСП тела желудка у больных ПГГ 0 и ПГГ 2 ($p = 0,034$). У больных ПГГ 2 степени этот показатель увеличивается. У больных ЦП с ПГГ 1 степени более распространенным является ЛИСП антрума 2 балла (у 53,84%), а тела желудка 3 балла (у 46,16%). У больных с ПГГ 2 степени с одинаковой частотой встречается ЛИСП антрума 2 и 3 балла (по 41,18%), а в теле желудка наиболее распространенной является ЛИСП 2 балла (у 47,06%). У больных с ПГГ 1 степени по сравнению с больными без ПГГ статистически значимых различий ЛИСП антрума нет, а в теле желудка чаще встречается более выраженная ЛИСП (3 балла) (у 46,16% и 16,66%) ($\chi^2 = 17,800$; $p < 0,001$). У больных с ПГГ 2 степени по сравнению с больными с ПГГ 1 степени в антральном отделе снижается распространенность умеренной ЛИСП (2 балла) (у 41,18 и 53,84% соответственно) ($\chi^2 = 3,833$; $p = 0,050$) и увеличивается распространенность выраженной ЛИСП (3 балла) (у 41,18 и 23,08% соответственно) ($\chi^2 = 5,167$; $p = 0,023$), а в теле желудка снижается распространенность ЛИСП 1 балл (у 11,76 и 34,61% соответственно) ($\chi^2 = 5,679$; $p = 0,017$) и увеличивается распространенность ЛИСП 2 балла (у 47,06 и 19,23% соответственно) ($\chi^2 = 8,657$; $p = 0,003$).

Есть корреляция ПГГ с ЛИЭ антрума и тела желудка. В антральном отделе желудка при ПГГ 1–2 степени по сравнению с ПГГ 0 степени реже встречается ЛИЭ 1 балл и чаще встречается ЛИЭ 2–3 балла ($\chi^2 = 24,000$; $p < 0,001$). В теле желудка при ПГГ 1 степени по сравнению с ПГГ 0 степени чаще встречается ЛИЭ 2 балла, чем 1 балл ($\chi^2 = 5,524$; $p = 0,019$). Значимых различий в ЛИЭ между ПГГ 1 и 2 степени не получено.

Выраженные изменения наблюдаются со стороны сосудистого русла СОЖ. Отмечается корреляция между ПГГ и КК антрума и тела желудка. У больных ЦП с ЭЯИ КК антрума и тела желудка статистически значимо выше, чем у больных ХГЯ (для антрума $p < 0,001$; для тела $p = 0,008$). У больных ЦП с ПГГ (1–2 степени) КК антрума и тела статистически значимо выше, чем у больных без ПГГ (для антрума и тела $p < 0,001$). Это является следствием перестройки сосудистого русла у больных с гастропатией.

Заключение

В результате проведенных исследований взаимосвязей степени ПГГ с клиническими, лабораторными, инструментальными данными выявлена положительная корреляция ПГГ с классом тяжести ЦП по Child-Pugh, с проявлениями портальной гипертензии (ВРВП, ВРВЖ), наличием носовых и желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), с наличием язв 12-перстной кишки, со спленоmegалией, энцефалопатией и жалобами больных на слабость, утомляемость, тошноту, боли в эпигастрии. С возрастанием степени ПГГ усугубляется выраженность анемического синдрома. Полученные результаты соответствуют данным литературы.

Проведенное патогистологическое и морфометрическое исследование СОЖ при ЦП показало, что основными морфологическими маркерами ПГГ при ЦП следует считать: толщину слизистой оболочки, глубину ямок, высоту поверхностного эпителия, степень выраженности лимфогистиоцитарной инфильтрации собственной пластинки СОЖ и лимфоидной инфильтрации эпителия, а также количественные показатели капилляров в собственной пластинке СОЖ. Тканевые перестройки при ПГГ в

антральном отделе и теле желудка происходят в разных направлениях, что документируется данными сравнительного анализа. Ранними маркерами ПГГ при ЦП следует считать утолщение слизистой оболочки антрального отдела желудка, преобладание ТСО антрума над ТСО тела желудка, увеличение ГЯ антрального отдела желудка, преобладание ВПЭ антрума над ВПЭ тела желудка, выраженная ЛИСП тела желудка, умеренная ЛИЭ тела желудка, а также выраженные изменения ангиоархитектоники со значительным увеличением количества капилляров в собственной пластинке слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Burak, K.* Diagnosis of portal hypertensive gastropathy / K. Burak // *Curr Opin in Gastroenterol.* — 2003. — № 19. — P. 477–482.
2. *Mesihovic, R.* Portal hypertensive gastropathy / R. Mesihovic // *Med Arch.* — 2004. — № 58 (6). — P. 377–379.
3. *Силивончик, Н. Н.* Цирроз печени / Н. Н. Силивончик. — Мн.: УП «Технопринт», 2000. — 204 с.
4. *Merkel, C.* Portal hypertension and portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis / C. Merkel // *Dig Liver Disease.* — 2003. — Vol. 35, № 4. — P. 269–274.
5. Portal hypertensive gastropathy and its interrelated factors / L. Dong [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* — 2003. — № 2 (2). — P. 226–229.
6. *Biecker, E.* The role of endoscopy in portal hypertension / E. Biecker, M. Schepke, T. Sauerbruch // *Dig Dis.* — 2005. — № 23. — P. 11–17.
7. *Stewart, A.* Gradind portal gastropathy: validation of a gastropathy scoring system / A. Stewart // *Am J Gastroenterol.* — 2003. — № 98 (8). — P. 1758–1765.
8. *Некачалов, Н. Н.* Патоморфологическая характеристика заболеваний желудка по материалам эндоскопических биопсий: учеб. пособие / Н. Н. Некачалов. — СПб., 1997. — 30 с.
9. *Agnihotri, N.* Diminution in parietal cell number in experimental portal hypertensive gastropathy / N. Agnihotri, S. Kaur // *Dig Dis.* — 1997. — № 42 (2). — P. 431–439.
10. *Maruyama, T.* Study of the mucosal damage of gastropathy in portal hypertension / T. Maruyama, E. Kinoshita // *J Gastroenterol. Hepatol.* — 1989. — № 4 (1). — P. 151–153.
11. *Batmanabane, V.* Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with portal hypertensive gastropathy / V. Batmanabane // *Med Sci Monit.* — 2004. — № 10 (4). — P. 133–136.

УДК 616.98+57.083.33+616-097]:616.342-002

АССОЦИАЦИЯ УРОВНЯ АНТИТЕЛ К CagA АНТИГЕНУ HELICOBACTER PYLORI С HLA-АНТИГЕНАМИ У БОЛЬНЫХ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ

**С. А. Шут, Т. С. Угольник, В. И. Левин, Е. Р. Линкевич,
Н. В. Конопляник, Е. М. Степаненко**

**Гомельский государственный медицинский университет
Республиканский научно-практический центр
гематологии и трансфузиологии, г. Минск
Гомельская станция переливания крови**

Проведено исследование взаимосвязи титра антител к CagA антигену Helicobacter pylori у больных дуоденальной язвой с антигенами I класса системы HLA. Установлено, что высокий титр антител к CagA антигену Helicobacter pylori (суммарные антитела классов IgG, IgA, IgM в титре 1:80 и более) у больных дуоденальной язвой ассоциируется с антигеном HLA-B7, фенотипами HLA-A2,28 и B7,12 и гаплотипами HLA-A1B15, A23B12 и A28B12.

Ключевые слова: Helicobacter pylori, дуоденальная язва, иммуноферментный анализ, антигены HLA.

ASSOCIATION OF ANTIBODIES LEVEL TO CagA ANTIGEN OF HELICOBACTER PYLORI WITH HLA-ANTIGENS IN DUODENAL ULCER PATIENTS

**S. A. Shoot, T. S. Ugolnik, V. I. Levin, E. R. Linkevich,
N. V. Konoplyanik, E. M. Stepanenko**

**Gomel State Medical University
Republican Research Center of Hematology and Transfusiology, Minsk
Gomel Hemotransfusion Station**

Interconnection of serological reaction to CagA antigen of Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer and antigen of HLA-system has been examined. It was established that high antibodies titer to CagA antigen of Helicobacter pylori (IgG, IgA, IgM cumulative antibodies titer in blood serum of 1:80 and more) in patients with duodenal ulcer is associated with HLA-B7 antigen, HLA-A2,28 and B7,12 phenotypes and HLA-A1B15, A23B12 and A28B12 haplotypes.

Key words: Helicobacter pylori, duodenal ulcer, immune-enzyme analysis, HLA-antigens.

По данным литературы, Helicobacter pylori встречается у 60–80% населения и является важным патогенетическим звеном в развитии заболеваний гастродуоденальной зоны [1].

Предрасположенность к заболеваниям, обусловленным воздействием микроорганизмов, определяется иммунологической реактивностью организма, которая контролируется HLA-генами [2, 3].

В настоящее время в качестве важного иммунологического маркера популяционной генетики рассматривается комплекс HLA (Human Leucocyte Antigens) [1, 2, 4]. Полиморфизм генов и молекул HLA-системы связан с обеспечением иммунной реактив-

ности. Это обуславливает устойчивость популяции по отношению к инфекциям [5]. Наличие или отсутствие определенного HLA-фенотипа определяет чувствительность или толерантность каждого индивида к инфекционному агенту, способному запустить иммунные реакции организма. Т-лимфоциты человека способны распознавать не только антигены другого организма, но и собственные HLA-антигены, модифицированные под влиянием чужеродных молекул — бактерий, вирусов или гаптенных («сцепленное распознавание» собственного продукта главного комплекса гистосовместимости и чужеродного антигена) [6]. Указанный феномен объясняет «персональ-

ную» для каждого субъекта реактивность к конкретному инфекционному антигену, что определяет индивидуальную предрасположенность или резистентность организма к инфекционному процессу. Антигены системы HLA, по-видимому, имеют общие антигенные детерминанты с некоторыми бактериями. В результате иммунная система макроорганизма не воспринимает бактериальные антигены как чужеродные. Эта молекулярная мимикрия определяет избирательное угнетение иммунного ответа или толерантность при том или ином фенотипе. Кроме того, антигены системы HLA могут играть роль рецепторов для присоединения некоторых бактерий и вирусов. Развитие иммунных реакций против подобных комплексов может приводить к возникновению иммунопатологического процесса [6, 7, 8, 9].

Возможно, что предрасположенность к заболеваниям, обусловленным воздействием микроорганизмов, во всем ее полиморфном проявлении определяется иммунологической реактивностью организма, которая, в свою очередь, контролируется генами иммунного ответа. Так, антигены В7 и DR2 определяют низкую реактивность гуморального и клеточного иммунитета благодаря сцепленности генов, контролирующих антигены гистосовместимости, с генами иммунного ответа. При определенном HLA-фенотипе может быть закодирован как сильный, так и слабый иммунный ответ. В этом случае локусы HLA, сцепленные с локусами генов иммунного ответа, будут определять функциональные связи иммунной системы с патологией [4, 7]. Доказано, что в ответ на аллогенную стимуляцию миграция лимфоцитов и тяжесть воспалительных процессов являются наследственными свойствами и находятся в ассоциативной связи или истинном сцеплении с определенными HLA-гаплотипами или фенотипами [9]. Киллерная активность лимфоцитов (активность К- или НК-клеток, ответственных за индивидуальную и естественную токсичность) находится под генетическим контролем HLA-системы [6, 10].

Существенно важна биологическая роль HLA-антигенов в инфекционном иммунитете, заключающаяся в рестрикции иммунного ответа на микроорганизмы. HLA-антигены определяют кооперацию между различными субпопуляциями лимфоцитов

и макрофагов: комплекс антигенов 2 класса в сочетании с чужеродным белком бактерий или вирусов распознается макрофагами, которые передают информацию о нем идентичным лимфоцитам-хелперам. На следующем этапе Т-хелперы стимулируют генерацию Т-лимфоцитов-киллеров, которые действуют только на те мишени, которые идентичны по антигенам I класса. Полиморфизм HLA системы затрудняет адаптацию инфекционных агентов в человеческой популяции. В силу антигенных различий тканей людей возбудитель при смене хозяина вынужден перестраивать свои ферментные и другие системы. За это время макроорганизм успевает мобилизовать свои защитные реакции. В этом плане особый интерес представляет связь генов HLA комплекса с инфекционными заболеваниями. Наличие или отсутствие гена-провокатора определяет чувствительность или толерантность каждого индивида к инфекционному агенту, способному запустить иммунные реакции организма. Для дуоденальной язвы этим облигатным виновником может быть *Helicobacter pylori* [2, 3, 5, 11].

В ответ на инвазию *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка включается В-клеточное звено иммунитета и синтезируются антитела классов IgA и IgG к данной инфекции, которые и определяются в сыворотке крови. Основные отклонения при геликобактерной инфекции касаются Т-клеточного звена иммунитета: в слизистой оболочке желудка увеличивается содержание Th1-хелперов, которые синтезируют γ -интерферон, фактор некроза опухоли α , интерлейкин 2 и способствуют развитию цитотоксических и аутоиммунных реакций. Индуцированная *Helicobacter pylori* длительная продукция γ -интерферона нарушает метаболизм и секрецию соляной кислоты и слизи, что обуславливает повреждение эпителиальных клеток; γ -интерферон также существенно увеличивает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости. Этот процесс потенцируется геликобактером, который взаимодействует с молекулами HLA на поверхности эпителиальных клеток и запускает процессы апоптоза в них [3, 11, 12].

Таким образом, предрасположенность к заболеваниям, обусловленным воздействием микроорганизмов, контролируется генами иммунного ответа, в том числе и при

дуоденальной язве, ассоциированной с геликобактерной инфекцией.

В доступной нам литературе имеются немногочисленные сообщения о наличии ассоциативных связей системы HLA с дуоденальной язвой у инфицированных *Helicobacter pylori* лиц [13, 14, 15]. Исследований ассоциативных связей между уровнем антител к антигенам *Helicobacter pylori* и HLA-антигенами I класса в русскоязычной лите-

ратуре нами не найдено. Зарубежные данные не могут быть полностью интерполированы на белорусскую популяцию в силу значительных популяционных различий в распределении антигенов системы HLA не только у лиц различных национальностей, но и этнических групп. Ассоциативные связи антигенов HLA и дуоденальной язвы также имеют значительные популяционные различия, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Распределение антигенов HLA
при дуоденальной язве в различных популяциях**

Автор	Год публикации	Страна	Ассоциируемый антиген
Hesghl R., Tiltz G.	1976	Австрия	Нет
Rotter J. et al.	1977	США	B5
O'Brien B. et al.	1979	Канада	B49
Ellis A., Woodrow J. C.	1979	Великобритания	B12
Gough M.J., Giles G. R.	1979	Канада	B35
Hammond M., Angorn B.	1980	ЮАР	B40
Илиева П., Минеев М.	1980	Болгария	A3, B17, B21
Hetzel D. J. et al.	1982	Австралия	B5
Сапроненков П. М. и др.	1987	С. Петербург	A2, B14, B15
Уткверис С. В. и др.	1987	Литва	Нет
Тохадзе Л. Т.	1990	Грузия	B13
Савранский В. М.	1993	С. Петербург	A10, B35
Мельников С. Н.	1994	С. Петербург	B15
Семенов Г. В. и др.	1995	Минск	B13, B21, B27
Курилович С. А. и др.	2001	Запад. Сибирь	A10, B41

Вышеуказанные различия, а также отсутствие подобных исследований в Республике Беларусь обуславливают актуальность данного исследования.

Таким образом, **целью** настоящего исследования явилось установление взаимосвязи между наличием антител к CagA антигену *Helicobacter pylori* и антигенами I класса системы HLA у больных дуоденальной язвой.

Методы исследования

Обследовано 62 больных дуоденальной язвой: 38 мужчин (61,3%) и 24 женщины (38,7%), средний возраст обследованных 33,48±1,52 года. Контрольную группу составили 200 доноров: 101 мужчина (50,5%) и 99 женщин (49,5%), средний возраст которых составил 35,22±1,67 года. Типирование больных дуоденальной язвой и доноров по HLA-антигенам локусов A и B проведено в лимфоцитотоксическом тесте с помощью панелей Белорусского Респуб-

ликанского Центра иммунологического типирования органов и тканей.

В сыворотке крови больных дуоденальной язвой методом иммуноферментного анализа (ИФА) выявляли суммарные антитела к антигену CagA *Helicobacter pylori*, используя тест-систему «ХеликоБест-антитела» производства «Вектор-Бест» г. Новосибирск. Интерпретация результатов ИФА осуществлялась с учетом титра антител: отрицательный результат — титр менее 1:10, сомнительный результат — титр 1:10, слабоположительный результат — титр 1:20, положительный результат — титр 1:40, сильноположительный результат — титр 1:80 и более.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета прикладных статистических программ «Statistica 6,0». Для обработки результатов тканевого типирования использовался метод популяционного анализа с расчетом

критерия χ^2 с поправкой Yates на непрерывность выборки [2].

Результаты и обсуждение

Клиническое обследование больных дуоденальной язвой включало опрос, объективный осмотр и эндоскопию верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Эндоскопическое обследование проводилось всем больным дуоденальной язвой в 1–3 день поступления в стационар. До проведения фиброэзофагогастродуоденоскопии больные не получали антигеликобактерных препаратов, назначались лишь антисекреторные препараты и антациды. По результатам клинического обследования выявлено обострение заболевания у 45 человек (72,58%). Диагноз дуоденальной язвы в стадии ремиссии ус-

тановлен у 17 человек (27,42%) по наличию рубцовой деформации двенадцатиперстной кишки и отсутствию эрозивно-язвенного поражения последней.

Сравнительный анализ результатов ИФА выявил достоверно большее количество отрицательных результатов выявления антител к *Helicobacter pylori* в контрольной группе по сравнению с больными дуоденальной язвой ($\chi^2 = 5,65$, $P = 0,02$).

У больных дуоденальной язвой в стадии ремиссии заболевания достоверно чаще регистрировались отрицательные результаты ИФА ($\chi^2 = 3,69$, $P = 0,05$).

Распределение антигенов системы HLA у больных дуоденальной язвой и доноров представлено в таблице 2.

Таблица 2

Частота встречаемости антигенов системы HLA у больных дуоденальной язвой и доноров

HLA антигены	Больные дуоденальной язвой, n = 62		Контрольная группа, n = 200	
	абс.	%	абс.	%
A1	9	14,52	34	17,00
A2	27	43,55	107	53,50
A3	20	32,26	46	23,00
A11	5	8,06	26	16,00
A19	13	20,97	34	17,00
A23	3	4,84	4	2,00
A24	12	19,35	35	17,50
A25	4	6,45	24	12,00
A26	5	8,06	16	8,00
A28	3	4,84	14	7,00
A66	1	1,16	2	1,00
B5	8	12,90	18	9,00
B7	19	30,65	40	20,00
B8	6	9,68	23	11,50
B12	15	24,19	50	25,00
B13	8*	12,90	10	5,00
B14	0	0,00	10	5,00
B15	5	8,06	32	16,00
B16	10	16,13	27	13,50
B17	4	6,45	16	8,00
B18	3	4,84	34*	17,00
B21	2	3,23	7	3,50
B22	3	4,84	5	2,50
B27	4	6,45	22	11,00
B35	14	22,58	32	16,00
B40	9	14,52	32	16,00
B41	3	4,84	6	3,00

* Различия в частоте встречаемости антигенов HLA достоверны, $P < 0,05$

При сравнении частоты встречаемости антигенов, фенотипов и гаплотипов системы HLA в основной и контрольной группах установлено, что у больных дуоденальной язвой достоверно чаще встречался антиген HLA-B13 ($\chi^2 = 4,62$, $P = 0,03$). Это согласуется с данными Г. В. Семенова и соавт., кото-

рые установили, что у больных язвенной болезнью достоверно чаще выявляется антиген HLA-B13 [14]. В группе контроля по сравнению с больными достоверно чаще выявлялись антиген HLA-B18 ($\chi^2 = 4,81$, $P = 0,03$) и гаплотипы HLA-A1B7 и A25B18 ($\chi^2 = 4,32$, $P = 0,04$). Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

Частота встречаемости HLA гаплотипов у больных дуоденальной язвой и доноров

HLA гаплотипы	Больные дуоденальной язвой, n = 62		Доноры, n = 200	
	абс.	%	абс.	%
A1B7	0	0,00	8	4,00
A25B18	0	0,00	13	6,50

При определении антител к CagA антигену Hp в сыворотке крови у больных дуо-

денальной язвой были получены результаты, представленные в таблице 4.

Таблица 4

Распределение результатов определения антител к CagA антигену Helicobacter pylori у больных дуоденальной язвой

Результат ИФА	Число больных	%
Отрицательный, титр менее 1:10	18	29,03
Сомнительный, титр 1:10	9	14,52
Слабоположительный, титр 1:20	9	14,52
Положительный, титр 1:40	11	17,74
Сильноположительный, титр 1:80 и более	15	24,19

В группах больных дуоденальной язвой с отрицательными, сомнительными, слабоположительными и положительными результатами ИФА по сравнению с донорами достоверных отличий по параметрам системы HLA выявлено не было.

Различия в распределении антигенов HLA и их сочетаний у больных дуоденальной язвой и доноров наблюдались в группах с сильноположительными результатами ИФА (титр антител к Hp 1:80 и более). В обследованной группе больных с сильноположительными результатами ИФА достоверно чаще выявлялся антиген HLA-B7 ($\chi^2 = 4,35$, $P = 0,04$), фенотипы HLA-A2,28 и B7,12 ($\chi^2 = 5,85$, $P = 0,02$) и гаплотипы HLA-A1B15 ($\chi^2 = 4,18$, $P = 0,04$), A23B12 и A28B12 ($\chi^2 = 5,85$, $P = 0,02$).

Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между определен-

ными параметрами системы HLA I класса и уровнем антител к CagA антигену Helicobacter pylori. Наличие антигена HLA-B7, фенотипов A2, 28 и B7,12, а также гаплотипов A1B15, A23B12 и A28B12 у больных дуоденальной язвой ассоциируется с повышенным уровнем этих антител. Поскольку относительный риск развития дуоденальной язвы у лиц с высоким титром антител к CagA антигену Hp ниже 1 ($RR = 0,98$), можно говорить о возможной протекторной роли данных антигенов и их сочетаний в развитии данного заболевания, однако эта гипотеза нуждается в дальнейшем подтверждении. Сравнительный анализ результатов выявления антител к CagA антигену Hp показал, что у больных ДЯ по сравнению с контрольной группой достоверно чаще регистрировались положительные результаты ИФА, кроме того, при обострении забо-

левания титр антител был достоверно выше, чем в фазу ремиссии. По мнению Л. И. Аруина и В. А. Исакова, Нр является особым патогеном, который регулирует у большинства инфицированных иммунную систему так, что ее ответ становится неопасным ни для бактерии, ни для хозяина. Поэтому в большинстве случаев формируется хронический геликобактерный гастрит. Язвенная болезнь является исключением из правил, а развитие данного патологического процесса регулируется иммунными механизмами [11]. Поскольку депрессивное действие Нр направлено на лимфоцитарное звено иммунитета, а молекулы антигенов HLA системы экспрессированы на мембранах лимфоцитов, не исключено, что при взаимодействии Нр с определенными HLA-антигенами лимфоцитов запускается иммунопатологический процесс, приводящий к язвообразованию. Эти результаты указывают на целесообразность разработки методов иммунотерапии геликобактерассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны.

Выводы

1. Установлена взаимосвязь повышенного уровня антител к CagA антигену *Helicobacter pylori* с антигенами I класса системы HLA у больных дуоденальной язвой. Титр антител 1:80 и более ассоциируется с антигеном HLA-B7, фенотипами HLA-A2,28 и B7,12, а также гаплотипами HLA-A1B15, A23B12 и A28B12.

2. Наличие взаимосвязи между уровнем антител к CagA антигену *Helicobacter pylori* с антигенами I класса системы HLA свидетельствует об участии иммунных механизмов в процессе язвообразования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Фролькис, А. В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность / А. В. Фролькис. — СПб., 1995. — 290 с.
2. Бондаренко, А. Л. HLA и болезни / А. Л. Бондаренко. — Киров, 1999. — 194 с.

3. Иммуногенетика и иммунология: резистентность к инфекции / Р. М. Хайтов [и др.]. — Ташкент: Изд-во им. Ибн Сины, 1991. — 456 с.

4. Gotch, F. The major histocompatibility complex and disease / F. Gotch // Br. J. Biomed. Sci. — 1996. — № 1. — P. 58–59.

5. Яздовский, В. В. Система HLA / В. В. Яздовский // Гемат. и трансфузиол. — 1991. — № 7. — С. 30–35.

6. Зарецкая, Ю. М. Новые антигены тканевой совместимости человека (HLA-DR: теория, клиника, практика) / Ю. М. Зарецкая, В. Ю. Абрамов. — М.: Медицина, 1986. — 176 с.

7. Дранник Г. Н. Генетические системы крови человека и болезни / Г. Н. Дранник, Г. М. Дизик. — Киев: Здоровья, 1990. — 200 с.

8. Коненков, В. И. Медицинская и экологическая иммуногенетика / В. И. Коненков. — Новосибирск: СО РАМН, 1999. — 250 с.

9. Green, F. Genetic control of immune responses / F. Green // Immunogenetics. — 1984. — № 1. — P. 4–8.

10. Brown, T. A. Natural killer cell function and lymphocyte subpopulation profiles in inflammatory bowel disease / T. A. Brown, A. D. Bankhurst, R. G. Stricklan // J. Clin. Lab. Immunol. — 1983. — Vol. 11, № 3. — P. 113–117.

11. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. — М.: Триада-X, 1998. — 496 с.

12. Kuo, C. T. Transcriptional regulation of T-lymphocyte development and function / C. T. Kuo, J. M. Leiden // Annu. Rev. Immun. — 1999. — Vol. 17. — P. 149–187.

13. Иммуногенетические аспекты язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у инфицированных *Helicobacter pylori* европеоидов Западной Сибири / С. А. Курилович [и др.] // Терапевт. арх. — 2001. — № 2. — С. 13–17.

14. Семенов, Г. В. Исследование антигенов системы HLA при язвенной болезни / Г. В. Семенов, Е. С. Каля, В. И. Курченкова // Достижения в гастроэнтерологии: Тр. Междунар. симп. — Мн., 1995. — С. 81.

15. *Helicobacter pylori* and immunogenetic factors of the host: relevance of the HLA-DQA1 *0102 and *0301 alleles in peptic ulcer / S. Santolara [et al.] // Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 24, № 3. — P. 117–121.

Поступила 14.02.2007

УДК 616.832-004.2-085

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (обзор литературы)

О. А. Светляк, А. А. Лапковский, М. П. Бондаренко

Гомельский государственный медицинский университет

Рассеянный склероз — прогрессирующее заболевание центральной нервной системы молодых людей, приводящее во многих случаях к быстрому развитию стойкой нетрудо-

способности. Оказание медицинской помощи этим больным сопряжено с большими экономическими затратами и сложными социальными проблемами.

В статье представлен обзор литературы отечественных и зарубежных авторов, обобщающих современные представления о симптоматической терапии рассеянного склероза. Указывается на недостаточную изученность данных вопросов, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: рассеянный склероз, симптоматическая терапия

SYMPTOMATIC TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS (references review)

O. A. Svetlyak, A. A. Lapkovsky, M. P. Bondarenko

Gomel State Medical University

Multiple sclerosis is a progressive disease of the central nervous system of young men, leading in many cases to rapid development of stable disability. Medical care of such patients is expensive and associated with complex social problems.

The present paper reviews references of home and foreign authors who generalize contemporary notion of the symptomatic treatment of multiple sclerosis. It is underlined an insufficient level of scrutiny of the given question that demand carrying out the further researches.

Key words: multiple sclerosis, symptomatic treatment

Введение

Рассеянный склероз (РС) — самое распространенное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), поражающее лиц молодого трудоспособного возраста и быстро приводящее к инвалидности [12]. Проблема РС по актуальности занимает одно из ведущих мест в неврологической практике. В настоящее время в мире насчитывается около 2 млн. больных РС. По распространенности среди неврологических заболеваний ЦНС РС занимает четвертое место, уступая инсультам, эпилепсии и паркинсонизму, а в молодом возрасте — второе место после эпилепсии [12]. Патоморфологически это заболевание характеризуется множественными очагами демиелинизации, преимущественно в белом веществе головного и спинного мозга. В последние годы во всем мире отмечается рост заболеваемости РС.

Оказание медицинской помощи этим больным сопряжено с большими экономическими затратами и сложными социальными проблемами. Неясные вопросы этиологии и патогенеза РС, трудности его лечения, большие расходы органов здравоохранения и социальной защиты на оказание постоянной медицинской помощи больным обу-

словливают повышенный интерес к этой проблеме во всех странах мира. Общепринято, что РС — полиэтиологическое заболевание, развитие которого обусловлено взаимодействием ряда экзо- и эндогенных факторов. Определенная роль отводится вирусам, географическим факторам и наследственной предрасположенности, реализуемой полигенной системой, включающей особенности иммунного ответа и определенного типа метаболизма.

Целью работы является обзор и систематизация литературных данных, посвященных развитию современных представлений о симптоматической терапии рассеянного склероза.

На XVIII всемирном съезде неврологов было сообщено, что долгосрочный прогноз РС к настоящему времени улучшился: средняя длительность заболевания от его начала до смерти составляет $41,5 \pm 1,6$ года [7]. По данным исследования РС, проведенного в США в 1998 г., через 10 лет до 50% больных имеют трудности в выполнении профессиональных обязанностей, через 15 лет — более 50% имеют трудности в самостоятельном передвижении, а при длительности более 20 лет — появляются проблемы в самообслуживании [3]. С прогрессирова-

нием заболевания все более важной становится симптоматическая терапия. Адекватно подобранная симптоматическая терапия позволяет не только улучшить клиническое состояние и качество жизни больных, но и предупредить развитие многих осложнений РС (инфекционные заболевания, нарушения периферического кровообращения и вегетативных функций, образование контрактур и пролежней и т.д.), особенно при вторично-прогредиентном течении болезни.

Около 90% пациентов на определенном этапе заболевания страдают от *повышенного мышечного тонуса*. При ее коррекции следует помнить, что уменьшение спастичности может увеличить слабость, что значительно ухудшит передвижение [17]. В связи с этим основой лечения нарушений мышечного тонуса должны быть специальные упражнения под руководством и контролем специалиста по лечебной физкультуре. Лекарственная терапия играет роль дополнительной и подбирается индивидуально каждому больному. В большинстве случаев уменьшение спастичности удается достичь приемом пероральных медикаментов, реже требуется внутримышечное или **эндолюмбальное** введение препаратов (баклофен средняя доза 400–500 мг), и только очень малому количеству больных показано хирургическое вмешательство.

Общим правилом антиспастической терапии является начало с малых доз с постепенным увеличением и использованием минимальной дозы, на которой получен желаемый эффект. Препаратами, применяемыми для уменьшения спастичности, являются баклофен, диазепам, сирдалуд, мидокалм, дантролен, клонидин, габапептин, диспорт, каннабиса.

Наиболее часто в отечественной практике используется агонист ГАМК-В рецепторов — баклофен. Механизм действия последнего обусловлен угнетающим действием на моно- и полисинаптические рефлексy на уровне спинного мозга. Начальная доза препарата составляет 15 мг в сутки, разделенная на три приема, дозу увеличивают на 2,5–5 мг каждые три дня, постепенно доводя до 15–60 мг, максимальная суточная доза составляет 120 мг. Баклофен очень эффективен при сгибательных и разгибательных спазмах, но, к сожалению, гипертонус и гиперрефлексию снижает в меньшей степени.

Его главный побочный эффект — сонливость, в больших дозах может быть спутанность сознания [5, 6].

При нерезко выраженной спастичности можно применить диазепам в дозе 2–5 мг 2–3 раза в сутки, в особенности в комбинации с сирдалудом или баклофеном. Как и большинство бензодиазепинов, вызывает сонливость, слабость, утомляемость.

При легкой и умеренно выраженной спастичности положительный эффект оказывает мидокалм, который начинают принимать с суточной дозы в 150 мг и заканчивают 1,0 г. Препарат действует за счет уменьшения влияния нейронов ствола мозга на спинномозговые нейроны. Преимуществом мидокалма является отсутствие влияния на корковые функции [9].

Для снижения мышечного тонуса также назначается сирдалуд, который, воздействуя на центральные альфа-2-адренорецепторы, предотвращает выброс возбуждающих аминокислот из пресинаптических окончаний спинальных интернейронов. Используется в суточной дозе 6–8 мг в три приема (до 30 мг/сут). Заслуживает внимания и прием дантролена (25–100 мг в 4 приема), который, подавляя выброс ионов кальция из саркоплазматического ретикулума, оказывает периферическое действие на уровне скелетных мышц. Из побочных эффектов следует отметить усиление мышечной слабости, гепатотоксичность, сонливость, головокружение, диарею [6, 9]. С целью уменьшения спастичности используют клонидин (0,1–0,2 мг); габапептин (3600 мг). При выраженной спастичности применяют диспорт 50–80 [5]. Повторные инъекции проводятся через 3 мес. Возможно использование препаратов каннабиса — тетрагидроканнабиол и каннадабидол [7].

Помимо фармакологического и хирургического лечения спастичности используют массаж, пассивную гимнастику, чрескожную стимуляцию, холодные ванны (10–15°C) по 1–4 мин, аппликации льда, холодные укутывания, холодовые аппликации при лечебной гимнастике с целью уменьшения болевого синдрома и мышечного спазма.

Болевые ощущения различной степени выраженности испытывают около 80% больных РС. В 42,9% случаев это хронические боли, в 57,1% — подострые и острые [7]. Причиной боли может быть непосредственное поражение ЦНС, проявляющееся

невралгией тройничного нерва, хроническими болезненными дизестезиями, острой радикулярной болью. Боль возникает вследствие спастичности и инфекционных осложнений, а также артропатий, которые развиваются при длительной обездвиженности, патологических позах и ограничении подвижности конечностей. Лечение болевого синдрома включает анальгетики центрального действия, простые анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты. Иногда требуется хирургическое лечение [17].

У 75% пациентов ведущим синдромом является *утомляемость*, которая на определенном этапе болезни встречается у всех больных [17, 19]. Генез ее остается непонятным. Больные характеризуют этот синдром как потерю энергии, чувство усталости, истощения, подобное гриппозному состоянию [19]. В терапии хронической усталости используют как немедикаментозные методы (специальные физические упражнения, психотерапию, закаливающие процедуры), так и медикаментозные препараты. На начальных стадиях РС повторные прохладные ванны и душ могут уменьшить ощущение усталости. По мере прогрессирования заболевания необходима медикаментозная коррекция. Препаратом выбора для лечения является мидантан (дофаминергическое средство), который обычно применяется в дозе 100–200 мг в сутки. Для увеличения продолжительности его терапевтического действия рекомендуют «каникулы» на 1–2 дня в неделю. При неэффективности мидантана назначают пемолин [12, 19]. Если же пемолин и мидантан не помогают, назначают антидепрессанты без седативного действия (флуоксетин, сертралин, дезипрамин). Семакс, обладая нейропротективным и нейростимуляционным эффектом, тоже может быть назначен в дозе 0,3 мг 3 раза в день эндоназально в течение одного месяца. Желательны повторные курсы. Глицин, улучшая адаптацию больного к двигательным нарушениям, уменьшает хроническую усталость. Применяют по 1 таблетке (0,1) 2–3 раза в день сублингвально в течение 14–30 дней. Неплохой эффект оказывают антагонисты кальция — нимотоп в дозе 60 мг/сут и циннаризин в дозе 75–100 мг/сут [8, 13]. В связи с введением в клиническую практику нескольких препаратов иммуномодулирую-

щего действия было проведено сравнение их влияния на утомляемость. Лечение копаксоном у 25% больных привело к снижению утомляемости во всех сферах, в то время как применение интерферонов- β вызвало улучшение только у 12% больных [10].

Довольно часто встречается при РС интенционный и постуральный тремор конечностей, аксиальный тремор с титубацией головы и туловища, к сожалению, резистентные к проводимой терапии. В лечении используют изониазид в дозе 800–1200 мг/сут в сочетании с пиридоксином 100 мг/сут, который в большей степени влияет на постуральное дрожание [15, 17]. Если препарат в течение двух недель не облегчает состояние больного, то его отменяют.

Для лечения дрожания при РС предложен ондансетрон, блокирующий центральные и периферические 5HT₃-рецепторы и являющийся антагонистом серотонина [16]. Описана незначительная эффективность гексамеидина, карбамазепина, клоназепамы, глутетимида, тетрагидроканнабиола, витамина В₆, мильгаммы, магне-В6 [5]. Возможно использование упражнений по вестибулярной адаптации. Для уменьшения дрожания проводят стереотактические операции — таламотомию и глубокую стимуляцию мозга (вентрального, интермедиального ядра таламуса).

Почти у 80% пациентов с РС имеются *расстройства мочеиспускания*, а при длительности заболевания более 10 лет они наблюдаются практически у всех больных. Эти нарушения проявляются учащенным мочеиспусканием (63,3% больных), никтурией (61,6%), императивными позывами (43,3%), затруднением при мочеиспускании (48,3%), прерывистым мочеиспусканием (41,6%), чувством неполного опорожнения мочевого пузыря (48,3%), недержанием мочи (48,3%) [10].

При императивных позывах применяют холинолитики или препараты с холинолитическим эффектом. Оксibuтин (2,5–15 мг) — антихолинолитический препарат, блокирующий в основном мускариновые рецепторы подтипа М₃, за счет чего снижается сократимость гиперрфлексии детрузора. Толтеродин (2 мг/сут) по сравнению с оксibuтином обладает большей избирательностью действия на М₂ и М₃-рецепторы мочевого пузыря, в связи с чем реже воз-

никают побочные эффекты. Аналогичным действием обладают гиосцимин (0,125 мг/сут под язык), флавоксат (100–200 мг/сут), пробантин (7,5–15 мг), имипрамин (25–50 мг/сут) [8]. При учащенном ночном мочеиспускании используют дезамино-8-Д-вазопрессина интраназально.

При задержке мочеиспускания назначают доксазозин (4–12 мг), теразозин (5–10 мг), сирдалуд (8 мг), нейромидин, глиатилин [5]. При недержании мочи, вызванном одновременно произвольными сокращениями детрузора и недостаточностью сфинктера мочевого пузыря, показан постоянный или кондомный катетер либо оперативное отведение мочи. В комплексном лечении применяют гипербарическую оксигенацию, мотивационные тренировки.

Возможно использование физических факторов. Так, при задержке мочи используют: СМТ, дарсонвализацию, электрофорез пилокарпина, при этом электроды расположены на пояснично-крестцовой области и лонном сочленении. Рекомендуется проведение вибрационного массажа. При недержании мочи назначается электрофорез атропина по поперечной методике, ректальная электростимуляция СМТ [11].

При неэффективности консервативной терапии проводится хирургическое пособие: надлобковая цистотомия, сфинктеротомия, растяжение сфинктеров, установка уретрального стента, расширительная цистопластика с использованием сегментов кишки, неполная везикотомия и накладывается суправезикальная нефростома [10, 11].

Значительно снижает качество жизни при РС *сексуальная дисфункция*, отмечаемая у 91% мужчин и у 71% женщин [19]. При РС она обусловлена физическими и психическими проблемами. Поскольку сексуальные расстройства у больных РС могут иметь психогенную природу, большое значение имеет консультирование у сексопатолога и психолога. Следует принимать во внимание и то, какие препараты получает больной, так как многие из них могут влиять на копулятивную функцию. Сексуальная дисфункция у мужчин проявляется снижением либидо, нарушением эрекции. В лечении используют виагру в дозе 50–100 мг за 1 ч до полового акта, интрауретральные свечи с витамином Е. Побочными эффектами такого метода могут

быть болезненность в месте инъекции и фиброз полового члена. Нужно отметить, что хотя начальная эффективность этого метода очень высока, через 2 года его применения она значительно снижается [6, 16].

Применение для лечения эректильной дисфункции гомеопатических препаратов «Сабаль» и «Туя-композит» показало эффективность у 40% больных, а блокатор альфа2-адренорецепторов йохомбин оказался практически неэффективен у больных РС [4]. У женщин сексуальные расстройства проявляются в виде утомляемости, аноргазмии, снижении либидо, сухости влагалища, частых инфекций мочевого тракта. Отсутствие lubricации можно компенсировать применением различных интравагинальных увлажнителей, а снижение порога оргазма достигается применением вибраторов.

Эмоциональные расстройства при РС проявляются в виде нарушений настроения (депрессий, маний, дистимических расстройств, биполярных нарушений, панических атак, тревожности) и аффективных расстройств. В лечении депрессии используют сочетание психотерапии и лекарственных средств. Из последних предпочтительнее отдается селективным ингибиторам обратного захвата серотонина, лишенных холинолитических свойств (тразодон, сертралин, флуоксетин, пароксетин, нефазадон и др.). Эти препараты эффективны и чаще всего хорошо переносятся. Начинать лечение следует с минимальных начальных доз, медленно повышая их через 3–5 дней. Для достижения желаемого результата нужно несколько недель. Если через 4–5 недель эффекта от лечения нет или через 6–8 недель отмечается лишь незначительное действие препарата, а также в случае возникновения трудно переносимых побочных явлений, необходимо менять препарат. В случае же хорошего эффекта терапию следует продолжить до 6 мес, а затем вновь оценить состояние больного для решения вопроса об отмене антидепрессанта или продолжении его приема. При тревожных расстройствах на короткий срок назначают бензодиазепины (диазепам — 2–10 мг/сут, алпрозалам — 3–4 мг/сут, клоназепам — 4–6 мг/сут, лоразепам — 3–4 мг/сут). Особенно они полезны на короткий период при сообщении больному диагноза РС [5, 16]. Коррекция насильственного смеха дос-

тигается приемом амитриптилина в дозе 75 мг/сут, реже используют препараты леводопы, дезипрамина, флуоксетина.

Довольно часто больных РС беспокоит *головокружение*, которое в значительной степени ухудшает качество жизни. Одним из наиболее эффективных препаратов в лечении головокружения является бетасерк. Последний действует на гистаминовые H₁- и H₃-рецепторы внутреннего уха и вестибулярных ядер ЦНС. Также можно использовать ноотропил, который влияет как на периферический, так и на центральный генез головокружения [15]. Возможно применение фезама по 2 табл. 3 раза в день, тиоцетама по 1 табл. 3 раза в день, стугерон-форте 1 капс. на ночь 1–2 мес, никотинамид 2,0 мл в мышцу ежедневно № 10–20 [5].

РС сопровождаются различными *пароксизмальные синдромы*. К ним относят симптом Лермитта, симптом Утгоффа, пароксизмальный зуд, лицевою миокимию, тонические спазмы, дизартрию, спазм конвергенции, судорожные припадки, катаплексию, насильственный плач и смех, атаксию, дистонию, баллизм, икоту [8, 9]. Провоцирующим моментом этих состояний могут быть эмоциональное и двигательное напряжение. Общим для этих симптомов является их кратковременность. У большинства больных каждый пароксизм продолжается от 30 с до 1–2 мин с последующим полным восстановлением возникшего симптома [16]. Эти пароксизмальные симптомы характеризуются малой продолжительностью (обычно не более 2 мин) и большой частотой — до нескольких сотен в день, часто провоцируются определенными триггерными факторами — движением, стрессом, сенсорными стимулами, гипервентиляцией. Все эти пароксизмальные расстройства в большинстве случаев хорошо поддаются лечению даже небольшими дозами карбамазепина — 50–100 мг/сут или габапентина — 100–300 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличивать до достижения желаемого результата. Препаратами второго ряда для лечения подобных расстройств являются фенитоин, фенобарбитал, клоназепам, амитриптилин и др. [16].

Заключение

Обзор литературных данных позволяет сделать вывод, что проблема симптоматической терапии является актуальной и тре-

бует дальнейших исследований с целью разработки новых более эффективных способов лечения как у инвалидов, так и у больных с ранними формами РС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бетасерк в симптоматическом лечении рассеянного склероза / А. Н. Бойко [и др.] // Журн. невропат. и психиатр. (приложение к журналу «Рассеянный склероз»). — 2002. — № 1. — С. 42–45.
2. Гусев, Е. И. Рассеянный склероз / Е. И. Гусев // Болезни нервной системы: руководство для врачей: в 2 т. / сост.: Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2001. — Т. 1, гл. 5. — 744 с.
3. Гусев, Е. И. Рассеянный склероз от новых знаний к новым методам лечения / Е. И. Гусев, А. Н. Бойко // Рос. мед. журн. — 2001. — № 5 — С. 4–10.
4. Демина, М. Л. Симптоматическая терапия рассеянного склероза. / М. Л. Демина, Н. Ф. Попова // Consilium medicum [Электронный ресурс]. — 2002. — № 2. — Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/common/map.shtml>. — Дата доступа: 19.11.2003.
5. Евтушенко, С. К. Современные подходы к лечению рассеянного склероза: достижения, разочарования, надежды (2 сообщение) / С. К. Евтушенко, И. Н. Деревянко // Междунар. неврол. журн. — 2006. — № 2. — С. 23–33.
6. Лаш, Н. Ю. Применение мидокалма у больных рассеянным склерозом / Н. Ю. Лаш, Г. Н. Авакян // Журн. невропат. и психиатр. — 2000. — № 6. — С. 24–28.
7. Обзорение материалов XVIII всемирного съезда неврологов (сообщение 2) / Т. Е. Шмидт [и др.] // Неврол. журн. — 2006. — № 4. — С. 52–57.
8. Организация медицинской помощи больным рассеянным склерозом (диагностика и терапия): методические рекомендации / Т. М. Шамова [и др.]; под ред. Т. М. Шамова. — Гродно: Изд-во ГрГМУ, 2002. — 30 с.
9. Патогенетическая и симптоматическая терапия рассеянного склероза: методические рекомендации / Я. Я. Гордеев [и др.]; под ред. Я. Я. Гордеева. — Гродно: Изд-во ГрГМУ, 2002. — 42 с.
10. Раннее начало рассеянного склероза — особенности патогенеза, клиники и возможность патогенетической терапии / О. И. Маслова [и др.] // Журн. невропат. и психиатр. (приложение к журналу «Рассеянный склероз»). — 2002. — № 1. — С. 46–51.
11. Рассеянный склероз и нарушения мочеиспускания: клиника, диагностика, лечение / Е. Б. Мазо [и др.] // Неврол. журн. — 2002. — № 4. — С. 4–7.

12. Рассеянный склероз: практическое руководство / И. Д. Столяров [и др.]; под общ. ред. И. Д. Столярова. — СПб: ЭЛБИ. — 2002. — 176 с.
13. Терапия рассеянного склероза: методические рекомендации / Я. Я. Гордеев [и др.]; под ред. Я. Я. Гордеева. — Гродно: Изд-во ГрГМУ, 1998. — 33 с.
14. Терапия, реабилитация и медико-социальная экспертиза рассеянного склероза: учебное пособие / В. Я. Латышева [и др.]; под ред. В. Я. Латышевой. — Гомель: ГГМИ, 2003. — 63 с.
15. Филиппович, А. Н. Диагностика начального периода рассеянного склероза / А. Н. Филиппович // Журн. невропат. и психиатр. — 2003. — № 2. — С. 49–50.
16. Шмидт, Т. Лечение рассеянного склероза / Т. Шмидт // Рус. мед. журн. [Электронный ресурс]. — 2001. — Т. 9. — № 7–8. — Режим доступа: <http://www.rmj.ru/main.htm/rmj/t9/n7-8/322.htm>. — Дата доступа: 12.04.2004.
17. Шмидт, Т. Е. Летняя школа по рассеянному склерозу (Summer School «MS») 22–24 мая 1998 г. Амстердам, Нидерланды / Т. Е. Шмидт // Неврол. журн. — 1998. — № 6. — С. 57–62.
18. Шмидт, Т. Е. Патогенез, лечение и ведение больных рассеянным склерозом (по материалам 6-го конгресса Европейской федерации неврологических обществ, Вена, 26–29 октября 2002 г. и конференции «Программа поддержки больных рассеянным склерозом», Севилья, 31 января – 2 февраля 2003 г.) / Т. Е. Шмидт // Неврол. журн. — 2003. — № 3. — С. 46–50.
19. Шмидт, Т. Е. Терапия рассеянного склероза. Ричард и Дональд Е. Гудкин (Ред.), изд. 2-е — Лондон: М. Дуниц, 2000, 573 с. / Т. Е. Шмидт // Неврол. журн. — 2001. — № 2. — С. 47–58.
20. Штульман, Д. Р. Рассеянный склероз / Д. Р. Штульман // Неврология. Справочник практ. врача. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕДпрессинформ., 2002. — 784 с.

Поступила 26.01.2007

УДК 617.547.

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОХОНДРОЗА ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА СПЕЦИАЛЬНОЙ УКЛАДКОЙ БОЛЬНОГО

К. М. Шерепо

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

На основании биомеханического анализа действия мышц туловища, таза и нижней конечности предложена укладка больного для пассивного разгрузки поясничного отдела позвоночника, благодаря которой наступает выпрямление лордоза, расширение задних межпозвонковых пространств, расширение задних отделов фиброзного кольца, обеспечивается условие для самовправления грыжи или протрузии диска.

Больной должен свободно лежать на спине на обычном непровисающем матрасе со сгибанием бедер 120–90°, наружной ротацией на 10–15° и горизонтальным положением голени. Под конечности подкладывают ватные матрацы, подушки. Высокая эффективность укладки проверена на многих больных.

Ключевые слова: остеохондроз, поясничные боли, пассивное расслабление мышц, межпозвонковый диск, межпозвонковое пространство, грыжа диска, укладка, самовправление грыжи.

THE WAY OF TREATMENT OF OSTEOCHONDROSIS OF THE SPINE LUMBAR DEPARTMENT BY SPECIAL PATIENT POSITIONING

K. M. Sherepo

Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

On the basis of biomechanical analysis of body muscles actions, pelvis and inferior limb there was proposed the positioning of a patient for passive relief of spine lumbar department resulting in lordosis straightening, dilatation of posterior intervertebral areas and fibrous ring posterior departments providing condition for hernia self-invagination or disc protrusion.

The patient should lay freely on his back using a usual non-sagging mattress with hips flexion by 120–90°, external rotation by 10–15° and shins horizontal position. Wadded mattresses and pillows are added under extremities. Positioning high efficiency has been checked up for many patients.

Key words: osteochondrosis, lumbar pain, passive muscles relaxation, intervertebral disc, intervertebral area, disc hernia, positioning, hernia self-invasion.

Поясничные боли на почве остеохондроза являются частым страданием и не имеют тенденции к уменьшению частоты. Об этом свидетельствуют опубликованные данные «старых» и «новых» авторов.

Так, по данным Н. А. Шестерни [5], 80% населения страны в течение жизни страдают от болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника, а по данным А. В. Гнездилова с соавторами, в 1999 г. вертеброгенный болевой синдром на этой же почве отмечается у 65% всех больных ортопедической клиники [1]. Болеют люди преимущественно в трудоспособном возрасте, нередко пожилые. Лечение их остается трудной проблемой именно в силу частоты страдания и сложности комплексного лечения, которое не дает гарантированных стойких хороших исходов.

Заболевание имеет затяжное рецидивирующее течение, такие больные чаще всего должны лечиться всю жизнь, во многих случаях утрачивается трудоспособность, особенно у людей физического труда. В этой статье не затрагиваются вопросы этиологии, патогенеза, консервативных и оперативных методов лечения, так как они известны. Хотим только подчеркнуть, что комплексное консервативное лечение дорого, требует много времени, специальных условий, а показания к оперативному лечению достаточно редки, операции трудны для выполнения и весьма травматичны (даже опасны) для больных. Но главное в том, что они не исключают рецидивы заболевания.

Цель данной работы ознакомить врачей, занимающихся больными остеохондрозом (невропатологов, хирургов, терапевтов, ортопедов, реабилитологов), с простой лечебной укладкой для лечения больных с обострением болей в поясничном отделе позвоночника.

Особо оговариваем, что опыт работы в поликлинике дает основания утверждать, что многие больные по условиям работы, по удаленности проживания от лечебных учреждений и по цене на лекарственные препараты не

имеют возможности лечиться по современным комплексным методикам. Укладка же не требует никаких затрат и специальных условий, действует безотказно и приводит к ремиссии даже без лекарственного воздействия.

Материал и метод

Для осуществления укладки не требуются какие-то специальные материалы и приспособления. Она выполняется на обычной, имеющейся у больного постели, а метод и есть сама укладка, поза, которая обоснована биомеханически и описана ниже. Хороший лечебный эффект доказан автором собственным опытом и лечением нескольких десятков амбулаторных больных.

При неустойчивой ремиссии с частыми обострениями болей рекомендуется пребывание в лечебной укладке в любое удобное для пациента время суток на протяжении 1–2 часов. Дополнительное пользование ортопедическим поясом или корсетом обеспечивают возможность сохранять трудоспособность, не связанную с тяжелой физической работой.

В период острого корешкового или оболочечного синдрома больной должен находиться в укладке 3–5 суток, т. е. чаще всего на период освобождения от работы по больничному листу. Это вполне возможно, поскольку укладка не требует строгой неподвижности, — возможен выход в туалет и т.п. Но находиться в укладке необходимо сутками.

После наступления улучшения — постепенное расширение активности также с использованием ортопедического пояса или корсета. Пациентам с легочно-сердечными хроническими заболеваниями и ожирением корсет не рекомендуется, пользование же поясом возможно для многих больных. Пояс необходимо затягивать не на уровне «тали», а низко на уровне крыльев подвздошных костей. Это приносит облегчение.

Из биомеханики позвоночника известно, что сгибание сжимает передние отделы межпозвоночного диска, а задние отделы несколько расширяются, пульпозное ядро смещается кзади. При разгибании проис-

ходит обратное: пульпозное ядро смещается кпереди. При сгибании растягиваются задняя продольная связка и волокна задней части фиброзного кольца диска, напрягаются мышцы передней брюшной стенки и расслабляются разгибатели спины. Лежание человека, т. е. горизонтальное положение из-за давления пульпозных ядер и расслабления связочного аппарата обуславливает удлинение позвоночника в течение нескольких часов до 2 см [4].

При остеохондрозе позвоночника часто происходит выбухание диска в результате дегенеративных изменений фиброзного кольца без его (кольца) прорыва — протрузия диска. Если наступает разрыв фиброзного кольца и выход части или всего пульпозного ядра, происходит пролапс или грыжа диска. Протрузия или пролапс происходят под заднюю продольную связку, которая, имея сосуды и нервы, является источником боли. В более выраженных случаях имеется неврологическая симптоматика.

И хотя пульпозное ядро смещается при разгибании позвоночника кпереди (т. е. протрузия и пролапс должны были бы вправляться), после протрузии или пролапса разгибание поясничного отдела позвоночника, т. е. усиление лордоза может приводить не к устранению их, а к ущемлению фиброзного кольца и части пульпозного ядра, усилению сдавления задней части диска и усилению болей [4].

Таким образом, выясняется отрицательная роль лордоза в генезе поясничных болей.

Для остеохондроза характерно выпрямление лордоза, как компенсаторный механизм, ведущий к уменьшению нагрузки на заднее полукольцо диска, уменьшению давления на заднюю продольную связку и элементы спинно-мозгового канала. Но этот механизм осуществляется благодаря тоническому напряжению мышц туловища, что общеизвестно как клинический симптом при обострении остеохондроза. Напряжение мышц, таким образом, держит и позвоночник в напряжении, при котором межпозвоночные диски не могут достаточно расшириться. Подтверждением служит боль, остающаяся в вертикальном и горизонтальном положении тела, несмотря на тенденцию защитных механизмов к активному устранению лордоза.

Эти теоретические и клинические данные привели нас к осознанию необходимости пассивного устранения лордоза с помо-

щью специальной укладки больного в период острых болей при поясничном остеохондрозе. Анатомо-функциональный анализ позволяет нам считать, что в образовании поясничного лордоза значительная роль портняжной мышцы, мышцы, напрягающей широкую фасцию бедра, прикрепляющихся к верхней ости таза и тянущих его книзу; далее гребешковой мышцы, нежной, длинной приводящей, прямой мышцы бедра, мощной подвздошно-бедренной связки, которые прикрепляются к передним отделам нижней половины таза и наклоняют его вперед. С нашей точки зрения, в лордозировании поясничного отдела позвоночника принимают участие также большая поясничная мышца и подвздошная [3].

Первая, начинаясь от поперечных отростков всех поясничных позвонков и боковых поверхностей тел их, т. е. от задних участков, при напряжении, особенно при большом лордозе, может действовать и в направлении его усиления, подвздошная же притягивает верх крыла подвздошной кости книзу, также способствуя лордозу. Мы предложили укладку больного: лежа на спине, ноги согнуты в тазобедренных и коленных суставах, бедра свободны, несколько ротированы наружу. Бедра согнуты под $120-110-90^\circ$, голени лежат горизонтально. Для укладки используются подушки или ватные матрацы. Голени должны лежать, а не свисать, так как при свисании быстро наступает растяжение капсулы коленного сустава и собственной связки надколенника, что больной ощущает.

Легко понять, приняв во внимание приведенные данные по биомеханике позвоночника и наш анатомо-функциональный анализ, что при этой укладке широкие и длинные брюшные мышцы расслаблены и не сгибают позвоночник кпереди, мощный разгибатель туловища пассивно растянут, и эти два мощных комплекса мышц не создают осевой компрессии на позвонки, таким образом, пролапс или грыжа не выдавливаются кзади. Все мышцы и связки, лордозизирующие поясничный отдел позвоночника, в этом положении больного расслаблены — наступает пассивное выпрямление лордоза с расширением заднего межпозвоночного пространства, некоторое растяжение волокон фиброзного кольца, снимается ущемление последнего и пульпозного ядра диска — создается условие для вправления.

Лечебный эффект различных укладок известен давно, их признают и современные авторы, например, стояние на «четвереньках», укладка на валик под животом и др. [2]. Однако такие позы утомительны, не переносимы, особенно для пожилых и тучных больных.

В предложенном нами положении больные могут проводить много часов, лежать так сутками. Предложенная укладка эффективно применена нами у двух стационарных больных во 2-м отделении ЦИТО (Москва), многократно проверена на себе и амбулаторных больных. И. б. № 3117, больной Ш., находился с 30.10 по 21.11.83 г. И. б. № 567, больной Щ., находился с 24.02 по 30.03.84 г. У этих же больных укладка применена при обострении и амбулаторном лечении на дому. Причина болей у больных сомнений не вызывает, так как у обоих был резко положительный симптом «кашлевого толчка» (мгновенная невыносимая боль в поясничном отделе локально), таким образом, у обоих больных было истинное обострение остеохондроза. Больные во всех четырех случаях отмечали значительное облегчение и стихание острой боли при укладке. Ценность этого простого и доступного предложения именно в его эффективности, простоте и доступности для проведения в любых условиях. Больных остеохондрозом тысячи, они в массе своей лечатся амбулаторно, на дому,

когда не доступны современные эффективные средства восстановительного лечения (ЛФК, бассейн, вытяжение).

Предложенная укладка может в этих условиях служить значительным подспорьем (в комплексе, конечно, принятых способов лечения) в лечении, быстрейшем достижении ремиссии, сокращении сроков утраты трудоспособности. Укладку следует рекомендовать как основной лечебный прием пожилым сельским больным, которые не будут ездить на лечение в другой населенный пункт в поликлинику (амбулаторию), а проводить им инъекционное лечение на месте некому.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гнездилов, А. В. Методы лечения болевого синдрома у больных ортопедического профиля / А. В. Гнездилов. — М., 1999. — 52 с.
2. Епифанов, В. А. Остеохондроз позвоночника: монография / В. А. Епифанов, А. В. Епифанов. — М.: Медпресс – информ, 2004. — С. 207–209.
3. Синельников, Р. Д. Атлас анатомии человека / Р. Д. Синельников, Я. Р. Синельников. — М., 1996. — С. 185–320.
4. Хабаров, А. Х. Клиническая неврология позвоночника: монография / А. Х. Хабаров. — Казань, 2003. — С. 18–22, 28, 432–433.
5. Шестерня, Н. А. Остеохондрозы позвоночника: В кн. Руководство. Травматология и ортопедия / Н. А. Шестерня; под редакцией Ю. Г. Шапочникова. — М.: Медицина, 1997. — С. 170–179.

Поступила 26.01.2007

УДК 637.146:616.34-008:579.8.017

ЛАКТОБАЦИЛЛЫ: БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ И ПРОБЛЕМЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ

Г. И. Новик, А. В. Сидоренко

Институт микробиологии НАН Беларуси, Минск

Обзор посвящен рассмотрению современных методов идентификации и классификации лактобацилл, а также перспектив разработки на их основе пробиотических препаратов и продуктов функционального питания для профилактики и лечения различных заболеваний.

Ключевые слова: пробиотики, продукты функционального питания, лактобациллы, идентификация, пробиотические свойства.

LACTOBACILLI: BIOTECHNOLOGICAL PROSPECTS AND PROBLEMS OF IDENTIFICATION

G. I. Novik, A. V. Sidarenka

Institute of Microbiology of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk

The review discusses up-to-date methods for identification and classification of Lactobacilli and prospects of their using for the development of probiotics and functional food products for prevention and treatment of different diseases.

Key words: probiotics, functional food products, Lactobacilli, identification, probiotic properties.

Введение

Пробиотические бактерии, принадлежащие к роду *Lactobacillus*, являются на сегодняшний день одним из наиболее важных и перспективных объектов биотехнологии. Пристальное внимание, которое в течение длительного времени привлекают эти микроорганизмы, и их тщательное изучение обусловлены, прежде всего, многообразием положительных эффектов, оказываемых данными бактериями на организм человека и животных. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о выраженной профилактической и терапевтической эффективности пробиотических препаратов и продуктов функционального питания, созданных на основе промышленных штаммов лактобацилл. Лактобациллы находят широкое применение в ветеринарии для профилактики и лечения разнообразных инфекционно-воспалительных заболеваний крупного рогатого скота, свиней и кур. Было показано, что использование пробиотических препаратов, содержащих лактобациллы, стимулирует рост животных и увеличивает их продуктивность [6]. Однако следует отметить, что, не смотря на интенсивное изучение и активное применение представителей рода *Lactobacillus*, вопросы, касающиеся их таксономии и номенклатуры, все еще окончательно не решены. Их классификацию и видовую идентификацию значительно усложняет большое количество морфологических и физиолого-биохимических признаков, которые очень вариабельны даже в пределах одного вида и во многом зависят от состава среды и условий культивирования. Достаточно часто обнаруживаются штаммы с «промежуточными» свойствами, которые сложно отнести к какому-либо известному виду. Кроме того, иногда представители одного вида, выделенные из разных источников или в разное время из одного источника, значительно отличаются по многим признакам. В то же время представители разных видов при определенных условиях могут демонстрировать практически идентичные свойства. Интерес представляет довольно распространенный факт несоответствия результатов, получаемых с помощью физиолого-биохимического и генетического методов анализа. Часто они противоречат друг другу, что значительно затрудняет

процесс видовой идентификации данных микроорганизмов [1, 11].

Проблема идентификации и классификации лактобацилл является особенно актуальной в связи с их широким использованием в качестве пробиотических лечебно-профилактических средств и в производстве ферментированных продуктов традиционного и функционального питания. Производители, согласно установленным требованиям, должны точно указывать на этикетке названия штаммов бактерий, содержащихся в продукте, что очень затруднительно в случае лактобацилл в связи с отсутствием единой и строгой системы классификации данных микроорганизмов. Это объясняет тот факт, что иногда представители одного и того же вида указываются на этикетке под разными названиями или, наоборот, разные виды маркируются одинаково [11, 13]. Исходя из этого, основной целью данной работы является определение основных критериев и рассмотрение наиболее перспективных современных методов, применяемых для идентификации и классификации бактерий рода *Lactobacillus*, а также рассмотрение возможностей и перспектив более широкого использования данных микроорганизмов.

Лактобациллы широко распространены в окружающей среде и занимают разнообразные экологические ниши. Многие из них являются представителями эпифитной микрофлоры растений. Их можно обнаружить в продуктах питания растительного и животного происхождения, в различных ферментированных продуктах, в бытовых и промышленных отходах, на поверхности слизистых оболочек всех млекопитающих, включая человека. Следует отметить, что у млекопитающих лактобациллы преимущественно встречаются в пищеварительном, дыхательном и мочеполовом трактах, где являются представителями нормальной микрофлоры. Установлено, что видовой состав лактофлоры человека может значительно варьировать в зависимости от национальной принадлежности, территории проживания, пищевого рациона и многих других факторов [1, 2, 3]. Согласно современной системе классификации, род *Lactobacillus* относят к филогенетической ветви *Clostridia* в связи с низким содержанием ГЦ-пар (< 54 моль%) в ДНК бактерий этого рода [7]. Более того,

эволюционное родство лактобацилл и кластридий подтверждено данными, полученными на основе анализа и сравнения нуклеотидной последовательности 16S рРНК данных организмов. Традиционно лактобациллы рассматривают как представителей одной из самых разнообразных по своему видовому составу и свойствам группы молочнокислых бактерий, объединяющей микроорганизмы, характерной чертой которых является образование молочной кислоты в качестве основного продукта брожения. В соответствии с последней классификацией, приведенной в определителе Берджи (*The Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*), лактобациллы отнесены к порядку *Clostridiales*, семейству *Lactobacillaceae*. В настоящее время, род *Lactobacillus* объединяет свыше 60 видов (хотя в 1986 году в его состав входило чуть более 30 видов), 5 из которых подразделяют на два и более подвида. На основании нуклеотидной последовательности 16S рРНК лактобацилл подразделяют на три филогенетические группы (*L. delbrueckii*, *L. casei*-*Pediococcus*, *Leuconostoc*), которые значительно различаются по количественному содержанию ГЦ-пар в ДНК (33–55 моль%) [3, 9]. Род *Lactobacillus* объединяет грамположительные неподвижные неспорообразующие неветвящиеся палочковидные бактерии. Клетки варибельной формы и размеров: от коротких коккообразных до длинных нитевидных, иногда встречаются изогнутые палочки. Бактерии обычно располагаются одиночно, парами или собраны в короткие цепочки. Однако следует отметить, что размеры и форма клеток могут значительно варьировать даже в пределах одного вида в зависимости от состава среды и условий культивирования, наличия кислорода, витаминов, характера источника азота и многих других факторов. В связи с этим использование морфологических признаков для идентификации и классификации лактобацилл затруднено и может применяться лишь в комплексе с другими характеристиками [1, 2]. Данные о химическом составе клеточных стенок можно использовать для родовой и видовой идентификации бактерий данной группы. Установлено, что химический состав клеточных стенок достаточно постоянен, на него не оказывают влияния изменения в составе среды

культивирования или условия выращивания культуры. Основными компонентами клеточных стенок лактобацилл являются пептидогликан (муреин), полисахариды и тейхоевые кислоты. Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что аминокислотный состав клеточных стенок, очевидно, характеризует род, а качественный и количественный состав полисахаридов и гексозаминов отражает различия между видами внутри рода. Установлено, что все представители рода *Lactobacillus* (за исключением *L. bulgaricus*) содержат в стенках аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, аланин и лизин, но не содержат каких-либо одинаковых гексоз или пентоз. В клеточных стенках всех бактерий данного рода обнаружены N-ацетилглюкозамин и N-ацетилмурамовая кислота. Своеобразный химический состав клеточных стенок — отсутствие лизина и аспарагиновой кислоты и наличие диаминопиколиновой кислоты — служит основой для дифференциации видов *L. plantarum* и *L. casei*. Кроме того, оказалось, что при одинаковом качественном и количественном составе аминокислоты могут различаться последовательностью в пептидной цепочке. Показано также, что для идентификации штаммов лактобацилл существенную роль играет установление того, какие аминокислоты участвуют в осуществлении поперечной связи между пептидными цепочками в муреине. Большинство лактобацилл имеет следующий аминокислотный состав пептидных компонентов муреина: Ала-Глу-Лиз-Асп (2:1:1:1). В настоящее время все лактобациллы в зависимости от типа и расположения в структуре их клеточной стенки или цитоплазматической мембраны тейхоевых кислот разделены на семь серологических групп (А, В, С, D, Е, F, G). Было установлено наличие двух основных типов тейхоевых кислот — рибиттейхоевой (основная цепь кислоты состоит из рибитфосфата) и глицеринтейхоевой (основная цепь состоит из остатков глицерофосфата) у бактерий данного рода. Наличие рибиттейхоевой кислоты в составе клеточной стенки указывает на принадлежность к группе D. Обнаружение глицеринтейхоевой кислоты в клеточной стенке свидетельствует о принадлежности к серогруппе Е, а ее нахождение между клеточной стенкой и цито-

плазматической мембраной характерно для группы А. Локализация глицеринтейхоевой кислоты в цитоплазматической мембране является признаком серогруппы F. Химический анализ состава самих тейхоевых кислот обнаружил, что они являются полимерами глицерофосфата, соединенными с аланином, глюкозой и дисахаридом, состоящим из галактозы и глюкозы. Было также установлено, что специфичность группового антигена зависит, главным образом, от галактозы, а глюкоза играет незначительную роль. Две другие серологические группы — В и С — выделяют на основе наличия в клеточных стенках не тейхоевых кислот, а полисахаридов. При этом присутствие рамнозы указывает на принадлежность к серогруппе В, а глюкозы — к группе С. Следует отметить, что данные, полученные на основании изучения химического состава компонентов клеточных стенок лактобацилл, в частности, муреина, с успехом используются не только для идентификации видов, но могут указывать на определенные родственные взаимоотношения лактобацилл с иными группами бактерий как в пределах семейства *Lactobacillaceae*, так и вне его [1]. Интерес представляет тот факт, что иммуностимулирующее действие лактобацилл связывают именно с присутствием в их клеточной стенке пептидогликана и тейхоевых кислот, которые, как известно, являются мощными поликлональными индукторами и иммуномодуляторами [14].

Лактобациллы являются микроаэрофильными бактериями, не продуцирующими каталазу, не редуцирующими нитраты до нитритов. На основании продукции кислоты из глюкозы, потребности в тиамине, ферментации фруктозы до маннита и продукции фруктозофосфатальдозазы представителей рода *Lactobacillus* делят на две большие группы: гомо- и гетероферментативные лактобациллы, которые различаются по своим биохимическим свойствам. Как было отмечено ранее, главным конечным продуктом метаболизма лактобацилл является D(-) или L(+)-молочная кислота. Для видов, принадлежащих к группе гомоферментативных (*L. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*), это единственный продукт, образующийся в результате брожения. Представители гетероферментатив-

ных видов (*L. breve*, *L. buchneri*) в качестве конечных продуктов образуют также уксусную кислоту и углекислый газ. Очевидно, что все лактобациллы содержат ферменты, осуществляющие превращение пирувата в D(-) или L(+)-молочную кислоту. Это NADH-зависимые пируватредуктазы, обнаруженные, например, у *L. plantarum*, NAD-независимые лактатдегидрогеназы, выявленные у *L. casei*. Поэтому в последнее время для дифференциации видов молочнокислых бактерий широко используют такие признаки, как электрофоретическая подвижность клеточных ферментов — лактатдегидрогеназ, а также глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Исследуя с помощью электрофореза ферменты, можно получить данные, коррелирующие с результатами изучения морфолого-физиологических признаков и нуклеотидного состава ДНК у представителей отдельных видов лактобацилл. В частности, было продемонстрировано, что различия в электрофоретической подвижности ферментов могут быть с успехом использованы для разграничения видов, особенно тех, которые трудно дифференцируются с помощью физиологических свойств (например, *L. casei* и *L. plantarum*). Вероятно, это обусловлено тем, что число и природа лактатдегидрогеназ (NAD-зависимые и NAD-независимые, стереоспецифичные в отношении D(-) или L(+)-молочной кислоты) постоянны в пределах одного вида. По электрофоретической подвижности NAD-зависимых или NAD-независимых, D(-) или L(+)-лактатдегидрогеназ ряд видов лактобацилл можно объединить в группы, соответствующие группам, которые формируются по содержанию ГЦ-пар в ДНК [1]. Некоторые штаммы лактобацилл обладают необычной метаболической активностью: могут продуцировать α -амилазы, гидролизовать мочевины, разрушать холестерин и щавелевую кислоту, редуцировать нитраты, осуществлять декарбоксилирование аминокислот и деструкцию аминов [3]. Соответственно, данные признаки могут быть достаточно успешно использованы для идентификации, а также селекции с целью получения промышленно-ценных штаммов с более высокими технологическими характеристиками. Многие виды *Lactobacillus* продуцируют значительные количества внеклеточных экзополисахаридов различной химической при-

роды, что также может быть положено в основу их классификации и открывает принципиально новые сферы их применения. Экзополисахариды, секретируемые лактобациллами, можно разделить на две группы: гетерополисахариды, в состав которых в разных соотношениях входят глюкоза, галактоза, фруктоза и рамноза, и гомополисахариды, состоящие из сахаров одного типа. Показано, что экзополисахариды лактобацилл влияют на консистенцию и вязкость кисломолочных продуктов, улучшают их органолептические свойства и продолжительность хранения, что обуславливает перспективность их применения в пищевой промышленности в качестве биоагустителей, естественных стабилизаторов и консервантов, альтернативных используемым на сегодняшний день химическим соединениям [8]. К тому же имеются сведения о позитивном эффекте некоторых экзополисахаридов лактобацилл на организм человека. В экспериментах на животных продемонстрирована их иммуностимулирующая, противоопухолевая и гипохолестеринемическая активность [4]. Показано, что виды лактобацилл различаются по своей способности ферментировать углеводы и спирты, а также по потребности в витаминах, необходимых для роста. Это обуславливает достаточно широкое применение данных признаков для видовой идентификации бактерий этого рода. Согласно литературным данным, API 50 тест, основанный на анализе способности лактобацилл ферментировать различные углеводы в строго анаэробных условиях, является на сегодняшний день одним из наиболее удобных для видовой идентификации данных микроорганизмов. Метод прост в техническом отношении, не требует крупных материальных затрат, а результаты многочисленных исследований подтверждают воспроизводимость и надежность получаемых данных. Однако установлено, что способность к сбраживанию углеводов может варьировать в зависимости от условий культивирования, возраста культуры и некоторых других факторов. Часто наблюдаемое несоответствие результатов API 50-анализа данным генетических исследований, получаемым при изучении одного и того же организма с целью его видовой идентификации, можно

связать с плазмидной локализацией большинства генов, ответственных за метаболизм углеводов, и способностью бактерий приобретать и утрачивать эти внехромосомные генетические структуры в процессе жизнедеятельности. Таким образом, способность лактобацилл утилизировать сахара может изменяться в процессе культивирования [11]. При идентификации лактобацилл иногда учитывается их потребность в витаминах, но этот признак может использоваться лишь при очень тщательном проведении экспериментов на строго определенных питательных средах и в стандартных условиях [1]. Клетки разных видов микроорганизмов характеризуются определенным составом свободных аминокислот. В связи с этим для идентификации молочнокислых бактерий был предложен метод хроматографии экстрагируемых аминокислот и пептидов. Однако установлено, что состав свободных аминокислот меняется с возрастом культуры. Наиболее воспроизводимые данные получаются при исследовании бактерий в конце логарифмической стадии их роста, когда набор аминокислот в клетках наиболее полный. Кроме того, состав свободных аминокислот клеток зависит от многих других факторов: состава питательной среды, температуры выращивания и т. д. — и у отдельных штаммов в пределах вида может различаться. Поэтому деление на виды на основе изучения свободных аминокислот клеток может служить только дополнительным критерием при диагностировании данных организмов [1]. В качестве одного из самых надежных на сегодняшний день показателей, используемых для идентификации молочнокислых бактерий, выступает показатель процентного содержания в ДНК пар гуанин + цитозин (ГЦ-пар). На основании данного признака, лактобацилл делят на три группы: 1) виды с ДНК, содержащей 33–37,9 мол.% ГЦ-пар (*L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. salivarius* и т.д.); 2) виды с ДНК, содержащей 42–47 мол.% ГЦ-пар (*L. brevis*, *L. casei*, *L. plantarum* и т. д.); 3) виды с ДНК, содержащей 47–53 мол.% ГЦ-пар (*L. bulgaricus*, *L. lactis*, *L. delbrueckii*). Однако достоверно показано, что идентичность процентного содержания ГЦ-пар двух организмов не является доказательством их принадлежности к одному виду, так как в

ряде случаев наблюдаются существенные колебания в содержании ГЦ пар внутри видов, в то время как их содержание в ДНК разных видов практически идентично. В связи с этим более точная информация может быть получена при изучении генетической гомологии ДНК или РНК организмов, дающей информацию о последовательности оснований в ДНК или РНК. Поэтому в последние годы в систематике активно используются данные по гибридизации ДНК различных видов [1]. Следует отметить, что наиболее современным и достоверным признаком классификации бактерий в настоящее время является определение нуклеотидной последовательности 16S рРНК. На основании анализа данной последовательности можно не только произвести видовую идентификацию, но и проследить степень филогенетического родства различных видов: чем больше сходства обнаруживается в последовательности, тем ближе в филогенетическом отношении виды [10]. Одним из самых быстрых и надежных методов, используемых для классификации лактобацилл, является метод рандомной амплификации полиморфной ДНК (РАПД-ПЦР). Особенно эффективно его применение для дифференциации морфологически идентичных видов [11]. Кроме того, широко используются другие современные методы генетического анализа: ДНК-ДНК и ДНК-РНК гибридизация, рестрикционный анализ, электрофорез в пульсирующем поле и т. д. [5]. Для идентификации промышленных видов и штаммов *Lactobacillus*, применяемых для создания пробиотических препаратов и продуктов функционального питания, широко используются методы, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР). Одним из них является метод, разработанный в рамках программы Европейского сообщества (European Community Project SMT4 СТ98-2235) для контроля за пробиотическими микроорганизмами, используемыми в качестве пищевых добавок. Суть его заключается в проведении на первом этапе ПЦР с род-специфическим праймером. Далее следует мультипраймерная ПЦР, позволяющая отнести исследуемый организм к определенной группе в пределах рода. Заключительной стадией является ПЦР с использованием видоспецифических прайме-

ров, а также электрофорез в пульсирующем поле и сравнение профилей фрагментов ДНК изучаемого и типового (эталонного) организмов. Экспериментально подтверждено, что данный метод является высокоточным и быстрым методом для видовой идентификации [5]. В настоящее время в качестве пробиотических наиболее широко используются следующие виды лактобацилл: *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. delbrueckii* [5; 13]. Среди лактобацилл виду *L. acidophilus* принадлежит ведущая роль как основе многочисленных лечебно-диетических кисломолочных продуктов и фармацевтических препаратов. Следует сразу заметить, что, согласно последним данным, *L. acidophilus* — это сборная группа микроорганизмов, включающая, по крайней мере, 5–6 различных видов (*L. acidophilus*, *L. crispatus*, *L. amilovorius*, *L. gallinarum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*) [13]. В настоящее время в разных странах мира ацидофильные лактобациллы в монокультуре либо в комплексе с различными видами бифидобактерий вводятся в состав многочисленных биологически активных препаратов и пищевых добавок, а также кисломолочных продуктов. Большое внимание биотехнологов и медиков к ацидофильным лактобациллам обусловлено тем, что представители данного вида не участвуют в возникновении каких-либо патологических процессов в организме человека, устойчивы к действию лизоцима, а также к желудочному соку, желчи и кислотам [3]. Ацидофильные лактобациллы в виде живых или убитых бактерий, аутолизатов, бесклеточных продуктов метаболизма, экстрактов и других форм широко используются для профилактики и лечения острых и хронических заболеваний пищеварительного тракта, воспалительных процессов дыхательных путей, бактериальных инфекций мочеполовой системы. Препараты, содержащие *L. acidophilus*, применяют в качестве антиоксидантов и стимуляторов роста лакто- и бифидофлоры кишечника. Кроме того, они обладают противоопухолевой и иммуностимулирующей активностью. В частности, показано, что данные микроорганизмы способны увеличивать уровень продукции интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Антагонистическая активность ацидофильных лактобацилл

связана с продукцией ими большого количества органических кислот, антибиотико-подобных субстанций различного химического состава, спектра и механизма действия (лактоцинов, ацидофилина), а также перекиси водорода [12, 14]. Таким образом, они подавляют развитие патогенных микроорганизмов в кишечнике, а также способствуют облегчению дерматитов путем нормализации естественной микрофлоры. С продукцией высокоактивной перекиси водорода связывают выраженное вирусоцидное действие ацидофильных бактерий, которое проявляется даже по отношению к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ I). Ацидофильные лактобациллы оказывают выраженный гипохолестеринемический эффект. Установлено, что применение препаратов, содержащих лактобацилл, снижает непереносимость лактозы, связанную с лактазной недостаточностью, благодаря продукции данными организмами достаточного количества требуемого фермента. Среди зарубежных пробиотиков и продуктов функционального питания большой популярностью пользуются пищевые добавки и кисломолочные продукты на основе *L. rhamnosus*. Имеются сведения о выраженной способности представителей данного вида стимулировать иммунный ответ и колонизационную резистентность пищеварительного тракта по отношению к патогенным микроорганизмам. Препараты на его основе используются при лечении острой диареи различного происхождения, при дисбактериозах, обусловленных приемом антибиотиков или другими факторами, для профилактики обострений язвенного колита, вызываемого *Clostridium difficile*, а также язвенной болезни, связанной с *Helicobacter pilori*. Вероятнее всего, действие данных бактерий основано на их способности подавлять рост и размножение в желудочно-кишечном тракте патогенных микроорганизмов, блокируя рецепторы клеток слизистой от адгезинов потенциально патогенных бактерий. Показана эффективность использования препаратов на основе *L. rhamnosus* для профилактики и лечения аллергических заболеваний, в частности, атопической экземы [12, 14, 15]. В последние годы достаточно широкое применение получили пробиотики, изготовленные с использованием *L. reuteri*. Установлено, что отдель-

ные штаммы данного вида способны стимулировать иммунную систему, обладают выраженным гипохолестеринемическим действием. Препараты на его основе применяются для коррекции кишечной микрофлоры, предотвращения развития госпитальных инфекций, профилактики и лечения острых кишечных инфекций [12, 14, 15]. Помимо этого, *L. reuteri* является весьма перспективным промышленным видом, так как многие штаммы способны, при выращивании на соответствующих средах, к продукции значительных количеств различных экзополисахаридов: левана, инулина, глюкана и т. д. [8]. Разнообразные позитивные эффекты оказывает на организм человека систематическое потребление продуктов, содержащих *L. plantarum*. Хорошие технологические характеристики данного вида — чрезвычайная устойчивость к действию высоких температур, экстремальным значениям рН, высушиванию и высоким концентрациям этанола — обеспечивают возможность его широкого применения в производстве. Отличительной характеристикой представителей данного вида является их способность катаболизировать аргинин с образованием окиси азота (NO) — соединения, участвующего в регуляции большинства функций желудочно-кишечного тракта (секреции муцина, регуляции перистальтики, предотвращении поступления эндотоксинов в сыроворотку крови) и оказывающего выраженное бактериостатическое и иммуностимулирующее действие. Показана также антагонистическая активность *L. plantarum*, связанная с образованием специфического эндотоксина и предотвращением адгезии патогенных микроорганизмов к слизистой кишечника. Есть сведения о способности некоторых штаммов данного вида разлагать оксалат в анаэробных условиях на 30–70%. Установлено, что этот признак является стабильным и не утрачивается при хранении культуры, что позволяет использовать *L. plantarum* с целью получения препаратов для профилактики и лечения гипероксалурии и связанных с ней патологических состояний. В опытах *in vitro* установлено, что в присутствии микроорганизмов данного вида увеличивается перевариваемость крахмала и растворимость солей железа [3, 12, 13, 14, 15]. В западно-

европейских странах достаточно широкое применение в качестве компонентов продуктов функционального питания находят штаммы *L. casei*. Достоверно показано, что пробиотики на их основе обладают выраженной антимуtagenной активностью (снижение частоты возникновения мутаций в экспериментах на мышах достигает 80% по сравнению с контролем) [3]. Кроме того, установлена эффективность приема пробиотиков данного вида для лечения и профилактики пептических язв, вызываемых *H. pylori*, а также их протекторное действие против *Listeria*. Доказана способность бактерий данного вида снижать кровяное давление у больных гипертонией, связанная с наличием в клеточных экстрактах этих микроорганизмов полисахаридно-гликопептидного комплекса молекулярной массой около 180 кДа, названного антигипертензивной субстанцией SG-i. Полисахаридное ядро комплекса образовано остатками глюкозы, рамнозы и галактозы. Гликопептидный компонент представлен смесью N-ацетилглюкозамина, N-ацетилмурамовой кислоты, аспарагина, глутамина, аланина и лизина. Есть сведения, что прием пробиотиков на основе бактерий этого вида ускоряет рост и накопление массы тела и увеличивает эффективность усвоения пищи [3]. Среди фармакопейных препаратов и продуктов лечебно-профилактического назначения значимое место занимают пробиотики на основе *L. delbrueckii*. Данные литературы свидетельствуют, что промышленные штаммы этого вида нормализуют микрофлору пищеварительного тракта, повышают продукцию интерферона и других иммуномодуляторов, участвуют в деструкции токсических продуктов метаболизма, активируют многие ферментные системы организма, ингибируют развитие опухолей. Более того, в России один из штаммов данного вида (*L. delbrueckii subsp. bulgaricus EM-79*) был рекомендован как перспективный производственный штамм для конструирования пробиотиков с целенаправленной лечебно-профилактической активностью [3]. Изучение бактерий вида *L. sporogenes* показало, что данные организмы оказывают выраженный гипохолестеринемический эффект, вызывая значительное снижение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛНП, «плохого холестерина») и незначительное,

но существенное увеличение липопротеинов высокой плотности (ЛВП, «хорошего холестерина»). В связи с этим препараты на основе *L. sporogenes* можно использовать для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в качестве альтернативных традиционным лекарственным средствам, так как они не оказывают неблагоприятных побочных эффектов. Кроме того, доказана эффективность данных пробиотиков при лечении диарей, обусловленных приемом антибиотиков, дисбактериозов, вагинитов и стоматитов. *L. bulgaricus*, в отличие от остальных пробиотических бактерий данного рода, является представителем «транзиторной» микрофлоры, т. е. он не может прикрепляться к слизистой оболочке кишечника и оказывает свое действие во время прохождения через пищеварительный тракт. Показано, что данные микроорганизмы улучшают усвоение молочных продуктов, подавляют развитие патогенных бактерий благодаря продукции антибиотикоподобных веществ и стимулируют развитие эндогенной микрофлоры. Кроме того, установлено, что *L. bulgaricus* усиливают защитные свойства иммунной системы кишечника, связанные с функционированием Пейеровых бляшек и обеспечивающие устойчивость к патогенным микроорганизмам.

Заключение

Исходя из вышеизложенных сведений, очевидно, что представители рода *Lactobacillus* являются перспективными объектами для дальнейших исследований и применения в сфере биотехнологических производств. Для повышения эффективности использования и расширения сфер применения данных бактерий, а также для соблюдения требований, предъявляемых к пищевым продуктам и фармацевтическим препаратам, необходима дальнейшая работа в области классификации и разработки быстрых и точных методов идентификации лактобацилл.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Квасников, Е.И. Молочнокислые бактерии и пути их использования / Е. И. Квасников, О. А. Нестеренко. — М. : Наука, 1975. — 390 с.
2. Банникова, Л. А. Микробиологические основы молочного производства: Справочник / Л. А. Банникова, Н. С. Королева, В.Ф. Семенихина; под. ред. канд. тех. наук Я. И. Костина. — М. : Агропромиздат., 1987. — 400 с.

3. Шендеров, Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание: пробиотики и функциональное питание / Б. А. Шендеров. — М. : Издательство «ГРАНТЪ», 2001. — 288 с.
4. Sugar catabolism and its impact on the biosynthesis and engineering of exopolysaccharide production in lactic acid bacteria / I. C. Boels [et al.] // Intern. Dairy J. — 2001. — Vol. 11. — P. 723–732.
5. Numbers and strains of lactobacilli in some probiotic products / V. Coeuret [et al.] // Int. J. Food Microbiol. — 2004. — Vol. 97. — P. 147–156.
6. Conway, P. L. Prophylactic treatment of piglets with *Lactobacillus* strains of porcine origin // In: Probiotics: prospects of the use in opportunistic infections. Old Herborn University Seminar Monograph / P. L. Conway // Inst. Microbiol. Biochem. Herborn Dill, Germany, 1995 — P. 89–100.
7. Doleyres, Y. Technologies with free and immobilized cells for probiotic bifidobacteria production and protection / Y. Doleyres, C. Lacroix // Int. Dairy J. — 2005. — Vol. 15. — P. 973–988.
8. Dijkhuizen Screening and characterization of *Lactobacillus* strains producing large amounts of exopolysaccharides / G. H. Geel-Schutten [et al.] // Appl. Microbiol. Biotechnol. — 1998. — Vol. 50. — P. 697–703.
9. Taxonomy and physiology of probiotic lactic acid bacteria / G. Klein [et al.] // Intern. J. Food Microbiol. — 1998. — Vol. 41, № 2. — P. 103–125.
10. Kovi, J. U. Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria in Synbiotic Effect / J. U. Kovi // Food Technol. Biotechnol. — 2001. — Vol. 39. — P. 227–235.
11. Nigatu, A. Evaluation of numerical analyses of RAPD and AP 50 CH patterns to differentiate *Lactobacillus plantarum*, *Lact. fermentum*, *Lact. rhamnosus*, *Lact. sake*, *Lact. parabuchneri*, *Lact. gallinarum*, *Lact. casei*, *Weissella minor* and related taxa isolated from *kocho* and *tef* / A. Nigatu // J. Appl. Microbiol. — 2000 — Vol. 89. — P. 969–975.
12. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health / S. Parvez [et al.] // J. Appl. Microbiol. — 2006. — Vol. 100. — P. 1171–1182.
13. Reuter, G. The *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Microflora of the Human Intestine: Composition and Succession / G. Reuter // Intestinal Microbiol. — 2001. — Vol. 2. — P. 43–53.
14. Probiotics and other functional microbes: from markets to mechanisms / M. Saxelin [et al.] // Current Opinion in Biotechnol. — 2005. — Vol. 16. — P. 204–211.
15. Tannock, G. W. Probiotic properties of lactic-acid bacteria: plenty of scope for fundamental R&D / G. W. Tannock // TIBTECH. — 1997. — Vol. 15. — P. 270–274.

Поступила 12.12.2006

МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

УДК 616.721.6-053.2-07-089

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ У ДЕТЕЙ С УВЕОПАТОЛОГИЕЙ, ПАТОГНОМАНИЧНОЙ БОЛЕЗНИ СТИЛЛА, ОСЛОЖНЕННОЙ ВТОРИЧНОЙ РЕФРАКТЕРНОЙ ГЛАУКОМОЙ, ОПЕРИРОВАННЫХ ТРАДИЦИОННЫМИ МЕТОДАМИ

Л. В. Дравица, Ф. И. Бирюков, Т. В. Бобр, М. Ф. Бирюкова

Гомельский государственный медицинский университет
Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, Гомель

Изучены результаты хирургического лечения больных с инвалидизирующей экосистемной патологией, оперированных ранее традиционными методами. Проведено офтальмологическое обследование данной группы детей, включающее: ЭРГ, корнеотопографию, УЗ-исследование, цитогенетическое обследование, и создана база данных проведенных функциональных исследований. Компенсации ВГД при традиционной хирургии наступила в первые месяцы после проведенной операции. Через 3–6 месяцев после проведения традиционной хирургии у детей опять отмечался подъем внутриглазного давления до $35 \pm 0,01$ мм рт. ст. ($P < 0,05$). При исследовании данных электроретинографии выявлена угасающая ЭРГ (58,3%), что свидетельствует о прогрессивном угасании функций сетчатки и зрительного нерва. Отсутствие компенсации ВГД, прогрессивное угасание функций сет-

чатки и зрительного нерва послужили основанием для назначения гипотензивных препаратов, а также толчком для разработки новой методики хирургии вторичной постувеальной глаукомы на глазах с буфтальмом.

Ключевые слова: вторичная глаукома, буфтальм, внутриглазное давление.

VISUAL FUNCTIONS STATUS IN THE GROUP OF CHILDREN WITH SECONDARY POSTUVEAL GLAUCOMA OPERATED BY TRADITIONAL METHODS

L. V. Dravitsa, F. I. Birukov, T. V. Bobr, M. F. Birukova

Gomel State Medical University

The Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

There were studied the results of surgical treatment of patients with incapacitating ecosystem pathology, operated earlier by traditional methods. There was provided the ophthalmologic examination of the given group of children, including: electroretinogram, corneotopography, ultrasound and cytogenetic examination. There was set up the database of the performed function studies. Compensations of intraocular tension at traditional surgery happened during first months after the performed operation. In 3–6 months after providing of traditional surgery at children there was marked again the increase of intraocular pressure up to $35 \pm 0,01$ mm of mercury ($P < 0,05$). At study of electroretinography data there was revealed extinction electroretinogram (58, 3%), that testifies to progressive extinction of retina functions and an optic nerve. Absence of intraocular pressure compensations, progressive extinction of retina functions and optic nerve formed the basis for prescription of antihypertensive drugs and an impulse for development of a new surgery technique on secondary postuveal glaucoma on eyes with buphthalmus.

Key words: secondary glaucoma, buphthalmus, intraocular pressure.

Вторичная постувеальная глаукома — тяжелое, ведущее к слепоте осложнение воспалительного процесса сосудистой оболочки глазного яблока. Несмотря на огромный арсенал фармакологических препаратов, лазерных и хирургических способов лечения, глаукома остается одним из наиболее распространенных и инвалидизирующих заболеваний органа зрения. Хирургическое лечение увеальной глаукомы сопряжено с рядом трудностей. Одной из них является выраженная поствоспалительная деструкция путей оттока, а также изменение всех тканей глаза в результате рецидивирующего воспалительного процесса. Вследствие рецидивов воспаления происходят изменения в цилиарном теле (рубцевание, деструкция), а также в стекловидном теле (СТ). Существующие в настоящее время способы лечения глаукомы зачастую не дают ожидаемого результата [1, 2].

Цель работы: изучить состояние зрительных функций у детей, страдающих вторичной постувеальной глаукомой, буфтальмом, оперированных традиционными методами.

Материал и методы

В настоящее время заболевания увеального тракта являются одной из ведущих причин снижения зрения, слепоты и инвалидности у детей Гомельского региона. Нами создан эпидемиологический мониторинг детей с эндогенными увеитами (ЭУ), патогномичными офтальмологическому синдрому Стилла с 1980, охватывающий до- и послечернобыльский период. Пик заболеваемости пришелся на детей, родившихся в год аварии на ЧАЭС (1986), — 62,5%. Дети 1980 года рождения составили 11,3%, 1987 — 14%, на детей, родившихся в 1988 году и позже, приходится 12%. Основную группу (88%) составили дети, которым во время аварии на ЧАЭС было от 0 до 2 лет. Динамическое наблюдение за детьми свидетельствует о неуклонном прогрессировании процесса в глазу, без явных симптомов рецидивов увеита. Большой клинический материал и длительный срок наблюдений (более 20 лет) дали нам возможность и основание установить патогномичность офтальмологического синдрома болезни Стилла и проследить развитие с начальных стадий до терминальных осложнений [3, 4].

Первично проведено обследование 219 детей, страдающих инвалидизирующей экосистемной офтальмопатологией. Вследствие миграции (перемещение в чистые регионы) постоянным мониторингом охвачено 150 детей. Возраст мониторируемых больных составлял от 6 до 18 лет. В наблюдаемой группе, начиная с 6–9 года от начала заболевания, после появления осложненной катаракты характерным явилось присоединение вторичной глаукомы (у 19 детей — 12,6%). Акцентирован мониторинг детей с вторичной постувеальной глаукомой. Соматическое состояние больных обследовалось на догоспитальном этапе, включало клиничко-лабораторные исследования и осмотр педиатра.

Офтальмологическое обследование больных перед началом курса лечения, на его протяжении и при завершении осуществляли, используя предложенный нами алгоритм обследования детей с вторичной постувеальной глаукомой: визометрия без коррекции и с коррекцией, рефрактометрия, офтальмометрия, биомикроскопия, прямая и обратная офтальмоскопия, биометрия, периметрия, тонометрия, тонография, ультразвуковое А/В и 3Д сканирование, электроретинография, кератотопография, определение показаний к хирургическому лечению.

Обследования: визометрия на проекторе знаков фирмы Karl Zeiss; биомикроскопия с использованием щелевой лампы фирмы Karl Zeiss; прямая и обратная офтальмоскопия электрическим офтальмоскопом со стекловолоконным световодом ЭО – 3А – Беларусь; бинокулярная офтальмоскопия бинокулярным офтальмоскопом

производства Россия, фирмы Heine и Bio собственной конструкции (Бирюков Ф. И.); биометрия с использованием ультразвукового А/В — сканера фирмы Humphrey; электроретинография (ЭРГ) на многофункциональном компьютерном комплексе «Нейро-МВП» (Нейрософт); измерение внутриглазного давления аппланационным тонометром Маклакова, пневмотонометром фирмы ТОМЕУ, Япония; кератотопография на топографической системе моделирования TMS фирмы ТОМЕУ, Япония.

Результаты

Проведено обследование мониторируемых больных с вторичной постувеальной глаукомой, буфтальмом, оперированных традиционными методами — субсклеральная синусотрабекулэктомия с базальной иридэктомией. Возраст детей составлял от 6 до 18 лет. По стадии глаукоматозного процесса все 19 детей находились в 4 терминальной стадии. По степени компенсации — декомпенсированы.

При традиционной хирургии в раннем послеоперационном периоде наступила компенсация ВГД. Через 3–6 месяцев после проведения традиционной хирургии у детей опять отмечался подъем внутриглазного давления до $35 \pm 0,01$ мм рт. ст. ($P < 0,05$), что явилось основанием назначения инстилляций гипотензивных препаратов. У подавляющего большинства детей (58%) отмечена декомпенсация [5].

Отмечено нарушение трофического коэффициента $127,96 \pm 13,90$, а также данных P_0 ($14,37 \pm 0,76$), что свидетельствует об отсутствии эффекта от оперативного вмешательства и прогрессировании глаукомного процесса в глазу (табл. 1).

Таблица 1

Топографические показатели у детей с вторичной постувеальной глаукомой, оперированных традиционными методами

Топографические показатели	Данные до операции	После операции	Разница показателей
	$X \pm Sx$	$X \pm Sx$	Δ
P_0	$14,37 \pm 0,76$	$13,83 \pm 0,49$	$0,54 \pm 0,62$
C	$0,18 \pm 0,02$	$0,24 \pm 0,01^{***}$	$0,06 \pm 0,01$
F	$1,19 \pm 0,20$	$1,33 \pm 0,18$	$0,14 \pm 0,19$
КБ	$127,96 \pm 13,90$	$80,58 \pm 7,02^{***}$	$47,38 \pm 4,46$

*** $P < 0,001$

Электроретинографическое исследование состояния глаз пациентов с вторичной постувеальной глаукомой проводилось на многофункциональном компьютерном комплексе «Нейро-МВП» (Нейрософт) и включало: общую, локальную (на красный и зеленый стимул), паттерн-ЭРГ. Данные ЭРГ очень существенны в обследовании пациентов данной группы, так как из-за помутнений роговицы у пациентов невозможно провести исследование глазного дна и визуализировать состояние сетчатки и зрительного нерва и исходя из полученных данных анализировать результаты оперативного вмешательства.

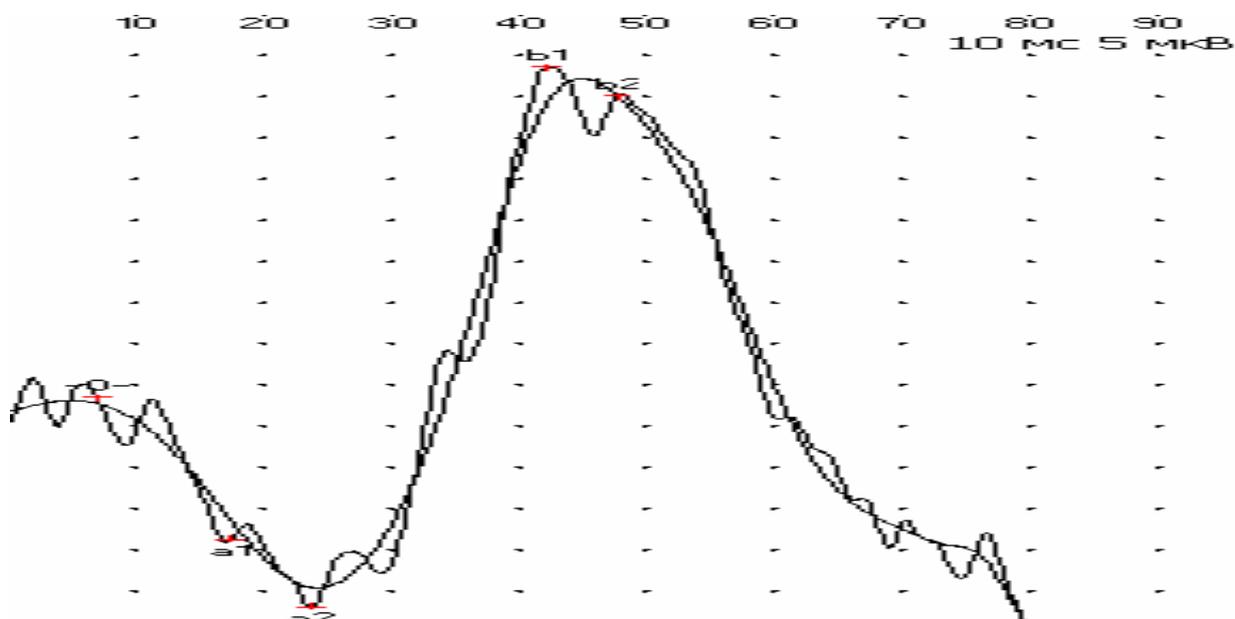
ЭРГ исследована у 12 больных (24 глаза) с вторичной постувеальной неодно-

кратно оперированной декомпенсированной глаукомой.

Из 24 глаз в 6 случаях (25%) ЭРГ не регистрировалась, что свидетельствует об отсутствии функций сетчатки у данной группы пациентов. В 14 случаях (58,3%) выявлена угасающая ЭРГ с выраженными сосудистыми и метаболическими изменениями во всех слоях сетчатки, что свидетельствует о прогрессивном угасании функций сетчатки и зрительного нерва.

В 3 случаях (12,5%) изменения выявлены в средних слоях сетчатки и в 1 случае (4,2%) сетчатка была не изменена.

Приводим пример ЭРГ больного Ч-х, история болезни № 136.



Одновременно с изучением и исследованием общей ЭРГ проведено исследование зрительно вызванных потенциалов (ЗВП). Они являются электрическими потенциалами, которые могут быть измерены с поверхности зрительной зоны коры головного мозга в затылочной части черепа. Электроды регистрируют колебания в электрических полях, вырабатываемых мозгом. При попадании света в глаз на поверхности зрительной коры головного мозга с задержкой примерно 1/10 секунды возникают изменения электрических потенциалов. Появление этих изменений в потенциалах и, следовательно, реакция зрительной зоны коры головного мозга может быть замедлена, что называется латентностью. Дан-

ный метод применяется при невозможности провести исследование полей зрения.

Во всех 24 проведенных исследованиях выявлены выраженные изменения зрительного нерва.

Изучение состояния роговицы, степени сферичности, ее преломляющей способности производилось на топографической системе моделирования TMS фирмы TOMEU. В результате выявлена выраженная бугристость роговицы, неправильный астигматизм.

По данным кератотопографии можно судить о степени (величине воздействия ВГД на глазное яблоко).

Ультразвуковое исследование состояния глаз пациентов с вторичной постувеальной глаукомой проводилось как А-В, так и

ЗД-сканирование. При А-сканировании отмечено увеличение передне-задней оси глазных яблок в среднем на 0,6–1,3 мм. Это явилось стимулом к прогрессивному растяжению глазного яблока и развитию буфтальма. При В-сканировании выявлены изменения в стекловидном теле в виде деструкции разной степени выраженности.

Выводы

1. Компенсации ВГД при традиционной хирургии наступила в первые месяцы после проведенной операции.

2. Через 3–6 месяцев после проведения традиционной хирургии у детей опять отмечался подъем внутриглазного давления до $35 \pm 0,01$ мм рт. ст. ($P < 0,05$).

3. При исследовании данных электроретинографии выявлена угасающая ЭРГ (58,3%), что свидетельствует о прогрессивном угасании функций сетчатки и зрительного нерва.

4. Отсутствие компенсации ВГД, прогрессивное угасание функций сетчатки и зрительного нерва послужили основанием для назначения гипотензивных препаратов, а также толчком для разработки новой ме-

тодики хирургии вторичной постuveальной глаукомы на глазах с буфтальмом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чеглаков, Ю. А. Актуальные проблемы хирургического лечения глаукомы / Ю. А. Чеглаков, З. И. Мороз, Ф. Э. Кадымова. — М., 1998. — 187 с.

2. Катаргина, Л. А. Постuveальная глаукома у детей и подростков / Л. А. Катаргина // Глаукома. — 2003. — № 4.

3. Бирюков, Ф. И. Заболевания сосудистого тракта у детей Гомельского региона в постчернобыльский период. Сообщение 1 / Ф. И. Бирюков, Л. В. Дравица // Чернобыль, экология и здоровье. — 1996. — № 2. — С. 53.

4. Бирюков, Ф. И. Заболевания сосудистого тракта у детей Гомельского региона в постчернобыльский период. Сообщение 2 / Ф. И. Бирюков, Л. В. Дравица // Чернобыль, экология и здоровье. — 1996. — № 3. — С. 12–14.

5. Дравица, Л. В. Результаты оперативного лечения детей с вторичной постuveальной глаукомой на фоне эндогенного увеита. Запобігання сліпоті у дітей в Україні в рамках виконання програми ВООЗ «Зір-2020» / Л. В. Дравица. — Київ, 2005. — С. 92–94.

Поступила 16.02.2007

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.37-006-072.5

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ САНДОСТАТИНА ПРИ ЧРЕЗКОЖНОЙ БИОПСИИ СОЛИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О. И. Аникеев, А. М. Юрковский

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

Проведен анализ чрезкожной биопсии солидных образований поджелудочной железы у 73 пациентов. Показана эффективность применения сандостатина у 32 пациентов данной группы. Определены основные показания к применению сандостатина в предпункционном периоде, а именно: наличие предшествующего фона панкреатита; необходимость демаркации предполагаемой опухолевой массы от отека проксимальных отделов поджелудочной железы при расширении Вирсунгова канала (даже при отсутствии критериев наличия панкреатита); расположение опухолевой массы в толще ткани поджелудочной железы, при необходимости проведения биопсийной иглы через неизмененную ткань железы.

Ключевые слова: чрезкожная биопсия, солидные образования поджелудочной железы, сандостатин.

FEATURES OF APPLICATION OCTREOTIDE IN PERCUTANEOUS ABDOMINAL FINE-NEEDLE BIOPSY THE SOLID FORMATIONS OF THE PANCREAS**O. I. Anikeev, A. M. Yurkovskiy****Gomel Regional Oncological Clinic
Gomel State Medical University**

The analysis of percutaneous abdominal fine-needle biopsy solid formations of a pancreas among 73 patients was made. Efficiency of application of sandostatin at 32 patients of the given group is shown. The basic indications for application of sandostatin before a percutaneous abdominal fine-needle biopsy are determined, they are: presence of a previous background of a pancreatitis; necessity of demarcation of prospective tumoral weight from a hypostasis proximal parts of a pancreas at expansion pancreatic duct, even when there are no criteria of presence of a pancreatitis; an arrangement of tumoral weight in thickness of tissue of a pancreas, if necessary putting biopsy needles through unchanged pancreas.

Key words: percutaneous abdominal fine-needle biopsy, solid formations of a pancreas, sandostatin.

Введение

Чрезкожная биопсия значительно повышает точность диагностики локальных патологических процессов поджелудочной железы (ПЖ). В то же время сдерживающим мо-

ментом их применения является опасность развития ряда серьезных осложнений, обусловленных выраженным травматическим воздействием как по ходу биопсийной иглы, так и, в особенности, в зоне интереса (рис. 1).



Рис. 1. В зоне опухоли определяется гиперэхогенная зона в виде «бумеранга», сформированная постпункционным кровоизлиянием

Е. Н. Smith [7] на основании метаанализа данных около 80 000 тонкоигольных биопсий абдоминальных образований показал, что подавляющее большинство смертельных осложнений (64%) развилось после биопсии печени, 18% — после биопсии ПЖ, причем основной причиной летальности в первом случае явилось развитие повторных кровотечений, во втором — панкреатита (в 84% случаев). Следовательно,

профилактика развития постпункционных воспалительных реакций или же предотвращение обострения имеющихся заболеваний является серьезной проблемой при проведении малоинвазивной диагностики, в частности, патологии ПЖ. Так, по некоторым данным, в 92% случаях верифицированного рака ПЖ отмечены фоновые изменения в виде воспаления и распада тканей различной степени выраженности.

Богатая эндокринная и экзокринная функция ПЖ и угрожающие последствия для организма в случае их нарушения (утечка сока железы, богатого протеолитическими и липолитическими ферментами, в перипанкреатическую клетчатку с последующим развитием деструкции и воспаления железы, а в ряде случаев — фатального кровотечения, шока и дыхательной недостаточности) заставляет относиться к интервенционной сонографии заболеваний ПЖ с большой долей настороженности. И, как следствие, возникает необходимость разработки мер профилактики серьезных осложнений при различных вмешательствах на ПЖ [1, 2, 3, 5, 8].

В этом плане определенные надежды связаны с использованием в предпункционном периоде сандостатина — производного естественного гормона соматостатина, обладающего сходными с ним фармакологическими эффектами, однако обладающего при этом значительно большей продолжительностью действия. Способность сандостатина угнетать высвобождения холецистокинина и секретина приводит к подавлению не только базальной, но и стимулированной секреции панкреатических ферментов (снижает секрецию амилазы, трипсина, химотрипсина на 84, 76 и 77% соответственно) [8], способствует уменьшению секреции панкреатического сока, снижению активности ферментов и уровня бикарбонатов в нем, что в итоге позволяет считать данный препарат системным энтеропротектором и адаптогеном пищеварительной системы. Кроме того, есть данные о непосредственном антипролиферативном эффекте сандостатина при ряде солидных опухолей, экспрессирующих рецепторы соматостатина (в частности, при раке поджелудоч-

ной железы). В его основе, как полагают, лежит прямое цитотоксическое действие препарата на опухоль при взаимодействии с рецепторами соматостатина на клетках, а также торможение секреции ряда гормонов и факторов роста опухолей и угнетение образования сосудов, питающих опухоли [4]. Однако фактором, сдерживающим использование сандостатина, является его относительно высокая стоимость (стоимость применения для ингибирования экзокринной функции ПЖ практически в 8 раз выше традиционной комбинации препаратов) [6].

Таким образом, существуют определенные трудности в решении вопроса о назначении сандостатина, связанные с недостаточной проработкой данной проблемы в части, касающейся показаний к его использованию при сонографически контролируемой диагностической биопсии образований ПЖ.

Цель исследования: выработка показаний к применению сандостатина для профилактики постпункционных осложнений при сонографически контролируемой чрезкожной биопсии образований ПЖ с учетом как его побочных эффектов, так и относительно высокой стоимости.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели была произведена оценка постпункционного периода у 73 пациентов. В том числе: 32 пациента — с предпункционным введением сандостатина (основная группа) и 41 пациент — без предварительного введения сандостатина (контрольная группа). Сравнимые группы не имели статистически значимых различий по возрасту и полу (табл. 1). Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0», Stat Soft Inc.

Таблица 1

Характеристика пациентов основной и контрольной групп

Характеристика	Критерии	Пациенты с предпункционным введением сандостатина	Пациенты без предпункционного введения сандостатина
	Количество	n = 32	n = 41
Возраст ¹	Средний	56,5 ± 12,5	59,8 ± 12
	95%-ный доверительный интервал для среднего	44–68	48–72
	Границы	30–76	32–76
Пол ²	Мужчины	17	22
	Женщины	15	18

¹ p = 0,9 (двусторонний критерий Стьюдента), ² p = 0,8 (критерий χ^2).

Для проведения сонографически контролируемой биопсии образований ПЖ использовался ультразвуковой сканер Aloka SSD-630, конвексный электронный датчик 3,5 МГц с пункционным адаптером и биопсийный пистолет «Magnum» со специальными трепанационными иглами 16G.

Сандостатин вводился (пациентам с фоновым панкреатитом) подкожно по 0,1 мг 3 раза сутки, в течение двух дней до пункции, а также в день пункции (в том числе за 1 час до проведения последней). Указанная кратность подкожного введения позволяла (благодаря быстрой и полной абсорбции препарата, имеющего период полувыведения примерно 100 мин) достигать максимальной концентрации в плазме в пределах 30 мин.

Результаты и обсуждение

Анализировались следующие параметры: изменения ультразвуковой картины (табл. 2); физикальные данные. В 9 случаях дополнительным критерием оценки послужили данные интраоперационного исследования ПЖ.

Эхографический паттерн тканевых образований ПЖ до введения сандостатина в основной и контрольной группах характеризовался отсутствием существенных различий по эхоплотности (как правило, отмечалась пониженная эхогенность), эхоструктуре (отмечалась неоднородность структуры) и размерам ($46,35 \pm 14$ мм — в основной и $53,28 \pm 12$ мм — в контрольной; $p \leq$

$0,38$, критерий χ^2). Характерным было и отсутствие четкой демаркации опухолевых и опухолеподобных образований от ткани ПЖ, особенно в случае локализации опухолевых или опухолеподобных масс в области проксимальных отделов ПЖ.

На фоне применения сандостатина было отмечено уменьшение выраженности травматического воздействия как по ходу биопсийной иглы, так и в зоне интереса, что особенно было важно в тех случаях, когда опухолевая масса располагалась в толще ПЖ и вследствие этого возникала необходимость проведения иглы через неизмененную ткань ПЖ. Маркером повреждения в подобных случаях была гиперэхогенная зона в виде «бумеранга», формировавшаяся вследствие постпункционного кровоизлияния (рис. 1). Данный эхографический паттерн определялся у 41 пациента контрольной группы и не был зарегистрирован у большинства ($n = 30$) пациентов с предпункционным введением сандостатина ($p \leq 0,0001$, критерий χ^2). Кроме того, у пациентов основной группы было отмечено более выраженное отграничение (в сравнении с контрольной группой) опухолевых масс от отека, в первую очередь, проксимальных отделов ПЖ благодаря повышению (вследствие применения сандостатина) эхоплотности ткани ПЖ, при одновременном сохранении пониженной эхогенности опухолевых образований (табл. 2, рисунки 2.1–2.2).

Таблица 2

Различия сонографического паттерна у пациентов основной (с предпункционным введением сандостатина) и контрольной групп (без предпункционного введения сандостатина)

Характеристика соннографического паттерна ПЖ	Пациенты с предпункционным введением сандостатина. (n = 32)	Пациенты без предпункционного введения сандостатина (n = 41)
Снижение эхогенности ¹	8	30
Усиление неоднородности ²	8	30
Увеличение размеров ПЖ ³	0	16
Изменение прилежащих тканей ⁴	0	6

¹ $p \leq 0,0002$ (критерий χ^2 с поправкой Yates);

² $p \leq 0,0001$ (критерий χ^2 с поправкой Yates);

³ $p \leq 0,03$ (критерий χ^2 с поправкой Yates);

⁴ $p \leq 0,001$ (критерий χ^2 с поправкой Yates).

Наряду с этим отмечены существенные различия между сравниваемыми группами по частоте болевого синдрома во время и/

или после пункции: у пациентов основной группы — 0, в контрольной — у 28 пациентов ($p \leq 0,0001$, критерий χ^2).



Рис. 2.1. Поджелудочная железа увеличена в размерах, на фоне проявлений панкреатита в области головки нечетко определяется гетерогенный узел сниженной эхогенности



Рис. 2.2. После применения противовоспалительной терапии (с включением сандостатина) определилась четкая линия демаркации гипозоногенной опухоли в головке поджелудочной железы

По данным литературы, наиболее значимыми проявлениями побочного действия сандостатина являются: анорексия, тошнота, рвота, спастические боли в животе, вздутие живота, избыточное газообразование, жидкий стул, стеаторея, в редких случаях — прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастральной области, напряжение брюшной стенки.

Кроме того, отмечены случаи гипербилирубинемии и развития острого гепатита без холестаза. Также имеются отдельные сообщения об анафилактических реакциях, снижении толерантности к глюкозе, отдельных случаях острого панкреатита (обычно развивавшегося в первые часы или дни лечения сандостатином и исчезавшего после отмены препарата) и случаях панкреатита, обуслов-

ленного холелитиазом. Однако в группе пациентов получавших сандостатин (подкожно) подобных побочных эффектов не наблюдалось, как не наблюдалось и признаков обострения либо возникновения панкреатита.

Выводы

1. Проведение сонографически контролируемой биопсии образований ПЖ на фоне терапии сандостатином является фактором, существенно уменьшающим риск побочных эффектов.

2. Основными показаниями к применению сандостатина в предпункционном периоде являются: наличие предшествующего фона панкреатита; расположение опухолевой массы в толще ткани ПЖ, когда биопсийная игла проходит через неизмененную ткань железы; необходимость максимальной демаркации предполагаемой опухолевой массы от отека проксимальных отделов ПЖ при расширении Вирсунгова канала, даже при отсутствии критериев наличия панкреатита.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Буриев, И. М. Опыт применения Сандостатина для профилактики послеоперационных осложнений в хирургии поджелудочной железы / И. М. Буриев, А. И. Вихорев // Российский журнал гастроэнтеро-

логии, гепатологии, колопроктологии. — 1994. — № 3. — С. 80–83.

2. Лопаткина, Т. Н. Возможности применения Сандостатина в гастроэнтерологии (обзор) / Т. Н. Лопаткина // Терапевтический архив. — 1995. — № 7. — С. 66–68.

3. Новые возможности применения Сандостатина в гастроэнтерологии / Е. А. Белоусова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 1. — С. 36–39.

4. Орел, Н. Ф. Возможности применения Сандостатина у онкологических больных / Н. Ф. Орел, Т. Лопаткина // Современная онкология [Электронный ресурс]. — 2000. — Т. 2, № 1. — Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/media/onkology>. — Дата доступа: 29.12.2006.

5. Результаты использования Сандостатина при панкреатодуоденальных резекциях / О. Г. Скипенко [и др.] // Хирургия. — 1997. — № 2. — С. 39–44.

6. Экономические аспекты применения Сандостатина в профилактике острого послеоперационного панкреатита / А. В. Шапошников [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1996. — № 4. — С. 85–89.

7. Smith, E. H. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy / E. H. Smith // Review. Radiology. — 1991. — Vol. 178. — P. 253–258.

8. The role of octreotide in the prevention of complications following pancreatic resection / P. Berberat [et al.] // Digestion. — 1999. — Vol. 60, № 2. — P. 15–22.

Поступила 26.02.2007

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 18 пунктов (1,5 машинописных интервала) в 2-х экземплярах. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2,0 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы **8-10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.

4. Вначале пишутся удк, название статьи, инициалы и фамилия авторов, учреждение, которое представило статью.

5. Перед текстом статьи печатается реферат и ключевые слова на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

6. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: введение (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, завершаемое четко сформулированными выводами, список использованной литературы. Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

7. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

8. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

9. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

10. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

11. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) рисунками высокого качества. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм — в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно — TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

12. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель работ (**не более 15**), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции (**не более 30**), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются. Ссылки на авторефераты диссертаций не допускаются.**

13. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и **контактный телефон**).

14. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

15. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

16. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

17. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

18. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.

19. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

20. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

21. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

22. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».