

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

**ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ
И ЭКОЛОГИИ**
**PROBLEMS OF HEALTH
AND ECOLOGY**

Издается с сентября 2004 года

Выходит один раз в квартал

№ 2 (24)
Апрель-июнь 2010

Учредитель — учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Главный редактор Лызиков Анатолий Николаевич

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

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

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 5246000, г. Гомель

Телефоны: главного редактора — 74-10-62,

заместителей главного редактора — 74-21-78, 74-21-60, 74-17-80

E-mail: plotkoN24@rambler.ru

Свидетельство о государственной регистрации средств массовой информации № 1241 от 08.02.2010, выданное Министерством информации Республики Беларусь.

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) и для опубликования результатов диссертационных исследований по биологической отрасли науки (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 13.02.2007 г., № 25).

Издатель — Учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

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

Редактор: Т. А. Соколова, С. Н. Козлович

Компьютерная верстка: С. Н. Козлович

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

Подписано в печать 02.08.2010. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 18,14. Тираж 200 экз. Заказ 226.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009. ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

СОДЕРЖАНИЕ

СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Т. В. Сатырова, Е. И. Михайлова Язвенный колит: современный взгляд на этиологию и патогенез (обзор литературы)	7
С. А. Ходулева, И. П. Ромашевская, А. Н. Демиденко, Д. К. Новик, Г. Ю. Бородина, Т. И. Киреева, О. В. Жук Состояние вторичного гемостаза при геморрагическом васкулите у детей.....	11
Н. А. Артемова Дополнительная лучевая терапия у больных эпидермоидным раком легкого с неполной регрессией опухоли после основного курса лечения.....	16
О. Н. Василькова, Т. В. Мохорт Опыт применения заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона у пациентов с возрастным андрогенным дефицитом и сахарным диабетом 2 типа	19
И. А. Васюхина Сочетанная доброкачественная патология щитовидной и молочной желез (обзор литературы)	23
А. В. Воропаева, Е. В. Воропаев, С. Л. Ачинович Сравнение молекулярно-генетического, гистологического и иммуногистохимического методов для контроля эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> -инфекции.....	29
Л. С. Ковальчук, В. Я. Латышева, П. Н. Ковальчук Современная оздоровительная технология в реабилитации больных ишемической болезнью сердца	33
В. П. Ситников, Эль-Рефай Хусам Современные аспекты хирургического лечения больных с хроническими воспалительными заболеваниями среднего уха.....	37
А. Л. Лопатина, Д. П. Саливончик Качество жизни у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ишемического генеза при использовании гипербарической оксигенации в режиме «малых» доз в 2-летнем проспективном исследовании	41
З. П. Лемешевская, В. П. Водоевич Психовегетативный статус у больных бронхиальной астмой и особенности бронхолитической терапии.....	47
А. И. Ославский Хирургическая тактика в лечении острого деструктивного панкреатита (обзор литературы)	53
В. Я. Латышева, В. А. Дробышевская Физиологические основы рефлексотерапии и возможности ее применения при алиментарном ожирении (обзор литературы).....	58
А. А. Пранович, Н. И. Симченко, В. И. Вошула Сравнительная оценка влияния различных методов трансуретральной резекции на систему гемостаза в послеоперационном периоде	63
Е. В. Родина, А. Г. Булгак Влияние миеломной болезни на показатели вариабельности ритма сердца	66
Н. А. Скуратова «Спортивное сердце»	71
И. Я. Собченко, П. Н. Ковальчук, А. С. Барбарович Влияние магнито-лазерной терапии на эффективность реабилитации больных инфарктом миокарда в раннем восстановительном периоде.....	77

<i>А. М. Дворник, В. Н. Бортновский</i> Метод ранней диагностики патологии щитовидной железы	82
<i>А. В. Марочков, А. В. Брухнов, В. А. Гомолко, Н. В. Кулешов, С. А. Точило, Н. В. Акулич, В. А. Дудко</i> Оценка эффективности применения двух различных экспертных систем электроэнцефало- графического контроля глубины наркоза при проведении многокомпонентной эндотрахеальной анестезии в абдоминальной хирургии.....	85

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

<i>А. И. Грицук, Н. С. Мышковец, Н. Е. Фомченко</i> Метаболические показатели плазмы крови животных при воздействии внешнего облучения	92
<i>С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич, В. Н. Жданович</i> Влияние однократной пункционной аспирации на клеточные популяции псевдокисты поджелудочной железы (экспериментальное исследование)	94
<i>Ю. Д. Коваленко, Р. П. Литвиновская, Н. Н. Веялкина, А. В. Адамович, Т. М. Юрага, О. М. Соловей, Н. В. Ламовская, Е. В. Рыжова</i> Изучение токсикологических свойств 24-эпибрасинолида в остром эксперименте	98
<i>С. Н. Мельник</i> Действие бемитила на специфическое связывание эстрадиола кардиомиоцитами крыс в условиях ионизирующего излучения и стресса.....	103

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

<i>В. Н. Беляковский, А. А. Волченко, Е. В. Воропаев, Т. И. Пригожая, С. В. Стасенкова, Б. И. Гребеняк, Е. Э. Сурменкова, А. А. Терешина, А. Н. Волченко, Н. В. Хилькевич</i> Эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции у здоровых женщин Гомельской области	106
<i>Л. П. Мамчиц</i> Социальная значимость туберкулеза в современных условиях.....	112
<i>Ю. Е. Разводовский, Т. Норстром</i> Продажа алкоголя и общая смертность в Беларуси	118
<i>А. Л. Лопатина, Т. М. Шаршакова</i> Оценка экономического ущерба в результате преждевременной смертности от болезней системы кровообращения в Гомельской области	121
<i>О. Н. Василькова, Т. М. Шаршакова, Г. В. Гатальская</i> Оценка качества жизни мужчин с андрогенным дефицитом на фоне сахарного диабета 2 типа	124

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

<i>А. А. Лызиков</i> Аутологичная вена как протез сосуда	132
<i>О. И. Аникеев, А. М. Юрковский</i> Методические основы проведения диагностических пункций поджелудочной железы под сонографическим контролем	139
<i>Н. В. Филипенко</i> Неинвазивная диагностика колоректального рака на основе фекального лактоферрина.....	143

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Л. В. Романьков, Ф. Я. Калиновский, М. В. Гошкис</i> Синдром Стилла взрослых: дебют заболевания в пожилом возрасте	148
<i>В. П. Ситников, И. Д. Шляга, Д. Д. Редько, Е. С. Ядченко</i> Гранулематоз Вегенера в практике оториноларинголога	151

C O N T E N T

ARTICLES AND REVIEWS

CLINICAL MEDICINE

T. V. Satyrova, E. I. Mikhailova Ulcerative colitis: the modern view of etiology and pathogenesis (literature review).....	7
S. A. Hoduleva, I. P. Romashevskaya, A. N. Demodenko, D. K. Novik, G. Yu. Borodina, T. I. Kireeva, O. V. Zhuk Condition of secondary hemostasis in children with purpura rheumatica.....	11
N. A. Artemova Supplementary radiotherapy for epidermoid lung cancer patients with incomplete tumour response after the basic treatment course.....	16
O. N. Vasilkova, T. V. Mokhort Practices of using testosterone replacement therapy in male patients with androgen deficiency and type 2 diabetes mellitus.....	19
I. A. Vasiukhina Combined benign thyroid and mammary glands pathology (literature review).....	23
A. V. Voropaeva, E. V. Voropaev, C. L. Achinovich Comparison of molecular-genetic techniques, histological and immunohistochemical methods of analysis for control of eradication of Helicobacter pylori-infection.....	29
L. S. Kovalchuk, V. Y. Latysheva, P. N. Kovalchuk Contemporary health promotion technology in the rehabilitation of patients with ischaemic heart disease.....	33
V. P. Sitnikov, El-Refai Hossam Modern aspects of surgical treatment of patients with chronic suppurative otitis media.....	37
A. L. Lopatina, D. P. Salivonchik Quality of life among the patients with cardiovascular disease ischemical genesis at the administration of the hyperbaric oxygenation in «little» regimes in the 2-years investigators.....	41
Z. P. Lemeshevskaya, V. P. Vodoevich Psychovegetative state in patients with bronchial asthma and special approach in broncholytic therapy.....	47
A. I. Oslavsky Surgical tactics in treatment for acute destructive pancreatitis (literature review).....	53
V. J. Latysheva, V. A. Drobyshevskaya Physiological elements of reflexology and possibilities of its using for alimentary obesity (literature review).....	58
A. A. Pranovich, N. I. Simchenko, V. I. Vostchula Comparative assessment of the influence of different methods of transurethral resection on the system of hemostasis during the postoperative period.....	63
E. V. Rodina, A. G. Bulgak Influence myeloma illnesses on parameters of variability of a rhythm of heart.....	66
N. A. Skuratova «Athletic heart».....	71
I. Y. Sobchenko, P. N. Kovalchuk, A. S. Barbarovich Influence of magnetic-laser therapy on the effectiveness of the rehabilitation of patients with myocardial infarction in early restorative period.....	77
A. M. Dvornik, V. N. Bortnovsky Method of early diagnostics of thyroid pathology.....	82

- A. V. Marochkov, A. V. Bruhnov, V. A. Gomolko, N. V. Kuleshov, S. A. Tochilo, N. V. Akulich, V. A. Dudko*
Effectiveness assessment of application of two different expertise system of electroencephalographic control of depth of narcosis under multicomponent endotracheal anaesthesia in abdominal surgery 85

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

- A. I. Gritsuk, N. S. Myshkavets, N. E. Fomchenko*
Research of metabolic parameters in the organism of experimental animals at influence of the external irradiation 92
- S. V. Doroshkevich, E. Yu. Doroshkevich, V. N. Zhdanovich*
Influence of the unitaly punctural aspiration on the cellular populations of the pseudocyst of the pancreas (experimental research) 94
- Y. D. Kovalenko, R. P. Litvinovskaya, N. N. Veyalkina, A. V. Adamovich, T. M. Yuraga, O. M. Solovey, N. V. Lamovskaya, E. V. Ryzhova*
Investigation of 24-epibrasinolide toxicological properties within acute experiment 98
- S. N. Melnik*
Effect of bimuthyl on the specific estradiol binding by cardiomyocytes of rats in the conditions of ionising radiation and stress 103

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

- V. N. Beliakouski, E. V. Voropaev, T. I. Prigojaya, S. V. Stasenkova, B. I. Grebenyak, E. E. Surmenkova, A. A. Tereshina, A. N. Volchenko, N. V. Hilkevich*
Epidemic specificity the feature of papillomavirus infection for healthy women Gomel region 106
- L. P. Mamchits*
Present-day social significance of tuberculosis 112
- Y. E. Razvodovsky, T. Norstrom*
Alcohol consumption and all-cause mortality in Belarus 118
- A. L. Lopatina, T. M. Sharshakova*
Assessment of economic determent as a result of premature mortality from diseases of circulatory system in gomel region 121
- O. N. Vasilkova, T. M. Sharshakova, G. V. Gatalskay*
Assessment of life quality of men with androgenic deficiency at the background of insular diabetes of the second type 124

NEW TECHNOLOGIES

- A. A. Lyzikov*
Autologous vein as vascular graft 132
- O. I. Anikeev, A. M. Yurkovskiy*
Methodological basis of diagnostic puncture pancreas under ultrasound control 139
- N. V. Filipenko*
Fecal lactoferrin in non-invasive diagnostic of colorectal cancer 143

CASE STUDIES

- L. V. Romankov, F. J. Kalinovskiy, M. V. Hoshkis*
Adult onser still's disease: stavs in old age 148
- V. P. Sitnikov, I. D. Shlyaga, D. D. Redko, E. S. Yadchenko*
Wegener's granulomatosis in ent practice 151

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.348-002.44-092

**ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ
(обзор литературы)****Т. В. Сатырова, Е. И. Михайлова****Гомельский государственный медицинский университет**

В статье дается краткий обзор современной литературы по эпидемиологии, этиологическим и патогенетическим факторам язвенного колита. Большое внимание уделено экономическим аспектам этого заболевания. Указаны сегодняшние тенденции в развитии проблемы язвенного колита, обозначены вопросы, требующие немедленного решения. Приведены результаты собственных исследований.

Ключевые слова: язвенный колит, эпидемиология, этиология, патогенез, фармакоэкономика.

**ULCERATIVE COLITIS: THE MODERN VIEW OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS
(literature review)****T. V. Satyrova, E. I. Mikhailova****Gomel State Medical University**

The article gives a brief overview of recent literature on the epidemiology, etiologic and pathogenetic factors of ulcerative colitis. Great attention is paid to economic aspects of this disease. Indicated the current trends in the development problems of ulcerative colitis, outlining issues that require immediate solutions. Proposed results of own research.

Key words: ulcerative colitis, epidemiology, etiology, pathogenesis, pharmacoeconomics.

Эпидемиологические данные

Несмотря на многочисленные исследования, проблема язвенного колита не теряет своей актуальности. Основной причиной этого является значительная распространенность заболевания по всему миру. Наиболее высокая заболеваемость язвенным колитом регистрируется в индустриально развитых странах Северной Америки и Северной Европы. Реже заболевание регистрируется в африканских и азиатских странах, но в последние годы отмечается рост новых случаев и в этих регионах [1].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, общее число больных язвенным колитом составляет от 25 до 240 человек на 100 тыс. населения. Ежегодно регистрируется от 5 до 30 новых случаев заболевания на каждые 100 тыс. населения [2].

Важно отметить, что пик заболеваемости язвенным колитом приходится на возрастную группу от 20 до 40 лет, являющуюся максимально активной в социальном отношении [2]. Второй пик приходится на возраст 60–70 лет [2]. Выявлено, что у городских жителей заболевание встречается чаще, чем у проживающих в сельской местности. Мужчины и женщины страдают язвенным колитом одинаково часто [2, 3]. Однако отдельные недавние исследования продемонстрировали половое различие при заболеваемости язвенным колитом в

возрасте 60–70 лет, в которых отмечена большая вероятность заболевания язвенным колитом у мужчин [4]. Механизм такого отличия остается не ясным, но некоторые предположения сводятся к тому, что решающую роль в этом вопросе может играть курение.

Распространенность язвенного колита в России и Беларуси в целом изучена недостаточно. По данным E. V. Loftus, заболеваемость в России составляет 20 на 100 тыс. населения, а распространенность колеблется от 58 до 157 на 100 тыс. населения [5]. По результатам исследований, проведенных А. Р. Златкиной, Е. А. Белоусовой, И. В. Никулиной, распространенность язвенного колита в Московской области составляет 22,3 на 100 тыс. населения [6]. По сравнению с другими регионами в Московской области отмечена высокая частота тяжелых и среднетяжелых форм язвенного колита — 73 %, а уровень летальности достигает 6,4 % [7].

Фармакоэкономические аспекты, располагающие факторы и патогенез язвенного колита

Язвенный колит приводит к значительному экономическому ущербу для общества, связанному как с затратами на диагностику и лечение заболевания, так и с утратой трудоспособности и ростом смертности среди населения. Заболевание оказывает значительное влияние на качество жизни большинства пациентов. Так,

исследование типа «случай-контроль», проведенное в Нидерландах, показало снижение трудоспособности у 28 % мужчин, страдающих язвенным колитом, по сравнению с 12 % мужчин из группы контроля [8]. Кроме того, пациенты с язвенным колитом часто нуждаются в госпитализации, специализированной медицинской помощи и регулярном приеме лекарственных средств [9].

Данные по фармакоэкономике язвенного колита немногочисленны, такие исследования проводились преимущественно в индустриально развитых странах.

Затраты, связанные с медицинским обслуживанием пациентов с язвенным колитом, весьма значительны. Они особенно возрастают за счет тех больных, которые требуют госпитализации. Материальные расходы определяются многими факторами, такими, например, как возраст, наличие сопутствующей патологии, продолжительность и тяжесть самого заболевания. Средняя стоимость одной госпитализации пациента с язвенным колитом в такой, например, стране, как Канада оценивается в 3750 CAN\$. К значительному увеличению затрат в этом случае приводит потребность в хирургическом вмешательстве [10]. Прямые медицинские затраты на лечение пациентов с язвенным колитом в той же Канаде в 2008 г. оценены в 231 млн \$. Потери государства на госпитализацию и хирургическое лечение пациентов с язвенным колитом за тот же период составили 116 млн \$, на врачебные консультации — 54 млн \$, на консервативную терапию — 31 млн \$. В представленную оценку прямых медицинских затрат не внесена стоимость консультаций узких специалистов, лабораторной диагностики, социальных услуг и др. [10].

В крупном шведском обзоре затрат на здравоохранение в 1994 г. на долю госпитализации пациентов приходилось 58 % всех прямых затрат, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника [11]. В США в 1990 г. стоимость лечения всех пациентов с язвенным колитом составила от 0,4 до 0,6 млрд US\$. В то же время средняя стоимость лечения 1 пациента за год находилась на уровне 1488 US\$ [10].

В Великобритании полная стоимость лечения пациентов с язвенным колитом за 6 месяцев составила в среднем 2228 US\$. При повторном обострении заболевания затраты на лечение возрастали в 2–3 раза для тех пациентов, которым не требовалась госпитализация, и в 20 раз для больных, нуждающихся в стационарном лечении [12].

Исследования, проведенные в Австралии, показали, что полные затраты на лечение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в 2005 г. составили 500 млн US\$.

К сожалению, больные не всегда привержены к строгому соблюдению рекомендаций

лечащего врача. Наиболее значимые проблемы в этом случае приобретает нежелание придерживаться поддерживающей терапии. Это приводит к повышенному риску обострения заболевания, что существенно увеличивает затраты здравоохранения на оказание медицинских услуг этой категории больных.

В то же время повышение приверженности к медикаментозной терапии и сокращение риска обострений заболевания приносит весомую личную и социально-экономическую выгоду. Например, в небольшом исследовании на 42 пациентах с язвенным колитом комбинированная (системная и местная) терапия значительно сократила количество рецидивов заболевания, и в то время, как затраты на лекарственные средства были увеличены, полные затраты, направленные на подавление обострения, снизились на 48 % [13].

Таким образом, экономическая эффективность лечения достигается посредством выявления язвенного колита на ранних стадиях его развития и назначения адекватной терапии, в результате чего повышается контроль за заболеванием, уменьшается количество его осложнений, снижаются расходы на лечение пациентов, увеличивается продолжительность и возрастает качество жизни больных язвенным колитом.

Причины развития язвенного колита на сегодняшний день до конца не выяснены. Однако существует ряд факторов, которые, по мнению многих исследователей, оказывают значительное влияние на риск возникновения язвенного колита. Важная роль в развитии этого заболевания, по мнению большинства исследователей, отводится социально-экономическим факторам. Многочисленными исследованиями подтверждено наличие взаимосвязи между социально-экономическим классом и риском развития язвенного колита. Например, в одном крупном исследовании установлено превышение на 20 % уровня заболеваемости у лиц с высоким доходом по сравнению с лицами, имеющими невысокий доход [14]. В то же время в другом исследовании, включающем результаты переписи по образованию и доходу в том же регионе, взаимосвязи между социально-экономическим классом и риском развития язвенного колита установить не удалось [10].

Еще одним не менее важным фактором в развитии язвенного колита, как показывают многочисленные семейные исследования, являются генетические факторы. Относительный риск развития язвенного колита для родственников первой линии увеличивается в 7–17 раз [10, 12]. Исследования на близнецах из Скандинавии и Великобритании демонстрируют конкордантность для язвенного колита в пределах от 14 до 19 % для монозиготных близнецов и от 0 до 7 % для дизиготных [15]. Попу-

ляционное когортное исследование из Дании показало, что у родственников пациентов с язвенным колитом относительный риск развития заболевания увеличивается в 10 раз [13]. Родственные случаи язвенного колита в сравнении со спорадическими характеризуются некоторым преобладанием женщин и началом заболевания в более молодом возрасте [16].

Поиск генов, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника, показал значительное влияние генотипа на восприимчивость к язвенному колиту. Заболевание ассоциируется с HLA-регионом класса 2, в частности, с аллелем DRB1*1502, а также с редким аллелем DRB1*1030, обуславливающим развитие тяжелого или распространенного воспалительного процесса в толстой кишке [17]. Ассоциация язвенного колита установлена с геном рецептора интерлейкина 23 (IL23R) на хромосоме 1, геном DLG5 на хромосоме 10, геном множественной лекарственной устойчивости (MDR) и генами толл-лайн рецепторов (TLR) [16, 17]. Однако наличие только генных нарушений, по мнению большинства исследователей, не приводит к появлению язвенного колита [16].

Мы изучили наличие взаимосвязи между активностью фермента N-ацетилтрансферазы-2 (NAT2) и риском развития язвенного колита. Были изучены 75 пациентов с язвенным колитом и 129 здоровых добровольцев. Выявлено 85 % медленных и 15 % быстрых ацетиляторов в группе больных и 71 и 29 % соответственно в группе здоровых добровольцев. Статистически значимые различия между пациентами с язвенным колитом и здоровыми добровольцами отсутствовали ($p = 0,18$).

Любопытное соотношение признавалось в течение последних 25 лет между курением сигарет и развитием язвенного колита. Активные курильщики на 20–90 % имели меньшую вероятность развития язвенного колита, чем некурящие. Недавний крупный мета-анализ, используя строгие критерии, объединил результаты 13 исследований и оценил сокращение риска на 42 % [18]. В то же время у бывших курильщиков присутствует повышенный 80 %-ный риск развития язвенного колита по сравнению с лицами, которые никогда не курили. Частота госпитализаций и колэктомий у бывших курильщиков повышена в два раза по сравнению с теми, кто никогда не курил [18]. Существуют сообщения, согласно которым у вновь начавших курить пациентов отмечалось уменьшение количества и выраженности клинических проявлений, а также более легкое течение и меньшее число рецидивов заболевания. Однако эти данные по-прежнему признаются далеко не всеми исследователями, а механизм этой взаимосвязи до сих пор остается неясным [19].

Возможно, в его основе лежат как изменения ректального кровотока и слизиобразования в толстой кишке, так и особенности в выработке IgA слизистой оболочкой толстой кишки, синтезе простагландинов и лейкотриенов [20]. Доказано, что трансдермальный никотин превосходит плацебо в способности уменьшать количество клинических проявлений язвенного колита, но не превосходит плацебо в развитии индукции его клинической ремиссии [21].

Наряду с курением сигарет аппендэктомия, проведенная по поводу истинного аппендицита в молодом возрасте, является протекторным фактором в риске развития и определении тяжести течения язвенного колита. Обратная ассоциация между аппендэктомией и язвенным колитом впервые была отмечена 20 лет назад и неоднократно подтверждалась в дальнейшем. Мета-анализ 17 исследований типа «случай-контроль», проведенный в 2002 г., выявил сокращение риска возникновения язвенного колита после аппендэктомии на 69 % [22]. Результаты крупного исследования R. E. Andersson et al., проведенного в Швеции, дали основание полагать, что показания к аппендэктомии во многом определяют последующий защитный эффект [23]. Заболеваемость язвенным колитом среди 212 тыс. человек, подвергшихся аппендэктомии, была на 75 % меньше по сравнению с группой контроля, где аппендэктомия не выполнялась. Однако протективный эффект аппендэктомии исчезал при ее выполнении по поводу абдоминальной боли, не связанной с аппендицитом. С низким риском развития язвенного колита связано удаление аппендикса по поводу перфоративного аппендицита (отношение шансов [ОШ]: 0,58, 95 % доверительный интервал [95 % ДИ]: 0,38–0,87), иного аппендицита (ОШ: 0,76, 95 % ДИ 0,65–0,90) и брыжеечного лимфаденита (ОШ: 0,57, 95 % ДИ 0,36–0,89). Многие исследователи полагают, что язвенный колит, возникший после удаления аппендикса, протекает легче и реже требует использования иммунодепрессивной терапии или хирургического лечения [24]. Однако эти данные остаются во многом противоречивыми.

Применение нестероидных противовоспалительных средств зачастую повышает риск развития язвенного колита. Несмотря на то, что данные о приеме двойного слепого плацебо в контролируемом исследовании по применению селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 в течение 14 дней показывали их относительную безопасность ($p = 0,719$) [25], нестероидные противовоспалительные средства могут существенно повышать риск обострения язвенного колита. Однако степень безопасности их использования до сих пор адекватно не оценена. Так, Rampton et

al. показали статистически значимое различие для неселективных нестероидных противовоспалительных средств в сравнении с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ОШ: 5,07, 95 % ДИ: 1,64–15,6), в значительной степени связанное с парацетамолом (ОШ: 3,43, 95 % ДИ: 1,20–9,81). Исследование К. Foster et al. показало подобные, но не достигшие статистической значимости результаты (неселективные нестероидные противовоспалительные средства — ОШ: 2,84, 95 % ДИ: 0,93–8,67; парацетамол — ОШ: 1,90, 95 % ДИ: 0,72–5,02) [26]. Исследование К. Takeuchi et al. продемонстрировало рецидив язвенного колита у 17–28 % пациентов в течение 9 дней от начала приема неселективных нестероидных противовоспалительных средств [27].

Еще одним фактором, провоцирующим развитие язвенного колита, являются пероральные контрацептивы. Однако и их значимость оценивается различными исследователями по-разному. Большинство исследований все-таки показывают достаточно слабые ассоциации язвенного колита с приемом пероральных противозачаточных средств [28].

Пусковым механизмом воспаления у предрасположенных лиц, по мнению многочисленных исследователей, может явиться и изменение кишечной микрофлоры. В составе измененной кишечной микрофлоры появляются микроорганизмы, обладающие способностью вырабатывать токсические вещества и повреждать эпителиоциты. При этом условно-патогенные бактерии способствуют развитию суперинфекции, микробной аллергии и аутоиммунных процессов.

Сочетание генетической предрасположенности и факторов окружающей среды приводит к многочисленным механизмам тканевого и клеточного повреждения. В результате возникает иммунологический дисбаланс, стимулирующий выделение провоспалительных медиаторов и повреждение тканей [29]. Образовавшиеся бактериальные и тканевые антигены вызывают стимуляцию Т- и В-лимфоцитов. При воспалении выявляется дефицит иммуноглобулинов. Это способствует проникновению микроорганизмов и повышению активности В-клеток с выделением иммуноглобулинов М и G. Недостаток Т-супрессоров стимулирует аутоиммунные реакции. Активный синтез иммуноглобулинов М и G сопровождается формированием иммунных комплексов и активацией системы комплемента, который проявляет цитотоксическое действие, вызывает миграцию нейтрофилов и макрофагов [30].

Иммунокомпетентные клетки выделяют медиаторы воспаления и вызывают деструкцию клеток эпителия. Значимыми медиаторами воспаления при язвенном колите являются цитокины IL-1b, IF-g, IL-2, IL-4, IL-15, которые определяют

рост, движение, дифференцировку и эффекторные функции различных клеточных популяций, вовлеченных в патологический процесс [31].

Немалая роль в воспалительных реакциях отводится эозинофилам, катионные белки которых в высоких концентрациях были выявлены в содержимом толстой кишки пациентов с язвенным колитом. Эозинофилы синтезируют провоспалительные нейропептиды и цитокины, а также хемокины (IL-3, GM-CSF, IL-5, MIP-1, IL-16), цитокины, включенные в воспаление и фиброз (IL-1, IL-6, IL-8, NF a-TGF и b-TGF 1), и цитокины, включенные в регулирование устойчивых ответов (IL-4, IL-2, IFNg, IL-10, и IL-12) [32].

Кроме патологической иммунной реактивности, альтерирующее действие на ткани оказывают активный кислород и протеазы, а также изменение апоптоза [31].

Важным фактором в патогенезе язвенного колита является нарушение барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки и ее способности к восстановлению. Посредством дефектов слизистой оболочки в более глубокие слои стенки кишки могут проникать пищевые и бактериальные агенты, которые затем стимулируют развитие воспалительных и иммунных реакций.

Большое значение в патогенезе и обострении язвенного колита имеет нервно-психический статус пациента и психогенные влияния. Индивидуальная реакция на стресс с патологическим нейрогуморальным ответом, эмоциональная нестабильность могут явиться пусковыми факторами развития болезни.

Таким образом, несмотря на многочисленные и разносторонние исследования проблемы язвенного колита, остается ряд противоречивых и неоднозначных вопросов, что неоспоримо оставляет данную патологию актуальной для дальнейших исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific region / Q. Ouyang [et al.] // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 21, № 4. — P. 408–413.
2. *Секачева, М. И.* Современные аспекты лечения неспецифического язвенного колита: результаты медицины, основанной на доказательствах / М. И. Секачева // *Consilium Medicum* [Электронный ресурс]. — 2003. — Т. 5, № 10. — Режим доступа: http://www.consiliummedicum.com/media/consilium/03_10c/18.shtml. — Дата доступа: 30.07.2009.
3. *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.
4. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD) / S. Shivananda [et al.] // *Gut.* — 1996. — Vol. 39. — P. 690–697.
5. *Бакулин, И. Г.* Современные представления о течении и консервативных методах лечения неспецифического язвенного колита / И. Г. Бакулин, Д. А. Станке // *Военно-медицинский журнал.* — 2008. — Т. 329, № 11. — С. 50–54.
6. *Белоусова, Е. А.* Язвенный колит и болезнь Крона / Е. А. Белоусова. — Тверь: Триада, 2002. — 128 с.

7. Златкина, А. Р. Клинические перспективы эпидемиологического изучения воспалительных заболеваний кишечника в Московской области / А. Р. Златкина, И. В. Никулина // *Врач*. — 2002. — № 2. — С. 3–4.
8. The impact of inflammatory bowel disease on labor force participation: Results of a population sampled case-control study / A. Boonen [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2002. — Vol. 8. — P. 382–389.
9. Utilisation of health care resources by individuals with inflammatory bowel disease in the United States: a profile of time since diagnosis / T. Longobardi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 650–655.
10. What are the major arguments in favour of the genetic susceptibility for inflammatory bowel disease? / C. P. Tamboli [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 15, № 6. — P. 587–592.
11. Inflammatory bowel disease health care and costs in Sweden in 1994 / P. Blomqvist [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 1134–1141.
12. Vermeire, S. Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease / S. Vermeire // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 24. — P. 2–10.
13. Familial occurrence of inflammatory bowel disease / M. Orholm [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 84–88.
14. Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis / J. F. Blanchard [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 2001. — Vol. 154, № 4. — P. 328–335.
15. Family and twin studies in inflammatory bowel disease / L. Halme [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, № 23. — P. 3668–3672.
16. Основанный на доказательствах Европейский консенсус по диагностике и лечению язвенного колита / Нац. Группа по воспалительным заболеваниям кишечника Респ. Беларусь; редкол.: Ю. Х. Мараховский [и др.]. — Минск, 2008. — 216 с.
17. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis / M. Roussomoustakaki [et al.] // *Gastroenterology*. — 1997. — Vol. 112, № 6. — P. 1845–1853.
18. Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis / S. S. Mahid [et al.] // *Mayo Clinic Proc.* — 2006. — Vol. 81, № 11. — P. 1462–1471.
19. Birrenbach, T. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications / T. Birrenbach, U. Bocker // *Inflamma. Bowel Dis.* — 2004. — Vol. 10. — P. 848–859.
20. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis / E. J. Boyko [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1988. — Vol. 23, № 9. — P. 1147–1152.
21. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis / R. D. Pullan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 330, № 12. — P. 811–815.
22. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review / I. E. Koutroubakis [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2002. — Vol. 8, № 4. — P. 277–286.
23. Appendectomy and protection against ulcerative colitis / R. E. Anderson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344, № 11. — P. 808–814.
24. Effects of appendectomy on the course of ulcerative colitis / J. Cosnes [et al.] // *Gut*. — 2002. — Vol. 51, № 6. — P. 803–807.
25. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: placebo-controlled pilot study / W. J. Sandborn [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4, № 2. — P. 203–211.
26. Forrest, K. Systemic review: in ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? / K. Forrest, D. Symmons, P. Foster // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20, № 10. — P. 1035–1043.
27. Prevalence and mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease / K. Takeuchi [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4, № 2. — P. 196–202.
28. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population / L. A. Garcia Rodriguez [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 309–315.
29. Шентулин, А. А. Неспецифический язвенный колит: современные представления о патогенезе, диагностике, лечении [Электронный ресурс]. — 2008. — Режим доступа: <http://www.gastrosite.ru/doctors/intestine/article.asp?id=1040> / Дата доступа: 12.07.2008.
30. Friedman, S. Inflammatory Bowel Disease. In: Harrison's Internal Medicine / S. Friedman // McGraw-Hill Access Medicine. — 2006. — The McGraw-Hill Companies. Available at: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=90323>.
31. Михайлова, Е. И. Актуальные вопросы этиологии, патогенеза и диагностики воспалительных и онкологических заболеваний кишечника: монография / Е. И. Михайлова. — Гомель, ГТМУ, 2009. — 182 с.

Поступила 16.06.2010

УДК 616.5-003.2146616-005.1-08-071

СОСТОЯНИЕ ВТОРИЧНОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ГЕМОМРАГИЧЕСКОМ ВАСКУЛИТЕ У ДЕТЕЙ

С. А. Ходулева¹, И. П. Ромашевская², А. Н. Демиденко², Д. К. Новик²,
Г. Ю. Бородин², Т. И. Киреева², О. В. Жук²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель

Проведен анализ заболеваемости геморрагическим васкулитом детей в возрасте 3–16 лет за период с января 2005 по январь 2009 года. За анализируемый период диагностировано 42 случая. Наиболее склонны к заболеванию геморрагическим васкулитом дети в возрасте от 6 до 13 лет, острое течение наблюдалось в 66,7 % случаев, чаще диагностировались изолированная кожная форма (38 %), легкая и средняя степени тяжести заболевания (88,5 %). Изменения со стороны вторичного гемостаза имели смешанный характер: гипокоагуляция по активированному частичному тромбопластиновому времени, тромбиновому времени и протромбиновому индексу; гиперкоагуляция по уровню фибриногена и по Международному нормализованному отношению (МНО). Изменения в коагулограмме и степень их выраженности зависели от клинической формы заболевания, степени тяжести и варианта течения.

Ключевые слова: гемостаз, геморрагический васкулит, коагулограмма, дети.

CONDITION OF SECONDARY HEMOSTASIS IN CHILDREN WITH PURPURA RHEUMATICA

S. A. Hoduleva¹, I. P. Romashevskaya², A. N. Demidenko², D. K. Novik²,
G. Yu. Borodina², T. I. Kireeva², O. V. Zhuk²

¹Gomel State Medical University

²Republican Research Centre for Radiation Medicine
and Human Ecology, Gomel

There was performed the incidence analysis of purpura rheumatica among children aged 3–16 for the period of January, 2005 – January, 2009. For the analyzed period there were diagnosed 42 cases. Children aged 6–13 are

mostly the purpura rheumatica disease inclined (65 %), the girls and boys become ill with identical frequency. The acute course was registered in 66,7 % of cases. More often the isolated skin form is developed (38 %), light and average disease severity (88,5 %). The secondary hemostasis condition in children with purpura rheumatica is characterized by mixed changes: hypocoagulation by activated partial thromboplastin time, by thrombin time and prothrombin index; hypercoagulation by fibrinogen level and INR. Changes in coagulogram and degree of their expressiveness depend on the clinical form of disease, severity level and variant of course.

Key words: hemostasis, purpura rheumatica, coagulogram, children.

Введение

Геморрагический васкулит относится к группе приобретенных геморрагических диатезов из ряда иммунокомплексных васопатий инфекционно-аллергической природы. Встречается геморрагический васкулит у лиц любого возраста, но пик заболеваемости приходится на возрастные группы 4–7 и 12–14 лет, при этом мальчики болеют в 2 раза чаще, чем девочки. Уровень заболеваемости составляет 13,5–20,0 случаев на 100 тыс. детского населения в год [1, 2].

В основе патогенеза геморрагического васкулита лежит повреждение стенки микрососудов низкомолекулярными циркулирующими иммунными комплексами с последующим ее асептическим воспалением, дезорганизацией и множественным микротромбообразованием в сосудах кожи, суставов и внутренних органов [2, 3, 8].

В работах ряда авторов убедительно показано, что развитие геморрагического васкулита у детей сопровождается формированием выраженных нарушений различных звеньев системы гемостаза. Изменения в системе гемостаза при геморрагическом васкулите сходны с таковыми при ДВС-синдроме, однако имеются отличия от «классического» ДВС. При васкулите процесс отличается мелкоочаговостью, пристеночностью и ограничивается I (гиперкоагуляционной) стадией. Крайне редко (только при молниеносной форме) возникают признаки, свойственные II и III стадиям ДВС [4, 5, 6, 7].

Несмотря на то, что изменения коагулологических тестов не являются непременным условием для постановки диагноза, коагулограмма является обязательным диагностическим компонентом геморрагического васкулита как с целью определения тяжести процесса, так и для последующего контроля за проводимой антикоагулянтной терапией.

Цель

Оценка состояния вторичного гемостаза при геморрагическом васкулите у детей в зависимости от клинической формы заболевания, степени тяжести и варианта течения.

Материалы и методы

Проведен анализ заболеваемости геморрагическим васкулитом детей в возрасте от 3 до 16 лет, находившихся на лечении в гематологическом отделении для детей на базе Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека за пе-

риод с января 2005 г. по январь 2009 г. Всего за анализируемый период было обследовано 42 ребенка, мальчики и девочки болели практически с одинаковой частотой (47,6 и 52,4 % соответственно).

Основным диагностическим критерием заболевания явилось наличие в клинике кожно-геморрагического синдрома по васкулитно-пурпурному типу кровоточивости. Степени тяжести процесса устанавливались по общепринятым критериям. Легкая: общее состояние мало нарушено, температура тела нормальная или субфебрильная, немногочисленные геморрагические высыпания на коже конечностей, летучие боли в суставах, абдоминальный и почечный синдромы отсутствуют. Средняя степень тяжести: общее состояние средней тяжести, температура тела повышена до 38 °С, жалобы на общую слабость, головную боль, выражен кожный и (или) суставной синдромы со всеми признаками воспаления, умеренно выраженный абдоминальный синдром. В периферической крови лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, эозинофилия, ускорение СОЭ до 20–40 мм/час. Тяжелая степень: состояние тяжелое, рвота с кровью, частый стул, выражен суставной, абдоминальный и почечный синдромы, кожный — носит сливной, некротический характер [3].

Острое течение диагностировалось при ограничении длительности заболевания временным промежутком до 2 месяцев, подострое — от 2 до 6 месяцев, хроническое — свыше 6 месяцев.

Исследование системы вторичного гемостаза проводилось на коагулометре до назначения базисной терапии по следующим показателям: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПИ), Международное нормализованное отношение (МНО), определение концентрации фибриногена в плазме (ФГ), определение тромбинового времени (ТВ). За контрольные значения приняты показатели коагулограммы 20 практически здоровых детей, сопоставимых с основной группой по возрасту.

Статистическую значимость различий определяли с использованием программы «Statistica» 6.0 с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждения

Анализ общих характеристик геморрагического васкулита у детей показал, что чаще болели дети в возрасте от 6 до 13 лет (рисунок 1).

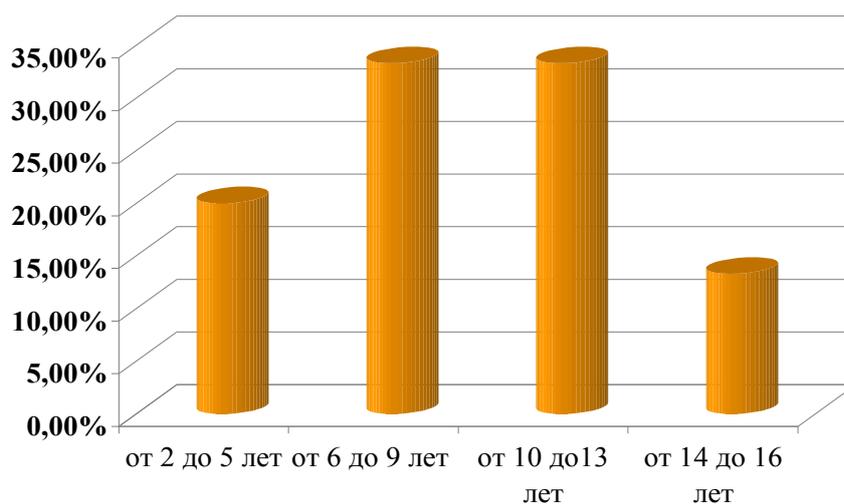


Рисунок 1 — Заболеваемость детей геморрагическим васкулитом в зависимости от возраста

У большинства детей заболевание имело острый и подострый варианты течения (66,7 %, n = 28), приблизительно у 1/3 больных — хроническое течение (33,3 %, n = 14). Чаще всего у заболевших детей диагностировались легкая и средняя степени тяжести (48 и 40,5 % соответственно) и гораздо реже — тяжелая степень тяжести (11,5 %). В зависимости от клинической картины и преобладания одного из синдромов или их сочетания были определены формы заболевания. Изолированная кожная форма отмечена у 38 % детей, почечно-кожная и абдоминально-кожная формы заболевания встречались с одинаковой частотой (21 %, n = 9), кожно-суставная форма — у 19 %.

Показатели вторичного гемостаза у детей с геморрагическим васкулитом представлены в таблице 1. Медиана значения АЧТВ составила $32,2 \pm 6,03$ с, что достоверно больше аналогичного показателя контрольной группы ($30,38 \pm 1,6$ с), но в пределах референтных значений. Частот-

ный анализ уровня АЧТВ внутри исследуемой группы показал, что у большинства детей (45,2 %) он оставался в пределах нормальных значений, при этом максимальное значение составило 68 с, а минимальное — 21,5 с. Удлинение АЧТВ зарегистрировано у 30,9 % детей. Примечательно, что практически у всех детей этой группы в дальнейшем развивалось хроническое течение заболевания или оно отличалось более тяжелым течением. На наш взгляд, удлинение АЧТВ в данном случае может быть объяснено накоплением большего количества ранних и поздних продуктов деградации фибрина, растворимых фибрин-мономерных комплексов и более выраженным потреблением факторов свертывания. Укорочение АЧТВ было отмечено у 23,8 % детей, что свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции и является более типичным для течения геморрагического васкулита и указывает на наличие локального пристеночного свертывания.

Таблица 1 — Показатели вторичного гемостаза у детей с геморрагическим васкулитом

Группа	АЧТВ, с, М ± m,	Протромбиновый индекс (ПИ), М ± m,	Фибриноген (ФГ), г/л, М ± m,	Тромбиновое время (ТВ), с, М ± m,	МНО, М ± m
Основная (n = 42)	$32,2 \pm 6,03^*$	$0,81 \pm 0,09^*$	$3,53 \pm 0,95^*$	$16,07 \pm 1,62^*$	$1,16 \pm 0,08^*$
Контрольная (n = 20)	$30,38 \pm 1,6$	$0,95 \pm 0,05$	$2,97 \pm 0,5$	$13,5 \pm 1,3$	$1,06 \pm 0,08$

* Уровень значимости (p < 0,05)

Минимальный показатель уровня фибриногена в исследуемой группе составил 1,8 г/л, максимальный — 6,68 г/л при медиане $3,53 \pm 0,95$ г/л, превышающей аналогичный показатель в контрольной группе. Повышение уровня фибриногена отмечалось у 65 % пациентов,

что может свидетельствовать как о состоянии гиперкоагуляции, так и быть признаком присутствия воспалительного процесса. Для врача-клинициста этот факт важен для своевременного назначения антибактериальной терапии и профилактики хронизации заболевания.

Среднее значение тромбинового времени в исследуемой группе составило $16,07 \pm 1,62$ с (максимальное — 24,5 с, минимальное — 12,9 с) и превысило контрольное значение. При этом у 43 % детей с геморрагическим васкулитом наблюдалось удлинение данного показателя. Это может быть объяснено следующими причинами. Во-первых, качественным изменением молекулы фибриногена и снижением чувствительности ее к тромбину в условиях внутрисосудистого свертывания. Во-вторых, присутствием ингибиторов тромбина и фибринообразования. В третьих, острофазной гиперфибриногемией, так как у 15 % детей с удлиненным тромбиновым временем отмечалось увеличение фибриногена свыше 6,0 г/л. Снижение показателя тромбинового времени зарегистрировано у 31 % детей, у 26,1 % детей данный показатель находился в пределах нормальных значений.

При минимальном показателе протромбинового индекса 0,6 и максимальном 1,06 медиана составила $0,81 \pm 0,09$, что достоверно меньше контрольного значения ($p > 0,05$) и свидетельствует о сдвиге в сторону гиперкоагуляции. По полученным данным протромбиновый индекс был ниже нормальных значений у 60 % детей, что также свидетельствует о состоянии ги-

перкоагуляции. У оставшихся 40 % пациентов этот показатель не выходил за пределы нормы.

Показатель МНО у всех детей оказался в пределах нормы (среднее — $1,16 \pm 0,08$), но выше значений контрольной группы. При этом максимум был 1,4 и минимум — 1. Однако из формулы расчета МНО можно видеть, что данный показатель в некоторой степени является обратным протромбиновому индексу. Причем, чем ниже значение ПИ, тем выше МНО, что косвенно подтверждает состояние гиперкоагуляции.

Таким образом, исходя из полученных данных, изменения в коагулограмме при геморрагическом васкулите у детей имеют смешанный характер: гиперкоагуляция по уровню фибриногена и МНО и гипокоагуляция по данным тромбинового времени, АЧТВ и протромбиновому индексу.

Сравнительный анализ показателей вторичного гемостаза в зависимости от вариантов течения геморрагического васкулита выявил достоверно более высокий уровень фибриногена, удлинение тромбинового времени и увеличение МНО при остром течении (таблица 2). Однако как и в общей группе наблюдения, независимо от того, какой вариант течения будет диагностирован в дальнейшем, изменения в коагулограмме носят смешанный характер.

Таблица 2 — Показатели коагулограммы в зависимости от варианта течения геморрагического васкулита

Варианты течения геморрагического васкулита	Медиана показателей коагулограммы ($M \pm m$)				
	АЧТВ, с	протромбиновый индекс (ПИ)	фибриноген (ФГ), г/л	тромбиновое время (ТВ), с	МНО
Острое и подострое течение (n = 28)	$31,05 \pm 2,0$	$0,8 \pm 0,04$	$3,9 \pm 0,6^*$	$17,0 \pm 1,1^*$	$1,17 \pm 0,05$
Хроническое течение (n = 14)	$32,05 \pm 1,7$	$0,8 \pm 0,03$	$3,4 \pm 0,5^*$	$15,2 \pm 1,5^*$	$1,16 \pm 0,04$

* уровень значимости ($p < 0,05$)

Анализ показателей коагулограммы в зависимости от степени тяжести геморрагического васкулита выявил, что чем тяжелее протекало заболевание, тем более выраженными были изменения со стороны вторичного гемостаза. Особенно значимые изменения по уровню фибриногена в сторону гиперкоагуляции ($5,4 \pm 1,1$ г/л) и удлинение АЧТВ при тяжелой степени ($37,04 \pm 1,5$ с) как в сравнении с контролем ($30,38 \pm 1,6$ с), так и в сравнении с данным показателем при более легкой степени тяжести заболевания ($33,36 \pm 1,7$ с). По показателю тромбинового времени также отмечена тенденция более выраженного сдвига в сторону гипокоагуляции при тяжелом течении ($17,78 \pm 1,5$ с), в то время как при легкой степени заболевания значение данного показателя составило ($16,0 \pm 1,7$ с). Достоверных различий между медианами протромбинового индекса и

МНО при различных степенях тяжести васкулита не выявлено (таблица 3).

Анализ показателей коагулограммы при различных клинических вариантах геморрагического васкулита позволил определить, что при изолированной кожной форме более выраженные изменения отмечаются в сторону гиперкоагуляции: укорочение АЧТВ ($26,4 \pm 1,7$ с), увеличение уровня фибриногена ($3,3 \pm 0,6$ г/л). При кожно-суставной форме также отмечается сдвиг тестов коагулограммы в сторону гиперкоагуляции: АЧТВ — $28,4 \pm 1,5$ с, фибриноген — $3,8 \pm 0,2$ г/л, при этом уровень фибриногена выше, чем при кожной форме, но сдвиг АЧТВ в сторону гиперкоагуляции менее выраженный, чем при кожной форме. Для абдоминально-кожной формы заболевания характерна нормокоагуляция по уровню АЧТВ, гиперкоагуляция

по фибриногену и гипокоагуляция по тромбиновому времени (таблица 4).

Наибольшие изменения со стороны показателей вторичного гемостаза наблюдались при почечной форме геморрагического васкулита. Это выразилось в значительном увеличении фибриногена, максимальное значение которого составило 6,7 г/л, а минимальное — 3,4 г/л. При этом от-

мечено удлинение АЧТВ в среднем до $33,4 \pm 1,7$ с при максимуме в 42,3 с и увеличение тромбинового времени до 19 с в максимуме (среднее значение составило $16,2 \pm 1,7$ с). Усугубление изменений в коагулограмме при почечно-кожной форме заболевания может свидетельствовать о более массивном поражении микроциркуляции и распространенности патологического процесса.

Таблица 3 — Показатели гемостаза в зависимости от степени тяжести геморрагического васкулита

Степень тяжести геморрагического васкулита	Медиана показателей коагулограммы (M±m)				
	АЧТВ, с	протромбиновый индекс (ПИ)	фибриноген (ФГ), г/л	тромбиновое время (ТВ), с	МНО
Легкая степень тяжести (n = 20)	$33,36 \pm 1,7^*$	$0,78 \pm 0,06$	$2,8 \pm 1,4^*$	$16,0 \pm 1,7^*$	$1,16 \pm 0,03$
Средняя степень тяжести (n = 17)	$35,1 \pm 2,0$	$0,86 \pm 0,03$	$4,04 \pm 1,4$	$16,8 \pm 1,8$	$0,98 \pm 0,05$
Тяжелая степень тяжести (n = 5)	$37,04 \pm 1,5^*$	$0,73 \pm 0,03$	$5,4 \pm 1,1^*$	$17,78 \pm 1,5^*$	$1,18 \pm 0,04$

* уровень значимости ($p < 0,05$)

Таблица 4 — Показатели коагулограммы в зависимости от клинической формы геморрагического васкулита

Клинические формы геморрагического васкулита	Медиана показателей коагулограммы (M ± m)				
	АЧТВ, с	протромбиновый индекс (ПИ)	фибриноген (ФГ), г/л	тромбиновое время (ТВ), с	МНО
Кожная (n = 13)	$26,4 \pm 1,7^*$	$0,76 \pm 0,02^*$	$3,3 \pm 0,6^*$	$16,02 \pm 1,1^*$	$1,2 \pm 0,06^*$
Кожно-суставная (n = 8)	$28,4 \pm 1,5^*$	$0,84 \pm 0,065^*$	$3,8 \pm 0,2^*$	$15,5 \pm 1,3^*$	$1,15 \pm 0,02^*$
Абдоминально-кожная (n = 9)	$31,5 \pm 1,3$	$0,79 \pm 0,03^*$	$3,4 \pm 0,4^*$	$16,2 \pm 1,7^*$	$1,11 \pm 0,03$
Почечно-кожная (n = 9)	$33,4 \pm 1,7^*$	$0,81 \pm 0,025^*$	$3,9 \pm 0,5^*$	$17,6 \pm 1,6^*$	$1,13 \pm 0,06$
Контрольная группа (n = 20)	$30,38 \pm 1,6^*$	$0,95 \pm 0,05^*$	$2,97 \pm 0,5^*$	$13,5 \pm 1,3^*$	$1,06 \pm 0,08$

* уровень значимости ($p < 0,05$)

Средний показатель протромбинового индекса при различных клинических формах васкулита как и в основной группе наблюдения достоверно ниже контрольных значений, но без значимых отличий по вариантам. Достоверное увеличение показателя МНО отмечено только при кожной и кожно-суставной формах, что подтверждает отмеченную выше тенденцию к гиперкоагуляции при этих формах заболевания (таблица 3).

Таким образом, проведенные нами исследования заболеваемости детей геморрагическим васкулитом и анализ показателей вторичного гемостаза при различных клинических формах, степенях тяжести и вариантах течения позволил сделать следующие выводы.

Наиболее склонны к заболеванию геморрагическим васкулитом дети в возрасте от 6 до 13 лет (65 %), мальчики и девочки болели с одинаковой

частотой, у большинства детей заболевание имело острое течение (66,7 %), чаще диагностировались изолированная кожная форма (38 %), легкая и средняя степени тяжести заболевания (88,5 %).

Состояние вторичного гемостаза при геморрагическом васкулите у детей характеризуется смешанными изменениями: гипокоагуляция по АЧТВ, по значению тромбинового времени и протромбиновому индексу; гиперкоагуляция по уровню фибриногена и МНО.

Изменения в коагулограмме и степень их выраженности при геморрагическом васкулите у детей зависят от клинической формы заболевания, степени тяжести и варианта течения. Наиболее значимые сдвиги в сторону гиперкоагуляции отмечены при кожной форме заболевания. При почечной форме отмечается гипокоагуляция по АЧТВ и гиперкоагуляция по уровню фибриногена.

Исследования показателей вторичного гемостаза при геморрагическом васкулите до назначения базисной антикоагулянтной терапии являются обязательными для определения степени тяжести патологического процесса и выбора адекватной дозы гепарина, а также для решения вопроса о назначении глюкокортикостероидов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зиновьева, Г. А. Геморрагический васкулит у детей: клиника и лечение / Г. А. Зиновьева // Российский педиатрический журнал. — 1998. — № 1. — С. 24–26.
2. Кувшинников, В. А. Геморрагический васкулит у детей / В. А. Кувшинников // Белорусский медицинский журнал. — 2004. — № 3. — С. 12–16.

3. Геморрагический васкулит у детей: учебно-методическое пособие / Т. И. Козарезова [и др.], под ред. Т. И. Козарезовой. — Мн.: БелМАПО, 2007. — С. 39.

4. Brendel-Muller, K. Laboratory signs of activated coagulation are common in Henoch-Schönlein purpura / K. Brendel-Muller // Pediatric Nephrology. — 2001. — Vol. 16. — P. 1084–1088.

5. Role of mesangial fibrinogen deposition in the pathogenesis of crescentic Henoch-Schönlein nephritis in children / J. I. Shin [et al.] // Journal of Clinical Pathology. — 2005. — Vol. 58. — P. 1147–1151.

6. Smith, G. C. Complement activation in Henoch-Schönlein purpura / G. C. Smith // Pediatric Nephrology. — 1997. — Vol. 11. — P. 477–480.

7. Henoch-Schönlein purpura / E. J. Tizard [et al.] // Archives of Disease in Childhood. — 1999. — Vol. 80. — P. 380–383.

8. Topaloglu, R. Vascular endothelial growth factor in Henoch-Schönlein purpura / R. Topaloglu // Journal of Rheumatology. — 2001. — Vol. 28. — P. 2269–2273.

Поступила 03.06.2010

УДК 616.24 – 006.6 – 003 – 08]:615.849(476) ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ЭПИДЕРМОИДНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С НЕПОЛНОЙ РЕГРЕССИЕЙ ОПУХОЛИ ПОСЛЕ ОСНОВНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ

Н. А. Артемова

Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова

Больным эпидермоидным раком легкого (41 человек), у которых после основного курса лучевой терапии в суммарной очаговой дозе (СОД) 64–66 Гр не удалось добиться полной регрессии опухоли, через 1,5 месяца проведено дополнительное облучение в СОД 20–30 Гр. Увеличение суммарной дозы лучевой терапии до 80–86 Гр позволило у 51,2 % (95 % ДИ 35,1–67,1) больных достичь полной регрессии и увеличить выживаемость: одноступенчатую — с $44,3 \pm 3,0$ % до $63,4 \pm 7,5$ %, трехлетнюю — с $6,5 \pm 1,6$ % до $13,1 \pm 5,4$ %, пятилетнюю — с $2,8 \pm 1,2$ % до $10,5 \pm 4,9$ % ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$).

Ключевые слова: рак легкого, лучевая терапия, регрессия опухоли, выживаемость.

SUPPLEMENTARY RADIOTHERAPY FOR EPIDERMOID LUNG CANCER PATIENTS WITH INCOMPLETE TUMOUR RESPONSE AFTER THE BASIC TREATMENT COURSE

N. A. Artemova

Republican Research Center of oncology and medical radiology named after N. N. Alexandrov

Supplementary irradiation at a total target dose (TTD) of 20–30 Gy was delivered to 41 epidermoid lung cancer patients who had failed to achieve complete tumour response, 1,5 month after the basic radiotherapy course at a TTD of 64–66 Gy. The increase in the total radiotherapy dose up to 80–86 Gy made it possible to attain complete response in 51,2 % of the patients (95 % CI 35,1–67,1) and to improve 1-year survival from $44,3 \pm 3,0$ % to $63,4 \pm 7,5$ %, 3-year — from $6,5 \pm 1,6$ % to $13,1 \pm 5,4$ %, 5-year — from $2,8 \pm 1,2$ % to $10,5 \pm 4,9$ % ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$).

Key words: lung cancer, radiotherapy, tumour response, survival.

Введение

Лучевая терапия является основным методом локального воздействия на опухоль и зоны регионарного метастазирования у неоперабельных больных раком легкого [1, 2, 3]. Традиционная лучевая терапия, под которой понимается ежедневное подведение к опухоли разовой дозы 1,8–2 Гр 5 раз в неделю до общей дозы 65–70 Гр за 6,5–7,0 недель, не является приемлемым вариантом лечения местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого [4, 5, 6].

Последующие исследования показали возможность повышения эффективности лучевой те-

рапии путем использования нетрадиционных режимов фракционирования дозы, которые без каких-либо дополнительных воздействий позволяют существенно усилить повреждение опухоли и одновременно щадить окружающие ткани [4, 6, 7, 8].

Однако в целом неудовлетворительные результаты лучевого лечения немелкоклеточного рака легкого как конвенционального, так и с применением нетрадиционных режимов фракционирования связаны с подведением к опухолевому очагу недостаточной суммарной дозы [9, 10, 11].

Для достижения полной клинической ремиссии зачастую необходимы суммарные опу-

холовые дозы ионизирующего излучения, выходящие за рамки общепринятых 60 Гр. Исследования последних лет показали, что существует прямая зависимость локального контроля опухоли и выживаемости от суммарной очаговой дозы лучевого воздействия [6, 12, 13, 14, 15].

Материал и методы

Больным эпидермоидным раком легкого (41 человек), у которых после основного курса лучевой терапии в суммарной очаговой дозе

(СОД) 64–66 Гр не удалось добиться полной регрессии опухоли, через 1,5 месяца проведено дополнительное облучение в СОД 20–30 Гр. Таким образом, общая доза лучевого воздействия составила 80–86 Гр.

В таблицах 1, 2 приведена общая характеристика этих пациентов. Средний возраст составил 58,1 года, преобладала центральная локализация опухолевого процесса (73,2 %). У 43,9 % больных установлены IV+IVB стадии, у 34,1 % — IIIA и у 22,0 % — IIIB.

Таблица 1 — Распределение больных по возрасту

Кол-во больных	Средний возраст	Медиана	Min	Max	Нижний квар.	Верхний квар.	до 49 лет		50–59 лет		60–69 лет		70 лет и более	
							абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
41	58,1	59,0	36	69	53,0	63,0	4	9,7	17	41,5	20	48,8	0	0,0

Таблица 2 — Распределение больных по стадии опухолевого процесса

Стадия		Количество больных	
		абс.	%
IV	T2N0M0	8	19,5
	T3N0M0	9	22,0
IVB	T2N1M0	1	2,4
	T3N1M0	1	2,4
IIIA	T2N2M0	11	26,8
	T3N2M0	2	4,9
IIIB	T2N3M0	4	9,9
	T3N3M0	1	2,4
	T4N0M0	2	4,9
	T4N1M0	1	2,4

Проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения. Непосредственные результаты лечения оценивались по степени регрессии опухоли по данным рентгенологического, бронхоскопического и морфологического методов исследования. Для оценки непосредственного объективного эффекта использованы четыре градации: полный (опухоль исчезла), значительный (опухоль уменьшилась более чем на 50 %), частичный (опухоль уменьшилась менее чем на 50 %), без эффекта (уменьшение опухоли не отмечено). Больных, у которых в процессе лечения или после его окончания выявлено прогрессирование, в представленном исследовании не было.

Для оценки отдаленных результатов лечения рассчитывались значения поговой

общей и онкоспецифической выживаемости по методу Каплана-Мейера. Сравнение выживаемости в группах производилось с помощью log-rank теста.

Результаты

В таблице 3 приведены данные об объективном эффекте лучевой терапии у больных сразу и через 1,5 месяца после основного курса лечения (СОД 64–66 Гр) и после дополнительного облучения (СОД 80–86 Гр). У всех больных имелась остаточная опухоль после основного курса лучевой терапии: у 65,9 ± 7,4 % опухоль уменьшилась более чем на 50 % по отношению к первоначальным размерам, у 31,7 ± 7,3 % — менее чем на 50 % и у 2,4 ± 2,4 % эффекта не получено.

Таблица 3 — Объективный эффект лечения в зависимости от СОД лучевой терапии

Срок обследования	Кол-во больных	Объективный эффект							
		полный		значительный		частичный		без эффекта	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
После лучевой терапии (СОД 64–66 Гр)	41	0	0,0 ± 2,3	20	48,8 ± 7,8	18	43,9 ± 7,8	3	7,3 ± 4,1
Через 1,5 мес после лучевой терапии (СОД 64–66 Гр)	41	0	0,0 ± 2,3	27	65,9 ± 7,4	13	31,7 ± 7,3	1	2,4 ± 2,4
После дополнительной лучевой терапии (СОД 80–86 Гр)	41	21	51,2 ± 7,8	15	36,6 ± 7,5	5	12,2 ± 5,1	0	0,0 ± 2,3

Проведение дополнительной лучевой терапии позволило у $51,2 \pm 7,8$ % больных добиться полного исчезновения опухоли. Различия статистически значимы ($p_{\chi^2} < 0,001$) как по отношению к данным после лечения, так и к данным через 1,5 месяца после основного курса лучевой терапии. Однако при этом после дополнительного облучения отмечено увеличение количества постлучевых пульмонитов на 29,2 %.

Выживаемость больных, получивших лучевую терапию в СОД 80–86 Гр, была статистически значимо выше, чем в аналогичной группе больных (287 человек), закончивших облучение с СОД 64–66 Гр ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$). Так, после лучевой терапии в СОД 80–86 Гр однолетняя онкоспецифическая выживаемость составила $63,4 \pm 7,5$ %, в СОД 64–66 Гр — $44,3 \pm 3,0$ %, трехлетняя — $13,1 \pm 5,4$ % и $6,5 \pm 1,6$ %, пятилетняя — $10,5 \pm 4,9$ % и $2,8 \pm 1,2$ % соответственно (таблица 4, рисунок 1).

Таблица 4 — Выживаемость больных в зависимости от СОД лучевой терапии

Выживаемость	Группа	Кол-во	Выживаемость (%)				
			1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Общая	СОД 80–86 Гр	41	$63,4 \pm 7,5$	$17,1 \pm 5,9$	$12,2 \pm 5,1$	$12,2 \pm 5,1$	$9,8 \pm 4,6$
	СОД 64–66 Гр	287	$43,0 \pm 2,9$	$10,8 \pm 1,9$	$5,3 \pm 1,4$	$3,5 \pm 1,2$	$2,0 \pm 0,9$
Онкоспецифическая	СОД 80–86 Гр	41	$63,4 \pm 7,5$	$18,3 \pm 6,2$	$13,1 \pm 5,4$	$13,1 \pm 5,4$	$10,5 \pm 4,9$
	СОД 64–66 Гр	287	$44,3 \pm 3,0$	$11,9 \pm 2,0$	$6,5 \pm 1,6$	$4,8 \pm 1,5$	$2,8 \pm 1,2$

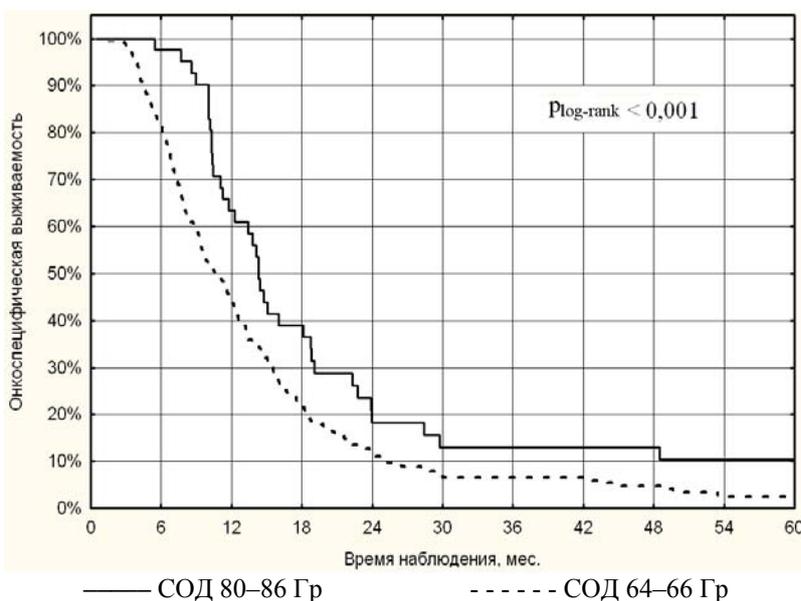


Рисунок 1 — Онкоспецифическая выживаемость больных в зависимости от суммарной очаговой дозы лучевой терапии

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что увеличение суммарной дозы лучевой терапии до 80–86 Гр при лечении больных эпидермоидным раком легкого с неполной регрессией опухоли после основного курса позволило у 51,2 % больных достичь полной регрессии и увеличить выживаемость: однолетнюю — с $44,3 \pm 3,0$ % до $63,4 \pm 7,5$ %, трехлетнюю — с $6,5 \pm 1,6$ % до $13,1 \pm 5,4$ %, пятилетнюю — с $2,8 \pm 1,2$ % до $10,5 \pm 4,9$ % ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$). Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение возможности повышения доз лучевого воздействия с использованием современного радиотерапевтического оборудования и методики конформного облучения, что позволило бы не только улучшить непосред-

ственный объективный эффект и выживаемость, но и качество жизни больных за счет снижения количества постлучевых пульмонитов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бойко, А. В. Лучевое и химиолучевое лечение немелкоклеточного рака легкого / А. В. Бойко, А. Х. Трахтенберг // Клиническая онкопульмонология / А. Х. Трахтенберг, В. И. Чиссов. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. — С. 394–421.
2. Тактика лучевой терапии при лечении мелкоклеточного рака легкого / А. Р. Козлов [и др.] // Мед. радиол. и радиац. безопас. — 2003. — № 5. — С. 73–82.
3. Perez, C. A. Principles and Practice of Radiation Oncology. — Third Ed. / C. A. Perez, W. B. Luther. — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. — 2341 p.
4. Голдобенко, Г. В. Проблемы радиационной онкологии / Г. В. Голдобенко, В. А. Костылев. — М.: МАКС Пресс, 2002. — 126 с.
5. Ang, K. K. Fractionation effect in clinical practice / K. K. Ang // Textbook of Radiation Oncology / Ed. S. A. Leibel, T. L. Phillips. — Philadelphia: W. B. Saunders Co, 1998. — P. 26–41.

6. Ускоренные схемы фракционирования в лучевом лечении неоперабельного немелкоклеточного рака легкого / М. Ю. Вальков [и др.] // *Вопр. онкол.* — 2003. — № 5. — С. 647–651.
7. Акимов, А. А. Возможности фракционирования дозы в повышении эффективности лучевой терапии опухолей / А. А. Акимов, Н. В. Ильин // *Вопр. онкол.* — 2005. — № 6. — С. 647–655.
8. Saunders, M. The implications of the chart trial for the treatment of non-small cell lung cancer / M. Saunders // *Lung Cancer.* — 2000. — Vol. 29, № 2. — P. 177–178.
9. Канаев, С. В. Современные технологии дистанционной радиотерапии злокачественных опухолей / С. В. Канаев // *Вопр. онкол.* — 2006. — № 5. — С. 582–589.
10. Проблема дозы в современной лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого / В. П. Харченко [и др.] // *Мед. радиол. и радиац. безопас.* — 2007. — Т. 52, № 3. — С. 61–70.
11. Final results of a phase I/II dose escalation trial in non-small cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy / J. S. Belderbos [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2006. — Vol. 66, № 1. — P. 126–134.
12. Мардынский, Ю. С. Значение лучевой терапии в лечении рака легкого / Ю. С. Мардынский, А. Г. Золотков, Д. В. Кудрявцев // *Вопр. онкол.* — 2006. — № 5. — С. 499–504.
13. Cox, J. D. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials / J. D. Cox // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1993. — Vol. 27. — P. 493–498.
14. Dose, volume, and tumor control predictions in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer / J. Willner [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 52. — P. 382–289.
15. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study / F. M. Kong [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — Vol. 63, № 2. — P. 324–333.

Поступила 15.04.2010

УДК 616-085:615.357.631]:616.379-008.64

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ТЕСТОСТЕРОНА У ПАЦИЕНТОВ С ВОЗРАСТНЫМ АНДРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

О. Н. Василькова¹, Т. В. Мохорт²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск

В настоящее время резко возрос интерес к проблеме возрастного андрогенного дефицита у мужчин как практически здоровых, так и с различными эндокринными заболеваниями, в том числе сахарным диабетом 2 типа. Часто уменьшение уровня тестостерона, наблюдаемое у тучных больных, ведет к развитию инсулинорезистентности; большинство больных СД страдают избыточной массой тела или ожирением вследствие инсулинорезистентности, которая является одной из ведущих причин СД 2 типа. В исследованиях последних лет убедительно показано, что введение препаратов тестостерона приводит к улучшению параметров метаболического синдрома. В нашей работе мы показали, что гель тестостерона является эффективным препаратом для андрогензаместительной терапии у больных СД 2 типа, позволяющим не только восстановить нормальный уровень тестостерона, но и контролировать ряд клинико-метаболических показателей, таких как инсулинорезистентность, избыточная масса тела, липидный обмен, а также состояние костной ткани.

Ключевые слова: тестостерон, сахарный диабет 2 типа, мужчины, заместительная гормональная терапия.

PRACTICES OF USING TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY IN MALE PATIENTS WITH ANDROGEN DEFICIENCY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

O. N. Vasilkova¹, T. V. Mokhort²

¹Gomel State Medical University

²Belorussian State Medical University, Minsk

Androgen deficiency in the aging male has become a topic of increasing interest both healthy men and with various endocrinology diseases, including type 2 diabetes mellitus. The low level of testosterone in obese men is reason of insulin resistance which leads to the type 2 diabetes mellitus. Many reports have shown that testosterone replacement therapy leads to improvement of parameters of a metabolic syndrome. Investigation and treatment androgen deficiency allow not only prevent diabetes type 2, but also have a good control of diabetes. In our work we have shown that testosterone gel is an effective preparation for androgen replacement therapy in patients with type 2 diabetes mellitus, allowing not only to restore normal level of testosterone but also to control of weight, lipids, insulin resistance and bone mineral density.

Key words: androgen deficiency, diabetes type 2, male, testosterone replacement therapy.

Введение

Процесс старения — неизбежный этап жизни человека, сопровождающийся различными изменениями в эндокринной системе, в том числе уменьшением выработки половых гормонов.

В настоящее время резко возрос интерес к проблеме возрастного андрогенного дефицита у мужчин как практически здоровых, так и с различными эндокринными заболеваниями, в том числе сахарным диабетом 2 типа (СД 2).

Ряд исследований подтверждает взаимосвязь между СД 2 типа и степенью выраженности андрогенного дефицита. Так, J. Morley [1] отметил выраженное снижение уровня тестостерона у больных СД 2 типа. В многоцентровом исследовании Telesom [2] выявлена отрицательная связь между уровнем у испытуемых тестостерона и инсулина. Во многих случаях при СД отмечается хроническая декомпенсация заболевания, которая способствует снижению синтеза и секреции тестостерона [3]. Часто уменьшение уровня тестостерона, наблюдаемое у тучных больных, ведет к развитию инсулинорезистентности [4]; большинство больных СД страдают избыточной массой тела или ожирением вследствие инсулинорезистентности, которая является одной из ведущих причин СД 2 типа.

Дефицит тестостерона часто бывает выражен у мужчин с СД 2 типа, находящихся на терапии пероральными сахароснижающими препаратами. Недостаток тестостерона ведет к усилению инсулинорезистентности и затрудняет компенсацию СД. Известно, что инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) оказывают ингибирующее влияние на синтез глобулина, переносящего половые стероиды (ГСПС), в печени; следовательно, уровень ГСПС может служить маркером гиперинсулинемии.

Поскольку информации о влиянии заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона на основные клинико-метаболические показатели у больных СД 2 типа с возрастным андрогенодефицитом недостаточно, нами изучена динамика основных проявлений возрастного андрогенного дефицита и инсулинорезистентности на фоне терапии гелем тестостерона.

В ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (РНПЦ РМ и ЭЧ) было проведено скрининговое обследование пациентов с СД 2 типа с целью выявления возрастного андрогенодефицита и последующего назначения препарата тестостерона. В исследовании включали пациентов с уровнем баллов по шкале AMS (Опросник симптомов старения мужчин) > 27, уровень ПСА (простат-специфический антиген) не более 4 нг/мл, ОбщТ < 12 нмоль/л или свТ < 250 пмоль/л.

Критериями исключения были: рак предстательной железы, рак молочной железы, уровень ПСА больше 4,0 нг/мл, с инфравезикальной обструкцией вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы тяжелой или средней степени, с аллергией на препараты тестостерона, с гематокритом $\geq 52\%$, с синдромом ночного апноэ, с сердечной недостаточностью (НПБ и более), с острой коронарной патологией или острым нарушением мозгового кровообращения. Отдельно обраща-

лось внимание на согласие пациента на лечение и его комплаентность.

В результате было отобрано 27 пациентов в возрасте от 50 до 65 лет (средний возраст $55,3 \pm 2,7$ года) с длительностью заболевания $7,54 \pm 5,55$ лет. Все пациенты получали либо таблетированные сахароснижающие препараты, либо инсулинотерапию, либо комбинированное лечение. Все пациенты получали заместительную терапию препаратами тестостерона (Андрогель, Солвей Фарма) подкожно по 1 пакетику (5 г 1 % геля, содержащего 50 мг тестостерона) на область плеча или предплечья. Препарат наносился на чистую, сухую кожу каждое утро в течение 6 месяцев.

Методы исследования

Как указывалось выше, перед включением в исследование у пациентов был собран анамнез и проведено анкетирование по опроснику AMS. Эффективность назначенного лечения оценивали по динамике изменения общего тестостерона в сыворотке крови. Исследование выполняли исходно и через 6 месяцев. Также определяли уровень ГСПС и свободный тестостерон (свТ), липидный спектр (общий холестерин, триглицериды, липополисахариды очень низкой плотности (ЛПОНП), липополисахариды низкой плотности (ЛПНП), липополисахариды высокой плотности (ЛПВП)), уровень ПСА, содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ), С-реактивного белка (СРБ), рассчитывали индекс инсулинорезистентности HOMA-IR, определяли окружность талии (ОТ), оценивали ИМТ, гемоглобин, гематокрит. Динамику изменения костной ткани оценивали при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на аппарате GE Lunar Prodigy Advance (США).

Ежемесячно пациенты опрашивались на наличие любых нежелательных явлений, возникших в течение периода наблюдения.

Перед началом терапии всем пациентам проводилось трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы («Aloka SSD-650»).

Для контроля безопасности лечения уровень ПСА, пальцевое ректальное исследование, уровень гемоглобина, гематокрит оценивали через 3 месяца после начала заместительной гормональной терапии.

Статистическая обработка данных проводилась средствами программы SPSS v 17.0 (SPSS Japan, Tokyo, Japan).

Результаты и их обсуждение

Из 27 человек шестимесячный курс терапии закончили 26 (96,2 %). Один пациент закончил шестимесячный курс лечения, однако не явился на контрольное обследование. Таким образом, оценку эффективности приема тестостерона выполняли по результатам наблюдения за 26 пациентами.

Отмечалось достоверное снижение среднего балла по опроснику AMS через 6 месяцев терапии в сравнении с исходным уровнем (30,31 ± 7,39 против 40,12 ± 13,13, p = 0,001).

Основными показателями, характеризующими качество терапии препаратами тестостерона, был уровень общего тестостерона (таблица 2).

Таблица 1 — Динамика тяжести клинической симптоматики в ходе андрогензаместительной терапии

Баллы	17–26	27–36	37–49	> 50
Выраженность клинических симптомов андрогенного дефицита	Не выражены	Слабо выражены	Средней выраженности	Резко выражены
% исходно и после 6 месяцев	17,8 / 38,5	29,8 / 46,2	27,9 / 11,5	24,4 / 3,7
Разница (Δ) оценочного показателя	20,7	16,4	-16,4	-20,7

Таблица 2 — Динамика показателей общего тестостерона исходно и через 6 месяцев гормональной заместительной терапии препаратами тестостерона

Параметры	Исходно, Ме (25; 75)	Через 6 месяцев, Ме (25; 75)	P
Общий тестостерон, нмоль/л	4,65 (2,70; 6,10)	13,65 (12,60; 15,20)	< 0,001

Кроме общего тестостерона мы оценивали также динамику изменения свободного тестостерона и ГСПС, которая представлена на рисунке 1.

Как видно на рисунке 1, в ходе шестимесячной заместительной терапии отмечалось повышение уровней общего и свободного тестостерона и снижение уровня ГСПС с 4,65 нмоль/л до 13,65 нмоль/л, со 106 пмоль/л до 426 пмоль/л, с 43,75 нмоль/л до 30,4 нмоль/л соответ-

ственно, что свидетельствует о достижении андрогензаместительного эффекта при проводимой терапии.

Для оценки влияния заместительной терапии препаратами тестостерона на показатели липидного спектра нами было изучено состояние данных показателей исходно и через 6 месяцев терапии. Сравнительный анализ лабораторных показателей липидного спектра представлен в таблице 3.

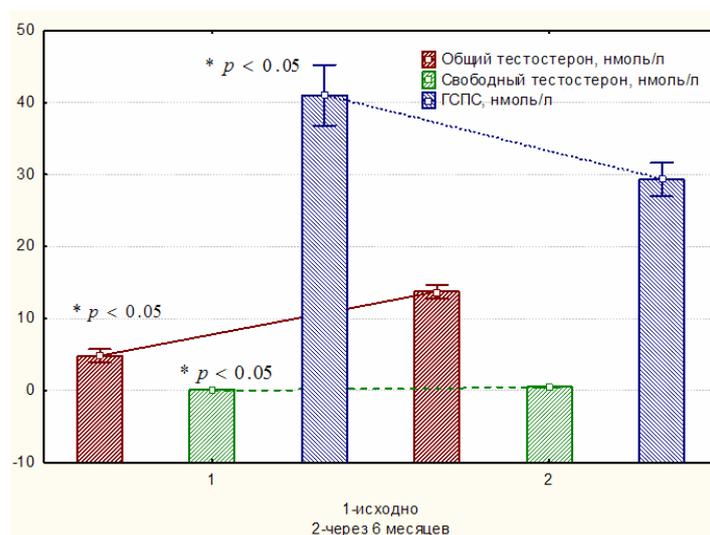


Рисунок 1 — Динамика изменения общего тестостерона, свободного тестостерона, ГСПС исходно и через 6 месяцев заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона

Таблица 3 — Динамика изменений показателей липидного спектра в ходе заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона

Параметры	Исходно, Ме (25; 75)	Через 6 месяцев, Ме (25; 75)	P
Общий ХС, ммоль/л	5,30 (4,27; 6,45)	5,20 (4,20; 5,93)	0,473
ТГ, ммоль/л	2,09 (1,37; 3,42)	1,33 (1,12; 1,62)	0,002
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,10 (0,86; 1,14)	1,24 (1,04; 1,45)	0,067
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,35 (1,27; 3,29)	2,12 (1,23; 2,68)	0,419

В целом по группе в результате шестимесячного курса приема заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона отмечено статистически достоверное снижение уровня триглицеридов с 2,09 (1,37; 3,42) до 1,33 (1,37; 3,42) ммоль/л ($p < 0,05$).

Кроме этого отмечено улучшение компенсации СД, что подтверждено снижением уровня HbA1c через 6 месяцев с 8 % (6,93; 10,68) до 6,8 % (5,90; 8,15) при отсутствии изменений лечения.

Отмечалось также улучшение стандартных критериев метаболического синдрома, а имен-

но: ОТ до лечения составляла 107,50 (97,75; 121,25) см, а через 6 месяцев — 100,0 (95,0; 105,0) см; и нестандартных: уровень лептина снизился в ходе терапии с 10,0 (4,0; 22,7) до 5,25 (4,03; 8,23) нг/мл, НОМА-IR — с 4,37 (1,98; 5,76) до 2,46 (1,98; 3,04), при $p < 0,05$.

Со стороны изменений костной системы также наблюдалась положительная динамика, что выразилось в повышении Т-критерия L1-L4, Т-критерия правой шейки бедра и Т-критерия левой шейки бедра ($p = 0,03$, $p = 0,004$, $p = 0,012$ соответственно) (таблица 4).

Таблица 4 — Состояние костной ткани до и после заместительной терапии препаратами тестостерона

Показатели	До лечения ($m \pm SD$)	Через 6 месяцев ($m \pm SD$)	P
МПК L1-L4	1,06 ± 0,19	1,16 ± 0,17	0,049
Т-критерий L1-L4	-1,23 ± 1,05	-0,58 ± 1,08	0,026
МПК ПШБ	1,02 ± 0,15	1,02 ± 0,15	1,000
Т-критерий ПШБ	0,07 ± 1,04	0,72 ± 0,84	0,004
МПК ЛШБ	1,03 ± 0,11	1,15 ± 0,21	0,02
Т-критерий ЛШБ	0,12 ± 1,12	0,83 ± 0,92	0,012

Достоверных различий в уровне СРБ, ИМТ, гемоглобина, гематокрита, ПСА ($p > 0,05$) на протяжении всего курса лечения не было получено.

Переносимость препарата была хорошей. Нежелательных явлений (кожных проявлений в виде эритемы, акне, сухости кожи, аллергических реакций, изменений со стороны предстательной железы и т. д.), возникновение которых могло иметь вероятную связь с проводимым лечением, зарегистрировано не было. Отмечен один случай обострения подагры, возникший на 2 день приема препарата, потребовавший госпитализации пациента. При дальнейшем приеме андрогеля признаков обострения подагры не было, поэтому данный случай был расценен как обострение, связанное с погрешностями питания.

По данным опроса все пациенты в ходе терапии отмечали улучшение общего самочувствия, нормализацию сна, уменьшение раздражительности и тревожности, повышение физической активности, улучшение мышечной силы.

Несмотря на большой спектр лекарственных препаратов для восполнения андрогенодефицита и огромный опыт применения заместительной гормональной терапии препаратами андрогенов, в нашей стране до настоящего времени данная терапия не приобрела широкого распространения. При инициации терапии всегда необходимо соотносить пользу и риск. Сложным остается вопрос о влиянии заместительной терапии андрогенами на некоторые системы мужского организма. В большинстве исследований отмечается положительное воздействие этих препаратов на либидо, минеральную плотность костей, мышечную массу и силу, жизненную энергию. Заместительная те-

рапия андрогенами не оказывает влияния на память и когнитивные функции. Однако оценка влияния андрогенов на предстательную железу и сердечно-сосудистую систему в пожилом возрасте неоднозначна, что ограничивает распространение данной терапии.

Как было установлено в ряде исследований, одним из определяющих факторов развития ожирения, инсулинорезистентности и метаболического синдрома у мужчин является дефицит тестостерона. Так, Simon D. и соавт. при обследовании 1292 мужчин (Telecom Study) обнаружили четкую отрицательную корреляцию между уровнями тестостерона и инсулина [5]. Chen R. Y. и соавт. показали, что уровень общего тестостерона у мужчин с МС ниже, чем у здоровых, при этом выявлена обратная корреляция между его концентрацией и окружностью талии, а также уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности [6].

В исследованиях последних лет убедительно доказано, что введение препаратов тестостерона приводит к улучшению параметров метаболического синдрома. В частности, применение оксандролонa по 20 мг в день в течение 12 недель способствовало значимому уменьшению количества абдоминальной жировой ткани и увеличению чувствительности к инсулину [7]. По другим данным, трехмесячная заместительная терапия препаратами тестостерона улучшает чувствительность к инсулину, снижает уровни HbA1c, гликемии натощак и общего холестерина, а также уменьшает окружность талии [8]. Аналогичные результаты были получены Liu P. Y. и соавт. на фоне лечения хорионическим гонадотропином [9].

Мы в ходе проведения шестимесячной заместительной гормональной терапии получили схожие результаты. В течение данного периода времени отмечалось достоверное уменьшение окружности талии ($p = 0,025$), снижение НОМА-IR ($p = 0,017$), лептина ($p = 0,04$), триглицеридов ($p = 0,002$), т. е. данная терапия привела к улучшению параметров МС и увеличению чувствительности к инсулину, что выразилось достоверным снижением уровня HbA1c ($p = 0,008$).

В ранее публиковавшихся работах указывалось положительное влияние андрогензаместительной терапии на состояние костной ткани [10].

В нашем исследовании также отмечено повышение МПК L1-L4 и МПК ЛШБ ($p < 0,05$). А также наблюдалось повышение Т-критерия L1-L4, Т-критерия ПШБ и Т-критерия ЛШБ ($p = 0,03$, $p = 0,004$, $p = 0,012$ соответственно).

Таким образом, гель тестостерона является эффективным препаратом для андрогензаместительной терапии у больных СД 2 типа, позволяющим не только восстановить нормальный уровень тестостерона, но и контролировать ряд клинικο-метаболических показателей, таких как инсулинорезистентность, избыточная масса тела, липидный обмен, а также состояние костной ткани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Morley, J. The elderly Type 2 diabetic patient: special considerations / J. Morley // *Diabet. Metab.* — 1998. — № 15 (4). — P. 41–46.
2. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factor healthy adult men: The telecom Study / D. Simon [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — № 82 (2). — P. 682–685.
3. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control / J. Romeo [et al.] // *J. Urol.* — 2000. — № 163 (3). — P. 788–791.
4. The pituitary-gonadal axis and health in elderly men: a study of men born in 1913 / G. Tibblin [et al.] // *Diabetes.* — 1996. — № 45 (11). — P. 1605–1609.
5. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study / D. Simon [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 1997. — № 82(2). — P. 682–685.
6. Chen, R. Y. Relative androgen deficiency in relation to obesity and metabolic status in older men / R. Y. Chen, G. A. Wittert, G. R. Andrews // *Diabetes Obes Metab.* — 2006. — № 8(4). — P. 429–435.
7. Effects of androgen therapy on adipose tissue and metabolism in older men / E. T. Schroeder [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2004. — № 89(10). — P. 4863–4872.
8. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes / D. Kapoor [et al.] // *Eur J Endocrinol.* — 2006. — № 154(6). — P. 899–906.
9. Do reproductive hormones modify insulin sensitivity and metabolism in older men? A randomized, placebo-controlled clinical trial of recombinant human chorionic gonadotropin / P. Y. Liu [et al.] // *Eur J Endocrinol.* — 2003. — № 148(1). — P. 55–66.
10. Oral Testosterone Supplementation Increases Muscle and Decreases Fat Mass in Healthy Elderly Males With Low-Normal Gonadal Status / G. A. Wittert [et al.] // *J Gerontol Series Biol Sci Med Sci* — 2003. — № 58. — P. 618–625.

Поступила 29.04.2010

УДК 616.441-006:618.19-006

СОЧЕТАННАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗ (обзор литературы)

И. А. Васюхина

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

Представлены современные данные о возможных взаимосвязях между функциональным состоянием щитовидной железы и формированием дисгормональных заболеваний молочной железы.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, функциональное состояние щитовидной железы, мастопатия, дисгормональные заболевания молочной железы.

COMBINED BENIGN THYROID AND MAMMARY GLANDS PATHOLOGY (literature review)

I. A. Vasiukhina

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Present-day data of possible correlations between functional status of thyroid gland and dyshormonal hyperplasia of mammary gland are presented in this article.

Key words: thyroid hormones, functional status of thyroid gland, mastopathy, mammary gland dyshormonal disease.

Заболевания щитовидной железы относятся к числу наиболее часто встречающихся в клинической практике эндокринных расстройств. Щитовидная железа является одним из органов нейроэндокринной системы, оказывающим значи-

тельное влияние на разнообразные физиологические и клеточные функции, включая рост, развитие и обмен веществ в целом [1]. По данным ВОЗ, только за последние пять лет абсолютный прирост вновь выявленных заболева-

ний щитовидной железы в экономически развитых странах составил 51,8 % среди женщин и 16,7 % среди мужчин. Известно, что все формы заболеваний щитовидной железы встречаются у женщин в 4–5 раз чаще, чем у мужчин, что в первую очередь требует внимания в плане здоровья последующих поколений. Последние годы ознаменовались ростом распространенности как тиреоидной патологии, так и сочетанной с ней патологии органов репродуктивной системы [2].

Взаимоотношения между щитовидной и молочной железами в разные возрастные периоды, уровень связи, на котором они осуществляются, привлекают внимание многих исследователей. Молочные железы как составляющая часть репродуктивной системы женского организма являются органами-мишенями для активного воздействия половых стероидных гормонов яичников, тропных гормонов гипофиза и опосредованно — гормонов других эндокринных желез. Среди различных гормонально-зависимых заболеваний репродуктивной сферы доброкачественное поражение молочных желез встречается наиболее часто. Единой терминологии и точной статистики распространенности доброкачественных заболеваний молочных желез до сих пор нет. В отечественной литературе для определения данной патологии обычно применяют термин «мастопатия» [3]. В зарубежной литературе часто используется термин «доброкачественная болезнь груди» [4]. Мастопатия (по определению ВОЗ, 1984) — это фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся нарушением соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов, широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений в тканях молочной железы. При клиническом исследовании проявления мастопатии обнаруживаются более, чем у 20 % женщин. При маммографическом, эхографическом и гистологическом исследованиях проявления мастопатии обнаруживаются более, чем у 50 % женщин. Частота мастопатии достигает максимума к 45 годам и снижается в пременопаузальном и постменопаузальном возрасте [3, 4].

В настоящее время не выявлено ни одного специфического фактора риска развития мастопатии, поскольку данная патология — мультифакториальная и связана как с генетической предрасположенностью и возрастом, так и с влиянием окружающей среды. Установлен целый ряд параметров, характеризующих индивидуальную предрасположенность женщины к формированию мастопатии. Среди основных факторов, существенно увеличивающих риск развития заболеваний молочных желез, рассматривают

наследственность, нейроэндокринные изменения, возрастной период, характер питания, психоневрогенный статус и ряд других [5, 6].

Одним из лидирующих патогенетических механизмов развития мастопатии является гормональный дисбаланс. В последние годы в литературе чаще употребляется термин «дисгормональные заболевания молочных желез», что в большей степени отражает суть происходящих процессов и объясняет возрастание интереса к данной проблеме со стороны как гинекологов, так и эндокринологов [5, 7, 8].

Актуальность проблемы дисгормональных заболеваний молочной железы обусловлена как высокой частотой их в популяции, так и тем, что некоторые пролиферативные формы с гиперплазией эпителия рассматриваются в качестве факторов повышенного риска развития рака молочной железы. Риск развития рака молочной железы на фоне мастопатии увеличивается в 4–9 раз, а согласно данным Dupont W. (1997), даже в 37 раз, причем частота малигнизации возрастает при кистозных изменениях, кальцификации, а также при пролиферативных процессах в эпителии, выстилающем протоки и стенки кист. Birkhauser M. (1997), Jardines L. (1999), Asbell S. (1999) отмечают, что рак молочной железы при пролиферативной форме мастопатии развивается в 7–14 раз чаще, а при локализованной с явлениями пролиферации — в 25–30 раз чаще, чем при других патологических состояниях молочных желез [6, 8–11].

Согласно мнению большинства ученых (Sitruk-Ware R., 1986; Бурдина Л. М., 1996; I. Russo., I. H. Russo, 1996; Birkhauser M., 1997; Dupont W., 1998), решающая роль в развитии мастопатии отводится нарушениям со стороны репродуктивной системы, которые проявляются прогестерондефицитными состояниями на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогении. Однако очевидно, что как и для многих тканей-мишеней половых гормонов решающую роль играет не только и не столько абсолютная концентрация гормонов в крови, даже в свободной форме, сколько состояние рецепторов половых стероидов в ткани железы, а также особенности локального метаболизма гормонов [5, 8, 12–15].

Влияние тиреоидного статуса на молочные железы. Немаловажную роль в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы играют гормоны щитовидной железы. Действие тиреоидных гормонов, основных регуляторов метаболических процессов на уровне ядра клеток, наиболее активно проявляется в формировании железистого аппарата и стромы молочных желез. Под их влиянием в молочной железе регулируется уровень рецепторов эпидермального ростового фактора, который стимулирует процессы

пролиферации эпителиальных клеток и тормозит их функциональную дифференцировку. Однако окончательно непосредственное их влияние на морфофункциональное состояние молочных желез не изучено [16, 17].

Большинство авторов сходятся в определении опосредованного влияния измененного тиреоидного статуса на различные уровни регуляции функционального и морфологического состояния молочных желез. На первое место в осуществлении этого влияния выходит функциональное взаимодействие систем гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа и гипоталамус – гипофиз – гонады. Высшими звеньями многоступенчатой системы эндокринной регуляции являются центральная нервная система, действующая посредством нейростероидов, нейротрансмиттеров и нейропептидов, и гипоталамус, влияющий на нижележащие структуры посредством выработки либеринов и статинов [8, 15, 18].

Взаимосвязь между тиреоидными и гонадными осями. Функция половой и тиреоидной систем регулируется тропными гормонами передней доли гипофиза: лютеинизирующим гормоном (ЛГ), фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), пролактином, тиреотропным гормоном (ТТГ), которые, в свою очередь, находятся под влиянием гипоталамо-корковой синхронизирующей системы [1, 18–21]. Рассматривая механизмы взаимодействия тиреоидной и репродуктивной систем, а также пути их совместного влияния на состояние молочной железы, можно выделить несколько основных моментов.

Дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы может привести к изменению уровня гонадотропных гормонов и пролактина. Это обусловлено сходством структуры гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ) и ТТГ, представляющих собой сложные гликопротеины, состоящие из двух субъединиц. Интересен тот факт, что структура α -субъединицы ЛГ, ФСГ и ТТГ совпадает, а β -субъединица специфична для каждого гормона и определяет его лютеинизирующую, фолликулостимулирующую или тиреотропную активность только после соединения с α -субъединицей. Обнаруженное сходство позволило сделать заключение о возникновении этих гормонов из одного общего предшественника и, соответственно, о возможности воздействия изменений содержания одних на другие. Известно, что α -субъединица, идентичная в гонадотропных и тиреотропных гормонах, защищает β -субъединицу от действия протеолитических ферментов, а также облегчает транспортировку ее из гипофиза к периферическим тканям-мишеням, то есть в определенной степени обуславливает биологическую активность гормонов. Значение этого факта чрезвычайно важно, так как известно, что дисфункция того или иного

звена эндокринной системы определяется не только гипер- или гипопродукцией гормонов, но и снижением их биологической активности на фоне нормального содержания в сыворотке крови [7].

Тиреолиберин в регуляции функции щитовидной и молочной желез. В последние годы исследованиями *in vitro* и *in vivo* доказано, что гипоталамический тиреолиберин (ТЛ) является потенциальным стимулятором высвобождения гипофизом не только ТТГ, но и пролактина. Хотя механизмы рилизингового воздействия ТЛ на тиреотрофы и лактоотрофы различны (под воздействием ТЛ происходит стимуляция синтеза тиреотрофами ТТГ и его выброс, а лактоотрофами — выброс уже синтезированного ранее под воздействием других медиаторов пролактина), концентрации циркулирующих в сыворотке крови тироксина и трийодтиронина определяют уровень пролактина по механизму обратной связи путем влияния на выработку ТЛ.

Увеличение содержания трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) выше нормы оказывает ингибирующее влияние на уровень пролактина. Сниженные же уровни T_3 и T_4 в плазме (например, при первичном гипотиреозе) повышают индуцированное ТЛ высвобождение пролактина и, соответственно, обуславливают развитие гиперпролактинемических состояний. Не исключено, что тиреолиберин оказывает свое стимулирующее влияние на секрецию пролактина и через повышение экспрессии генов пролактолиберина и рецепторов к нему непосредственно в аденогипофизе. Состояние гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе получило название синдрома Ван-Вика-Хенесса-Росса. Адекватная заместительная терапия гипотиреоза тиреоидными гормонами в такой ситуации приводит к нормализации секреции пролактина [1, 22, 23].

Влияние пролактина на пролиферативные процессы в молочных железах. В гормональной регуляции морфофункциональных изменений молочной железы пролактин играет значительную роль. Пролактин обладает четким ростостимулирующим эффектом, индуцирует образование собственных рецепторов в молочных железах, что приводит к росту эпителиальных клеток. В синергизме с другими гормонами он контролирует не только формирование, но и функциональную активность молочных желез, стимулируя лактацию [24]. Лактогенный эффект пролактина резко усиливается после родов, т. е. на фоне физиологического снижения уровня эстрогенов и прогестерона. Патологическое повышение уровня пролактина, приводящее к усилению образования соединительной ткани и дилатации молочных протоков, может явиться причиной напряжения, болезненности, увеличения объема молочных же-

лез [8]. Среди изученных к настоящему времени причин развития дисгормональных процессов в молочной железе может быть не только абсолютное повышение уровня пролактина, но и нарушение ритма его суточной секреции.

Влияние метаболизма половых стероидов при тиреоидных дисфункциях. Помимо влияния на секрецию пролактина, тиреоидные гормоны способны воздействовать на состояние молочных желез, изменяя уровень половых гормонов. В норме циклические изменения уровней половых стероидных гормонов в течение менструального цикла влияют на морфофункциональное состояние молочных желез [16, 25]. Способность гормонов щитовидной железы изменять уровень половых стероидов обусловлена их воздействием на белоксинтезирующую функцию печени и стимулированием выработки в печени секс – гормон – связывающий глобулина (SHBG) [2]. Этот белок обладает способностью связывать эстрадиол, тестостерон и 5-дегидротестостерон.

При тиреотоксикозе увеличение концентрации тиреоидных гормонов приводит к многократному повышению концентрации SHBG. Соответственно, повышение гормонсвязывающей способности плазмы обуславливает снижение скорости метаболического клиренса (СМК) — время выведения тестостерона из организма составляет 50 % от нормы, возрастание общей концентрации тестостерона в плазме и ускорение его превращения в андростендиол. Клинических признаков гиперандрогении при этом, как правило, не наблюдается, так как вышеуказанные гормоны находятся в связанном состоянии за счет высокого уровня SHBG. Данное состояние сопровождается активацией экстрагонадного превращения тестостерона в андростендиол, андростендиола в эстрон и эстрона в эстрадиол. Развивающаяся при этом гиперэстрогения по механизму обратной связи приводит к снижению концентрации ФСГ. В условиях дефицита ФСГ уменьшается чувствительность тканей яичников к ЛГ, что приводит к снижению уровня прогестерона. Снижение прогестерона, в свою очередь, приводит к повышению секреции ЛГ. Повышению уровня ЛГ способствует также снижение уровня свободного тестостерона. Такое сочетанное повышение уровня эстрона и эстрадиола на фоне снижения уровня прогестерона при гипертиреозе приводит к развитию пролиферативных процессов в органах-мишенях, олиго- и опсоменорее, дисфункциональным маточным кровотечениям [2, 4, 8, 26].

В молочной железе уменьшение антиэстрогенного влияния прогестерона в сочетании с гиперэстрогенией также ведет к пролиферативным изменениям. Интерес вызывает тот факт,

что, несмотря на частое присутствие мастопатии у больных тиреотоксикозом женщин, она характеризуется относительно доброкачественным течением с преобладанием диффузных форм в сочетании с нивелированием и даже нередко полным отсутствием клинических проявлений мастопатии после купирования гипертироза.

При гипотиреозе в условиях дефицита тиреоидных гормонов снижается уровень SHBG и возрастает, соответственно, СМК тестостерона. Как следствие, ускоряется превращение андростендиола в тестостерон и далее тестостерона в эстрадиол. При гипотиреозе изменяется и метаболизм эстрадиола: вместо нормального 2-гидроксилирования с образованием активных катехолэстрогенов происходит преимущественно 16-гидроксилирование с образованием эстриола. Эстриол, являясь наименее активной фракцией эстрогенов, не обеспечивает адекватного механизма обратной связи в регуляции секреции гонадотропинов, что приводит к снижению концентрации ЛГ и ФСГ. Клинически это проявляется хронической ановуляцией, дисфункциональными кровотечениями или даже развитием гипогонадотропной аменореи при гипотиреозе. Со стороны молочной железы данное состояние, сопровождающееся дефицитом прогестерона на фоне относительной гипоэстрогемии (снижение уровня метаболически активных фракций эстрогенов), приводит к развитию инволютивных процессов, связанных как с изменением состояния рецепторов к половым стероидам, так и с особенностями местного гормоногенеза [2, 8, 22].

Воздействие пролактина на ткань молочной железы достигает своего максимума при снижении уровня эстрогенов и прогестиннов. Таким образом, при гипотиреозе можно ожидать суммирования двух эффектов: изменения секреции пролактина вследствие центральных механизмов и формирования фона наибольшей чувствительности к гиперпролактинемии за счет дефицита половых стероидов.

Нарушение механизма синтеза половых стероидов при гипотиреозе сходны с таковыми в перименопаузе. Известно, что именно на этот период приходится выявление более 60 % случаев рака молочной железы. С учетом этого можно утверждать, что гипотиреоидное состояние как своеобразная модель гормональных изменений в репродуктивной системе, характерных для менопаузы, является более опасным с точки зрения злокачественного перерождения в ткани молочной железы, чем гипертиреоз.

Кроме того, гормональные сдвиги при гипотиреозе, приводящие к нарастанию массы тела, развитию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, способствуют развитию мастопатии, что связано со стимулирующим дей-

ствием инсулина, который имеет собственные рецепторы на клетках эпителия долек и стимулирует их пролиферацию [16, 20]. Инсулинорезистентность ассоциирована со старением. Нейроиммуноэндокринные механизмы инсулинорезистентности — зависимое от возраста снижение продукции гормона роста, кетостероида-дигидроэпиандростерона сульфата (DHEAS), эпифизарного гормона — мелатонина наряду с прогрессированием феномена лептинорезистентности [27]. По данным С. Ю. Чуриевой (2009), для пациенток с метаболическим синдромом (в основе его развития лежит феномен инсулинорезистентности) как подросткового (в 48 % случаев), так и репродуктивного возраста (в 63 % случаев) характерен перименопаузальный тип строения и фиброз железистой ткани молочных желез, диагностируемый при ультразвуковом исследовании [28].

Местные факторы в генезе мастопатии.

В категорию местных факторов отнесены различные процессы, происходящие непосредственно в молочной железе. Патогенное влияние местных факторов может быть обусловлено нарушениями микроциркуляции в отдельных участках ткани молочной железы и, как следствие, ишемическими изменениями, стимулирующими избыточную пролиферацию. Аналогичные изменения, вероятно, происходят в результате длительного течения воспалительных процессов.

Как известно, любое воспаление своим исходом имеет пролиферацию, при определенных условиях приобретающую фибротический характер. Лимфоцитарная инфильтрация, возникающая на фоне хронического воспаления, приводит, с одной стороны, к усилению локального цитотоксического влияния, которое на определенных этапах носит характер аутоиммунной агрессии. С другой стороны, возникают предпосылки к нарушению местнотканевого клеточного гомеостаза. Особое значение имеют так называемые тканевые факторы роста. Факторы роста — это биологически активные вещества, стимулирующие или ингибирующие дифференцировку клеток, они являются основными переносчиками митогенного сигнала деления клеток. Под действием факторов роста ткань получает стимул к пролиферации, которая возникает вследствие усиленного деления клеток. Выделяют несколько факторов роста. Наиболее мощным из них, обладающим онкогенным эффектом в эстрогензависимых тканях (молочные железы, эндометрий), является эпидермальный фактор роста (EGF). Аналогичным эффектом обладают трансформирующие факторы роста (α -TGF и β -TGF). Инсулиноподобные факторы роста I и II (IGF) в большинстве своем находятся в крови в связи со специальным белком, синтез ко-

торого регулируется инсулином. Таким образом, сахарный диабет, ожирение, заболевания печени и прочие состояния, сопровождающиеся нарушением выработки инсулина и IGF, снижением чувствительности тканей к инсулину, могут приводить к изменению активности IGF и опосредованно влиять на местный тканевой рост в молочных железах. Кроме того, выделяют еще сосудистый эндотелиальный фактор роста и ингибин, вырабатываемый в клетках гранулезы фолликула [27].

Возможно, влияние уровня тиреоидных гормонов на состояние молочных желез может осуществляться и через центральную и вегетативную нервную системы. Есть данные о том, что снижение уровня стрессовых гормонов, характерных для гипотиреоза, способствует возрастанию тяжести патологического процесса в молочной железе [20].

Особенности периферической конверсии тиреоидных гормонов при онкопатологии молочной железы. По мнению ряда авторов [29], одним из метаболических аспектов взаимодействия между щитовидной и молочными железами является периферический обмен йода и тиреоидных гормонов. Фундаментальные исследования по изучению роли йода и периферического обмена тиреоидных гормонов в молочной железе показали снижение экспрессии 5-дейодиназы 1 типа (D-1) в клетках рака молочной железы. Тип 1 (D-1) и тип 2 (D-2) 5-дейодиназ катализируют периферическую конверсию прогормона щитовидной железы тироксина в активную форму — трийодтиронин. В норме экспрессия D-1 происходит в таких органах, как печень, почки, щитовидная железа и лактирующая молочная железа. Образование этого фермента регулируется органно-специфическим образом посредством множества факторов, таких как углеводы, трийодтиронин, тиреотропин и катехоламины. Однако в экспериментальных работах было показано, что при некоторых типах рака груди экспрессия D-1 оказывается сниженной, утерянной или регулируемой другими компонентами. При исследовании экспрессии и регуляции 5-дейодиназ в двух линиях злокачественных клеток — MCF-7 (чувствительная к действию гормонов яичников) и MDA-MB-231 (нечувствительная к действию гормонов яичников) — было выявлено, что для клеток MCF-7 характерна активная экспрессия D-1 (приблизительно 10 пмоль I (-)/мг белка в час), которая стимулируется при назначении ретинола ацетата (витамина А), но не трийодтиронина или агониста β -адренорецепторов изопротеренола. В клетках MDA-MB-231 активность дейодиназ не подвергается изменению ни одним из указанных выше видов лечения. Полученные результаты подтверждают предположение о том, что экспрессия

D-1 может являться дифференциальным маркером чувствительной к эстрогенам злокачественной ткани молочной железы [11].

В последнее время проведен ряд исследований, посвященных изучению экспрессии рецепторов к Na(+)/I(-) симпортеру (NIS) на клетках инфильтрирующего протокового рака молочной железы. Функция данного мембранного белка, являющегося медиатором транспорта йода в клетки, хорошо изучена для щитовидной железы [30, 31]. NIS также обнаружен в клетках лактирующей молочной железы и клетках опухолевой ткани рака молочной железы. Среди обследованных 50 пациенток с инвазивным протоковым раком молочной железы NIS-экспрессия была обнаружена в 45 (90 %) случаях [26].

Таким образом, по данным исследований, в частности, о влиянии тиреоидного статуса на молочные железы, взаимосвязи между тиреоидной и гонадными осями, изменении метаболизма стероидов при различных функциональных состояниях щитовидной железы, особенностях периферической конверсии тиреоидных гормонов, имеется взаимосвязь между патологией щитовидной и молочной желез [5, 17, 29, 32–34]. Однако недостаточное изучение механизма прямой взаимосвязи сочетанной патологии, а также то, что большинство исследователей, изучающих сочетанную патологию щитовидной и молочной желез, акцентируют внимание только на проблему рака молочной железы и не касаются доброкачественных заболеваний молочной железы, указывает на необходимость более активно заниматься разработкой данной проблемы, представляющей высокий научный интерес.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Болезни щитовидной железы; пер. с англ. / Под ред. Л. И. Бравермана. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
2. Татарчук, Т. Ф. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы женщины / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, А. О. Исламова // Эндокрин. гинекология. — Киев: Заповіт, 2003. — С. 200–216.
3. Ильин, А. Б. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин: метод. рек. / А. Б. Ильин, Ю. В. Цвелев, В. Г. Абашин. — СПб., 2005. — С. 78–84.
4. Guray, M. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management / M. Guray, A. A. Sahin // Oncologist. — 2006. — Vol. 11. — P. 435–449.
5. Гилязутдинов, И. А. Дисгормональные заболевания молочных желез / И. А. Гилязутдинов, Г. В. Хамитова // Маммология. — 1998. — № 4. — С. 15–19.
6. Летягин, В. П. Мастопатия / В. П. Летягин // Рус. мед. журн. — 2000. — Т. 8, № 11. — С. 52–67.
7. Репродуктивная эндокринология: В 2 т.; пер. с англ. / Под ред. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.
8. Татарчук, Т. Ф. Дисгормональные заболевания молочных желез в практике гинеколога-эндокринолога / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко, Н. В. Рось // Эндокрин. гинекология. — Киев: Заповіт, 2003. — С. 147–180.
9. Макаренко, Н. П. Мастопатия: лекция / Н. П. Макаренко // Рус. мед. журн. — 1999. — Т. 7, № 10. — С. 67–78.
10. Омьянская, А. И. Дифференциальная диагностика и лечебная тактика при дисгормональной гиперплазии молочной железы / А. И. Омьянская // Маммология. — 1993. — № 2. — С. 22–23.
11. Dupont, W. P. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease / W. P. Dupont, D. L. Page // N. Engl. J. Med. — 1997. — № 312. — P. 146–151.
12. Гилязутдинов, И. А. Доброкачественные опухоли молочных желез / И. А. Гилязутдинов // Маммология. — 1999. — № 2. — С. 4–7.
13. Гилязутдинов, И. А. Опухоли гормонально-зависимых и гормонопродуцирующих органов / И. А. Гилязутдинов, Р. Ш. Хасанов. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 464 с.
14. Дильман, В. М. Эндокринологическая онкология: рук-во для врачей / В. М. Дильман. — 2-е изд., перераб. и доп. — Л.: Медицина, 1983. — 408 с.
15. Серов, В. Н. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, В. Н. Пшеничникова. — М.: Русфармамед, 1995. — 457 с.
16. Секретирующие молочные железы и галакторея / С. М. Шихман [и др.]. — Барнаул, 2001. — С. 115–121.
17. Hormonal therapy in oncologic treatment: pathogenic hypotheses and interactions between thyroid and breast pathologies / D. Parmeggiani [et al.] // Tumori. — 2003. — Jul-Aug. 89 (Suppl. 4). — P. 215–219.
18. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной системы при эутиреоидной гиперплазии щитовидной железы / Н. Т. Старкова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 1991. — № 3. — С. 6–7.
19. Балаболкин, М. И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: рук-во / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремская. — М.: Медицина, 2002. — 752 с.
20. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н. Т. Старковой. — СПб.: Питер, 1996. — 544 с.
21. Трошина, Е. А. Синдром эутиреоидной патологии желез / Е. А. Трошина, Ф. М. Абдулхабирова // Проблемы эндокринологии. — 2001. — Т. 47, № 6. — С. 42–46.
22. Левченко, И. А. Субклинический гипотиреоз: обзор литературы / И. А. Левченко, В. В. Фадеев // Проблемы эндокринологии. — 2002. — № 2. — С. 76–82.
23. Реакция пролактина и ТТГ в функциональных пробах у больных первичным гипотиреозом на фоне гиперпролактинемии / Т. О. Чернова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 1994. — № 1. — С. 44–48.
24. Бурдина, Л. М. Влияние нейроэндокринной патологии на состояние женщин репродуктивного возраста / Л. М. Бурдина // Маммология. — 1999. — № 1. — С. 28–42.
25. Бухман, А. И. Характеристика состояния молочных желез у эндокринных больных до и после лечения / А. И. Бухман // Маммология. — 1995. — № 4. — С. 17.
26. Expression of the Na(+)/I(-) symporter in invasive ductal breast cancer / L. Rudnicka [et al.] // Folia Histochem. Cytobiol. — 2003. — № 41(1). — P. 37–40.
27. Данилова, Л. И. Феномен инсулинорезистентности в клинической практике: механизмы формирования и возможности коррекции / Л. И. Данилова // Лечебное дело. — 2009. — № 2 (6). — С. 29–40.
28. Чубриева, С. Ю. Метаболический синдром у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. .. д-ра мед. наук: 14.00.16. / С. Ю. Чубриева. — СПб, 2009. — 42 с.
29. Smyth, P. P. Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease / P. P. Smyth // Biofactors. — 2003. — № 19 (3–4). — P. 121–130.
30. Данилова, Л. И. Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания / Л. И. Данилова. — Минск-Нагасаки, 2005. — 470 с.
31. Данилова, Л. И. Проблемные вопросы хронического йодного дефицита и его профилактики / Л. И. Данилова // Весті НАН Беларусі: Сер. мед. навук. — 2006. — № 3. — С. 12–16.
32. Ахмедова, Ш. А. Мастопатия у женщин с тиреотоксикозом: матер. III Всерос. тиреологического конгресса «Диагностика и лечение узлового зоба» / Ш. А. Ахмедова, Т. Х.-М. Хашаева, С. А. Абусуев — М., 2004. — С. 83.
33. Патология щитовидной железы как один из факторов развития мастопатии / Е. Б. Кравец [и др.] // Биолетень сибирской медицины. — 2004. — № 1. — С. 110–115.
34. Garcia-Solis, P. 5'Deiodinase in two breast cancer cell lines: effect of triiodothyronine, isoproterenol and retinoids / P. Garcia-Solis, C. Aceves // Mol. Cell. Endocrinol. — 2003. — Mar. 28. — Vol. 201 (1–2). — P. 25–31.

Поступила 17.03.2010

УДК 616.98-078-074-08

**СРАВНЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО,
ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДОВ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЭРАДИКАЦИИ HELICOBACTER PYLORI-ИНФЕКЦИИ****¹А. В. Воропаева, Е. В. Воропаев², С. Л. Ачинович³****¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель****²Гомельский государственный медицинский университет****³Гомельский областной клинический онкологический диспансер**

Исследованы возможности полимеразной цепной реакции, иммуногистохимического и морфологического методов для контроля эрадикации *Helicobacter pylori*, определены чувствительность и специфичность методов. Показано, что контроль эффективности проводимой терапии *Helicobacter pylori* следует проводить, используя метод полимеразной цепной реакции, обладающий высокими аналитическими характеристиками (чувствительность — 84 % и специфичность — 100 %), относительной простотой исполнения и экономичностью.

Ключевые слова: инфекция *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, полимеразная цепная реакция (ПЦР), гистологический метод, иммуногистохимический анализ (ИГХ).

**COMPARISON OF MOLECULAR-GENETIC TECHNIQUES, HISTOLOGICAL
AND IMMUNOHISTOCHEMICAL METHODS OF ANALYSIS FOR CONTROL
OF ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORI -INFECTION****A. V. Voropaeva¹, E. V. Voropaev², C. L. Achinovich³****¹Republican Research Center of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel****²Gomel State Medical University****³Gomel Regional Clinical Oncology Center**

Helicobacter pylori detection after its eradication by polymerase chain reaction, immunohistochemical, morphological methods have been studied, the sensitivity and specificity of the methods have been determined. Treatment effectiveness should be monitored by PCR, which has high sensitivity (84 %) and specificity (100 %), simplicity and low cost compared with other methods described in this article.

Key words: infection *Helicobacter pylori*, eradication therapy, polymerase chain reaction (PCR), histological, immunohistochemical analysis (IGH).

Введение

Широкая распространенность инфекции *Helicobacter pylori* и ее связь с развитием хронического гастрита, пептических язв, MALT-лимфомы и рака желудка делают точную диагностику хеликобактерной инфекции важной практической задачей [5]. В настоящее время в отношении *Helicobacter pylori* не существует метода лабораторной диагностики, обладающего 100 % чувствительностью и специфичностью. Каждый из используемых методов имеет свои недостатки и преимущества, которые и определяют его показания к применению в клинической практике. Маастрихтский консенсус-3 установил, что эрадикация *Helicobacter pylori* является важным направлением профилактики рака желудка и может уменьшить риск развития предраковых изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ). Согласно рекомендациям этого же консенсуса, лицам, у которых *Helicobacter pylori* выявляется повторно после

эрадикации, необходимо провести лабораторную оценку антибиотикорезистентности с целью подбора адекватной схемы эрадикационной терапии.

Контроль эрадикационной терапии в Республике Беларусь, к сожалению, никак не регламентируется. Основными методами диагностики эффективности проводимого лечения по-прежнему остаются быстрый уреазный тест и гистологическое исследование. Применение быстрого уреазного теста в данном случае является неэффективным, так как при применении антибиотиков бактерия приобретает кокковую форму и не продуцирует уреазу [2].

Диагностическая ценность гистологического теста выше и несомненным его достоинством является возможность изучения состояния СОЖ. Однако использование только гистологического исследования в данном случае малоэффективно из-за низкой чувствительности метода, обусловленного опять же присут-

ствием кокковых форм. Иммуногистохимический метод (ИГХ) обладает лучшими по сравнению с гистологическим методом аналитическими характеристиками, являясь более специфичным, но также имеет свои ограничения и недостатки. Для ИГХ-реакций используют как поли-, так и моноклональные антитела. Недостаток данного метода связан с применением поликлональных антител, получаемых из антисывороток иммунизированных животных, у которых могут формироваться различные дополнительные иммуноглобулины, дающие неспецифические реакции. Кроме того, цена реагентной базы и соответствующих расходных материалов достаточно высока. Себестоимость одного иммуногистохимического теста составляет около 100 тыс. бел. рублей. Следует отметить, что при диагностике процессов, связанных с *Helicobacter pylori*, в Республике Беларусь применяются как раз поликлональные антитела. Моноклональные антитела, напротив, обладают абсолютной специфичностью по отношению к искомому антигену и не дают перекрестной реактивности. Но их применение на тканях, фиксированных в формалине, не представляется возможным. Наряду с этим цена исследований с использованием моноклональных антител вырастает еще значительно. В то же время, несмотря на все сложности, данный метод зачастую считается как наиболее истинный и рядом авторов относится к «золотому стандарту» в данной области диагностики [10].

Реагенты и расходные материалы для иммуногистохимического исследования выпускаются рядом зарубежных компаний, таких как NOVOCASTRA LABORATORIES (Великобритания), ABCAM (Великобритания), CHEMICON (США), PHARMINGEN (США) и DAKO Cytomation (Дания). Последняя представлена на рынке диагностических услуг в Республике Беларусь, и именно эти реагенты были использованы в нашей работе.

В настоящее время большое практическое значение имеют неинвазивные методы диагностики заболеваний. Применительно к *Helicobacter pylori* разработан тест определения бактериальной ДНК в кале посредством ПЦР [6]. Анализ литературных данных относительно возможного применения этого теста с целью контроля эрадикационной терапии показал его низкую чувствительность — от 53 % [3] до 80 % [4] по данным российских исследователей и от 60 % [8] до 73 % [9] по данным зарубежных исследователей. Низкая чувствительность теста в данном случае объясняется наличием в пробах фекалий полисахаридов — естественных ингибиторов ПЦР [8]. Кроме того, выполнение пробоподготовки и выделения ДНК связано с необходимостью проведения дополни-

тельной очистки и концентрирования полученных препаратов [9]. Проведение ПЦР в биопсийном материале, несмотря на инвазивность, лишено вышеназванных недостатков неинвазивного варианта диагностики. Себестоимость одного ПЦР-исследования составляет около 40 тыс. бел. рублей. Реагентная база представлена широким спектром ПЦР тест-систем Российского производства, позволяющих диагностировать *Helicobacter pylori*: ФГУН Роспотребнадзора, Литех, ДНК-технологии, Вектор-Бест, Биоком.

Цель исследования

Сравнить аналитические характеристики методов, используемых для выявления маркеров *Helicobacter pylori* после проводимой терапии.

Материалы и методы

Проведена оценка эрадикационной терапии в биоптатах СОЖ с параллельным использованием гистологического, ИГХ-методов и ПЦР. Выявление ДНК *Helicobacter pylori* методом ПЦР проводили, используя коммерческий набор реагентов «АмплиСенс *Helicobacter pylori*-EPh» (ФГУН Роспотребнадзора, Россия). Для гистологических исследований использовали окраску по Романовскому-Гимза. ИГХ-исследование проводили с использованием поликлональных кроличьих антител против *Helicobacter pylori* (Дако Cytomation, Дания).

Обследовано 72 пациента (средний возраст $43,1 \pm 9,9$) с *Helicobacter pylori*-ассоциированной патологией, проходивших стандартную эрадикационную терапию.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета прикладных программ MedCalc 11.3.0.0., с помощью которого выполняли ROC-анализ. Рассчитывался 95 % доверительный интервал (95% ДИ) площади под кривой, для сравнения двух ROC-кривых использовался метод DeLong et al., 1988. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании методом ПЦР ДНК *Helicobacter pylori* выявлена в 38 (52,8%), ИГХ-методом антигены *Helicobacter pylori* выявлены в 42 (58,3 %), гистологическим методом бактерия *Helicobacter pylori* выявлена в 25 (34,7 %) исследуемых образцах. При сравнении ПЦР и ИГХ-методов необходимо учитывать, что ПЦР, выявляя непосредственно ДНК *Helicobacter pylori*, является прямым методом. Принцип ИГХ-метода основан на специфичном связывании антител к *Helicobacter pylori* с антигенами клеточной стенки бактерии, которые затем визуализируют с помощью химической реакции. Оценка полученных данных в некоторых случаях может носить субъективный характер. В проводимом исследовании результаты ИГХ-исследования, оцененные морфологом как плюс-минус (сомнительно пози-

тивные клетки), нами учитывались как положительные. Соответствие результатов ИГХ-метода и метода ПЦР наблюдалось в 86,1 % случаев. Положительные результаты ИГХ-исследования были отмечены нами в 7 образцах (9,7 %) при отрицательном результате ПЦР-исследования. В то же время в 3 исследуемых образцах (4,2 %) наблюдали положительный результат методом ПЦР при отрицательном ИГХ-исследовании.

Выделена группа из 45 пациентов, у которых один или оба теста дали положительный результат. Чувствительность и специфичность гистологического, ИГХ-методов и ПЦР (%; 95 % ДИ) определена с помощью программы MedCalc.

Чувствительность ИГХ-метода составила 93,3 % (81,7–98,7 %), специфичность — 100,0 %

(81,7–100,0 %). Площадь под ROC-кривой составила 0,967 (0,895–0,994) (рисунок 1).

Чувствительность метода ПЦР составила 84,4 % (70,5–93,5), специфичность — 100,0 % (87,2–100,0). Площадь под ROC-кривой составила 0,922 (0,834–0,972) (рисунок 2).

Чувствительность морфологического метода составила 53,3 % (37,9–68,3), специфичность — 96,3 % (81,0–99,9). Площадь под ROC-кривой составила 0,748 (0,632–0,843) (рисунок 3).

При сравнении двух (ИГХ-метод и ПЦР) ROC-кривых с помощью методики DeLong et al., 1988, выявлено отсутствие значимых различий (95 % ДИ -0,0240–0,113; $p = 0,203$), что говорит о высокой диагностической ценности используемых методов.

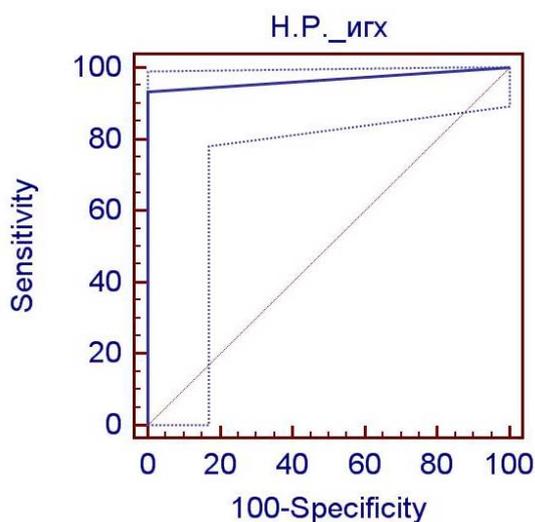


Рисунок 1 — ROC-кривая метода ИГХ

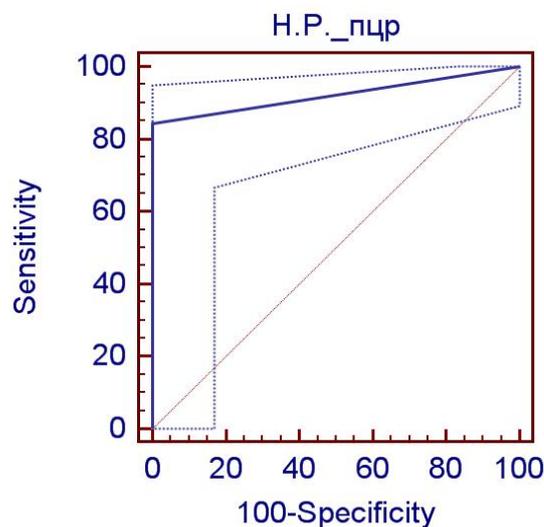


Рисунок 2 — ROC-кривая метода ПЦР

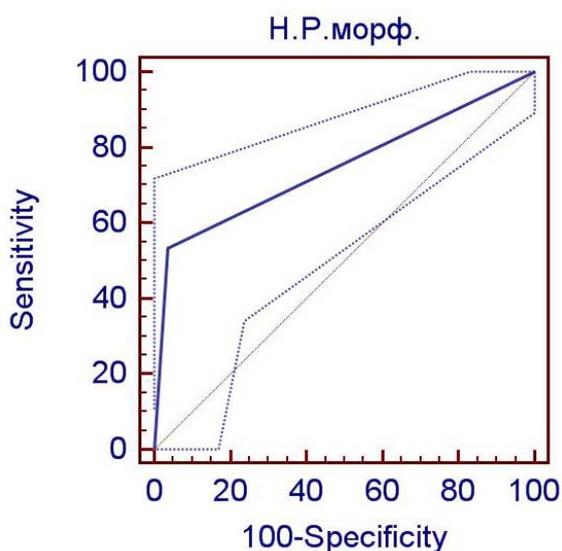


Рисунок 3 — ROC-кривая гистологического метода

При сравнении двух (ИГХ и гистологический методы) ROC-кривых различия площади

под кривой составили 0,219 (95 % ДИ 0,132–0,305; $p < 0,001$). Различия площади под кри-

вой для ПЦР и гистологического метода составили 0,174 (95 % ДИ 0,091–0,258; $p < 0,001$).

Проведенные исследования с использованием ПЦР и ИГХ-методов показали высокие прогностические результаты. В результате ИГХ-исследования только те бактериальные клетки, которые имеют антигены, специфичные для

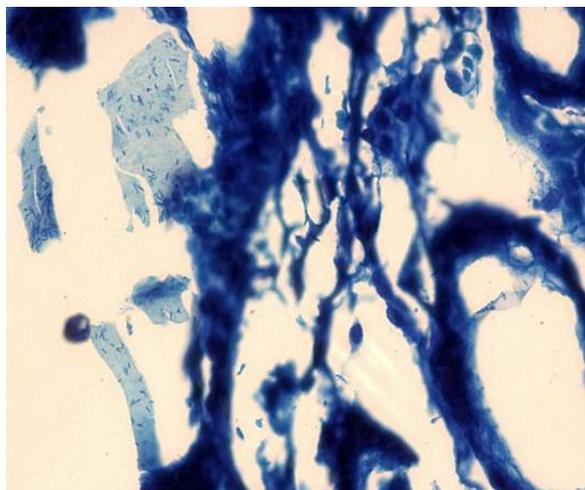


Рисунок 4 — Гистологическое определение *Helicobacter pylori*. Окраска по Романовскому-Гимзе; Хронический гастрит 1 ст. активности. Экспрессия рецепторов к *H. pylori* +++.
Пациент 3. Увеличение X 40

Helicobacter pylori, в том числе и кокковые формы, характерно окрашены. При неудачном взятии материала чувствительность метода снижается. На рисунке 4 представлено предварительное гистологическое исследование биоптатов, с окраской по Романовскому-Гимза, на рисунке 5 — результат ИГХ-исследования.

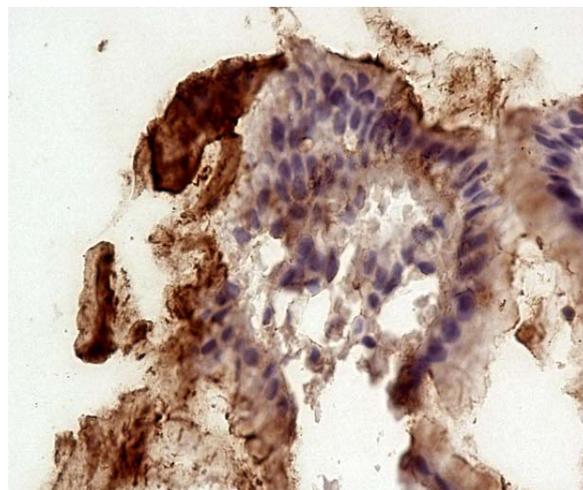


Рисунок 5 — Иммуногистохимическое определение антигена *Helicobacter pylori*. Резко позитивная реакция. Хронический слабовыраженный гастрит 1 ст. активности. Экспрессия рецепторов к *H. pylori* +++.
Пациент 3. Увеличение X 40

Несмотря на высокие прогностические показатели, ИГХ-метод не всегда может дать однозначный ответ о наличии или отсутствии маркеров, в данном случае антигена *Helicobacter pylori*. Использование ИГХ-метода возможно только в комплексе с другими методами, позволяющими детектировать те или иные маркеры данного микроорганизма. К таким методам, безусловно, должны быть отнесены молекулярно-генетические методы, а именно метод ПЦР [7].

Применение ПЦР для выявления ДНК *Helicobacter pylori* после проведения эрадикационной терапии является обоснованным и наилучшим из методов лабораторной диагностики. Метод ПЦР обладает высокой чувствительностью и позволяет выявлять единичные бактерии как в вегетативной, так и кокковой форме. Несомненное достоинство данного метода — возможность быстрого определения (в течение 2–3 дней) непосредственно бактерии *Helicobacter pylori* и устойчивых генотипов с целью подбора адекватной эрадикационной терапии. Наличие вероятных ложноотрицательных результатов может быть связано с низкой обсемененностью бактериями СОЖ, «потерей» ДНК при выделении, неправильным забором биоптата для исследования.

Заключение

Таким образом, с учетом высоких прогностических показателей ПЦР (чувствительность 84,4 %, специфичность — 100 %) и невысокой себестоимости применение данного метода обосновано в качестве контроля успешности проводимой эрадикационной терапии. В настоящее время отечественная лабораторная служба может проводить весь комплекс исследований с использованием метода ПЦР. Имеющиеся на рынке лабораторных услуг ПЦР тест-системы для диагностики *Helicobacter pylori* при высокой чувствительности и специфичности относительно недороги и просты в использовании.

Для контроля эрадикации может использоваться также и ИГХ-метод, однако его применение существенно повышает стоимость исследования.

Использование только гистологического метода для контроля эрадикации, без подтверждения результатов другими методами, нецелесообразно. Диагностическая ценность гистологического метода заключается в оценке специфических изменений СОЖ (гастрит, язвы, метаплазия, дисплазия и др.), следовательно, данный метод должен быть «вторым» используемым для контроля эрадикации методом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. — М., 1998. — 496 с.
2. Helicobacter pylori-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии: пособие для врачей / Л. В. Кудрявцева [и др.]. — М., 2004. — С. 31.
3. Паролова, Н. И. Сравнительная оценка эффективности современных методов диагностики инфекции Helicobacter pylori / Н. И. Паролова, Е. А. Корниенко, М. А. Дмитриенко // Педиатрия. — 2008. — № 1. — С. 4–6.
4. Алгоритм современной диагностики и лечения хеликобактерной инфекции у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта / П. Л. Щербаков [и др.] // Педиатрия. — 2003. — № 6. — С. 1–5.
5. Association of H. pylori infection with gastric carcinoma: A meta-analysis / G. D. Eslick [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — № 94. — P. 2373–2379.
6. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection // P. Malfertheiner [et al.] // The Maastricht III Consensus Report. — 2007. — № 56. — P. 772 p.
7. Detection of Helicobacter pylori gastritis by PCR: correlation with inflammation scores and immunohistochemical and CLOtest findings J. Weiss [et al.] // American Journal of Clinical Pathology. — 2008. — Vol. 129 (1). — P. 89–96.
8. Detection of Helicobacter pylori in stool specimens: comparative evaluation of nested PCR and antigen detection / S. Mishra [et al.] // The Journal of Infection in Developing Countries. — Vol. 2, № 3. — P. 206–208.
9. Detection of Helicobacter pylori DNA in Fecal Samples from Infected Individuals / A. William [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. — 1999. — Vol. 37, № 7. — P. 2236–2240.
10. Helicobacter pylori In Gastric Biopsies: Which Is The Best Staining Method? F. Kacar [et al.] // The Internet Journal of Pathology. — 2004. — Vol. 3, № 1.

Поступила 31.05.2010

УДК 616.12-005.4-036.838

СОВРЕМЕННАЯ ОЗДОРОВИТЕЛЬНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Л. С. Ковальчук², В. Я. Латышева¹, П. Н. Ковальчук¹

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Санаторно-курортная организация РУП «Гомельское отделение
Белорусской железной дороги»

В работе дано физиологическое обоснование применения озонотерапии в реабилитации больных ишемической болезнью сердца, по данным отечественных и зарубежных исследователей.

Названная оздоровительная технология является весьма эффективным, перспективным и экономически малозатратным методом.

Ключевые слова: озон, озонотерапия, ишемическая болезнь сердца, перекисное окисление липидов, липидный обмен, медицинская реабилитация.

CONTEMPORARY HEALTH PROMOTION TECHNOLOGY IN THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH ISCHAEMIC HEART DISEASE

L. S. Kovalchuk², V. Y. Latysheva¹, P. N. Kovalchuk¹

¹Gomel State Medical University

²Treatment and Health Organization Republican Unitary Venture
«Gomel Department of Belarusian Railway»

In the article there is a physiological substantiation of the application of ozonotherapy in the rehabilitation of the patients with ischaemic heart disease based on the data of foreign researches and those from our country.

The mentioned health promotion technology is an effective perspective and economically efficient method.

Key words: ischaemic heart disease, medical rehabilitation, ozone, ozonotherapy, peroxidation of lipids, lipidic exchange.

Высокая распространенность, большая длительность и рецидивирующее течение ишемической болезни сердца (ИБС), сочетанность и множественность ее проявлений, неоднократное и длительное стационарное лечение обуславливают необходимость проведения восстановительного лечения больных с этой патологией на стационарном, амбулаторно-поликлиническом и санаторном этапах [2, 11].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно во всем мире от сердечно-сосудистых заболеваний погибают более 17 млн. человек, из них от ИБС — более 7 млн.

К 2020 г. это заболевание станет ежегодной причиной смерти более 11 млн. человек [12].

Непрерывный рост числа больных ИБС и наиболее распространенной клинической ее формой — стенокардией (СК), их омоложение наряду со значительными социальными последствиями (увеличение заболеваемости, инвалидности и смертности) приводят к повышению затрат органов здравоохранения и социальной защиты как в Беларуси, России, так и во всем мире. ИБС становится не только важной медико-социальной проблемой в масштабах государства, но и событием, значительно

вливающим на личность человека, изменяя его социальный статус в семье, обществе, вызывая ухудшение качества жизни [5, 6].

Сложности лечения и профилактики ИБС требуют поиска новых методов медицинской реабилитации (МР), среди которых ведущую роль играют методы немедикаментозной терапии, особенно с выраженным синдромно-патогенетическим действием. При лечении заболеваний органов кровообращения едва ли найдутся лекарственные препараты, воздействующие более чем на 1–2 патогенетических звена патологического процесса, в то время как немедикаментозные методы способны оказывать более выраженное интегративное влияние на многие патофизиологические механизмы, участвующие в возникновении и развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы [1, 5].

В настоящее время все большее внимание привлекают к себе немедикаментозные методы лечения ИБС в связи с высоким уровнем алергизации населения, большим количеством противопоказаний и побочных эффектов при назначении множества лекарственных препаратов, высокой стоимостью последних, особенно импортного производства.

Кроме того, наблюдается увеличение количества сочетанных и сопутствующих заболеваний при ИБС, что требует комплексного лечения, с одной стороны, а с другой — увеличивает количество противопоказаний при назначении различных видов лечения и риск полипрагмазии.

Поэтому весьма перспективным направлением клинической медицины стала разработка методов активации саногенеза, основанных на использовании природных факторов. К таким методам лечения относятся методы окислительной терапии: гипербарическая оксигенация, ультрафиолетовое облучение аутокрови, озонотерапия (ОЗТ).

Цель работы: дать обоснование медицинского применения озонотерапии в реабилитации больных ИБС на основе данных отечественных и зарубежных исследователей.

Озон (O₃) как аллотропная форма кислорода получил известность, прежде всего, благодаря своей роли в поддержании экологического равновесия на Земле. Это — один из важнейших газов атмосферы, значение которого в природе связано с ролью светофильтра, спасающего все живое Земли от ультрафиолетовых лучей с длиной волны 200–300 нм и поглощающего инфракрасное излучение, что препятствует ее охлаждению [1, 4].

История применения озона в медицине насчитывает уже более двух веков. Годом открытия озона как новой химической субстанции считают 1840 г., а его открывателем — немец-

кого ученого Шенбейна (Schonbein), который открыл газ, появляющийся при электролизе воды и идентичный газу, сопровождающему сверкание молнии. Он был назван озоном (от греческого — пахнущий). Первоначально наличие озона было описано им как «электрический» запах кислорода, продуцированный из воды путем электролиза [4].

Первые клинические опыты применения озона выполнены немецкими врачами в годы Первой мировой войны.

ОЗТ практикуется с начала XX века при различных патологиях, но даже после того, как в некоторых случаях применения этого метода наблюдался весьма выраженный эффект, ряд врачей сохраняли предвзятое отношение к использованию кислорода в медицине.

В настоящее время наиболее широкое применение ОЗТ нашла в Германии, где налажено производство медицинских озонаторов, а лечение озонкислородной смесью особенно успешно применяется в области сосудистой патологии, гериатрии, стоматологии. Официальным годом рождения данного терапевтического подхода в Италии стал 1983 г., когда была создана Ассоциация озонотерапевтов Италии. Озонкислородная терапия получила всемирное развитие благодаря регулярным клиническим и экспериментальным исследованиям, а также многочисленным семинарам и конференциям, направленным на изучение данного феномена. На сегодняшний день исследования в области озонкислородной терапии проводятся практически во всех университетах Италии [5, 10, 11].

В бывшем Советском Союзе первые сообщения об успешном применении озона для лечения ожоговой болезни появились в 70-х годах. Первенство принадлежало Таллиннской клинике под руководством академика Э.И. Сеппа. В те же годы и у нас в г. Минске с успехом были применены озонсодержащие ингаляции для лечения больных бронхиальной астмой [5].

Один из крупных в мире центров ОЗТ организован на Кубе. В его научной программе особое внимание уделяется проблемам геронтологии. Специализированные озонотерапевтические клиники в большом количестве имеются в США, Швейцарии и других странах Западной Европы.

Энтузиастами ОЗТ в России явились ученые Нижегородской медицинской академии. Под руководством академика РАМН Б.А. Королева в ее Центральной научно-исследовательской лаборатории разработан новый способ ОЗТ — интрасосудистое введение озонированных растворов. Был раскрыт ряд важных механизмов действия озона, определяющих патогенетический эффект ОЗТ. Эмпирическим путем были подобраны несколько отличающиеся от предлагае-

мых западными озонотерапевтами концентрации озона. С начала 90-х годов в связи с развитием производства медицинской озонирующей техники ОЗТ получила широкое распространение практически по всей территории СНГ [3, 11].

Патогенетический эффект ОЗТ определяется высоким окислительно-восстановительным потенциалом озона, что обуславливает двоякий механизм действия:

— локальный, с выраженной дезинфицирующей активностью в отношении бактерий, вирусов, грибов;

— общий (системный), метаболический — в отношении белково-липидных комплексов плазмы и мембран клеток, ведущих к повышению парциального давления кислорода, преобразованию и синтезу биологически активных веществ, усилению активности иммунокомпетентных клеток и нейтрофильных лейкоцитов, улучшению реологии, кислородтранспортной функции крови, а также стимулирующий воздействие на все кислородзависимые процессы.

Таким образом, озон является высокоактивным химическим элементом, применение которого в народном хозяйстве и медицине основано на его окислительных, дезинфицирующих и бактерицидных свойствах. Основные механизмы действия медицинского озона заключены не только в бактерицидном, фунгицидном, вируцидном, противовоспалительном и обезболивающем эффектах, но также в дезинтоксикационном и иммуномодулирующем. Доказано оптимизирующее влияние озонкислородной смеси на про- и антиоксидантные системы организма и метаболизм клеток. Такое многообразие механизмов лечебного действия медицинского озона определяет и широту его клинического применения [9, 15].

В медицине озон используется в виде озонкислородной смеси (медицинского озона в концентрации от 1 до 40 мкг озона на 1 мл кислорода). Эта концентрация не вызывает побочных эффектов за счет одновременной стимуляции многих защитных антиоксидантных механизмов. Так, применение озона стимулирует активацию ферментов, ингибирующих производство пероксидов и свободных радикалов кислорода, что усиливает защитные механизмы клеток и препятствует образованию потенциально реактивных молекул. Важным условием для правильного применения озонкислородной смеси является дозировка, которая не должна превышать потенциала антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и каталазы) и глутатиона, что необходимо для предупреждения аккумуляции пероксидов и свободных радикалов кислорода. Несомненно наибольший интерес представляет использование в качестве лечебного воздействия у боль-

ных ИБС озонкислородной смеси, т.е. компонентов, присутствующих в окружающей человека среде [2, 13].

Применение такого эфферентного метода, как ОЗТ открывает возможность эффективного малозатратного немедикаментозного снижения плазменных концентраций общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и преодоления резистентности к терапии за счет деблокирования рецепторов [7, 12].

Известно, что основная причина ИБС представлена атеросклерозом, приводящим к тромбофилии и глубоким нарушениям в системе микроциркуляции миокарда, приводящим к его ишемии, клиническим проявлением которой является болевой синдром. Ишемия вызывает ряд нарушений в метаболизме кардиомиоцитов, что ведет к падению энергетического обмена, а значит, как следствие, к снижению сократительной функции миокарда.

Доказано, что одним из главных объектов при взаимодействии озона с кровью являются эритроциты, так как мембрана последних содержит большое количество фосфолипидов с цепями полиненасыщенных жирных кислот. Озон (атомы кислорода) встраиваются в месте двойных связей жирных кислот, превращая их из длинноцепочечных в короткоцепочечные. В результате эритроцитарная мембрана становится более эластичной, что увеличивает деформабельность эритроцита и его подвижность, которая ведет к улучшению реологических свойств крови и микроциркуляции. Активируется также и метаболизм эритроцитов. Под воздействием глутатионовой системы происходит активация гликолиза, ведущая к повышению содержания 2,3-дифосфоглицерата и водородных ионов, что является основным механизмом терапевтического действия озона. В результате ослабляется связь «гемоглобин – кислород», что облегчает высвобождение кислорода в окружающие ткани [5, 14, 15]. В тканях с недостаточным кровообращением происходит отдача кислорода в большем объеме, эффект которого не удается достичь с помощью медикаментов.

Озон участвует в окислительно-восстановительных процессах дыхательной цепи митохондрий с образованием макроэргических соединений — АТФ, что обеспечивает процессы сопряжения и сокращения миофибрилл.

Таким образом, противогипоксический эффект — один из наиболее мощных эффектов ОЗТ, что в лечении ИБС является весьма существенным. При ИБС отмечается также повышение агрегации тромбоцитов, увеличивается количество тромбина. ОЗТ оказывает нормализующее действие на систему гемостаза и фибринолиза у больных с атеросклеротиче-

ским поражением сосудов. Установлено снижение агрегационной способности тромбоцитов, повышение фибринолитической активности и гипокоагуляции крови, снижение уровня фибриногена [8, 14].

Важное значение в патогенезе ишемических повреждений миокарда следует уделять активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). Активация ПОЛ связана с накоплением липидных гидроперекисей, образующихся за счет свободно-радикального окисления, а также уровня активаторов оксидантной системы и накоплением в кардиомиоцитах жирных кислот. Кроме того, активация ПОЛ способствует усилению агрегации тромбоцитов, что приводит к тромбозу. Озон в адекватных дозах не только не стимулирует процессы ПОЛ, но и ведет к активации системы антиоксидантной защиты в виде повышения активности супероксиддисмутазы и каталазы, а также глутатиона, что подавляет реакции свободно-радикального ПОЛ, а значит, предотвращает ишемию [1, 6].

Важным патогенетическим фактором прогрессирования ИБС является эндотелиальная дисфункция. Основной ее причиной служит оксидативный стресс, ведущий к инактивации окиси азота. Показано позитивное действие ОЗТ на поврежденные эндотелиальные клетки с активацией фермента NO-синтетазы, в результате чего образуется окись азота, обладающая сосудорасширяющим действием [4, 9]. Кроме того, озон окисляет липолевою кислоту, которая вступает в реакцию с активированной формой ацетальдегида. В результате отмечается снижение уровня липидов в плазме крови, углеводов и ряда недоокисленных продуктов.

Интерес к изучению проблемы оптимизации МР кардиологических больных на санаторно-курортном этапе лечения значительно возрастает в современных условиях при существующей тенденции к сокращению сроков пребывания пациентов в стационарах и санаториях, диверсификации методов курортной терапии, увеличению количества больных с сопутствующей патологией [8, 10].

В здравнице Гомельского отделения Белорусской железной дороги метод ОЗТ применяется с 2002 г. в виде внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора, малой аутогемотерапии, ректальных инфузий, подкожного и внутримышечного введения. Местное воздействие озона достигается применением озоновых «колпаков». Кроме того, пациенты дополнительно получают питье озонированной дистиллированной воды, а в необходимых случаях применяется озонированные растительные масла. ОЗТ получили около 3400 пациентов при различных заболеваниях внутренних органов, из них 285 больных

с ИБС (стабильная стенокардия напряжения, II и III функционального класса) в возрасте от 50 до 75 лет. Почти у всех пациентов был выявлен значительный положительный клинический эффект.

Разработанные нами методики позволяют дифференцированно проводить ОЗТ с реабилитационной и профилактической целью в зависимости от характера заболевания, его активности, наличия осложнений и сопутствующей патологии.

Пациентам на платной основе проводилась монотерапия в виде внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора с концентрацией озона в озонородной смеси 2–3 мг/л, 2–3 раза в неделю, в количестве от 6 до 8 процедур. У пациентов с ИБС ОЗТ проводили на фоне приема нитратов или β -адреноблокаторов, или антагонистов кальция. До и после лечения осуществлялся контроль по показателям электрокардиограммы, пульсоксиметрии, спектра липидов крови, а также ПОЛ. Получены положительные результаты в виде уменьшения частоты ангинозных приступов, увеличения толерантности к физической нагрузке у 96 % больных. Полностью ангинозные приступы после курса ОЗТ были купированы у 55,2 % больных. У 44,8 % пациентов их количество уменьшилось более чем наполовину, что позволило уменьшить дозу принимаемых медикаментозных препаратов, а в ряде случаев отказаться от них. В ходе лечения у 85 % пациентов выявлено ослабление процессов ПОЛ и усиление антиоксидантной защиты. Отмечена положительная динамика липидного обмена в виде снижения общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности, а также увеличение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. Даже через 3 месяца после проведенного курса ОЗТ положительная динамика названных показателей липидного спектра крови была высокодостоверной.

По литературным и собственным данным, положительные результаты лечения озоном связаны с воздействием на антиоксидантную, свертывающую и кислородтранспортные системы. Вместе с тем следует отметить, что необходимо разумное сочетание ОЗТ в комплексной терапии заболеваний для возможного уменьшения фармакологической нагрузки на пациентов в одних случаях и усиления — в других, и предусмотреть общий лечебный эффект при развитии устойчивости к традиционным средствам терапии.

Полагаем, что описанная оздоровительная технология в реабилитации больных ИБС является весьма перспективным, эффективным и экономически малозатратным методом, который можно применять как самостоятельно, так и в сочетании с другими лечебными факторами.

Широкие возможности использования озона в целях восстановительного лечения и профилактики, хорошая переносимость пациентами, относительная доступность — все это характеризует ОЗТ как метод, достойный широкого применения в поликлиниках, стационарах и санаториях республики.

Применение в медицине озонотерапии является качественно новым подходом в решении проблем лечения многих заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бояринов, Г. А. Озонированное искусственное кровообращение (экспериментальное обоснование и результаты клинического применения) / Г. А. Бояринов, В. В. Соколов. — Н. Новгород: Изд-во Покровка, 1999. — 318 с.
2. Быков, А. Т. Озонотерапия в комплексном лечении больных с ишемической болезнью сердца / А. Т. Быков, Е. И. Сычева, К. Н. Конторщикова. — СПб, 2000. — 112 с.
3. Волховская, Н. Б. К вопросу о разработке схем лечения при озонотерапии / Н. Б. Волховская, О. Е. Колесова // Успехи теоретич. и клин. мед. — М., 2001. — Вып. 4. — С. 9–11.
4. Гуревич, Г. Л. Озон в медицинской практике / Г. Л. Гуревич, Н. В. Егорова, В. В. Соколов // Мед. панорама. — 2003. — № 3 (28). — С. 15–17.
5. Змызгова, А. В. Клинические аспекты озонотерапии / А. В. Змызгова, В. А. Максимов. — М., 2003. — 287 с.
6. Катюхин, В. Н. Возможности озонотерапии ишемической болезни сердца в современной кардиологической клинике / В. Н. Катюхин, М. С. Упорова, А. А. Андрущенко // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости: Всерос. журн. врача общей практики. — 2006. — № 2. — С. 81–83.
7. Ковальчук, Л. С. Озонотерапия при ишемической болезни сердца / Л. С. Ковальчук // Проблемы здоровья и экологии. — 2005. — № 4 (6). — С. 63–65.
8. Ковальчук, Л. С. Озонотерапия на санаторном этапе реабилитации больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста / Л. С. Ковальчук // Мед. панорама. — 2007. — № 1 (69). — С. 3–5.
9. Комелягина, Н. А. Клинико-патогенетические аспекты озонотерапии при ишемической болезни сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Н. А. Комелягина; Чуваш. гос. ун-т им. И. Н. Ульянова. — Н. Новгород, 2005. — 21 с.
10. Максимов, В. А. Озонотерапия / В. А. Максимов, А. Л. Чернышев, С. Д. Каратаев. — М., 1998. — 144 с.
11. Малахов, В. А. Озонотерапия в неврологии / В. А. Малахов, Т. Т. Джанелидзе // Междунар. невролог. журн. — 2008. — № 2 (18). — С. 152–159.
12. Масленников, О. В. Руководство по озонотерапии / О. В. Масленников, К. Н. Конторщикова. — Н. Новгород: Вектор Т и С, 2005. — 272 с.
13. Bocci, V. Ozonotherapy today / V. Bocci // Proceedings of the 12th World Congress of the International Ozone Association. — Lille, 1995. — Vol. 3. — P. 13–27.
14. Kontorschikova, C. N. Physicochemical properties of ozonated isotonic sodium chloride solution / C. N. Kontorschikova, S. P. Peretyagin, I. P. Ivanova: Proceedings of 12th World Congress of the International Ozone Association. — France, 1995. — P. 237–240.
15. Mattassi, R. Ozonoterapia. Organizzazione Editoriale Medico Scientifica / R. Mattassi. — Milano, 1985. — P. 1–179.

Поступила 26.05.2010

УДК 616.284-002.2-089

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СРЕДНЕГО УХА

В. П. Ситников, Эль-Рефай Хусам

Гомельский государственный медицинский университет

Разработка средств и методов лечения тугоухости является одной из актуальных проблем современной оториноларингологии. Распространенность тугоухости составляет 92,9 случая на тысячу населения (Д. И. Тарасов, А. Морозов, 1991). На кондуктивную и смешанную формы тугоухости, обусловленные заболеваниями среднего уха, приходится свыше 30 случаев на 1000 населения, а на сенсоневральную тугоухость — около 60 случаев (Н. В. Мишенькин, 1999; S. Moriniere et al., 2002).

Наблюдения показывают, что не уменьшается количество людей, страдающих тугоухостью, обусловленной воспалительными заболеваниями среднего уха, и более того, выявляется рост числа больных вяло текущими формами среднего отита (О. К. Пяткина, 2002).

Заболевания среднего уха, в частности, хронический гнойный средний отит (ХГСО) — одна из главных проблем оториноларингологии. Это связано с тем, что данная патология приводит к потере слуха, а также в ряде случаев становится причиной тяжелых внутричерепных осложнений, угрожающих жизни больного (А. Д. Гусаков, 1995, А. P. Walby, 1988).

Ключевые слова: хронический гнойный средний отит, дефекты барабанной перепонки и слуховых косточек, рабочая классификация дефектов, зондовая аудиометрия.

MODERN ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA

V. P. Sitnikov, El-Refai Hossam

Gomel State Medical University

Development of tools and methods of treatment of hearing loss is one of the urgent problems of modern otorhinolaryngology. The prevalence of hearing loss was 92.9 cases per thousand population (D. I. Tarasov, A. Morozov, 1991). In the conductive and mixed forms of hearing loss caused by middle ear disease, accounting for more than 30 cases per 1000 population, and sensorineural hearing loss — about 60 cases (N. V. Mishenkin, 1999; S. Moriniere et al., 2002).

Diseases of middle ear, in particular chronic purulent otitis media, are one of the main problems of otorhinolaryngology. It is connected with the fact that this pathology leads to the loss of hearing and in a number of cases results in severe intracranial complications which threaten the patient's life (A. D. Gusakov, 1995, A. P. Walby, 1988).

Key words: chronic purulent otitis media, defects of tympanic membrane and auditory ossicles, functional classification of defects, probe audiometry.

К настоящему времени накоплен большой опыт по реконструкции среднего уха при ХГСО. Анализируя результаты лечения больных с этой патологией, можно отметить как положительные, так и отрицательные моменты хирургической реабилитации.

В настоящее время хирургическое лечение больных хроническим средним отитом (ХСО) ставит своей конечной целью не только ликвидацию воспалительного процесса, но и создание нормальных анатомических взаимоотношений наружного и среднего уха, формирование воздухоносных полостей среднего уха (Н. В. Мишенькин, 1975, 1979; О. К. Пятакина, 1982, Sheehy, 1980).

Чрезвычайно важным является правильный выбор хирургического вмешательства. Продолжение воспалительного процесса наступает по различным причинам: во-первых, из-за выбора несоответствующего метода хирургического лечения больных ХГСО; во-вторых, из-за его проведения в недостаточном объеме; в-третьих, с недостаточной коррекцией нарушений дренажной и вентиляционной функций слуховой трубы (Р. Г. Антонян, 1984; В. Blakley et al., 1988). Для получения положительного функционального эффекта при проведении слухоулучшающих операций необходимо наличие соответствующих условий. Таковыми являются функционирующая слуховая труба, достаточный костно-воздушный интервал по данным тональной пороговой аудиометрии, отсутствие активного воспалительного процесса в среднем ухе и внутричерепных осложнений. Это способствует тому, что в раннем послеоперационном периоде повышается функциональная способность вновь созданной тимпанальной полости, а в отдаленном периоде уменьшается процент несостоятельности реконструированной системы среднего уха.

Остаются спорными вопросы о способах реконструкции оссикалярной системы среднего уха, а также выбора пластического материала. В отдаленном периоде после реконструктивной операции стоит задача сохранить стабильность оссикалярной системы, для чего необходимо тщательно отнестись к выбору материала для ее реконструкции. Используемый для этих целей материал должен обладать свойствами, максимально приближенными к свойствам аутооткани.

Целью исследования является разработка диагностического предоперационного комплекса

и унификация вариантов хирургической реконструкции среднего уха у пациентов, страдающих кондуктивной тугоухостью в различных возрастных группах.

Задача исследования

Разработка рабочей классификации дефектов барабанной перепонки и слуховых косточек для облегчения выбора метода операции и прогнозирования ее исхода; разработка проекта инструкции на методику диагностики; проведение сравнительной оценки функциональной и морфологической эффективности использования различных форм и видов трансплантатов и имплантатов в реконструктивной хирургии уха.

Материалы и методы исследования

Обследовано и прооперировано 167 больных хроническим гнойным мезотимпанитом. В основной группе (167 человек) мужчин было 72, женщин — 95. По возрасту больные распределялись следующим образом: от 5 до 17 лет — 25, от 18 до 29 лет — 35, от 30 до 39 лет — 32, от 40 до 49 — 39, от 50 до 59 — 36.

Пациентам, поступившим на оперативное лечение в клинику, проводилось полное клиническое обследование. Собирались и тщательно анализировались жалобы и анамнез заболевания, выполнялось эндоскопическое исследование ЛОР-органов, микроотоскопия. Особое внимание уделялось состоянию верхних дыхательных путей и околоносовых пазух. При наличии у больных сопутствующих заболеваний: кариозных зубов, хронического тонзиллита, аденоидов, хронических и острых заболеваний полости носа и околоносовых пазух — производилась их предварительная санация.

В целях определения распространенности патологического процесса и выставления показаний к хирургическому лечению больным производилось рентгенологическое исследование височных костей в проекции Шюллера, Майера, Стенверса. В отдельных случаях выполнялась компьютерная томография височных костей для определения объема патологического процесса.

При отборе больных на операцию определялась клинко-морфологическая форма заболевания, локализация и размеры дефекта барабанной перепонки (таблица 1). У 72,6 % обследованных больных отмечены обширные дефекты барабанной перепонки.

Таблица 1 — Распределение больных хроническим гнойным мезотимпанитом по клинко-морфологическим формам (И. И. Потапов, 1959; Д. И. Тарасов с соавт., 1988)

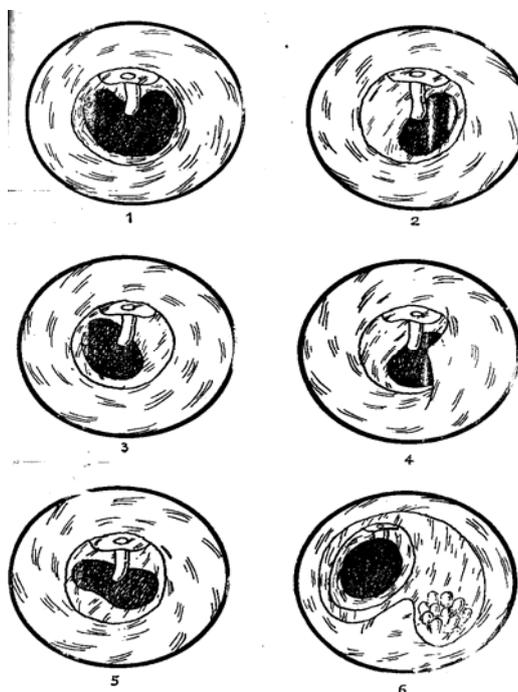
Форма хронического среднего отита	Клиническое течение хронического гнойного мезотимпанита			Количество
	сухой	с оститом	с мукозитом	
Тотальный мезотимпанит	15	23	17	55
Передний краевой мезотимпанит	12	11	10	33
Передний некраевой большой мезотимпанит	6	5	8	19
Задний некраевой большой мезотимпанит	5	5	—	10
Задне-передний некраевой мезотимпанит	4	3	—	7
Тотальный тимпанит, состояние после консервативно-щадящей радикальной операции	—	43	—	43
ВСЕГО	42	90	35	167

В зависимости от локализации и величины перфорации барабанной перепонки больные разделены на шесть групп (рисунок 1).

Исследование функции слухового анализатора осуществлялось при помощи живой речи (шепотной и разговорной), камертонов (пробы Вебера, количественная проба Ринне, проба Федеричи, тест Бинга), проводились тональная пороговая аудиометрия, надпороговые методы исследования (речевой аудиометрии), пробы с внутриушными протезами. Перед операцией у всех больных проверялась проходимость слуховой трубы и исследовалась функция вестибуляторного аппарата.

При камертональном исследовании у 73,5 % больных выявлена тугоухость кондуктивного характера, 26,5 % — смешанного. Тугоухость I степени отмечена у 53,7 % больных, II степени — у 33,9 %, III степени — у 12,4 % больных.

При математическом обсчете цифровых данных тональных и речевых аудиограмм установлено, что у больных сухим мезотимпанитом (I группа) пороги воздушного звукопроведения не превышали $36,1 \pm 2,8$ дБ, костного — $13,5 \pm 1,4$ дБ, костно-воздушный интервал в зоне речевых частот составлял $22,6 \pm 1,6$ дБ. У больных хроническим гнойным мезотимпанитом (II группа) пороги воздушного звукопроведения не превышали $34,5 \pm 2,15$ дБ, костного — $11,5 \pm 1,8$ дБ, костно-воздушный интервал составил не менее $23,0 \pm 1,4$ дБ. У больных, перенесших в прошлом консервативно-щадящую радикальную операцию уха (III группа), пороги воздушного звукопроведения в среднем были в пределах $42,6 \pm 3,0$ дБ, а костного — $14,3 \pm 1,3$ дБ, костно-воздушный интервал превышал $28,3 \pm 1,1$ дБ. У всех больных достигалась 10 % разборчивость речи (таблица 2).



1) тотальный мезотимпанит — 55 больных; 2) передний некраевой большой мезотимпанит — 19 больных; 3) задний некраевой большой мезотимпанит — 10 больных; 4) передний краевой большой мезотимпанит с выстоянием (экзостозом) передней стенки наружного слухового прохода — 33 больных; 5) задне-передний некраевой мезотимпанит — 7 больных; 6) тотальный тимпанит, состояние после консервативно-щадящей радикальной операции — 43 больных.

Рисунок 1 — Клинические формы хронического гнойного среднего отита

Таблица 2 — Показатели слуховой функции у больных хроническим гнойным мезотимпанитом по данным тональной аудиометрии

Показатели слуховой функции	I группа, уровень слуха (дБ), M ± m	II группа, уровень слуха (дБ), M ± m	III группа, уровень слуха (дБ), M ± m
Пороги воздушного звукопроведения в зоне речевых частот	$36,1 \pm 2,8$	$34,5 \pm 2,15$	$42,6 \pm 3,0$
Пороги костного звукопроведения в зоне речевых частот	$13,5 \pm 1,4$	$11,5 \pm 1,8$	$14,3 \pm 1,3$
Костно-воздушный интервал	$22,6 \pm 1,6$	$23,0 \pm 1,4$	$28,3 \pm 1,1$
Порог разборчивости речи	$31,5 \pm 2,2$	$34,6 \pm 2,3$	$39,5 \pm 1,5$
50 % разборчивости речи	$45,6 \pm 2,3$	$49,9 \pm 2,4$	$53,9 \pm 1,4$
100 % разборчивости речи	$59,7 \pm 3,2$	$64,4 \pm 2,6$	$67,7 \pm 1,4$

Результаты исследования

Существует ряд неблагоприятных клинических форм хронического гнойного воспаления среднего уха, при которых результаты хирургического лечения даже в руках опытных хирургов не приводят к желаемому морфологическому и функциональному эффекту. По нашим клиническим наблюдениям и последним литературным данным, к ним относятся:

— обширные дефекты барабанной перепонки, занимающие свыше 50 % ее площади, что сопровождается высокой степенью тугоухости у 32,9 % больных;

— локализация перфорации в передне-нижних квадрантах тимпанальной мембраны в сочетании с выстоянием или экзостозом передней костной стенки наружного слухового прохода — 19,6 % больных.

— частые рецидивы заболевания (более 2 раз в год), причиной которых является мукозит, нередко протекающий на фоне снижения показателей общего и местного иммунитета, а также блок адитуса и тимпанального соустья, наличие которого ведет к нарушению эвакуации патологического содержимого и аэрации клеточной системы сосцевидного отростка — 21,8 % больных.

— тотальный и субтотальный дефекты барабанной перепонки у лиц, перенесших в прошлом радикальную операцию уха с большой трепанационной полостью — 25,7 % больных.

Анализ исходов операции у подобных больных на основании собственных наблюдений и данных литературных источников показал, что неудачи мирингопластики обусловлены проваливанием пластического лоскута и рубцовой облитерацией барабанной полости, затуплением переднего угла барабанной перепонки, атрофией или некрозом лоскута, рецидивом перфорации и гноетечения.

Для профилактики подобных осложнений при обширных дефектах барабанной перепонки применяется двухслойный трансплантат, состоящий из ультратонкой пластинки аллохряща (100–150 микрон), служащей каркасом, и аутоотрансплантат височной фасции. Использование в качестве третьего слоя консервированного амниона, по нашим наблюдениям, не приводит к повышению эффективности операций и удлиняет ее время.

У больных, страдающих хроническим гнойным часто рецидивирующим мезотимпанитом и его клиническими разновидностями — мукозитом и тубарно-тимпанальным отитом, тактика хирургического лечения обычно определяется не клинической формой заболевания, а интраоперационно выявляемым «блоком» адитуса. При его наличии на первом этапе производится антродренаж. Однако в отличие от классической анротомии антрум вскрывается субкортикально с последующим истончением костной задней стенки наружного слухового прохода со стороны адитуса и ликвидацией «блока» с обязательным применением операционного микроскопа. Критерием окончания операции является хороший обзор короткой ножки наковальни. В последующем осуществляется промывание антрума антисептическим раствором в течение 7–8 дней. Через 1–3 месяца (вторым этапом) выполняется мирингопластика. При отсутствии «блока» антродренаж и мирингопластика осуществляются одновременно (в один этап), а полиэтиленовая трубочка вводится в антурм на 8–10 дней в целях его дренирования и аэрации. Технически выполнение этих операций не отличается от классических вариантов, однако эффективность их значительно выше и достигает 90 %.

Таблица 3 — Клинико-морфологические результаты хирургического лечения больных хроническим гнойным отитом (наблюдения в отдаленные сроки)

Исход операции	Вид оперативного вмешательства					Всего
	мирингопластика		антродренаж+ антродренаж		мирингопластика после кон.-щадящей Р.О.	
	большой мезотим-панит	передний мезотим-панитт	I этап	II этап		
Состояние пластического лоскута: — приживление — дефект	52 (94,5 %) 3 (5,5 %)	31 (93,9 %) 2 (6,1 %)	26 (100 %) —	9 (90,9 %) 1 (9,1 %)	39 (90,6 %) 4 (9,4 %)	157 (94,0 %) 10 (5,99 %)
Острота слуха по отношению к исходному уровню. — улучшение — без перемен — ухудшение	51 (92,7 %) 4 (7,3 %) —	30 (90,9 %) 3 (9,1 %) —	24 (92,3 %) 2 (20 %) —	8 (80 %) 2 (20 %) —	37 (86 %) 6 (14,1 %) —	150 (90 %) 17 (10 %) —
Прирост слуха (зона речевых частот) — 10–20 дБ — 21–30 дБ — без перемен — ухудшение	42 (76,3 %) 9 (16,5 %) 4 (7,2 %) —	20 (60,6 %) 7 (21,2 %) 6 (18,2 %) —	18 (69,2 %) 6 (23 %) 2 (7,8 %) —	6 (60 %) 2 (20 %) 2 (20 %) —	22 (51,1 %) 16 (37,2 %) 5 (16,7 %) —	108 (64,6 %) 40 (23,9 %) 19 (11,5 %) —

Введение

Сердечно-сосудистая заболеваемость (ССЗ) прочно сохраняет лидирующие позиции в структуре всех нозологий. Данный факт определяет высокую смертность от сердечно-сосудистой патологии, которая составляет по данным литературных источников 50–60 %, а в сочетании с мозговым инсультом — до 80 % от всех причин смертности [2, 6]. Наибольший вклад в эту «печальную» статистику вносит ишемическая болезнь сердца (ИБС), и в частности, инфаркт миокарда (ИМ). Высокая летальность в стационаре, большая частота осложнений, последующее рубцевание миокарда с электрической и гомогенной нестабильностью формируют высокие цифры смертности и выхода на инвалидность [3, 6, 10, 16]. Поэтому постоянно развиваются методики, позволяющие возобновить достаточную оксигенацию в поврежденных сегментах миокарда, способствующие восстановлению адекватного кровотока в зонах рубцевания и ишемии, уменьшению осложнений ИМ, препятствующие трансформации нестабильной стенокардии в ИМ, что в итоге улучшает качество жизни (КЖ). Купирование ишемии создает предпосылки для успешной стабилизации общего состояния пациента, увеличения толерантности к переносимой нагрузке и улучшает КЖ пациента [1, 9, 11, 17, 18]. Такими универсальными возможностями обладает метод гипербарической оксигенации (ГБО) [4, 5, 7, 8, 15, 16].

На сегодняшний день одним из определяющих критериев эффективности лечебных мероприятий является анализ параметров КЖ [9, 13, 20, 22].

Показатели КЖ применяются при оценке различных подходов к лечению, отработке оптимальных вариантов терапии того или иного заболевания, оценке эффективности мероприятий по первичной и вторичной профилактике заболеваний [13, 17, 22]. Поэтому нам представляется важным проанализировать изменение КЖ у пациентов с ССЗ на фоне дополнительного использования курса ГБО-терапии, используя для этого и данные ранее проведенных исследований.

Цель работы

Анализ изменений параметров КЖ под влиянием проведенного курса ГБО пациентам с ССЗ ишемического генеза в 2-летнем проспективном исследовании.

Материалы и методы

Организовано 2-летнее рандомизированное открытое исследование. Комитетом по этике не найдено методик, противоречащих нормам медицинской этики и морали. Критерии включения в исследование: верифицированный на основании клинических, электрокардиографических и биохимических признаков диагноз ИБС (ИМ [21], нестабильной стенокардии (НС) (ИВ —

ШВ по Браунвальду, стабильной стенокардии напряжения (ССН ФК II–III)); наличие ИМ не менее 2-часовой давности; возраст > 30 и < 90 лет; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: острейший период ИМ до 2 часов от начала заболевания; инфаркт правого желудочка; клаустрофобия; наличие онкологических заболеваний; психические расстройства; злоупотребление алкоголем или наркотиками; отказ от участия в исследовании; острые ЛОР-заболевания; нестабильная гемодинамика (сохраняющийся болевой синдром, отрицательная динамика лабораторных показателей и электрокардиографии). В исследование не включались больные, требующие установки электрокардиостимулятора, баллона внутриаортальной контрпульсации. Срок наблюдения за пациентами составил 2 года, за больными основной группы, получившими лечение в палате ГБО отделения реанимации, 1 год.

Случайным образом пациенты набраны в две группы: 1 группа (основная, $n = 272$, 230 мужчин и 42 женщины), в которой пациенты с ИМ, НС, ССН дополнительно к «протокольному» лечению получали курс ГБО, и 2 группа (контрольная, $n = 938$, 672 мужчины и 266 женщин), получающая протокольную терапию по вышеуказанным нозологиям ИБС. Средний возраст составил $55,9 \pm 0,5$ и $57,4 \pm 0,3$ года в основной и контрольной группах соответственно, ($p > 0,05$). Количество проведенных коронароангиографий (КАГ) в среднем составило около 40 % в обеих группах. Частота реваскуляризации (тромболитическая терапия (ТЛТ), баллонная ангиопластика, стентирование, аортокоронарное шунтирование (АКШ)) в обеих группах достоверно не различались, $p > 0,05$. В среднем у 65 % пациентов в обеих группах сопутствующим диагнозом являлась артериальная гипертензия (АГ), у 17 % — сахарный диабет (СД) преимущественно 2 типа.

У больных 1 группы схема «протокольного» лечения была дополнена курсом ГБО, проводимым на одноместной установке «ОКА-МТ», «БЛКС 303-МК» по стандартной методике в нашей модификации (режиме «малых» доз) [7, 15, 16]. ГБО-терапию в среднем начинали на $4,5 \pm 0,1$ день заболевания, курс лечения состоял из 6 сеансов, по одному ежедневно. Также у больных 1 группы ($n = 55$) в палате ГБО отделения реанимации на барокамере «БЛКС-303 МК» от 2 часов до 2 суток (в среднем — $5,3 \pm 0,8$ часа) от начала заболевания проводился курс ГБО из 6 сеансов, по одному ежедневно.

Таким образом, группы были однородны не только по социально-демографическим, но и по клиническим характеристикам: так, для 1 и 2 групп Q-ИМ составил 72,6 и 71,7 %, передне-распространенная локализация ИМ отмече-

на у 48,2 и 47,2 % больных, тромболитическое лечение проведено в 64 и 66 % случаев соответственно.

В исследовании изучались параметры качества жизни, полученные при заполнении пациентами опросника общего типа SF-36 [19, 23]. Обработка данных проводилась методами непараметрической статистики с применением критерия χ^2 , логистической регрессии, точного критерия Фишера статистическим пакетом SPSS 11,5.

Результаты и их обсуждение

В исследовании приняли участие 1245 пациентов. От дальнейшего наблюдения отказались 35 пациентов, 4 — в основной и 31 — в контрольной группах. Таким образом, в настоящее исследование включены 1210 пациентов: 503 — с ИМ, 360 — с НС и 347 — со стабильной стенокардией преимущественно II–III функциональных классов.

Исследование КЖ является общепринятым в международной практике, высокоинформативным, чувствительным и экономичным методом оценки социального благополучия как населения в целом, так и отдельных социальных групп общества. КЖ — это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека. В последнее время в зарубежной литературе все чаще встречается сочетание — здоровье и его влияние на КЖ (Health — related quality of life — HRQL). Это связано с тем, что понятие слова «здоровье» включает в себя собственно само состояние здоровья, функциональные возможности и КЖ. То есть это и уровень доходов, позволяющий поддерживать определенный уровень здоровья, свободу перемещения, которая зависит и от состояния здоровья, качество окружающей среды [22, 23]. Изменение КЖ у пациентов с

сердечно-сосудистыми заболеваниями исследовалось многими авторами [1, 9, 10, 11, 13, 15–20]. Одним из наиболее известных методов изучения КЖ является опросник SF-36, который с успехом применялся в целом ряде популяционных исследований [21, 23]. Данный опросник используется для групповых сравнений, учитывая общие концепции здоровья или благополучия, то есть те параметры, которые не являются специфичными для различных возрастных или нозологических групп, а также групп, получающих определенное лечение.

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

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

Интегральные показатели КЖ (PH и MН) по опроснику SF-36 рассчитывались путем анализа (суммирования баллов) контрольных параметров, приведенных выше по существующим «ключам» данного опросника [23]. Цифровые результаты исследования КЖ могут колебаться от 0 (максимальное нарушение функции) до 100 (максимальное здоровье), данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Динамика показателей опросника КЖ SF-36 у больных ССЗ ишемического генеза в течение 2 лет наблюдения между основной (А, n = 272) и контрольной (В, n = 938) группами (M ± m)

Параметры	Исходно	2 недели	6 месяцев	1 год	2 года
PF (А)	42,6±1,6	46,9±1,3 ²	50,8±1,2	49,6±1,2 ²	56,8±1,4 ²
PF (В)	44,8±0,8	32,5±0,6	48,6±0,6	44,8±0,6	50,0±0,6
RP (А)	16,5±1,4	22,6±1,3 ²	19,6±1,4	21,2±1,6 ²	27,5±1,8 ²
RP (В)	17,5±0,6	11,6±0,6	17,0±0,8	15,5±0,7	14,8±0,7
RE (А)	19,7±1,1	51,4±2,4 ²	38,7±2,0 ¹	34,5±2,0 ²	36,4±2,2 ²
RE (В)	26,9±0,9	15,3±0,7	33,6±1,0	25,0±1,0	22,3±0,9
VT (А)	35,2±0,7	47,5±0,7 ²	46,8±0,7	44,3±0,8 ²	46,4±0,8 ²
VT (В)	38,3±0,5	34,5±0,4	45,4±0,4	40,2±0,4	43,0±0,8
MН (А)	47,1±0,8	62,6±0,8 ²	56,3±0,7	53,9±0,9 ²	56,5±0,9 ²
MН (В)	52,8±0,4	42,7±0,4	54,7±0,4	50,0±0,4	53,8±0,4
SF (А)	53,2±1,4	66,7±1,2 ²	61,0±1,1	58,9±1,1 ¹	58,9±1,1
SF (В)	58,5±0,6	51,3±0,6	58,1±0,6	56,7±0,5	58,8±0,5
BP (А)	43,7±1,9	63,9±1,4 ²	55,9±1,5	52,0±1,3 ¹	60,4±3,0
BP (В)	40,4±0,5	38,4±0,6	52,9±0,6	49,9±0,7	58,0±1,9
GH (А)	42,1±0,8	47,5±0,9 ²	47,1±0,8	44,4±0,9 ¹	41,7±1,1
GH (В)	45,5±0,5	42,9±0,5	46,7±0,4	41,4±0,5	40,0±0,5
IMН (А)	38,5±0,6	49,9±1,2 ²	49,5±0,8 ¹	47,3±1,0 ²	51,6±1,1 ²
IMН (В)	40,3±0,4	39,1±0,4	44,9±0,4	42,4±0,5	45,2±0,5
IPH (А)	38,5±1,12	40,7±1,2 ¹	44,6±0,9 ¹	43,1±1,0 ²	47,7±1,2 ²
IPH (В)	39,7±0,6	35,9±0,5	40,6±0,4	38,8±0,5	41,1±0,5

Примечания: ¹Статистическая достоверность различий между группами, p < 0,01; ² p < 0,001

Исходные параметры в основной и контрольной группах, согласно данным таблицы 1, статистически достоверно не различались, $p > 0,05$. Однако при анализе показателей КЖ у пациентов основной группы (А) через 2 недели от начала использования ГБО отмечена положительная достоверная динамика различий по всем изучаемым параметрам опросника SF-36 по сравнению с контрольной группой (В), $p < 0,01$.

Основные изменения происходили в первые 6 месяцев наблюдения, что позволяет сделать вывод о позитивном воздействии ГБО в этот временной интервал. Распределение параметров интегрирующих шкал физического и психического здоровья для различных сердечно-сосудистых нозологий при включении в комплексную терапию курса ГБО терапии представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение параметров интегрирующих шкал опросника SF-36 в зависимости от сердечно-сосудистой нозологии ($M \pm m$)

Группы А/В	Временные интервалы исследования				
	исходно	2 недели	6 месяцев	1 год	2 года
ИМН, ИМ (баллы)					
Основная	41,6±0,8	50,1±1,6**	49,3±1,2*	46,5±1,5*	52,3±1,5*
Контрольная	43,7±0,7	33,9±0,6	43,3±0,3	42,6±0,9	45,7±0,8
IPH, ИМ (баллы)					
Основная	38,4±1,5	42,1±1,8**	45,5±1,4*	42,8±1,3*	49,2±1,7*
Контрольная	40,7±0,9	30,1±0,7	40,1±0,8	38,7±0,8	41,6±0,9
ИМН, НС (баллы)					
Основная	41,2±1,2	48,3±2,2**	47,5±1,6	46,5±1,9	51,1±2,1*
Контрольная	43,7±0,8	40,9±0,7	46,6±0,8	42,9±1,0	44,6±0,9
IPH, НС (баллы)					
Основная	40,0±2,1	48,1±2,4**	41,2±1,7	42,8±2,0	46,5±2,2*
Контрольная	39,4±1,0	41,6±0,9	42,0±0,9	39,5±0,9	38,9±0,9
ИМН, ССН (баллы)					
Основная	39,3±1,4	51,5±2,5**	52,7±1,9	49,9±2,5*	50,0±3,0
Контрольная	42,4±0,8	38,1±0,9	46,6±0,7	41,4±0,9	44,9±0,8
IPH, ССН (баллы)					
Основная	36,4±2,5	40,6±2,6**	46,6±2,2	44,5±2,4*	45,4±3,3
Контрольная	38,7±0,9	31,3±0,8	42,4±0,8	38,1±0,9	41,7±0,9

Примечания: 1. ИМН — интегральный показатель психического здоровья, IPH — интегральный показатель физического здоровья; 2. ИМ — инфаркт миокарда, НС — нестабильная стенокардия, ССН — стабильная стенокардия напряжения; *статистическая достоверность различий между группами, $p < 0,01$; ** $p < 0,001$

При оценке данных, представленных в таблице 2, можно отметить аналогичное статистическое значимое увеличение уровня баллов в интегральных шкалах IPH и ИМН по всем изучаемым нозологиям в группе применения ГБО по сравнению с контрольной группой за первые 2 недели исследования. Так, уровень IPH при ИМ, НС и ССН, исходно не отличавшийся от значений в контрольной группе, достиг значений $49,2 \pm 1,7$; $46,5 \pm 2,2$; $45,4 \pm 3,3$ баллов соответственно к 2 годам наблюдения, что оказалось значимо выше аналогичных показателей ($41,6 \pm 0,9$; $44,6 \pm 0,9$; $41,7 \pm 0,9$) в контрольной группе, $p = 0,01$. Схожие данные получены и при анализе показателя ИМН. Так, начиная от первых 2 недель наблюдения, уровень данного показателя был относительно стабилен в основной группе (в среднем 50 баллов) к 2 годам наблюдения по сравнению со значениями данного параметра в контрольной группе (в среднем 45 баллов), $p = 0,01$. В груп-

пах пациентов с ИМ, НС и ССН в основной группе к 2 годам наблюдения значения данного показателя составили $52,3 \pm 1,5$; $51,1 \pm 2,1$; $50,0 \pm 3,0$ баллов при уровнях в $45,7 \pm 0,8$; $44,6 \pm 0,9$; $44,9 \pm 0,8$ баллов в группе контроля. Полученные данные сгруппированы и представлены в виде интегральных характеристик физического и психического развития в течение 2-летнего исследования, рисунок 1.

При сопоставимых исходных значениях параметра интегрального показателя психического здоровья $38,5 \pm 0,6$ баллов в основной и $40,3 \pm 0,4$ баллов в контрольной группах ($p > 0,05$), по данным рисунка 1, через 2 недели отмечено улучшение показателей КЖ в основной группе больных, проявляющееся в увеличении числа баллов интегрального показателя ИМН КЖ до $49,9 \pm 1,2$ балла, при некотором снижении уровня данного показателя в контрольной группе — $39,9 \pm 1,2$ балла, $p < 0,001$. Достоверные различия между данными интегрального показателя

МН в основной и контрольной группах сохранялись на протяжении всего периода наблюдения при прохождении пациентами основной группы дополнительных курсов ГБО и составили $47,7 \pm 1,2$ баллов, $41,1 \pm 0,5$ баллов к 2 годам на-

блюдения соответственно, $p < 0,01$. Динамика изменений уровня интегрального показателя РН у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями ишемического генеза в 2-летнем проспективном исследовании представлена на рисунке 2.

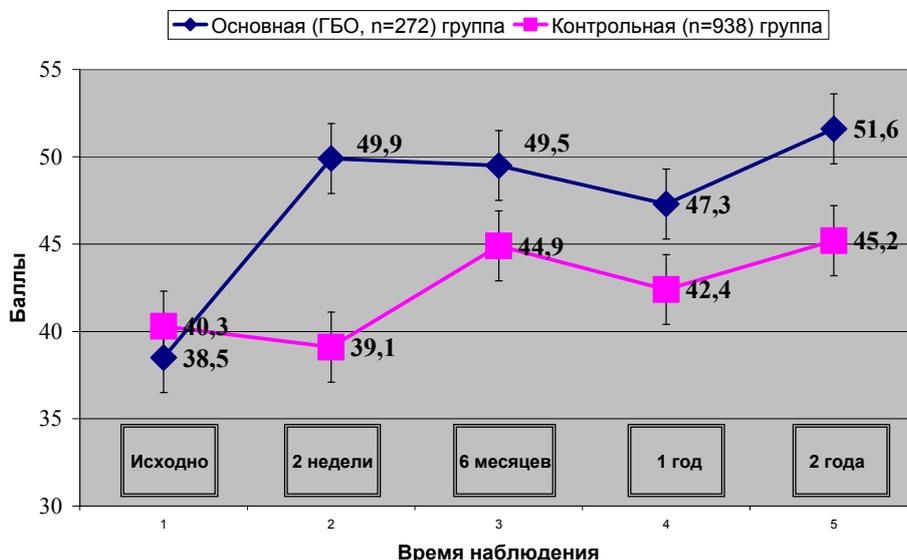


Рисунок 1 — Динамика интегрального показателя психического здоровья у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями ишемического генеза за 2 года наблюдения

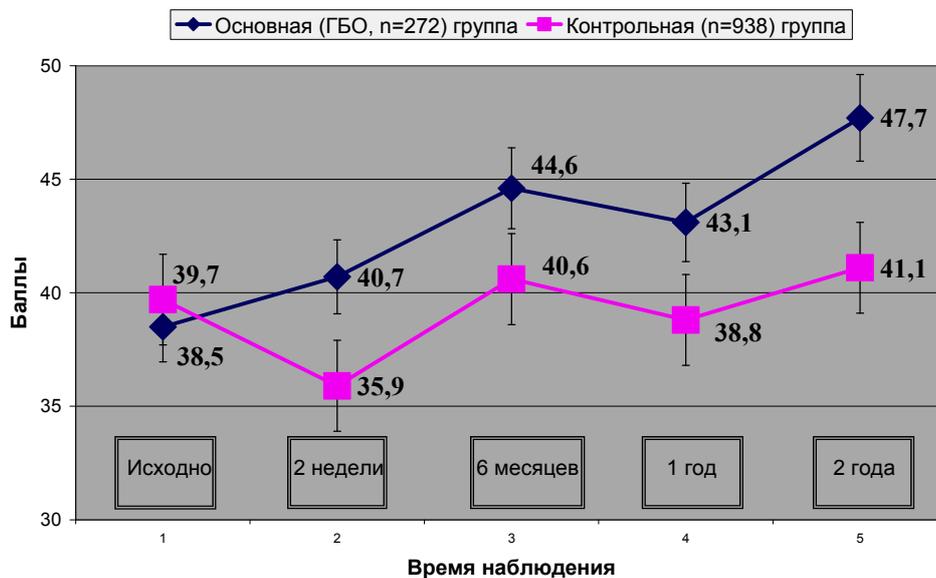


Рисунок 2 — Динамика интегрального показателя физического здоровья у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями ишемического генеза за 2 года наблюдения

Сходные данные получены и при анализе данных интегрального показателя РН (рисунок 2). Так, пациенты, проходившие курс ГБО в остром периоде ИМ, при нестабильной и стабильной стенокардии, исходно не имеющие различий по сравнению с контрольной группой ($38,5 \pm 1,12$ балла в основной и $39,7 \pm 0,6$ балла в контрольной группах, $p > 0,05$), к 2 неделям лечения имели значимо более высокие показатели РН — $40,7 \pm 1,2$ баллов в основной группе по

сравнению с $35,9 \pm 0,5$ баллами в контрольной. Статистическая достоверность различий сохранялась и по истечении 2-летнего периода наблюдения — $47,7 \pm 1,2$ баллов в основной группе, $41,1 \pm 0,5$ баллов в контрольной группе, $p < 0,01$.

Оба интегральных показателя в основной группе коррелировали с увеличением выживаемости и снижением частоты развития повторного ИМ в течение первого года исследования (РН $r = 0,47$; $p = 0,01$; МН $r = 0,5$; $p = 0,03$).

Эти показатели косвенно подтверждают стабилизацию состояния пациентов основной группы и эффективность применения ГБО в наиболее ранние сроки от начала ИМ.

Таким образом, применение ГБО в острейшем, остром периоде ИМ и при НС позволяет снизить число коронарных событий и достижение показателя первичной конечной точки (ПКТ: повторный ИМ + регистрация случаев смертельного исхода) с 14,6 % в контрольной группе до 9,2 % в основной.

Позитивные исходы в основной группе связаны с многогранным воздействием гипербарического кислорода на организм в целом. Наиболее доказан эффект купирования гипоксии, сегодня изучается эффективность воздействия кислорода на все зоны миокарда при полной окклюзии коронарной артерии (КА). Первые результаты наших экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что раннее использование ГБО позволяет уменьшать зону ишемии и повреждения и даже уменьшать зону некроза! Уменьшение реперфузии кардиомиоцитов стало возможным при использовании «малых» доз гипероксии, благодаря чему своевременное восстановление окислительного фосфорилирования и стабилизация митохондриального дыхания позволяет кардиальной клетке избежать максимального повреждения и запуска самоуничтожающих программ клеток по типу апоптоза. Купирование ишемического субстрата и реканализация КА позволяют значимо снизить риск запуска фатальных аритмий и снизить летальность у пациентов с нестабильной атеросклеротической бляшкой [2, 3, 6, 7, 15, 16]. Улучшение реологических свойств крови в сторону гипокоагуляции в режиме «малых» доз гипероксии позволяет дополнительно получать те преимущества, которые уменьшают зону повреждения миокарда при сохранном метаболизме клетки. Торможение активности симпатoadреналовой системы позволяет уменьшить риск кардиальных осложнений, что подтверждается данными многочисленных исследований [4, 8, 12]. Ежедневное воздействие гипероксии на организм запускает развитие в первую очередь биохимических процессов, позволяющих посредством дозированной активации образования свободных форм кислорода развивать адаптационные процессы на клеточном, органном и организменном уровне. В ранее проведенных исследованиях нами показано позитивное влияние ГБО при терапии пациентов с ИБС и наличием сопутствующей патологии (АГ, СД) ввиду уникального воздействия ГБО на многие звенья метаболического процесса [5, 14].

Таким образом, улучшение КЖ у больных в основной группе коррелировало для РН ($r = -0,88$,

$p < 0,01$; МН $r = -0,66$, $p < 0,01$) с уменьшением частоты развития коронарных событий (ПИМ, сердечно-сосудистой смертности) в течение 2 лет наблюдения. Статистически достоверно уменьшилась частота возникновения случаев смертельного исхода (8 пациентов в основной и 89 пациентов в контрольной группах, $p = 0,002$) и частота наступления первичной комбинированной точки (повторный ИМ + случаи смертельного исхода; 25 случаев в основной и 138 случаев в контрольной группах, $p = 0,002$).

Выводы

Применение ГБО при лечении сердечно-сосудистых заболеваний ишемического генеза показало высокую эффективность и статистически достоверное улучшение интегральных показателей физического ($47,7 \pm 1,2$ баллов в основной, $41,1 \pm 0,5$ баллов в контрольной группах) и психического здоровья ($51,6 \pm 1,1$ баллов в основной группе и $45,2 \pm 0,2$ баллов в контрольной группе) пациентов в течение 2 лет наблюдения ($p < 0,01$).

Доказана взаимосвязь между улучшением интегральных показателей физического ($47,7 \pm 1,2$ баллов в основной, $41,1 \pm 0,5$ баллов в контрольной группах) и психического здоровья и КЖ ($51,6 \pm 1,1$ баллов в основной группе и $45,2 \pm 0,2$ баллов в контрольной группе) пациентов в течение 2 лет наблюдения ($p < 0,01$) и увеличением выживаемости при использовании ГБО в режиме «малых» доз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ишемического генеза в остром периоде ИМ. Улучшение КЖ у больных в основной группе коррелирует (РН $r = -0,88$; $p < 0,01$; МН $r = -0,66$; $p < 0,01$) с уменьшением частоты развития смертельных исходов (8 пациентов в основной и 89 пациентов в контрольной группах, $p = 0,002$) и наступлением первичной конечной «твердой» точки (комбинированного показателя развития повторного ИМ + частота развития смертельных случаев; 25 случаев в основной и 138 случаев в контрольной группах, $p = 0,002$).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андреева, Г. Ф. Изучение качества жизни у больных гипертонической болезнью / Г. Ф. Андреева, Р. Г. Оганов // Терапевтический архив. — 2002. — № 1. — С. 8–16.
2. Беленков, Ю. Н. Кардиология. Национальное руководство / Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганов. — М.: Геотар-Медиа, 2008. — 1232 с.
3. Бокерия, Л. А. Методы реваскуляризации при стабильном течении стенокардии (сравнение выживаемости, частоты развития инфаркта миокарда, повторных реваскуляризаций, облегчения симптомов стенокардии) / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, И. В. Самородская // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2005. — № 5. — С. 44–56.
4. Гипербарическая медицина: практическое руководство / под ред. Д. Матье; пер. с англ. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. — 720 с.
5. Гипербарическая оксигенация как метод комплексного лечения артериальной гипертензии, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда / Д. П. Саливончик, А. Л. Лопатина // Материалы V Межд. конф. V Респ. науч.-практ. конф., 21–22 мая 2009 года. — 2009. — С. 290–294.

6. Клиническая кардиология: рук-во для врачей: практич. пособие / В. В. Горбачёв [и др.] / Под ред. В. В. Горбачёва. — Мн.: Книжный дом, 2007. — 864 с.
7. Доценко, Э. А. Отдаленные результаты применения гипербарической оксигенации у больных острым инфарктом миокарда / Э. А. Доценко, Д. П. Саливончик, В. И. Козыров // Кардиология. — 2007. — № 12. — С. 53–57.
8. Ефуни, С. Н. Руководство по гипербарической оксигенации / С. Н. Ефуни. — М.: Медицина, 1986. — 415 с.
9. Качество жизни у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (по материалам XVI, XVII, XVIII и XIX конгрессов Европейского общества кардиологов) / О.Б. Степура [и др.] // Кардиология. — 1998. — № 10. — С. 62–65.
10. Качество жизни у больных, перенесших инфаркт миокарда, при длительной терапии ателололом / В. В. Калужин [и др.] // Клиническая медицина. — 2006. — Т. 84, № 1. — С. 50–53.
11. Коц, Я. И. Качество жизни у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / Я. И. Коц, Р. А. Либис // Кардиология. — 1993. — Т. 33, № 5. — С. 66–72.
12. Леонов, А. Н. Гипероксия. Адаптационно-метаболическая концепция саногенеза / А. Н. Леонов // Бюллетень гипербарической биологии и медицины. — 1994. — № 1. — С. 51–75.
13. Орлов, В. А. Проблемы изучения качества жизни в современной медицине / В. А. Орлов, С. А. Гиляревский. — М., 1992. — 65 с.
14. Сазонтова, Т. Г. Адаптация организма к изменению уровня кислорода — к гипоксии и гипероксии: роль активных форм кислорода и редокс-сигнализации / Т. Г. Сазонтова // Вопросы гипербарической медицины. — 2006. — № 1. — С. 4–19.
15. Саливончик, Д. П. Качество жизни после лечения инфаркта миокарда методом гипербарической оксигенации / Д. П. Саливончик, Э. А. Доценко // Биохимия здорового образа жизни: сб. науч. ст. / Под ред. А. А. Чиркина [и др.]. — Витебск: УО «ВГУ им П. М. Машерова», 2005. — С. 152–157.
16. Саливончик, С. П. Исследование параметров качества жизни у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда при включении гипербарической оксигенации до и после аортокоронарного шунтирования / С. П. Саливончик, А. Л. Лопатина, Д. П. Саливончик // Проблемы здоровья и экологии. — 2008. — № 4(18). — С. 28–34.
17. Степура, О. Б. Качество жизни у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (по материалам XVI, XVII, XVIII и XIX конгрессов Европейского общества кардиологов) / О. Б. Степура, Л. С. Пак, Е. В. Акатова // Кардиология. — 1998. — № 10. — С. 62–65.
18. Сыркин, А. Л. Определение качества жизни у больных ишемической болезнью сердца — стабильной стенокардией напряжения / А. Л. Сыркин, Е. А. Печорина, С. В. Дриницына // Клини. мед. — 1998. — № 6. — С. 52–58.
19. Jenkinson, C. Short form 36 (SF-36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age / C. Jenkinson, A. Coulter, L. Wright // Br. Med. J. — 1993. — Vol. 306. — P. 1437–1440.
20. Predictors of quality of life after hospital admission for heart attack or angina / R. F. Heller [et al.] // Int. J. Cardiol. — 1997. — Vol. 59. — P. 161–166.
21. The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined — A consensus document of the Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefined of Myocardial Infarction // J. Am. Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — P. 959–969.
22. The World Health Organization Quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization Soc. The WHOQOL Group // Sci. Med. — 1995. — Vol. 41. — P. 1403–1409.
23. Ware, J. E. The Moss 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). I Conceptual framework and item selection Medical Care 30(6) / J. E. Ware, C. D. Shubouene // B. M. J. — 1992. — P. 473–483.

Поступила 16.03.2010

УДК 616.248-07-085

ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ОСОБЕННОСТИ БРОНХОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

З. П. Лемешевская, В. П. Водоевич

Гродненский государственный медицинский университет

Из 123 обследованных больных с диагнозом: «Бронхиальная астма» у 59 (47,9 %) преобладал симпатический отдел ВНС (I группа) и беспокоил в основном сухой кашель, у 44 (35,8 %) — парасимпатический (II группа) и отмечался длительный кашель с большим количеством мокроты. У 20 человек (16,3 %) не выявлено преобладания одного из отделов ВНС (III группа). В I группе доминировала тревожность в структуре личности, во II группе — депрессия.

Больным I группы в комплексную терапию включались транквилизаторы и уменьшалась доза адrenomиметиков, больным II группы назначались антидепрессанты, холинолитики и муколитики.

Дифференцированный подход к лечению бронхиальной астмы позволил в более короткие сроки купировать обострение заболевания и уменьшить побочное действие адrenomиметиков (повышение артериального давления, тахикардия, тревожность и т. д.).

Ключевые слова: бронхиальная астма, симпатикотонус, парасимпатикотонус, дифференцированное лечение.

PSYCHOVEGETATIVE STATE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND SPECIAL APPROACH IN BRONCHOLITIC THERAPY

Z. P. Lemeshevskaya, V. P. Vodoevich

Grodno State Medical University

Among 123 patients with asthma: 59 (47,9 %) had increase sympathetic activity, they complained of cough with dry sputum (the first group); 44 (35,8 %) had increase parasympathetic activity and prolonged cough with large amount of sputum (the second group); 20 (16,3 %) had no increase in parasympathetic either sympathetic activity (the third group). The first group showed anxiety, the second group had depression.

According to obtained data the bronchial asthma treatment should be with different approach as for the first group medication should include anxiolytics and decreased doses of beta-2-agonists, the patients of second group should receive antidepressant, anticholinergic and mycolytic drugs. The differentiated approach to bronchial asthma treatment allows to obtain reduction of the disease in shorter terms and helps to reduce side action of beta-2-agonists (arterial pressure increase, tachycardia, anxiety etc.).

Key words: bronchial asthma, sympathetic activity, parasympathetic activity, different treatment.

Введение

По данным ВОЗ, около 300 млн. человек в мире страдают бронхиальной астмой (БА), которая является серьезной проблемой для здоровья человека, начиная с подбора адекватного лечения, заканчивая разработкой методов профилактики, медицинской и социальной реабилитации пациентов [7].

Бронхиальная обструкция и гиперреактивность бронхов характеризуются так называемой триадой: спазмом гладких мышц, воспалением стенки дыхательных путей и гиперсекрецией. Процесс в бронхиальном дереве постоянно прогрессирует: неконтролируемое воспаление [6] ведет к структурным изменениям в строении, известным как ремоделирование, которое усиливает бронхообструкцию и клинические проявления БА.

Современная глобальная инициатива (GINA) приняла ступенчатую терапию БА, при которой пациентам повышают степень терапии в зависимости от наличия, выраженности симптомов или понижают — при их отсутствии и нормализации показателей функции внешнего дыхания. На первой ступени рекомендуется использование короткодействующих β_2 -агонистов для снятия бронхообструкции. Эти лекарства вызывают расслабление гладкомышечных волокон и снятие бронхоспазма, но не действуют на воспалительную часть патогенеза бронхиальной астмы [5]. Как известно, ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК) являются «золотым стандартом» лечения бронхиальной астмы, но и они, даже в комбинации с β_2 -агонистами, не всегда ведут к контролю основного заболевания. Увеличение дозы ИГК является наиболее частой стратегией в восстановлении контроля над заболеванием, но при этом увеличивается количество побочных эффектов от назначенной терапии и, несмотря на увеличение доз, остаются неконтролируемые варианты БА.

БА является гетерогенным, психосоматическим заболеванием, что ведет к необходимости индивидуального подхода в назначении лекарственных препаратов с учетом генетически запрограммированных факторов, эозинофильного и незозинофильного вариантов воспаления, состояния вегетативной нервной системы (ВНС), психовегетативных нарушений и т. д. [3, 4, 14].

Как известно, автономная иннервация легкого имеет холинергические и пептидергические компоненты, которые вносят наиболее весомый вклад в регуляцию диаметра просвета бронхиального дерева [7, 13]. Ацетилхолин стимулирует мускариновые рецепторы мышечных клеток и слизистых желез, что ведет к бронхоконстрикции и увеличению секреции слизи. Адреномиметики действуют на бронхиальные мышцы, сосуды желез бронхиальной стенки через α - β_2 -рецепторы, что ведет к бронходилатации и снижению секреции слизи [6, 8, 12].

Более глубокое понимание патогенеза БА может вести к разработке оптимальных методов диагностики и схем лечения [7]. Оценка и коррекция состояния ВНС будут способствовать минимизации побочных эффектов от назначения бронхолитиков и улучшению контроля за бронхообструкцией. Антагонисты мускариновых рецепторов, помимо бронходилатации, действуют на такое звено патогенеза БА, как гиперсекреция, что улучшает дренажную функцию бронхов [9]. Подбор препаратов может быть осуществлен методом пробного лечения, когда при отсутствии эффекта или его недостаточности одна группа препаратов заменяется другой, но идеальным является изначально индивидуальный подбор бронхолитической терапии, что может быть достигнуто при определении тонуса ВНС. При преобладании парасимпатической нервной системы в качестве бронхолитиков необходимо отдавать предпочтение М-холинолитикам, при преобладании симпатической — уменьшать дозу β_2 -агонистов, у пациентов без преобладания одного из отделов ВНС следует отдавать предпочтение комбинированным препаратам, содержащим М-холинолитик и β_2 -агонист [11].

Цель исследования

Доказать необходимость дифференцированного и комплексного подхода в лечении БА с учетом состояния ВНС и психического состояния больного.

Материалы и методы

Обследовано 123 человека с диагнозом БА, из них 69 женщин (56,1 %), 54 мужчины (43,9 %). Средний возраст составил 52 ± 6 лет. Обследование проводили в день поступления и через 7–10 дней стационарного лечения в пульмонологическом отделении 4-й городской клинической больницы г. Гродно. 25 человек имели аллергический вариант БА (20,3 %), 98 — смешанный (79,7 %). Причем, основное количество больных (19) с аллергической формой БА имели стаж заболевания до 5 лет (76 %), т. е. с увеличением стажа заболевания к аллергическому варианту присоединяется инфекционно-зависимая форма БА.

Всем пациентам проводили общеклинические исследования согласно протоколам диагностики и лечения БА МЗ РБ. 66 человек (53,7 %) получили дифференцированное лечение обострения заболевания, 57 (46,3 %) — лечение согласно стандартной схеме лечения БА (контрольная группа).

Для определения вегетативного статуса использовали врачебный опросник А. М. Вейна, который состоит из 13 пунктов, некоторые из которых содержат подпункты. Врач анализирует конкретные клинические признаки, для оценки которых проводится экспертная оценка

симптомов с помощью баллирования каждого по удельному весу признака среди всех симптомов вегетативной дистонии. Каждый симптом получает определенное количество баллов: от 1 до 10 (при условии положительного ответа). У здоровых лиц сумма баллов не должна превышать 25 баллов. Показатели выше 25 баллов свидетельствуют о наличии дисбаланса ВНС.

Для оценки преобладания одного из отделов ВНС использовали вегетативный индекс (ВИ) Кердо, который вычисляется по формуле:

$$\text{ВИ} = (1 - \text{Д/ЧСС}) \times 100,$$

где Д — величина диастолического артериального давления, а ЧСС — частота сердечных сокращений за 1 минуту. При симпатикотонии — индекс положительный, при парасимпатикотонии — отрицательный, при отсутствии дисбаланса ВНС индекс равен 0 [3].

Кроме данных опросника А. М. Вейна и индекса Кердо учитывали клинические проявления основного заболевания: частоту приступов удушья в ночное и дневное время, характер кашля — сухой или с выделением большого количества белой вязкой мокроты, нарушение сна, повышение артериального давления, данные спирометрии. Для контроля лечения заболевания использовали показатели пикфлоуметрии. Пиковую скорость выдоха измеряли утром (обычно наиболее низкий показатель) и вечером перед сном (как правило, наиболее высокий показатель). Мониторинг пиковой скорости выдоха может быть информативен для определения ранних симптомов обострения заболевания. Дневной разброс показателей более чем на 20 % рассматривается как диагностический признак БА, а величина отклонений прямо пропорциональна тяжести заболевания. Исследование проводили ежедневно [9, 10].

Состояние ВНС непосредственно регулируется центральной нервной системой и зависит от психического состояния больного [3]. Поэтому для оценки уровня тревожности использовали шкалу самооценки Ч. Д. Спилбергера в обработке Ю. Л. Ханина, которая состоит из 40 суждений, разделенных на 2 группы: 20 — для оценки ситуативной тревожности, 20 — личностной. Ситуативная (реактивная) тревожность (РТ) характеризуется эмоциональной реакцией на стрессовую ситуацию. Личностная тревожность (ЛТ) — это устойчивый паттерн реагирования на ситуацию как свойство типа личности пациента. Считается, что количество баллов ниже 30 соответствует низкому уровню тревожности, 31–44 — среднему, более 45 — высокому уровню тревожности.

Оценка степени тревоги и депрессии производилась также по госпитальной шкале тревоги и депрессии. Она состоит из 14 суждений для характеристики депрессии и тревоги (7 —

для депрессии и 7 — для тревоги). Оценивали шкалу депрессии и тревоги отдельно. При 0–7 баллах считали уровень нормальным, при 8–10 баллах — оценивали как субклинически выраженную тревогу или депрессию, более 11 баллов — выраженную тревогу или депрессию.

Для обработки полученных данных использовали непараметрические критерии: для анализа количественных показателей — таблицы сопряженности и критерий χ^2 (с поправкой Йейтса при степени свободы $\nu = 1$) при значении более 5, при значении менее 5 использовали точный критерий Фишера, для анализа количественных данных использовали Т-критерий Манна-Уитни, для сравнения нескольких групп — критерий Н Крускала-Уоллиса ($p < 0,05$).

Так как психодиагностика с помощью опросника в момент поступления в больницу во время приступа затруднена из-за длительности исследования, психологическую оценку типов личности и психического состояния пациента проводили с помощью экспресс-метода (за 5 минут) видео-компьютерной диагностики по асимметрии мимики двух половин лица (Роспатент № 2303947 от 15.07.04) [1, 2].

Деятельность мозга, его двух полушарий отражается на лице человека, на его мимике. При дифференцированном анализе мимики двух половин лица выражение интуитивных устойчивых личностных эмоций, за которое ответственно правое полушарие головного мозга (сверхсознание, интуиция, дух) отмечается справа, а эмоции временные, вызванные влиянием текущих событий, анализируемых левым полушарием (сознание, логика, ум) — на левой половине лица. Для гармонического сочетания человека с окружающим миром (для внешней гармонии) требуется согласованность интуиции и логики (внутренняя гармония). С психологической точки зрения гармония человека соответствует степени его психологической защищенности от жизненных потрясений и болезней.

Портреты (фотографии), составленные из правых и левых половин лица, сравниваются в компьютере по специальному алгоритму, и по этой программе компьютер относит данного больного (в процентном отношении) к одному из 49 психологических типов (рисунок 1). Подразделение типов исходит из 4 основных: сангвника, флегматика, холерика, меланхолика (по Галену). В данном методе учитывается также такая особенность каждого типа, как устойчивость (стабильность) и неустойчивость (дестабильность). Причем, правополушарными считаются флегматики и меланхолики, левополушарными — сангвники и холерики [1].

Результаты и обсуждение

У 59 (47,9 %) человек, по данным опросника А. М. Вейна и индекса Кердо, преобладал симпатический отдел ВНС (I группа), у 44 (35,8 %) —

парасимпатический (II группа), у 20 (16,3 %) человек не выявлено преобладания одного из отделов ВНС (III группа).

В зависимости от длительности заболевания и преобладания одного из отделов ВНС больные распределились следующим образом (таблица 1).

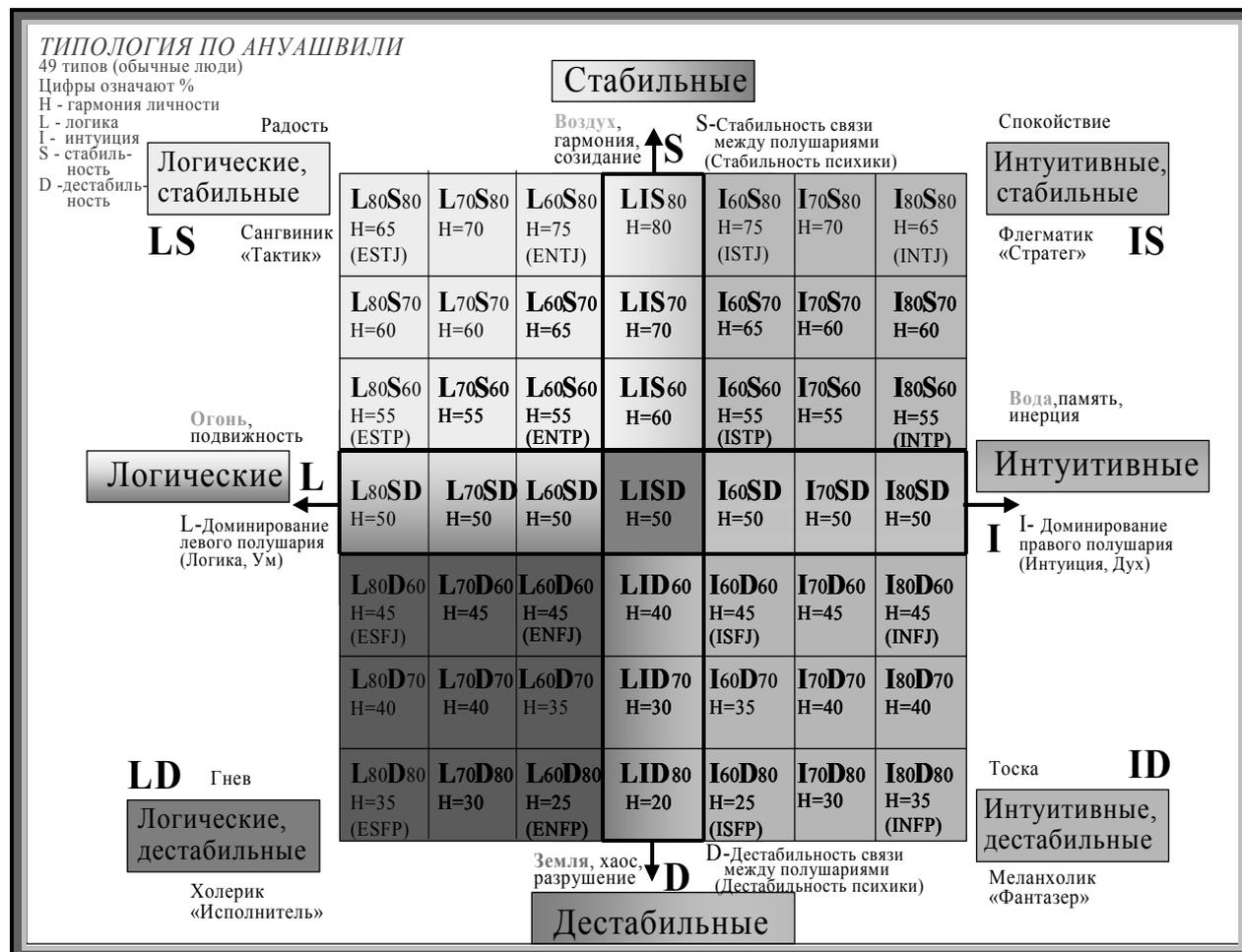


Рисунок 1 — Объединенная типология

Таблица 1 — Распределение пациентов трех групп по длительности заболевания

I группа (59 чел.)		II группа (44 чел.)		III группа (20 чел.)	
менее 5 лет (А)	более 5 лет (Б)	менее 5 лет (А)	более 5 лет (Б)	менее 5 лет (А)	более 5 лет (Б)
35 (59,3 %)	24 (40,7 %)	4 (9,1 %)	40 (90,9 %)	12 (60,0 %)	8 (40,0 %)

Как видно из таблицы, в I группе больных, где преобладал симпатический отдел ВНС, большинство пациентов были со стажем заболевания до 5 лет. Но с течением времени наступает истощение симпатико-адреналовой системы и начинает преобладать парасимпатический

отдел. Поэтому основную массу пациентов (90,9 %) во II группе составили больные со стажем заболевания свыше 5 лет.

В зависимости от степени тяжести заболевания и тонуса одного из отделов ВНС пациенты распределились следующим образом (таблица 2).

Таблица 2 — Распределение пациентов по степени тяжести заболевания и тонуса одного из отделов ВНС

Общее количество больных по степени тяжести БА	Преобладание симпатического отдела ВНС	Преобладание парасимпатического отдела ВНС	Без преобладания одного из отделов ВНС
Легкая степень, 17 чел. — 13,8 %	7 чел. (41,2 %)	4 чел. (23,5 %)	6 чел. (35,3 %)
Средняя степень, 94 чел. — 76,4 %	48 чел. (51,1 %)	32 чел. (34,0 %)	14 чел. (14,9 %)
Тяжелая степень, 12 чел. — 9,8 %	4 чел. (33,3 %)	8 чел. (66,7 %)	0

*(p < 0,05)

Следовательно, у большинства больных с легкой и средней степенью тяжести БА преобладал симпатический отдел ВНС, а у большинства больных с тяжелой степенью тяжести заболевания — парасимпатический. Причем, с тяжелой степенью заболевания без

преобладания одного из отделов ВНС больных не выявлено.

По опроснику Спилбергера в обработке Ю. Л. Ханина выявлено наличие высоких уровней реактивной и личностной тревожности у обследуемых больных (таблица 3).

Таблица 3 — Уровни реактивной и личностной тревожности пациентов в баллах

I группа				II группа				III группа			
(A)		(B)		(A)		(B)		(A)		(B)	
РТ	ЛТ	РТ	ЛТ	РТ	ЛТ	РТ	ЛТ	РТ	ЛТ	РТ	ЛТ
63,7±1,2	52,6±1,3	55,1±0,9	56,9±1,4	50,3±1,1	56,7±1,3	54,2±0,5	62,3±1,1	38,8±0,9	42,5±0,8	47,6±1,1	45,2±0,8

*($p < 0,05$)

Уровни реактивной тревожности в I группе выше, чем во II группе.

В III группе больных, где наблюдалось «равновесие» симпатической и парасимпатической ВНС, уровни реактивной и личностной тревожности были ниже, чем в I и II группах.

При исследовании по госпитальной шкале также получены данные, которые свидетельствуют о высоких уровнях тревоги и депрессии у наших пациентов (таблица 4).

Как видно из таблицы 4, уровень тревоги был выше в I гр. больных, где преобладал симпатический отдел ВНС, а уровень депрессии был выше во II гр. больных, где преобладал парасимпатический отдел ВНС. В III гр. больных по госпитальной шкале уровни тревоги и депрессии были значительно ниже, чем в I и II группах.

По данным анализа мимики двух половин лица выделены три основные группы пациентов: правополушарные — 50 (40,7 %) чел., левополушарные — 67 (54,4 %) чел., смешанный вариант — 6 чел. (4,9 %) ($\chi^2 = 35 \pm 1,7$, ($p < 0,05$)).

Среди левополушарных пациентов психологический тип был ближе к холерику и уровень тревоги был выше на $7,4 \pm 1,2$ балла по сравнению с правополушарными пациентами, у которых преобладали показатели депрессии (выше на $6,8 \pm 0,9$ балла, $p < 0,05$) и психологический тип был ближе к меланхолику. Как правило, большинство левополушарных пациентов входили в I группу, где преобладал симпатический отдел ВНС, а правополушарные — составляли II группу, где преобладал парасимпатический отдел ВНС.

Таблица 4 — Уровни депрессии и тревоги пациентов (госпитальная шкала) в баллах в зависимости от тонауса ВНС и длительности заболевания

Шкала	I группа		II группа		III группа	
	(A)	(B)	(A)	(B)	(A)	(B)
Тревога	17,3 ± 1,1	15,2 ± 0,8	11,6 ± 1,2	9,4 ± 0,8	8,1 ± 0,6	7,4 ± 0,9
Депрессия	15,2 ± 0,4	14,7 ± 0,6	16,1 ± 0,7	19,4 ± 1,1	13,2 ± 0,6	12,5 ± 0,8

*($p < 0,05$)

Практически все пациенты имели жалобы, не связанные непосредственно с бронхообструкцией: сухость во рту, чувство «страха ожидания» приступа удушья, ощущение дискомфорта в горле и за грудиной, чувство «комка в горле». Оценка уровня бронхообструкции у пациентов неадекватна и преувеличена, что приводит к передозировке β_2 -агонистов. Так как количество β_2 -адренорецепторов ограничено, препарат начинает действовать не селективно и на другие адренорецепторы, что еще больше увеличивает преобладание симпатической нервной системы (тахикардия, повышение артериального давления и т. д.) и усиливает клинику тревоги. Отмечено, что в I группе (преобладание симпатического отдела ВНС) был выражен сухой кашель

либо кашель с вязкой, трудноотделяемой скудной мокротой, а также в этой группе пациенты жаловались на чувство тревоги, поверхностный сон с «кошмарными сновидениями». У пациентов с парасимпатикотонусом (II группа) преобладали жалобы на кашель с большим количеством вязкой мокроты, а также происходили частые ночные приступы удушья. У них отмечалось подавленное настроение с навязчивыми мыслями, нарушение сна они описывали в виде длительного периода засыпания.

В стационаре для лечения использовали внутривенные инфузии дексаметазона в количестве 8 мг ежедневно в сочетании с раствором эуфиллина 2,4 % — 10 мл, для купирования бронхоспазма пациенты использовали ингалятор «Беротек».

66 (53,7 %) человек получили дифференцированное лечение обострения заболевания: после консультации психотерапевта при наличии высоких уровней тревоги назначался транквилизатор адаптол 300 мг по 1 таб. 2–3 раза в день, при наличии депрессии – амитриптилин в дозе 0,025 мг по ½ таб. в обед и 1 таб. вечером. Больным с преобладанием парасимпатической нервной системы ингаляционный адреномиметик заменялся на М-холинолитик «Атровент» (холинолитики в качестве дополнительного эффекта уменьшают секрецию в бронхах, что снижает количество мокроты). Пациентам с преобладанием симпатического отдела ВНС уменьшалась доза и кратность использования ингалятора «Беротек».

На фоне проводимой терапии в группе без дифференцированного лечения у пациентов с преобладанием симпатической нервной системы в среднем на 4 день приступы удушья прекращались. Аускультативно бронхообструкция снималась на 6–7 день, улучшались показатели функции внешнего дыхания (ФВД): разница в пиковой скорости выдоха утром и вечером стала меньше 20 % на 5–6 день терапии. У па-

циентов с преобладанием парасимпатической нервной системы приступы удушья прекращались на 5 день, аускультативно — на 7–8 день, ночные приступы купировались на 3 сутки.

У пациентов с преобладанием симпатической нервной системы, где проводилась индивидуальная коррекция, в среднем на 3 день приступы удушья прекращались, аускультативно бронхообструкция снималась на 5–6 день, улучшались показатели ФВД: разница в пиковой скорости выдоха утром и вечером стала меньше 20 % на 3–4 день терапии. У пациентов с преобладанием парасимпатической нервной системы приступы удушья прекращались на 3 день, аускультативно на — 5–6 день, ночные приступы купировались на 2 сутки. Кроме того, пациенты этих групп отметили, что у них нормализовался сон: он стал более глубоким с меньшим количеством сновидений, увеличилась его продолжительность.

Через 7–10 дней стационарного лечения, по данным опросников, уровень тревожности и депрессии снизился больше в группе, где проводилась дифференцированная фармакотерапия (таблица 5).

Таблица 5 — Динамика показателей тревожности и депрессии у пациентов после стандартного и дифференцированного лечения

Показатели	Группа без коррекции		Группа с коррекцией	
	до лечения	7 день от начала лечения	до лечения	7 день от начала лечения
РТ (реактивная тревожность)	57,3 ± 1,1	49,2 ± 0,9	56,5 ± 1,3	41,9 ± 1,3
ЛТ (личностная тревожность)	52,7 ± 0,9	46,9 ± 1,0	53,4 ± 0,8	38,1 ± 1,1
Шкала депрессии	16,4 ± 0,5	15,2 ± 0,7	16,1 ± 0,4	11,8 ± 0,8
Шкала тревоги	17,9 ± 0,6	15,3 ± 0,8	17,9 ± 0,4	13,9 ± 0,6

*(P < 0,05)

У 1/3 больных с преобладанием парасимпатической нервной системы (II группа) БА сочеталась с артериальной гипертензией II ст. Замена этим больным адреномиметиков на холинолитики позволило уменьшить дозу гипотензивных средств наполовину.

После дифференцированного лечения улучшилось настроение больных, что можно было увидеть по выражению лица, т. е. уменьшились внешние проявления тревоги и депрессии. Это подтвердил и метод видео-компьютерной диагностики. В I группе больных, левополушарных, с проявлениями тревоги, психологический тип которых был больше склонен к дестабильному, холерическому (левая нижняя часть таблицы на рисунке 1), после дифференцированного лечения психологический тип стал «подниматься» выше в сторону сангвиника, стабильного типа (левая верхняя часть таблицы на рисунке 1), чего не происходило в контрольной группе. Во II группе больных, право-

полушарных, с проявлениями депрессии, психологический тип которых был больше склонен к дестабильному, меланхолическому (правая нижняя часть таблицы на рисунке 1), после дифференцированного лечения психологический тип стал «подниматься» выше в сторону флегматика, стабильного типа (правая верхняя часть таблицы на рисунке 1), чего не происходило в контрольной группе.

Заключение

По данным опросника А. М. Вейна и В. И. Кердо, у большинства пациентов БА легкой степени тяжести преобладает симпатический отдел ВНС (41,2 %) по сравнению с парасимпатическим отделом (23,5 %). Среди пациентов БА тяжелой формы парасимпатический отдел преобладал у 66,7 %, а симпатический тонус был в 33,3 % случаев. Тяжелой степени тяжести БА, где наблюдалось «равновесие» ВНС, у поступивших в стационар больных мы не диагностировали.

У большинства больных БА, по опроснику Спилберга в обработке Ю.Л. Ханина, преобладает тревожность в структуре личности, причем уровни реактивной тревожности выше в I группе, где преобладает симпатикотонус ($59,4 \pm 1,0$ балл, $p < 0,05$), чем во II группе, где преобладает парасимпатикотонус ($52,3 \pm 0,8$ балла, $p < 0,05$).

По данным госпитальной шкалы, у пациентов II группы преобладает депрессия и значительно ниже уровень тревоги по сравнению с пациентами I группы. В III группе больных, без преобладания одного из отделов ВНС, отмечались более низкие уровни тревоги и депрессии, чем в I и II группах. Не было в этой группе и тяжелой степени тяжести больных, что указывает на необходимость устранения дисбаланса ВНС при лечении больных БА.

Метод компьютерной диагностики психического состояния по асимметрии мимики двух половин лица является методом экспресс-диагностики, позволяющим получить обработанный результат в течение 4–5 минут, что важно для диагностики в период приступа БА, когда применение опросников с большим количеством вопросов практически невозможно. В 92 % случаев метод подтверждает данные опросников.

Больным с преобладанием парасимпатической нервной системы (II группа) замена адреномиметиков на холинолитики позволила улучшить клиническое течение заболевания (уменьшить кашель и количество вязкой мокроты, уменьшить ринорею, ускорить купирование обострения заболевания на 1–2 дня по сравнению с контрольной группой), что подтверждено данными спирографии и пикфлоуметрии, а у больных с сопутствующей артериальной гипертензией — снизить дозу антигипертензивных средств на 50 %.

Назначение транквилизатора при наличии высокого уровня тревожности и антидепрессанта при наличии высоких уровней депрессии

позволило улучшить сон у этих больных, привело к уменьшению приступов БА в ночное время по сравнению с контрольной группой, где данное лечение не назначалось.

Дифференцированный подход к лечению БА с учетом психовегетативных нарушений позволяет получить экономический эффект: сократить сроки пребывания в стационаре и уменьшить количество употребляемых препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Анушвили, А. Н. Основы психологии / А. Н. Анушвили. — М., 2001. — 136 с.
2. Асимметрия лица и компьютерная диагностика психологического типа личности / С. В. Михальчик [и др.] // Медицинские новости. — 2004. — № 7. — С. 38–43.
3. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн. — М.: МИА, 1998. — 346 с.
4. Психовегетативные нарушения у больных бронхиальной астмой / А. М. Убайдуллаева [и др.] // Терапевтический архив. — 1996. — № 3. — С. 44–47.
5. Черняк, Б. А. Агонисты β_2 -адренергических рецепторов в терапии бронхиальной астмы: вопросы эффективности и безопасности / Б. А. Черняк, И. И. Воржева // Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8, № 10. — С. 32–38.
6. Barnes, P. G. Neurogenic inflammation in the airways / P.G. Barnes // Respir. Physiol. — 2001. — Vol. 125. — P. 145–154.
7. Broide, H. D. Research points to new techniques for noninvasive asthma monitoring CME / H. D. Broide // Allergy, Asthma and Immunology. — 2003. — № 12. — P. 27–31.
8. Control of airway caliber by autonomic nerves in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease / J. C. De Jongste [et al.] // American Rev. Respir. — 1991. — № 143. — P. 1421–1426.
9. Efthimiadis, A. Induced sputum: time from expectoration to processing / A. Efthimiadis [et al.] // Eur Respir. — 2002. — № 19. — P. 706–708.
10. Mental disorders and asthma in the community / R. D. Goodwin [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. — 2003. — № 6. — P. 1125–1130.
11. Honig, P. K. Drug interactions between prescribed and over-the-counter medication / P. K. Honig, B. K. Gillespie // Drug Saf. — 1995. — № 13. — P. 296–303.
12. Jartti, T. Asthma, asthma medication and autonomic nervous dysfunction / T. Jartti // Clin. Physiol. — 2001. — Vol. 21. — P. 260–269.
13. Mazzone, S. B. Evidence for differential reflex regulation of cholinergic and noncholinergic parasympathetic nerves innervating the airways / S. B. Mazzone, B. J. Canning // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 165. — P. 1076–1083.
14. Zaubler, T. S. Panic disorder in the general medical setting / T. S. Zaubler, W. Katon // J. of Psychosomatic Research. — 1998. — Vol. 44. — P. 25–42.

Поступила 16.03.2010

УДК 616.37-006.2-089.001.57 ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА (обзор литературы)

А. И. Ославский

Гродненский государственный медицинский университет

В данной работе проведен анализ литературных источников, касающихся проблемы лечения острого деструктивного панкреатита и его осложнений в разные сроки развития заболевания.

Ключевые слова: хирургия, острый деструктивный панкреатит, панкреонекроз.

SURGICAL TACTICS IN TREATMENT FOR ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS (literature review)

A. I. Oslavsky

Grodno State Medical University

The present article presents literature data on the treatment of acute destructive pancreatitis and its complications in different terms of the disease development.

Key words: surgery, acute destructive pancreatitis, pancreonecrosis.

Частота заболеваемости острым панкреатитом (ОП) в последнее время существенно возросла как в странах СНГ, так и за рубежом. [1–3]. В соответствии с классификацией ОП (Атланта, 1992 г.) следует выделять:

I. Острый панкреатит:

а) среднетяжелый;

б) тяжелый.

II. Острое скопление жидкости (в ткани поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатке) — острый интерстициальный панкреатит.

III. Панкреонекроз:

а) стерильный;

б) инфицированный.

IV. Панкреатическая ложная киста.

V. Панкреатический абсцесс [4].

Следует выделять три фазы течения острого деструктивного панкреатита (ОДП):

I фаза — ферментативная (первые 5 суток от начала заболевания) — формирование некроза поджелудочной железы различной протяженности.

II фаза — реактивная (до 2 недель заболевания) — формирование очагов некроза с образованием парапанкреатического инфильтрата.

III фаза — расплавления и секвестрации (начинается с 3 недели заболевания и может длиться несколько месяцев). Возможны 2 варианта этой фазы:

а) асептическое расплавление и секвестрация (возможно образование кист и свищей);

б) септическое расплавление и секвестрация (развитие гнойных осложнений) [4].

Пациенты с панкреатитом средней степени тяжести излечиваются консервативно, без местных панкреатогенных или системных осложнений. В то же время у пациентов с тяжелым ОП развивается одно или несколько местных или системных осложнений, таких как дыхательная недостаточность, почечная недостаточность, септицемия, абсцесс, инфицированный панкреонекроз.

Основной задачей в лечении ОДП является выработка мероприятий, направленных на разрыв цепочки патогенеза до развития гнойных осложнений, а также максимально возможное уменьшение эндогенной интоксикации. Среди отечественных и зарубежных врачей продолжается активная дискуссия, посвященная необходимости оперативного лечения острого панкреатита, его срокам, показаниям к хирургическим вмешательствам и их видам. В связи с неудовлетворительными результатами лечения (высокий процент осложнений и летальности) в последнее время наметилась тенденция к пересмотру подходов в хирургическом лечении острого панкреатита [6, 7].

Вопросы лечения ОДП подвергались неоднократной ревизии. Каждому больному, который страдал этим заболеванием, независимо

от его формы и патогенеза 40 лет назад проводили хирургическое лечение. В 50–60 гг. абсолютное большинство врачей выступали за активную хирургическую тактику при лечении этого заболевания поджелудочной железы [26].

В настоящее время количество предлагаемых методик в лечении ОДП очень велико. Часть авторов предлагают максимально использовать консервативное лечение в течение 3–4 недель от начала заболевания, а хирургическое лечение применять только по истечении этого срока для борьбы с развившимися гнойными осложнениями [8, 9]. Другие считают необходимым проводить лапароскопию на ранних сроках заболевания, однако применяют этот метод чаще лишь как диагностический [13]. Широкий диапазон послеоперационной летальности и различия в тактике хирургического лечения панкреонекроза в большинстве наблюдений обусловлены рядом причин: несвоевременной диагностикой, отсутствием единых и согласованных взглядов на формы заболевания и классификацию, проведением неадекватной интенсивной терапии (без учета тяжести состояния больного), выполнением необоснованно ранних или запоздалых оперативных вмешательств, зачастую противопоставление миниинвазивных вмешательств традиционному хирургическому лечению больных панкреонекрозом и наоборот [7, 9, 23].

При раннем хирургическом вмешательстве отмечается значительно более высокая летальность по сравнению с данными об исходе лечения консервативными методами. Все больше клиницистов стали склоняться к мнению, что методом выбора при ОДП должна быть консервативная терапия, а хирургическое вмешательство необходимо применять по строгим показаниям [14, 15, 16]. Частота поздних постнекротических осложнений при ранних лапаротомиях увеличивается до 27,1 %. Такая особенность связана с тем, что введение в салниковую сумку дренажей и тампонов способствует ее раннему инфицированию. Кроме того, сама лапаротомия, выполняемая на высоте «кининового взрыва», является мощным фактором стрессового воздействия на организм, что усугубляет нарушения в системе иммунной защиты. При резекции поджелудочной железы у больных наблюдают высокий процент летальных исходов, обусловленных ранними токсемическими осложнениями, и увеличение частоты поздних постнекротических осложнений после дренирующих операций [28].

На современном этапе развития панкреатологии большинство отечественных хирургов считают повышенную хирургическую активность при остром панкреатите неоправданной и при всех формах острого панкреатита стре-

мятся начинать лечение с консервативных мероприятий, придерживаясь активно выжидательной тактики [11, 16, 27].

Сторонники оперативного лечения больных стерильным панкреонекрозом считают хирургическое вмешательство способом устранения мощного источника цитокиногенеза, локализованного в поджелудочной железе и брюшинном пространстве, как бы реализуя несостоявшуюся эффективность проводимой консервативной терапии, однако лапаротомия в ранние сроки заболевания в фазе энзимной токсемии имеет не только низкий смысл, но и часто фатальные последствия. Как альтернатива лапаротомии при диагностических затруднениях, признаках перитонита в настоящее время широко доступны малотравматичные лапароскопические вмешательства. После них в сравнимых группах больных летальность почти в три раза ниже [11].

Самым сложным и проблемным в диагностическом, прогностическом и лечебном плане является распространенный панкреонекроз: крупноочаговый или тотально-субтотальный. В структуре ОП тяжелая форма составляет 5 %, но у 60–70 % пациентов развиваются гнойно-септические осложнения, летальность достигает 50–70 %. Летальность при ОДП разделяют на «раннюю» — в ферментативной фазе и «позднюю» — в фазе гнойных осложнений [7, 9]. Основной причиной неудач хирургического лечения стерильного панкреонекроза (СП) являются ошибки его дифференциальной диагностики с другими заболеваниями органов брюшной полости, когда в неотложном порядке больному выполняют лапаротомию, фактически исключающую проведение полноценной интенсивной терапии острого панкреатита. При таком варианте хирургической тактики в структуре причин смерти лиц преклонного возраста доминирует полиорганная недостаточность на фоне тяжелой сопутствующей патологии, тогда как в группе больных молодого возраста — фатальные аррозивные кровотечения и ДВС-синдром, что убедительно свидетельствует о нецелесообразности лапаротомных вмешательств у больных СП в ранние сроки заболевания [6].

Несмотря на обоснованность концепции относительно выжидательной хирургической тактики при асептической форме панкреонекроза и использования только «вынужденных» оперативных вмешательств, наблюдается повышение летальности в данной группе больных. Такая особенность объясняется тем, что «вынужденные» хирургические вмешательства во всех случаях производят на фоне выраженной гнойной интоксикации и генерализации патологического процесса.

Альтернативой «ранним» хирургическим операциям являются малоинвазивные вмеша-

тельства. Использование в лечении деструктивных форм острого панкреатита малоинвазивных технологий следует строго регламентировать работными показаниями: в асептическую стадию панкреонекроза целесообразно использовать чрескожные пункции либо дренирование больших скоплений жидкости в сальниковой сумке и брюшинном пространстве под УЗ- или КТ-контролем. При нарастании панкреатогенного перитонита показано проведение лечебной лапароскопии [5, 12, 13, 29].

Наличие гнойно-некротического расплавления в брюшинной клетчатке, диагностированное с помощью компьютерной томографии, является показанием к выполнению открытых хирургических вмешательств, объем которых в конечном итоге определяется интраоперационно.

Учитывая высокий процент летальности после резекции поджелудочной железы и недостаточную патогенетическую обоснованность данной операции, целесообразно отказаться от ее выполнения даже при глубоких некротических поражениях органа [28].

Весьма противоречивой представляется проблема обоснования показаний к хирургическому лечению стерильного панкреонекроза. В рекомендациях Международной Ассоциации панкреатологов (International Association of Pancreatology — IAP) подчеркивается, что больные стерильным острым некротическим панкреатитом (ОНП) в основной массе подлежат консервативному лечению, а операции могут производиться только в тщательно выбранных случаях при неэффективности проводимой в полном объеме интенсивной терапии. Выбор оптимального срока оперативного лечения является одним из сложнейших вопросов хирургии ОДП. Стремление хирургов выполнять операцию при панкреонекрозе в возможно поздние сроки в принципе понятно. В соответствии с рекомендациями IAP, «не рекомендуется выполнение ранней операции в сроки до 14 дней с момента развития ОДП — она может производиться только по специальным показаниям». Ведущие зарубежные специалисты определяют оптимальный срок оперативного вмешательства от 2 до 6 недель, по мнению отечественных авторов, срочная операция нередко требуется уже на первой неделе развития ОДП [6, 10].

Лечение панкреонекроза в стадии токсемии должно быть преимущественно консервативным. В группе больных, которые были ошибочно оперированы в токсемии с подозрением на перитонит, летальность достигает 100 %. В то же время сугубо консервативный подход при панкреонекрозе не позволяет улучшить результаты лечения. Поэтому совершенно оправдано применение малоинвазивных методов ле-

чения, среди которых ключевую роль играют эндоскопические методики. Лечебный алгоритм должен исходить из двух основных принципов — своевременности и комплексности. Так, каждая конкретная методика сама по себе не может быть эффективной, если она применяется изолировано от остальных видов лечения и (или) с запозданием [5, 13, 14, 18].

Стерильный панкреонекроз (СП) с поражением забрюшинной жировой клетчатки (ЗЖК) независимо от распространенности поражения следует лечить строго консервативно. Дренажирование недавно образовавшихся скоплений жидкости при СП существенно увеличивает угрозу присоединения инфекции. Диагностика инфицирования забрюшинной клетчатки может представлять значительные затруднения. Чаще допускается гипердиагностика инфицирования, что приводит к неоправданной хирургической агрессии. Избежать диагностических ошибок позволяет тонкоигльная пункция под контролем УЗИ. Прогноз заболевания при поражении 1–3 областей забрюшинной жировой клетчатки (ЗЖК) относительно удовлетворительный, при большем распространении поражения — неблагоприятный (резко возрастает вероятность полиорганной недостаточности, инфицирования). Ошибочные операции, выполняемые при СП, должны сводиться к минимуму, дренажирование ЗЖК, полости малого сальника противопоказано, поскольку неизбежно приводит к инфицированию. Инфицированный панкреонекроз с поражением ЗЖК подлежит хирургическому лечению. Первым этапом должно быть дренирование гнойных полостей. Проточно-аспирационное дренирование оказывается окончательным вмешательством при отсутствии крупных секвестров и поражении 1–2, реже 3 областей ЗЖК. При формировании крупных секвестров ЗЖК необходимо их удаление с помощью ретроперитонеоскопии или через мини-доступ в проекции зоны максимального поражения. Эти вмешательства следует осуществлять в разумно поздние сроки при полном отторжении некротизированных тканей [5, 17].

Средний срок от начала заболевания до выявления клинической формы заболевания составляет при панкреатогенных абсцессах — $15 \pm 0,6$ дня, при панкреатогенных флегмонах — $16 \pm 0,6$ дня. Именно этим можно объяснить применение отсроченных оперативных вмешательств в сроки после 14 дней от начала заболевания. Показаниями к использованию пункционного метода лечения панкреонекроза под УЗ- и КТ-контролем являются локализованные очаги стерильного и инфицированного панкреонекроза при отсутствии нарастания септических осложнений. Показаниями к лапароскопи-

ческому методу лечения служат: панкреатогенный перитонит (выполнение санации и дренирования брюшной полости); механическая желтуха (декомпрессионная холецистостомия); деструктивный холецистит (лапароскопическая холецистэктомия). Показаниями к открытым методам оперативного лечения являются неэффективность малоинвазивных методов лечения и прогрессирование сепсиса. Целью хирургического лечения ОДП является тщательное удаление некротической ткани, дренирование инфицированных областей забрюшинной клетчатки, эвакуация панкреатогенного асцита [24, 27, 30].

Консервативное лечение панкреатической инфекции абсолютно бесперспективно, летальность при этом достигает 100 %, поэтому терапевтические мероприятия в настоящее время являются обязательным элементом лечебного комплекса, основу которого составляет хирургическое вмешательство на фоне рациональной антибиотикотерапии [19, 25].

Несмотря на то, что панкреатическая инфекция (абсцесс, инфицированный панкреонекроз) является абсолютным показанием к оперативному лечению, проблема хирургического лечения панкреатической инфекции до сих пор остается актуальной, продолжаются активные дискуссии, особенно о сроках и методах хирургического вмешательства [21–24].

Существуют три основных хирургических подхода в лечении панкреатической инфекции:

1. «Традиционный метод» (закрытое ведение) — некрэктомия, секвестрэктомия или панкреато-дуоденальная резекция с дренированием брюшной полости.

2. Оперативное лечение с продленным полеоперационным лаважом сальниковой сумки.

3. «Открытое ведение» — оперативное лечение с различными методиками открытого ведения или с последующими программированными промываниями брюшной полости [20, 24].

Сроки оперативного лечения варьируют в зависимости от характера панкреатической инфекции. Ранняя лапаротомия, проводимая не по показаниям, приводит к увеличению вероятности развития панкреатической инфекции с 1,6 до 23 % при остром среднетяжелом панкреатите и с 24 до 67 % при тяжелом панкреатите. Запоздывание же с оперативным вмешательством ведет к развитию сепсиса [19]. При инфицированном панкреонекрозе операция чаще всего выполняется на 9–19 день от начала заболевания [20, 22, 25].

Основным методом лечения острого деструктивного панкреатита является комплексная стандартизированная патогенетически обоснованная терапия с применением эндоскопических и миниинвазивных вмешательств. Предпочтительна активно-выжидательная тактика,

предусматривающая операцию в ранние сроки лишь при панкреатогенном ферментативном перитоните или нарастающей полиорганной недостаточности на фоне проводимой интенсивной терапии. При тяжелых неинфицированных формах панкреонекроза предпочтительным является использование миниинвазивных дренирующих операций. Напротив, при крупноочаговых и распространенных формах инфицированного панкреонекроза наиболее целесообразной представляется тактика активного многоэтапного хирургического лечения с использованием открытых способов дренирующих операций [27, 28].

В настоящее время предложено множество алгоритмов хирургической тактики при остром деструктивном панкреатите: Международной Ассоциации панкреатологов (International Association of Pancreatology — IAP), стандарт Американского общества гастроэнтерологической эндоскопии (ASGE), Клинические протоколы диагностики и лечения взрослого населения с острыми хирургическими болезнями (приложение № 8 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.09. 2005 г. № 549), рекомендации по лечению острого панкреатита Великобритании (United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis) и других [4, 10, 30]. Однако все разработанные рекомендации в основном применимы для крупных многопрофильных медицинских центров и не адаптированы для разных уровней оказания медицинской помощи, в частности, для хирургических и реанимационных отделений районных больниц.

Таким образом, в связи с вышеизложенным возникает необходимость разработки и внедрения рекомендаций, применимых на разных уровнях хирургической помощи больным острым панкреатитом. Также необходимо провести сравнительную оценку в группах больных, пролеченных консервативно или оперированных на разных стадиях развития заболевания с применением традиционных и малоинвазивных методик, на основании чего выявить наиболее предпочтительную тактику в лечении ОДП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: database study of incidence and mortality / M. Goldacre [et al.] // *B.M.J.* — 2004. — № 328. — P. 1466–1469.
- Гостищев, В. К. Панкреонекроз и его осложнения, основные принципы хирургического лечения / В. К. Гостищев, В. А. Глушко // *Хирургия.* — 2003. — № 3. — С. 50–54.
- Савельев, В. С. Эпидемиология и статистика / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич // *Панкреонекрозы / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич.* — М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — С. 36–46.
- Клинические протоколы диагностики и лечения взрослого населения с острыми хирургическими болезнями. Диагностика и лечение взрослого населения при оказании стационарной медицинской помощи. Приложение № 8 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.09. 2005 г., № 549. — 58 с.
- Галимзянов, Ф. В. Диагностика инфицированного панкреонекроза и лечение с применением операции из минидоступа / Ф. В. Галимзянов // *Анналы хирургии.* — 2006. — № 3 — С. 39–42.
- Прогноз и исходы хирургического лечения больных панкреонекрозом в свете современных представлений о танатогенезе заболевания / С. З. Бурневич [и др.] // *Анналы хирургии.* — 2004. — № 3. — С. 30–32.
- Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? A. Camovale [et al.] // *J. Pancreas.* — 2005. — Vol. 6, № 5. — P. 438–444.
- Surgical treatment of severe acute pancreatitis: timing of operation is crucial for survival / P. Gotzinger [et al.] // *Surg. Infect. (Larchmt).* — 2003. — Vol. 4, № 2. — P. 205–211.
- Which complications of acute pancreatitis are most lethal? A prospective multicentre clinical study of 719 episodes / D. Heath [et al.] // *Gut.* — 1995. — Vol. 36, № 3. — P. 478–481.
- IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis // *Pancreatology.* — 2002. — Vol. 2. — P. 565–573.
- Кубышкин, В. А. Панкреонекроз. Итоги дискуссии / В. А. Кубышкин // *Анналы хирургической гепатологии.* — 2002. — Т. 7, № 2. — С. 93–95.
- Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care / J. Werner [et al.] // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 426–436.
- Оценка эффективности минимально инвазивных лечебных вмешательств у больных острым деструктивным панкреатитом / В. Г. Зурабиани [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* — 2007. — Т. 12, № 1. — С. 7–14.
- Besselink, M. G. Surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis / M. G. Besselink // *Br. J. Surg.* — 2006. — Vol. 93, № 5. — P. 593–599.
- ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas / B. Jacobson [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy.* — 2005. — Vol. 61. — P. 363–370.
- Метод лапароскопически-ассистированной операции при деструктивном панкреатите / Э. Г. Абдуллаев [и др.] // *Эндоскопическая хирургия.* — 2003. — № 5. — С. 58–59.
- Лечение панкреонекроза с поражением забрюшинной клетчатки / А. Г. Кригер [и др.] // *Хирургия.* — 2004. — № 2. — С. 18–22.
- Малоинвазивные технологии в лечении флегмон забрюшинной клетчатки при панкреонекрозе / О. С. Шкроб [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* — 1998. — Т. 3, № 1. — С. 47–52.
- Панкреатическая инфекция / А. А. Рудаков [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* — 1998. — Т. 3, № 2. — С. 94–99.
- Современные проблемы хирургии панкреатита / М. В. Данилов [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* — 1996. — Т. 1. — С. 67–71.
- Surgical strategies in the treatment of pancreatic necrosis and infection / A. D'Egidio [et al.] // *Br. J. Surg.* — 1991. — Vol. 78. — P. 133–137.
- Surgical strategy and management of infected pancreatic necrosis / G. Farkas [et al.] // *Br. J. Surg.* — 1996. — Vol. 83. — P. 930–933.
- Pancreatic abscess: result of prolonged irrigation of the pancreatic bed after surgery / M. L. Nicholson [et al.] // *Br. J. Surg.* 1988. — Vol. 75. — P. 88–91.
- Bradley, E. L. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis / E. L. Bradley // *Am. J. Surg.* — 1991. — Vol. 161. — P. 19–24.
- Classification and treatment of local septic complication in acute pancreatitis / T. J. Howard [et al.] // *Am. J. Surg.* — 1995. — Vol. 170. — P. 44–50.
- Бэнкс, П. А. Панкреатит / П. А. Бэнкс. — М: Медицина 1982. — 207 с.
- Комплексное лечение острого панкреатита и его осложнений / Д. А. Благовестнов [и др.] // *Хирургия.* — 2004. — № 5. — С. 68–75.
- Complication after pancreatic resection for acute necrotizing pancreatitis / K. I. Norbec [et al.] // *Acta. Shir. Scand.* — 1986. — Vol. 152. — P. 49–54.
- Ранние видеолaparоскопические и малоинвазивные вмешательства как путь снижения летальности в хирургии острого панкреатита / Б. С. Брискин [и др.] // *Эндоскопическая хирургия.* — 1999. — № 2. — С. 12–14.
- United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis / G. Glazer, D. V. Mann // *Gut.* — 1998. — Vol. 42 (suppl 2). — P. 1–13.

Поступила 20.05.2010

УДК 612.733 – 08: 613. 25

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РЕФЛЕКСОТЕРАПИИ
И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ АЛИМЕНТАРНОМ ОЖИРЕНИИ
(обзор литературы)****В. Я. Латышева, В. А. Дробышевская****Гомельский государственный медицинский университет**

В статье представлен анализ литературы отечественных и зарубежных авторов, отражающий физиологические и патогенетические механизмы действия рефлексотерапии на организм человека. Уделено внимание применению данного метода при лечении нарушенного липидного обмена у больных с алиментарным ожирением.

Ключевые слова: рефлексотерапия, акупунктура, биологически активные точки, энергетический канал, ожирение, дислипидемия.

**PHYSIOLOGICAL ELEMENTS OF REFLEXOLOGY AND POSSIBILITIES
OF ITS USING FOR ALIMENTARY OBESITY
(literature review)****V. J. Latysheva, V. A. Drobyshevskaya****Gomel State Medical University**

The article includes the analysis of native and foreign researchers and this analysis reflects physiological and pathological mechanisms of influence of reflexology on human organism. Much attention is paid to employing of a given method in case of dyslipidemia.

The materials mentioned above prove that there is a necessity for further research of using of reflexology in medical rehabilitation.

Key word: reflexotherapy, biologically active points, energetic channel, obesity, overweight, lipidic metabolism.

Введение

Эмпиризм в подходах к рефлексотерапии (РТ) как самостоятельному методу и как методу комплексного лечения достаточно широкого круга заболеваний выступает основной преградой интеграции ее в доказательную медицину. Разноречивые представления о механизмах действия, наличие специфических акцепторных точек, энергетических меридианов, взаимодействия «инь» и «янь» до настоящего времени не приведены к единому знаменателю. Морфологический субстрат перечисленных категорий или не найден, или трактуется различными авторами с точки зрения взаимоисключающих характеристик [1].

В этой связи попытки вскрытия механизма действия иглоукалывания, нацеленного на достижение позитивных клинических результатов, представляются весьма актуальными и своевременными. Исследование данного вопроса позволит расширить арсенал медицины путем использования малоинвазивного метода коррекции метаболического гомеостаза, не сопряженного с дополнительной медикаментозной нагрузкой и значительными затратами, в то же время позволяющий активизировать собственные резервы организма [7]. В настоящее время РТ перешла из разряда эмпирических в разряд научно-обоснованных лечебно-профилактических методов и интегрирована в систему здравоохранения, внесена в номенклатуру врачебных и провизорных специальностей. Происходит дальнейшее обобщение экспериментальных и клинических данных о механизмах развития

ее лечебных эффектов. Разрабатываются новые принципы и методы РТ, варианты ее комплексного использования с другими лечебно-профилактическими средствами, обновляется терминология и номенклатура [5].

Целью работы является проведение анализа современных литературных данных о механизмах действия рефлексотерапии.

Материалом исследования послужили русскоязычные и иностранные статьи, посвященные проблеме изучения биологических и биохимических основ механизма действия рефлексотерапии.

Результаты и обсуждение

Достижения молекулярной биологии последних лет еще раз подтверждают условность деления регуляторных механизмов на гуморальные, нервные, эндокринные и иммунные. Вводится понятие гомеостатической регуляции — непрерывности взаимодействия функциональных систем различных уровней, которая обеспечивает интегративную деятельность организма в диапазоне физиологических и патологических условий. Все клетки живого организма выделяют в межклеточное пространство, лимфу и кровь биологически активные соединения, образующие биохимическую субстанцию регуляторного механизма и включающие нейромедиаторы, гормоны, цитокины, ростовые факторы с последующим нейроэндокринным взаимодействием защитных систем — контроля боли и иммунного ответа. Нарушение сочетанной регуляции данных систем включается в патогенез заболеваний, а РТ обеспечивает их эффективное устранение. Убе-

дительно доказан обезболивающий и иммуномодулирующий эффект акупунктуры, который позволяет рассматривать ее как патогенетически обоснованное лечение многих заболеваний [6].

Развитие современной теории РТ происходит параллельно с развитием медико-биологических наук, фундаментальные основы которой опираются на биоэнергетику. Биофизические процессы в организме сопровождаются переносом фотонов и электронов, которые являются источниками электромагнитных колебаний в определенном спектре частот, образуют систему электромагнитного гомеостаза функциональных систем. Непрерывное многообразие электромагнитных и фотонно-квантовых явлений представляют собой биофизическую интегральную составляющую регуляторного механизма, которая может служить современной естественнонаучной интерпретацией базовой многозначной категорией энергии «чи» [7].

В последние годы на основе современных достижений клинической биофизики, понимания молекулярных основ патологического процесса, а также новейших достижений электроники РТ все дальше уходит от своих первоначальных классических форм. Используемые в настоящее время программные комплексы позволяют выявлять патологические изменения в органах задолго до их клинических проявлений. Появилась возможность коррекции молекулярных механизмов нарушений биоэлектрического гомеостаза [5].

Системный подход к объяснению функционирования биологических структур на различных уровнях организации живой материи имеет первостепенное значение для понимания механизма РТ как системы восстановления гомеостаза путем стимуляции защитных сил организма. Изучение РТ включает целостный медико-биологический, междисциплинарный подход в системе медицинской помощи, интегрирующий множество направлений естествознания [3]. Современная методология РТ базируется на представлении о взаимном отражении процессов, протекающих во внутренней среде организма и его экстероцептивных зонах. В этой связи было предложено определение РТ как лечебно-профилактической системы, основанной на оценке параметров периферических рефлексогенных зон и воздействия на них с целью регуляции функциональных систем организма [4].

Изучаемые биологически активные точки (БАТ) рассматриваются как проекционные зоны периферического выхода множества рефлекторных аппаратов различных органов и систем ретикулярной формации. БАТ представляют собой проекцию участков наибольшей активности дерматовисцеральной системы взаимодействия и включают не только участок кожи, но и расположенные под ней глубже лежащие ткани — подкожную клетчатку, мышцы, нервные и сосудистые образования, существование которых доказано многочисленными исследованиями (зоны За-

харьина-Геда, кожно-сегментарно-висцеральные рефлексы). Установлено, что БАТ имеют отличительные от окружающей кожи биофизические характеристики и морфологические особенности: наиболее высокий уровень электрического потенциала и емкость, минимальное электрокожное сопротивление, более высокую температуру, повышенное инфракрасное излучение, несколько большее поглощение кислорода [3]. Воздействие на акупунктурную точку иглой вызывает местную и общую генерализованную реакцию как результат поступления сигнала с периферии в корково-подкорковые структуры головного мозга [1]. Аfferентная импульсация, идущая по спинномозговым путям и вегетативным ганглиям, изменяет функциональное состояние лимбико-ретикулярного комплекса и эндокринных функций, что проявляется в нормализации содержания гипофизарных гормонов, стимуляции функций коркового вещества надпочечников. Местная реакция разворачивается преимущественно по механизму аксон-рефлекса за счет метаболических и гуморальных местных реакций по типу обратной связи с периферией. Участие вегетативной нервной системы проявляется в нормализующем эффекте деятельности сердечно-сосудистой системы (регуляция артериального давления, пульса), высвобождении глюкозы, депонированной в форме гликогена в печени, перераспределении кровоснабжения. Стимуляция БАТ вызывает активацию ноцицептивных структур центрального серого вещества сильвиева водопровода, ретикулярной формации с последующей стимуляцией секреции опиатных структур мозга [2]. Взаимосвязь определенных точек акупунктуры с достаточной однородностью терапевтического эффекта и единой функциональной системой регуляции гомеостаза формирует энергетический меридиан (ЭМ), или канал. В настоящее время ЭМ в нейрофизиологическом и биоэлектрическом аспектах представляется аналогом вегетативной части нервной системы, которая формирует его морфологический субстрат [8].

Вследствие непрерывного многообразия электромагнитных и фотонно-квантовых процессов в организме обосновано представление о единой совокупности акупунктурных точек и каналов как системы регуляции электромагнитного гомеостаза. Поэтому регистрация биоэлектрических параметров экстероцептивных рефлексогенных зон — электропунктурная диагностика является доступным способом оценки состояния гомеостатической регуляции.

Существует значительное число теорий, авторы которых пытаются объяснить механизм действия акупунктуры, в частности, путем изучения морфологического, физиологического, биохимического состояния ЭМ и БАТ. Древневосточная концепция рассматривает эту систему как связующее звено между организмом и внешней средой. Функциональное состояние системы ме-

ридианов зависит от времени суток, биологические ритмы — от времени года [2].

По мнению других исследователей, метод РТ основан на раздражении периферического нервного аппарата БАТ, который запускает каскад рефлекторных нейрогуморальных реакций, складывающийся в определенный интегральный ответ организма [3]. РТ способствует ускорению формирования важнейших характеристик адаптированного организма — способности поддержания гомеостаза с минимальными энергетическими затратами и высокой мобилизационной готовности к оптимальному реагированию на стрессорные, потенциально патогенные воздействия [4].

Нейроэндокринные и иммунные механизмы взаиморегуляции системы контроля боли и иммунитета являются наиболее уязвимыми мишенями для разнообразных патогенных факторов, поэтому их рефлекторную коррекцию в ряде случаев можно считать базовой, системообразующей, лежащей в основе многочисленных ответных реакций [5]. При разнообразных заболеваниях и патологических состояниях РТ оказывает физиологическое действие на естественные стресс-лимитирующие и адаптационные механизмы. При этом обеспечивается общее и акцентуированное действие на функциональные системы, испытывающие наибольшую нагрузку в соответствии с характером патологического процесса [6]. Такое действие РТ аналогично адаптогенному эффекту тренировки с использованием физических нагрузок, когда возбуждаются мышечные афферентные волокна, ритмические разряды которых вызывают каскад системных нейрогуморальных реакций, обеспечивающих все основные гомеостатические функции [9]. Общим итогом современных исследований явилось признание РТ универсальным методом, направленным на регуляцию реакций стресса и адаптации во всем многообразии их физиологических и клинических проявлений.

Лувсан Г. выделяет теорию тканевой терапии, которая объясняет лечебное действие РТ продуктами белкового распада и некрогормонами, образующимися при травмировании ткани в месте введения иглы. Происходит частичная гибель клеток и мышечных волокон с высвобождением гистаминаподобных соединений, которые увеличивают кровенаполнение и усиливают кровоток, отток лимфы и интенсивность обмена веществ в зоне манипуляции [9]. Другие авторы доказали теорию нормализации капиллярного кровотока с последующим вторичным устранением патологического очага [8].

Теория гистаминного выравнивания представлена механизмом рефлекторного воздействия на соответствующие сегменты спинного мозга и симпатическую часть вегетативной нервной системы с последующей нормализацией в пораженных тканях больного органа содержания гистидина и образующегося из не-

го гистамина с дальнейшей регуляцией капиллярного кровообращения [1, 6].

Электрическая теория объясняет лечебное действие иглоукалывания явлением резонанса (совпадением длины волны и частоты колебаний возникающих биотоков с аналогичными показаниями тканей больного органа). Изменение локального электрического заряда ведет к возникновению потенциала в месте воздействия иглы с распространением его по ходу сосудисто-нервных пучков и окончаний, что служит дополнительным раздражителем выброса биологически активных веществ [10].

Термоэлектрическая концепция представлена следующим образом: инвазивное введение иглы в ткани человеческого тела вызывает изменение электролитной среды вследствие градиента различных температур с последующим возникновением электрического потенциала. Такой процесс первоначально сопровождается локальным повышением температуры, обусловленным притоком крови, затем переходящим в местное снижение температуры с увеличением теплоотдачи в окружающую среду [11].

Биоэлектрическая и информационно-энергетическая теория доказывает, что БАТ осуществляют обмен посредством электромагнитных полей внешней среды и висцеросенсорной чувствительности от внутренних органов, что используется для запуска адаптивных механизмов, направленных на ослабление или полную компенсацию отрицательных изменений в функциональных системах организма [12].

Гипнотическое воздействие акупунктуры предполагает, что акупунктура является одной из разновидностей психотерапии (гипноанальгезии), при которой возникает особое состояние сознания с изменением осознания эфферентного потока болевой информации [11].

Существует вегетативно-рефлекторная теория акупунктуры, согласно которой основная роль в механизме действия РТ принадлежит вегетативной нервной системе и кожно-висцеральным взаимоотношениям с непосредственной реакцией сегмента и волокон вегетативной нервной системы (внутренние органы, сосуды, мышцы). Для получения устойчивой сегментарной реакции необходимо определенное время воздействия, так как кратковременная стимуляция может закончиться быстрым затуханием рефлекса [12].

Стимуляция БАТ вызывает наиболее выраженную рефлекторную реакцию в пределах метамера или спинального сегмента соответствующего внутреннего органа, с которым связана стимулирующая точка. Данная теория имеет четкое нейроанатомическое обоснование и объясняется общностью происхождения кожи и нервной ткани из одного зародышевого листка (эктодермы). К отдельным спинномозговым сегментам относятся не только соответствующие участки кожи и нервной системы, но и мышцы

(миотомы), кости и связки (склеротомы), сосуды и внутренние органы (энтеротомы) [10]. Нормальное функционирование внутренних органов осуществляется не только хорошей регуляцией нервной системы, но и адекватной микроциркуляцией, что достигается воздействием на соответствующий миомер. Следовательно, при подборе точек имеет значение выбор зоны воздействия, структуры и глубины раздражаемых тканей.

В настоящее время получены данные о том, что ответная реакция на иглоукалывание реализуется через нервную систему с включением нейрогуморальных механизмов [13]. Установлено, что РТ меняет возбудимость нейронов мозга, стимулирует синтез биологически активных соединений (эндорфинов, простагландинов, ферментов, ацетилхолина) вследствие раздражения иглой нервов рецепторов сосудов и периваскулярных нервных образований с последующим блокированием болевых ощущений и устранением очагов длительного возбуждения или торможения в различных отделах мозга [14]. Эндорфины оказывают болеутоляющий эффект, ацетилхолин повышает скорость передачи импульсов в мионевральных пластинках и тем самым стимулирует сократительную способность мышц [14].

Обосновывая теорию нейрогуморального механизма адаптации и гомеостаза, Гуткина А. Н. высказывает предположение об акупунктурной стимуляции мозговых структур (задних рогов спинного мозга, ретикулярной формации, отделов среднего мозга, гипоталамуса, таламуса с высвобождением специфических химических веществ (энкефалиновых, эндорфиновых опиоидных агентов, серотонина и адренергических систем ствола мозга, неопиодных нейропептидов гипоталамо-гипофизарного комплекса) [12].

Иммунная теория воздействия иглоукалывания объясняет стимуляцию клеточного и гуморального иммунитета как следствие асептического воспаления, вызванного травматизацией мягких тканей стерильной иглой [15].

Таким образом, в ответной реакции организма на РТ принимают участие все отделы нервной системы и рецепторного аппарата.

В механизме действия РТ выделяют местную, сегментарную и общую реакцию организма. *Местная реакция* проявляется изменением температуры, кровенаполнения, электрокожного сопротивления, что обусловлено аксон-рефлексом в результате раздражения нервных окончаний кожи и подлежащих тканей, морфологическими и гуморальными сдвигами (очаговым распадом тканей, кровоизлиянием), а также изменениями электрических потенциалов и появлением слабого гальванического тока. *Сегментарная реакция* протекает в пределах сегментов спинного мозга, на которые оказывается воздействие [13]. *Общая реакция* обусловлена потоком афферентных импульсов при воздействии на БАТ в вышележащие отделы центральной нервной системы с по-

следующим включением нейрогуморальных и нейрогормональных механизмов. Основой общей реакции является раздражение интегративных систем головного мозга, приводящие к нейрофизиологическим, нейрогуморальным и генерализованным вегетативным сдвигам на уровне висцеро-висцеральных, висцеро-сенсорных, висцеро-соматических рефлексов [17].

Доказано, что акупунктура стимулирует деятельность органов и систем, повышает резервные возможности организма, устраняет энергетический дисбаланс. Разнообразие видов и методов акупунктурного воздействия позволяет четко подобрать лечебный комплекс, выбрать адекватный по силе раздражитель применительно к возрасту пациента, наличию сопутствующих заболеваний и исходному функциональному состоянию [3].

Основой направленности РТ является возбуждение рецепторов, нервных образований, рефлексогенных зон с последующими специфическими реакциями: образованием энергосубстрата, эндогенного тепла через активацию клеточных энзимных систем, коррекцией уровня свободно-радикального окисления, антиоксидантной защиты клетки, иммунокомпетентных систем всех уровней [16].

Сближению точек зрения классической акупунктуры и европейской медицины способствует раскрытию механизма действия аурикулотерапии, где четко прослеживается зависимость эффекта от раздражаемой зоны: воздействие иглой на точки ушной раковины, иннервируемой блуждающим нервом, оказывает преимущественное влияние на висцеральные органы; раздражение зоны, иннервируемой тройничным нервом, вызывает противоболевой эффект [17].

Назначение РТ в практике здравоохранения диктуется необходимостью коррекции различных процессов при заболеваниях, в том числе и нарушенного липидного обмена липопротеидов атерогенного класса. Включение этого экономически малозатратного метода в комплекс лечебных мероприятий обусловлено терапевтической активностью, простотой, физиологичностью метода, отсутствием побочных эффектов, возможностью попадания в патогенетический спектр лечения в связи со спазмолитическим, противоболевым, седативным действием [5].

Эффект РТ нашел широкое применение в лечении алиментарного ожирения и базируется на выявленных патогенетических особенностях заболевания, зависит от его степени, давности, сопутствующей патологии и способствует восстановлению нарушенного энергетического баланса [21]. Установлено, что этот метод увеличивает скорость потери массы тела, снижает потребление пищи, удаляет избыток жидкости за счет угнетения центров голода и жажды, увеличивает расход энергии и усиливает основной обмен [20].

Известно, что потеря массы тела только с помощью диеты у лиц с нарушением жирового обмена непродолжительна и нестабильна, что

объясняется прогрессирующими нарушениями показателей основного обмена у лиц, страдающих ожирением или склонных к данной патологии. Особенно это относится к тем пациентам, которые имели по каким-либо причинам неоднократные неудачные попытки снижения веса, что приводило к развитию физиологической энергетической резистентности. Эти нарушения выражались в постепенном повышении калорийной ценности питания с низким расходом энергии. В этой связи для усиления эффекта разгрузочно-диетической терапии и уменьшения ее негативных последствий разработана схема акупунктурного воздействия, направленная на патогенетические механизмы ожирения [19]. Метод воздействия на организм активизирует процессы метаболизма, вызывает стабилизацию массы тела, нормализацию тонуса вегетативной нервной системы и корковых процессов, усиливает и продлевает чувство насыщения при уменьшении потребления пищи. Установлено также, что РТ снимает пищевую зависимость, нормализует пищевое поведение, способствует повышению расхода энергии путем активации термогенеза, а также устраняет снижение скорости метаболизма, присутствующее при соблюдении диеты [18]. Доказано, что самостоятельный липидснижающий эффект этого процесса сопоставим с таковым при назначении антисклеротической диеты [6]. Данный вид терапии дает возможность амбулаторного лечения, позволяет сократить сроки лечения пациентов с ожирением и избыточной массой тела и наличием сопутствующей патологии [4, 5].

Установлено, что помимо уменьшения синтеза общего холестерина и концентрации циркулирующих липопротеидов низкой плотности на фоне РТ отмечается умеренное снижение содержания в крови триглицеридов, что напоминает лечение на фоне терапии статинами (антигиперлипидемический эффект) [2]. Вероятно, это объясняется блокированием синтеза липопротеидов низкой плотности и нарушением их включения в состав апо-белка. Кроме того, на фоне РТ наблюдается увеличение уровня липопротеидов высокой плотности, есть предположение о прямом воздействии на их синтез. Авторы полагают, что РТ влияет на торможение активности ключевого фермента синтеза общего холестерина в печеночных клетках, снижает активность перекисного окисления липидов, оказывает ингибирующее влияние на воспалительную реакцию вокруг инфильтрированных в сосудистую стенку липидов. Этот метод лечения способствует уменьшению ранимости атеросклеротических бляшек, делает их стабильными, препятствует их изъязвлению и образованию свежих пристеночных тромбов. Однако следует отметить, что механизм этого эффекта до конца не изучен и требует проведения дальнейших исследований.

Выводы

1. Основу ответа организма на процедуру РТ представляют изменения в состоянии компенса-

торно-приспособительных реакций, характеризующиеся парциальной активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы с повышением реактивности, формированием энергозатратных реакций адаптационного плана.

2. Научно-прагматическая и социально-экономическая значимость изучаемой проблемы обуславливает необходимость разработки новых, эффективных, малозатратных и безопасных подходов к реабилитации пациентов с дислипидемиями. Важным звеном нового направления МР на санаторно-курортном и амбулаторно-поликлиническом этапе является применение РТ по специально разработанной методике.

3. Вышеизложенное свидетельствует о целесообразности включения представленных методик терапии в реабилитацию больных с нарушением липидного обмена.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Алехина, Г. Г.* Оценка эффективности сочетанного применения немедикаментозных методов — разгрузочно-диетической терапии и иглорефлексотерапии в лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой: автореф. дис. канд. мед. наук / Г. Г. Алехина. — СПб., 1991. — 21 с.
2. *Бабич, Ю. А.* Статины, фибраты и рефлексотерапия в коррекции дислипидемических состояний / Ю. А. Бабич, А. Г. Евдокимова, А. Э. Радзевич // Мед. консультация. — 2003. — № 1. — С. 31–36.
3. *Беляков, Н. А.* Ожирение: руководство для врачей / Н. А. Беляков. — СПб., 2003. — 514 с.
4. *Василенко, А. М.* Врачебная специальность «Рефлексотерапия» / А. М. Василенко // Рос. мед. журн. — 1995. — № 5. — С. 28–33.
5. *Василенко, А. М.* Физиологические основы электропунктурной профилактики стрессорных нарушений функций организма: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / А. М. Василенко. — М., 1989. — 41 с.
6. *Воробьева, Е. П.* Динамика липидного спектра и показателей гуморального иммунитета у больных со стабильной стенокардией на фоне терапии аторвастатином / Е. П. Воробьева // Мед. новости. — 2007. — № 4. — С. 62–64.
7. *Гаджиев, А. А.* Рефлексотерапия конституционально-экогенного ожирения у детей / А. А. Гаджиев, В. В. Мурабаб-Самеди, И. И. Исаев // Проблемы эндокрин. — 1999. — Т. 39, № 3. — С. 21–24.
8. *Гойденко, В. С.* Структурно-функциональная теория механизма действия иглотерапии и микроиглотерапии: учеб. пособие / В. С. Гойденко // М.; Изд-во РМАПО. — 1990. — 237 с.
9. Современная иглорефлексотерапия: интеграция в западную медицину / В. П. Заневский [и др.] // Теория и практика медицины: сб. науч. трудов. — Минск, 1999. — С. 96–98.
10. *Иванов, В. И.* Традиционная медицина: опыт применения отечественной и восточной народной медицины в современной лечебной практике / В. И. Иванов. — М.: Военное издательство. — 1991. — 427 с.
11. *Луvsан, Г.* Традиционные и современные аспекты восточной рефлексотерапии / Г. Луvsан. — М.: Наука. — 1992. — 574 с.
12. *Мачерет, Л. С.* Руководство по рефлексотерапии / Л. С. Мачерет, И. З. Самосюк. — Киев: Вища школа. — 1982. — 301 с.
13. *Молостов, В. Д.* Иглотерапия / В. Д. Молостов. — Ростов н/Д.: Феникс, 2004. — 475 с.
14. ИРТ и РДТ при алиментарном и гипотиреоидном ожирении / Р. Г. Оганов [и др.] // Воен.-мед. журн. — 1998. — № 10. — С. 81–82.
15. *Подсадчик, Л. В.* Рефлексотерапия в лечении артериальной гипертензии / Л. В. Подсадчик // Мед. панорама. — 2007. — № 10. — С. 10–12.
16. *Попова, Н. М.* Точечный массаж: учеб. пособие / Н. М. Попова, Е. В. Харламов. — Ростов н/Д.: Феникс, 2009. — С. 216.
17. *Сидоров, П. И.* Коррекция избыточной массы тела / П. И. Сидоров, Н. И. Ишекова, А. Г. Соловьев. — М.: Медпресс-информ. — 2004. — 143 с.
18. *Собецкий, В. В.* Клиническая рефлексотерапия / В. В. Собецкий. — Киев: Здоровье, 1995. — 254 с.
19. *Труфанова, В. Ф.* Практическое руководство по аурикулярной и корпоральной иглотерапии / В. Ф. Труфанова, Э. П. Яроцкая, О. М. Биневская. — Харьков: Вища школа. — 1985. — 260 с.
20. *Цой, Р. Д.* Справочник по рефлексотерапии / Р. Д. Цой. — Ташкент: Ибн-Сина, 1994. — 334 с.
21. *Хуанг, Б. Т.* Иглоукальвание / Б. Т. Хуанг. — М.: Медицина, 1994. — 579 с.

УДК 616.643-089.87:616-005.1-08|089.168.1
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

А. А. Пранович¹, Н. И. Симченко¹, В. И. Вощула²

¹Могилевская областная больница

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

За 2008 г. в Могилевской областной больнице проходили лечение 212 больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Из них 65 % подверглись оперативному лечению, 44 % больных произведена трансуретральная резекция (ТУР) ДГПЖ. В 48 % случаев для операции использовался биполярный резектоскоп и генератор Autocon 400 фирмы Karl Storz. Возраст больных колебался от 48 до 82 лет. Интраоперационно осложнений отмечено не было. В ближайшем послеоперационном периоде имели место четыре эпизода макрогематурии, в одном из них потребовалась повторная электрокоагуляция кровоточащих сосудов. Установлено, что основные факторы системы гемостаза при биполярной ТУР не выходят за пределы допустимых и их динамика не зависит от объема резецированных тканей, гемостаз в послеоперационном периоде при использовании биполярной ТУР является более управляемым и более прогнозируемым в плане послеоперационных кровотечений и тромбоемболий.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, монополярная трансуретральная резекция предстательной железы, биполярная трансуретральная резекция предстательной железы, активированное время рекальцификации, фибринолитическая активность.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF DIFFERENT METHODS OF TRANSURETHRAL RESECTION ON THE SYSTEM OF HEMOSTASIS DURING THE POSTOPERATIVE PERIOD

A. A. Pranovich¹, N. I. Simchenko¹, V. I. Vostchula²

¹Mogilev Regional Hospital

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

During the year of 2008, a total of 212 patients with BPH underwent treatment in the Mogilev Regional Hospital. Of these, 65 % underwent operative treatment, 44 % were made TUR BPH. In 48 % of cases for the operation a bipolar resectoscope and generator Autocon 400 by the firm Karl Storz were used. The age of the patients fluctuated from 48 to 82. Intraoperatively, there were no revealed complications. In the nearest postoperative period four episodes of macrohematuria took place, one of which required second electrocoagulation of the bleeding vessels. It has been established that major factors of the system of hemostasis under bipolar TUR do not exceed the bounds of the admissible, and their dynamics does not depend on the extent of the resected tissues, hemostasis in the postoperative period with the use of bipolar TUR can be more easily controlled and is more predicted in respect of postoperative bleedings and thromboembolisms.

Key words: benign prostatic hypertrophy, monopolar transurethral resection of prostate gland, bipolar transurethral resection of prostate gland, activated recalcification time, fibrinolytic activity.

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является наиболее частым заболеванием мужчин среднего и пожилого возрастов [1]. Согласно данным ежегодных официальных статистических сборников «Здравоохранение в Республике Беларусь», доброкачественная гиперплазия предстательной железы является второй по частоте причиной госпитализации в профильные медицинские учреждения, на ее долю приходится от 12 до 27 % госпитализаций, что уступает лишь мочекаменной болезни.

Количество пациентов с ДГПЖ прогрессивно увеличивается в каждой области и по стране в целом. Если в 1997 г. в стационарах республики лечились 6768 человек [2], то в 2008 г. их количество возросло до 8193 [3] (на 26 %) (рисунок 1).

На XX конгрессе Европейской ассоциации урологов в Стамбуле в 2005 г. было от-

мечено, что последнее десятилетие характеризуется устойчивой тенденцией к уменьшению количества операций при симптоматической ДГПЖ в пользу консервативной терапии. Наличие подобной тенденции нельзя отметить в нашей стране.

Мы систематизировали данные о количестве и видах операций при ДГПЖ за последние 12 лет (таблица 1).

Численность оперативных вмешательств при ДГПЖ в стационарах республики, начиная с 1997 г., увеличилась на 24 %. Наряду с изменением возрастной структуры мужского населения (постарение) к этому могли привести следующие негативные моменты: поздняя обращаемость пациентов к врачу, несвоевременная диагностика, недостатки в организации диспансерного наблюдения и, соответственно, развитие осложнений на поздних стадиях заболевания.

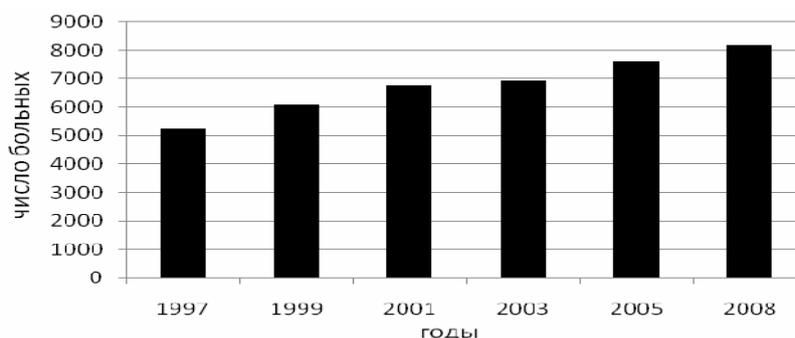


Рисунок 1 — Количество пациентов с ДГПЖ в стационарах Республики Беларусь в 1997–2008 гг.

Таблица 1 — Количество основных операций при ДГПЖ в Республике Беларусь

Показатели	Всего	1997 г.	1999 г.	2001 г.	2003 г.	2005 г.	2008 г.
Оперировано больных	26506	3574	4619	4581	4405	4619	4708
ТУР	4666	643	729	768	810	729	987
Одномоментная аденомэктомия	10875	1822	2073	1948	1458	2073	1501
Цистостомия	7671	786	1394	1283	1232	1394	1582
2 этап	2427	321	416	422	287	416	565

Несмотря на стремительно развивающиеся в последнее время консервативные методы лечения, ДГПЖ по-прежнему остается хирургическим заболеванием, а «золотым стандартом» в лечении является трансуретральная резекция предстательной железы. Оперативное лечение признано наиболее эффективным при осложненных и тяжелых формах ДГПЖ, а также в случаях безуспешности медикаментозной терапии [4].

По данным различных авторов, метод трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРП) практически не уступает по эффективности открытой операции и вместе с тем обладает рядом преимуществ, среди которых меньшая травматичность, меньшее количество осложнений, более короткий период реабилитации и др. В то же время изучение ближайших и отдаленных результатов монополярной трансуретральной резекции предстательной железы (МТУРП) показало, что данный метод у 1–18 % больных имеет свои неудачи и осложнения. Среди них рецидивы и ложные рецидивы ДГПЖ, интра- и послеоперационные кровотечения, ТУР-синдром, недержание мочи, склероз шейки мочевого пузыря, стриктуры уретры, ретроградная эякуляция и др. [5]. В связи с этим ведется активный поиск новых малоинвазивных методов лечения больных с ДГПЖ, в том числе и эндоскопических. Одним из таких методов является биполярная трансуретральная резекция предстательной железы (БТУРП).

Принципиальное отличие биполярного от монополярного электрического воздействия заключается в том, что при нем ток не проходит через весь организм больного, ограничивается расстоянием между электродами (активным и

возвратным), объединенными в одну двойную петлю. Для создания разряда между электродами применяется электропроводящая среда — 0,9 % раствор натрия хлорида. Существенными преимуществами биполярной трансуретральной резекции по сравнению с монополярной ТУР являются: меньшая интра- и послеоперационная кровопотеря; меньший период дренирования мочевого пузыря после операции; более короткий срок пребывания в стационаре после операции; возможность применения данного метода у больных с кардиостимулятором, металлическим имплантантом, у пациентов с любым объемом гиперплазии простаты; отсутствие обугливания и ожога резецированной ткани простаты; невозможность возникновения ТУР-синдрома в связи с применением физиологического раствора 0,9 % NaCl в качестве ирригационной жидкости; отсутствие нервно-мышечных стимуляций (это позволяет избежать перфорации мочевого пузыря при резекции опухоли); отсутствие нарушений эректильной функции [6].

Проблема профилактики и лечения тромбозов, а также нарушений микроциркуляции имеет большое значение для клинической практики. Нарушение морфологической диссоциации отражает изменение механизмов нормального гемостаза, как правило, обуславливающее кровоточивость или тромбоз. Четыре составляющие программы профилактики тромбоэмболических осложнений:

- 1) ранняя активизация больного — не спасает от интраоперационного тромбообразования;
- 2) эластичное бинтование нижних конечностей практически не эффективно при эпидуральной анестезии;

3) использование местной анестезии практически невозможно при ТУР;

4) системная гепаринизация — увеличивает время кровотечения.

Очевидно, что у всех профилактических мер есть свои отрицательные стороны, однако применение всех вышеприведенных методов профилактики позволяет значительно снизить опасность возникновения тромбоэмболических осложнений [7].

Информации об исследовании гемостаза в послеоперационном периоде при разных методах трансуретральной резекции в доступной литературе мы не нашли. В связи с этим было проведено исследование гемостаза в послеоперационном периоде у 2 групп больных, операция которым осуществлялась методом моно- и биполярной ТУР.

Материалы и методы

За 2009 г. в Могилевской областной больнице проходили лечение 212 больных с ДГПЖ. Из них 65 % подверглись оперативному лечению, 44 % больных произведена ТУР ДГПЖ.

В проведенное исследование включено 60 пациентов с установленным диагнозом ДГПЖ, основным проявлением которого были симптомы нижних мочевых путей (СНМП). Диагноз ДГПЖ был подтвержден данными пальцевого исследования и трансректальной эхографии, объем предстательной железы более 35 см^3 , максимальная скорость потока мочи (Q_{max}), по данным урофлоуметрии, 6–10 мл/с при минимальном объеме мочеиспускания 150 мл и объеме остаточной мочи более 120 мл. У пациентов, вошедших в исследование, исходный показатель IPSS превышал 18 баллов, а индекс качества жизни (QOL) — 3 пункта. Исключались больные с осложненным течением ДГПЖ, подозрением в отношении карциномы простаты, воспалительными изменениями (по данным общего анализа мочи). При патологических изменениях осадка мочи проводили посев мочи на микрофлору с определением микробного числа, вида микроорганизмов и чувствительности их к антибактериальным препаратам. Соотношение свободного PSA к общему было более 0,2.

Перед началом исследования все пациенты были подвергнуты стандартизованному обследованию, включавшему: клинический осмотр и пальпацию простаты, общий анализ мочи, оценку клинических симптомов по шкале IPSS и QOL в баллах, определение уровня общего и свободного PSA в сыворотке крови, измерение объема предстательной железы с помощью трансректальной эхографии, скорости потока мочи и объема мочеиспускания при урофлоуметрии, а также объема остаточной мочи при трансабдоминальной эхографии.

Сформированы две однородные группы по 30 человек. Каждая группа состояла из трех подгрупп, по 10 пациентов в каждой, в зависи-

мости от объема предстательной железы, определяемого методом трансректальной эхографии. Произведено исследование системы гемостаза на 1, 3 и 7 сутки после операции по показателям: фибриноген, активированное время рекальцификации (ABP), фибринолитическая активность, протромбиновый индекс (ПТИ), время свертывания крови, адгезия и агрегация тромбоцитов. Статистическая обработка производилась методом однофакторного дисперсионного анализа. В интерпретации полученных результатов дисперсионного анализа исходили из того, что если критерий Фишера (F-критерий) значительно превышает табличное значение, то это служит доказательством того, что исследуемые факторы определяют динамику процесса. Прогностически значимыми считали показатели, достоверность систематических отклонений которых в дисперсионном анализе по критерию Фишера была меньше 0,05.

Результаты и обсуждение

Табличное значение F для уровня значения 5 % ($p = 0,05$) составило 4 при анализе значений ABP и фибринолитической активности, что делает данные факторы наиболее прогностически значимыми. Исследование таких показателей коагулограммы, как фибриноген, протромбиновый индекс, время свертывания крови, а также адгезия и агрегация тромбоцитов показало отсутствие статистически значимых различий.

В первые сутки после операции с применением МТУРП отмечается снижение ABP в сторону гиперкоагуляции (ниже 50 с) и снижение фибринолитической активности (ниже 185 мин) при резекции большого объема тканей (более 70 см^3). При резекции малого ($30\text{--}49 \text{ см}^3$) и среднего объема ($50\text{--}69 \text{ см}^3$) нами отмечено значительное повышение ABP ($72\text{--}76$ с) в сторону гипокоагуляции, а также рост фибринолитической активности (до 363 мин). При статистическом анализе выявлены достоверные различия между ABP при больших объемах резекции и резекции малых и средних объемов ($F = 4,1$). Также статистически достоверно различие между фибринолитической активностью при резекции разных объемов тканей МТУРП ($F = 4,3$). Таким образом, выявлено достоверное отличие в работе системы гемостаза при резекции разных объемов гиперплазированной простаты методом монополярной трансуретральной резекции.

В первые сутки после БТУРП отмечается повышение ABP при малых и больших объемах резекции, не превышающее нормы ($55\text{--}90$ с) и снижение фибринолитической активности обратно пропорционально ABP.

Изменение ABP (снижение до $48\text{--}50$ с) в сторону гиперкоагуляции и снижение фибринолитической активности ($190\text{--}210$ мин) при

резекции большого объема тканей гиперплазированной простаты продолжалось и на 3 сутки после операции. При резекции малого и среднего объема повышение АВР в сторону гипокоагуляции и рост фибринолитической активности также отмечен на 3 сутки после операции.

При исследовании показателей системы гемостаза на 3 сутки после БТУРП отмечается повышение АВР при малых и больших объемах резекции, не превышающее нормы, и снижение фибринолитической активности обратно пропорционально АВР.

При статистической обработке данных нет достоверных различий между показателями АВР при удалении разных объемов гиперплазированной простаты ($F = 3,1$). Также нет достоверной разницы между показателями фибринолитической активности ($F=2,9$) при биполярной трансуретральной резекции разных объемов гиперплазированной простаты.

Выводы

При резекции монополярным резектоскопом при удалении больших объемов ДГПЖ и массивном выбросе тканевого тромбoplastина отмечается снижение АВР в сторону гиперкоагуляции и снижение фибринолитической активности.

При резекции монополярным резектоскопом при удалении малых и средних объемов ДГПЖ отмечается значительное повышение АВР в сторону гипокоагуляции и рост фибринолитической активности.

Отличия в динамике основных факторов гемостаза при разных видах ТУР сохраняются в течение 3 суток после операции и при использовании биполярной ТУР, практически не выходят за пределы безопасных показателей.

Так как основные факторы системы гемостаза при биполярной ТУР не выходят за пределы допустимых и их динамика не зависит от объема резецированных тканей, гемостаз в послеоперационном периоде при использовании БТУРП является более управляемым и более прогнозируемым в плане послеоперационных кровотечений и тромбозов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мартов, А. Г. Практическое руководство по трансуретральной эндоскопической электрохирургии доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А. Г. Мартов, Н. А. Лопаткин. — М.: Триада X, 1997. — 18 с.
2. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 1997 г. — Минск: ГУ РНМБ, 1998. — 36 с.
3. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2008 г. — Минск: ГУРНМБ, 2009. — 40 с.
4. Левковский, Н. С. Трансуретральная резекция предстательной железы и мочевого пузыря / Н. С. Левковский. — СПб: «Вита Нова», 2002. — С. 42–467.
5. Ошибки, опасности и осложнения при трансуретральной резекции гиперплазии предстательной железы / Н. Ф. Сергиенко [и др.] // Урология. — 2000. — С. 32–36.
6. Bipolar transurethral resection of the prostate- a new gold standard / A. K. Egote [et al.] // J. Endourol. Abstracts 23rd world congress on endourology and SWL, 21st basic research symposium. 23–26 Aug. 2005. Amsterdam. — Page A 17 (MP 10–17).
7. Kearon, C. Starting prophylaxis for venous thromboembolism postoperatively / C. Kearon, J. Hirsh // Arch Intern Med. — 1995. — P. 366–372.

Поступила 19.04.2010

УДК 616 – 073.43:616-006

ВЛИЯНИЕ МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА

Е. В. Родина¹, А. Г. Булгак²

¹Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск

Изучение клинической значимости показателей variability ритма сердца, полученных при суточном мониторинге ЭКГ у пациентов с впервые верифицированным диагнозом: «Множественная миелома» и пациентов с множественной миеломой, получающих различные схемы лечения. Показано, что у пациентов с множественной миеломой в ходе проведения суточного мониторинга ЭКГ при временном и частотном анализе выявляются признаки увеличения активности симпатического компонента вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: множественная миелома, суточное мониторирование ЭКГ.

INFLUENCE MYELOMA ILLNESSES ON PARAMETERS OF VARIABILITY OF A RHYTHM OF HEART

E. V. Rodina¹, A. G. Bulgak²

¹Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

²Republican Research and Practical Center «Cardiology», Minsk

Studying of the clinical importance of parameters of variability of a rhythm of the heart, received at daily allowances monitoring of an electrocardiogram, at patients, with for the first time verified diagnosis multiple myeloma and patients with multiple myeloma, receiving various schemes of treatment. It is shown that at patients multiple myeloma during carrying out daily allowances of monitoring of an electrocardiogram at the time and frequency analysis attributes of increase in activity of a sympathetic component of vegetative nervous system come to light.

Key words: multiple myeloma, daily monitoring of an electrocardiogram.

Введение

Множественная миелома (ММ) (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого-Калера, миеломатоз) — клональное злокачественное заболевание системы крови, для которого характерны пролиферации и накопления плазматических клеток и В-лимфоцитов, способных продуцировать большое количество структурно гомогенных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgD либо IgE) или их частей. Гиперпродукция иммуноглобулинов и/или их частей часто приводит к отложению белковых молекул в виде амилоида, депозитов легких цепей, легких и тяжелых цепей в организме и тканях, что вызывает нарушение их функций [1].

В настоящее время в развитии множественной миеломы наряду с традиционно значимыми нарушениями кроветворной и иммунной системы важная роль отводится патологии сердечно-сосудистой системы, которая обычно развивается на фоне прогрессирования болезни и оказывает существенное влияние на клиническую картину заболевания, что нередко приводит к летальному исходу [2].

При множественной миеломе патология сердечно-сосудистой системы развивается на фоне прогрессирования болезни, трансформации в плазмноклеточную лейкемию, опухолевой инфильтрации миокарда, гипераммониемии и патологического обмена аминокислот, нарушении реологических свойств крови и микроциркуляции, анемии, диффузного и очагового амилоидоза в тканях и сосудах сердца, развития хронической почечной недостаточности [3]. Амилоидная кардиомиопатия при ММ развивается в результате отложения амилоида вокруг коллагена в строме органа, что ведет к утолщению и уплотнению миокарда («резиновый миокард»). Эти свойства миокарда приводят к резкому снижению его податливости. В результате отложения амилоида миокард становится ригидным, при этом хроническая сердечная недостаточность развивается (при нерасширенных желудочках сердца) вследствие невозможности адекватного расслабления желудочков в диастолу, в итоге в обоих желудочках резко повышается конечное диастолическое давление, снижается сердечный выброс, а в дальнейшем и сократимость левого желудочка [11].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является самым распространенным, тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением сердечно-сосудистой системы при ММ [2]. Следует отметить, что характерной особенностью течения хронической сердечной недостаточности у больных множественной миеломой является полиморбидность. В появлении и развитии симптомов ХСН важную роль играет активация симпатической нервной системы, ко-

торая, наряду с повышением активности ренин – ангиотензин – альдостероновой системы приводит к задержке ионов натрия и воды, к вазоконстрикции и снижению сократительной функции левого желудочка сердца [12].

Как правило, смертельный исход от сердечно-сосудистой патологии при множественной миеломе развивается преимущественно от неуклонно прогрессирующей сердечной недостаточности, рефрактерной к традиционной терапии [5].

Применение современных программ полихимиотерапии позволяет добиться клинического улучшения, однако по данным рандомизированных исследований, не способствует увеличению продолжительности жизни этих больных [2]. В свою очередь, агрессивная и длительная цитостатическая терапия увеличивает риск развития осложнений, среди которых одним из наиболее серьезных является токсическое поражение сердечно-сосудистой системы [1].

Высокий риск смерти от сердечно-сосудистых причин при ММ может быть связан и с нарушением нейровегетативного автономного контроля деятельности сердца. В настоящее время определение показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) признано одним из информативных и доступных методов оценки вегетативной регуляции сердечного ритма. Снижение ВРС ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, при сердечной недостаточности (СН) любой этиологии.

В единичных исследованиях продемонстрировано снижение ВРС у больных ММ, получающих химиотерапию, однако не было проведено сравнение показателей ВРС у пациентов с впервые выявленной ММ и пациентов с ММ, получающих различные схемы лечения.

Цель исследования

Изучить клиническую значимость показателей ВРС, полученных при суточном мониторинге ЭКГ, у пациентов с впервые верифицированным диагнозом ММ и пациентов с ММ, получающих различные схемы лечения.

Материалы и методы

В исследование вошло 69 пациентов в возрасте от 40 до 75 лет, проживающих в г. Гомеле и Гомельской области, с верифицированным диагнозом «Множественная миелома IIa и IIb стадии» по классификации В. Durie и S. Salmon 1975 (критериями стадии являлись следующие показатели: уровень гемоглобина, уровень кальция в сыворотке, рентгенологические изменения костной ткани, степень продукции моноклональных иммуноглобулинов, нарушение функции почек, масса миелоидных клеток). Пациенты были рандомизированы на три группы: пациенты 1 группы (n = 25) с впервые

выявленной множественной миеломой (с длительностью заболевания ≥ 6 месяцев); во 2 группе ($n = 38$) — пациенты, у которых использовались схемы химиотерапии: VBAR (винкристин + билистин + алкеран + преднизолон) либо VNCP (винкристин + мелфорам + циклофосфан + преднизолон); у пациентов 3 группы ($n = 6$) использовали схемы VAD (винкристин + адрибластин +

дексаметазон) трехкратно с последующей аутологической трансплантацией стволовых клеток. По иммунохимическим вариантам различали ММ с секрецией Ig A и Ig G, а также несекретирующую миелому (таблица 1). Из исследования исключались пациенты старше 75 лет и пациенты, перенесшие инфаркт миокарда до верификации диагноза: «Множественная миелома».

Таблица 1 — Характеристика пациентов с ММ

Показатель	1 группа ($n = 25$)	2 группа ($n = 38$)	3 группа ($n = 6$)
Средний возраст, годы	65,0 (57,0 ÷ 73,0)	64,0 (50,0 ÷ 71,0)	53,0 (50,0 ÷ 57,0)
Пол, м/ж	7/18	18/20	3/3
Длительность заболевания, годы	4,5 ± 1,5 мес	7,5 ± 5,5	2,0
ММ Па	24	35	6
ММ Пв	1	3	—
ММ с секрецией Ig A	1	2	1
ММ с секрецией Ig G	22	35	3
ММ несекретирующая	2	1	2

Всем больным проводилось холтеровское мониторирование (ХМ) с помощью комплекса «Philips Holter», Германия.

Для анализа данных суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ) из временных параметров ВСП определяли следующие показатели: среднеквадратичное отклонение длительности всех кардиоциклов NN (SDNN), стандартное отклонение от средних значений длительностей NN, рассчитанных на 5-минутных участках ЭКГ (SDANN), среднее значение стандартных отклонений от средних продолжительностей NN, рассчитанных на всех 5-минутных участках ЭКГ (index SDNN), среднеквадратичное отклонение абсолютных приращений длительностей кардиоциклов (RMSSD). При спектральном анализе ВРС учитывали следующие показатели: 1) высокочастотные колебания (HF) (0,15÷0,5 Гц). Мощность в этом диапазоне, в основном, связана с дыхательными движениями и отражает вагусный контроль сердечного ритма (колебания парасимпатического отдела вегетативной нервной системы); 2) низкочастотные колебания (LF) (0,05÷0,15 Гц), имеет смешанное происхождение. На мощность в этом диапазоне оказывает влияние изменение тонуса как симпатического (преимущественно), так и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; 3) колебания очень низкой частоты (VLF) (0,001÷0,015 Гц). Данный показатель характеризует влияние высших вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр, отражает состояние нейрогуморального и метаболического уровней регуляции; 4) колебания ультранизких частот (ULF) (< 0,001 Гц). Также определяли отношение LF/HF как чувствительный показатель баланса активности симпатической и парасимпатической части ВРС. Оценивалась общая мощность спектра

(TP) — эта мощность в диапазоне от 0,000÷0,5 Гц. Она отражает суммарную активность вегетативного воздеия на сердечный ритм и имеет тот же физиологический смысл, что и SDNN.

Анализ данных СМЭКГ включал также расчет циркадного индекса (ЦИ), являющегося отношением средней ЧСС за день к средней ЧСС за ночь. Циркадный профиль бывает: нормальный — ЦИ = 1,32, ригидный (признак «вегетативной денервации») — ЦИ < 1,2, усиленный (признак повышенной чувствительности к симпатическим влияниям) — ЦИ > 1,47 [4].

Рассчитывался индекс активации подкорковых нервных структур SNCA = LF/ULF. Также рассчитывали индекс централизации ИЦ (IC) (преобладание центрального контура над автономным) — LF+ HF/ VLF. При оценке ВРС с помощью вариационной пульсометрии учитывали следующие показатели: мода (M0) (мс) — значение интервала RR в максимальном разряде гистограммы, основной уровень функционирования синусового узла, амплитуда моды (AM0) (%) — процентное содержание кардиоциклов в максимальном разряде гистограммы, триангуляционный индекс (TI) — общее количество NN/AM0, что будет отображать состояние симпато-адреналовой системы [7, 8, 9, 4].

Обработка статистических данных проводилась с использованием стандартного пакета статистических программ «Statistica» 6,0 (StatSoft, USA). Результаты статистической обработки материала представлены в формате Me (медиана), 25–75 перцентиль, с целью подтверждения гипотезы о наличии различий между тремя независимыми выборками использовали критерий Краскела-Уоллиса. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов трех групп с верифицированным диагнозом ММ были изучены частотные и временные показатели ВРС по СМЭКГ, исходные данные представлены в таблице 2.

Из приведенной таблицы 2 видно, что временные показатели (SDNN, SDNNi, SDANN, RMSSD) в 1 и 3 группах были ниже по сравнению со 2 группой, а частотные показатели в трех группах не имели значимых различий.

Таблица 2 — Основные показатели ВРС у больных с множественной миеломой

Показатели	Пациенты с ММ			Уровень р
	1 группа (n = 25)	2 группа (n = 38)	3 группа (n = 6)	
	1	2	3	
SDNN (мс)	108,0 (96,0 ÷ 139,0)	125,0 (99,0 ÷ 145,0)	90,0 (70,0 ÷ 126,0)	<0,001
SDANN(мс)	93,0 (81,0 ÷ 115,0)	95,0 (76,0 ÷ 115,0)	82,0 (82,0 ÷ 101,0)	<0,001
RMSSD(мс)	34,0 (22,0 ÷ 73,0)	54,0 (38,0 ÷ 103,0)	32,0 (20,0 ÷ 101,0)	<0,001
SDNNi (мс)	43,0 (30,0 ÷ 60,0)	53,0 (41,0 ÷ 74,0)	40,0 (9,0 ÷ 45,0)	<0,001
M0 (мс)	0,80 (0,74 ÷ 0,92)	0,83 (0,73 ÷ 0,90)	0,77 (0,72 ÷ 0,80)	<0,001
AM0 (%)	2034 (1637 ÷ 3074)	1951 (1545 ÷ 3041)	2972 (1721 ÷ 3748)	>0,05
ЦИ	1,20 (1,09 ÷ 1,20)	1,16 (1,09 ÷ 1,23)	1,45 (1,90 ÷ 3,6)	<0,001
ТИ	42,0 (35,0 ÷ 55,0)	45,0 (35,0 ÷ 64,0)	37,0 (31,0 ÷ 52,0)	<0,001
TP, мс	65633 (23382 ÷ 98096)	56968 (34966 ÷ 79133)	91817,0 (44957 ÷ 127733)	>0,05
HF, мс	19532 (74180 ÷ 27744)	19045 (10597 ÷ 24377)	22764 (14839 ÷ 35231)	>0,05
LF, мс	24118 (6947 ÷ 35885)	18011 (1011 ÷ 26537)	32960 (15591 ÷ 42545)	>0,05
VLF	13469 (6159 ÷ 35885)	10118 (7166 ÷ 13765)	22958 (8387 ÷ 43087)	>0,05
SNCA	1,39 (0,91 ÷ 1,75)	1,59 (1,30 ÷ 1,81)	1,40 (1,06 ÷ 1,70)	<0,001
ИЦ	2,90 (2,00 ÷ 3,40)	3,20 (2,60 ÷ 3,70)	2,45 (1,90 ÷ 3,60)	<0,01
LF/HF	1,00 (0,83 ÷ 1,30)	1,00 (0,80 ÷ 1,20)	1,45 (1,10 ÷ 1,50)	<0,01

Активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) при анализе ВРС оценивали как суммарную (SDNN, SDANN, SDNNi), активность парасимпатического звена вегетативной регуляции оценивали по показателю RMSSD. Во всех группах преобладало снижение временных показателей ВРС (SDNN, SDANN), что свидетельствовало о повышенном влиянии симпатического отдела ВНС на сердечную деятельность. При этом у пациентов всех групп в процентном соотношении преобладало повышенное влияние симпатического отдела ВНС, что в среднем составило $58,0 \pm 8,0 \%$, нормальные показатели ВРС составили $27,0 \pm 10,0 \%$, пациенты с повышенным

влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы ВНС составили $15,0 \pm 2,0 \%$ (рисунок 1). Полученные данные свидетельствуют о повышении влияния симпатического отдела ВНС на сердечную деятельность.

По мнению ряда авторов, снижение временных характеристик variability сердечного ритма соответствует тяжести хронической сердечной недостаточности, а снижение SDNN является предиктором смертности от прогрессирования хронической сердечной недостаточности. При этом параметры временного домена являются прогностическими в отношении выживаемости вне зависимости от клинических и гемодинамических показателей [10–14].

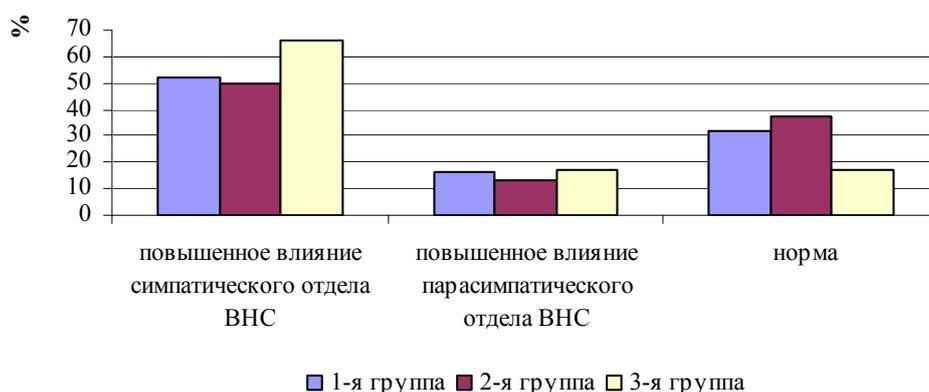


Рисунок 1 — Частота встречаемости изменений ВРС у больных ММ при временном анализе

При изучении variability сердечного ритма методом частотного анализа во всех группах больных множественной миеломой выявлено значимое уменьшение TP, уменьшение LF, превышающее уменьшение HF, нормальное значение VLF, данные изменения ведут к увеличению ИЦ, что считается признаком относительного увеличения симпатической активности за счет увеличения активности высших ве-

гетативных центров, это является неблагоприятным признаком для прогноза заболевания [6, 15]. При этом у пациентов всех групп в процентном соотношении преобладало повышенное влияние симпатического отдела ВНС, что в среднем составило $89,0 \pm 5, \%$, нормальные показатели ВРС составили $10,0 \pm 7,0 \%$, пациентов с повышенным влиянием парасимпатического отдела ВНС было $5,5 \pm 2,5 \%$ (рисунок 2).

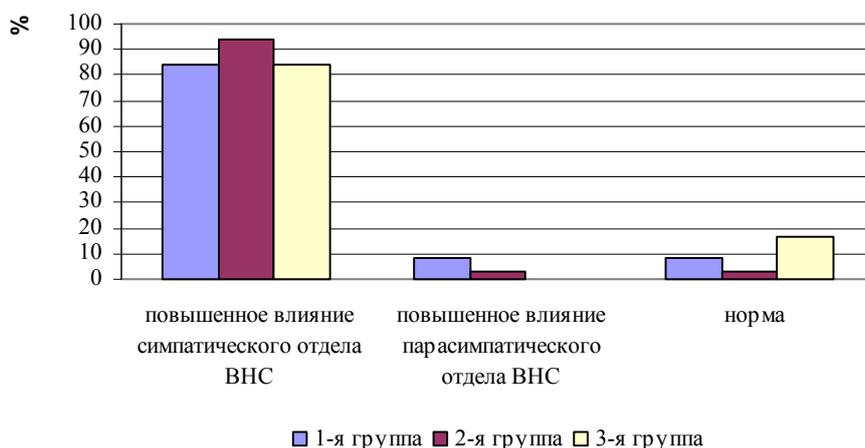


Рисунок 2 — Частота встречаемости изменений ВРС у больных ММ при спектральном анализе

Показатели ВРС при анализе гистограммы во всех группах пациентов с ММ в преобладающем большинстве случаев соответствовали норме и в среднем в процентном соотношении составили

$55,0 \pm 11,0 \%$, преобладание активности парасимпатического отдела ВНС в среднем составило $26,5 \pm 9,5 \%$, а преобладание активности симпатического отдела ВНС — $18,5 \pm 1,5 \%$ (рисунок 3).

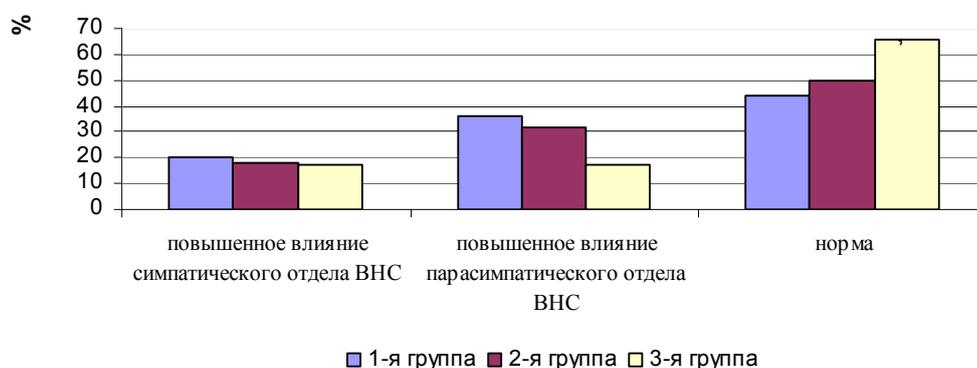


Рисунок 3 — Частота встречаемости изменений ВРС у больных ММ при анализе гистограммы

При оценке циркадного индекса в 1 и 2 группах преобладали ригидные ритмограммы, в 3 группе значимых различий не наблюдалось. При этом в процентном соотношении, ригидные ритмограммы в среднем составили $65,5 \pm 2,5 \%$, процент нормальных ритмограмм — $18,5 \pm 5,5 \%$, а ритмограмм с усиленным ЦИ — $10,0 \pm 7,0 \%$. По мнению ряда авторов, ригидность циркадного ритма сердца отмечается при заболеваниях, в патогенезе которых задействовано прогрессирующее поражение интракардиального

нервного аппарата сердца, снижение вагосимпатической регуляции (вегетативная «денервация» сердца). Клинически это ассоциировано с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти [4].

Заключение

В исследовании показано снижение временных показателей ВРС у больных ММ независимо от длительности заболевания и способов лечения, что характерно для преобладания симпатического компонента вегетативной нерв-

ной системы. Изменения частотного спектра у всех исследуемых групп больных ММ характерные для относительного увеличения симпатической активности за счет увеличения активности высших вегетативных центров. Полученные результаты отражают нарушение нейровегетативного автономного контроля деятельности сердца (повышение активности симпатического и снижение — парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на сердечную деятельность). Учитывая полученные нами данные, можно подтвердить, что основными факторами развития СН при ММ являются структурные изменения сердца, обусловленные первичными патогенетическими изменениями в миокарде. В свою очередь стаж заболевания и агрессивная длительная цитостатическая терапия увеличивают риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Изменения ВРС могут позволить характеризовать степень тяжести хронической сердечной недостаточности у больных с множественной миеломой. Причем использование метода спектрального анализа помогает прогнозировать риск развития при хронической сердечной недостаточности внезапной смерти, а метод временного анализа — общей смертности от сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, учитывая, что анализ вариабельности сердечного ритма является доступным и высокоинформативным методом определения состояния вегетативной нервной системы, следует рекомендовать суточное мониторирование ЭКГ в качестве скрининга у больных с верифицированным диагнозом: «Множественная миелома» для ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений и прогнозирования развития риска внезапной сердечной смерти.

УДК 616.12:796

«СПОРТИВНОЕ СЕРДЦЕ»

Н. А. Скуратова

Гомельская областная детская клиническая больница

В статье освещены основные понятия, применяемые в спортивной медицине, подробно изложены особенности электрокардиографических изменений у спортсменов, происходящих вследствие активизации физиологических адаптационных механизмов и структурного ремоделирования миокарда, представлены основные дифференциальные критерии «спортивного сердца» и принципы скринингового обследования потенциальных спортсменов.

Статья поднимает проблему развития «спортивного сердца» у детей, активно занимающихся спортом, сложности в определении нормативных границ физиологических параметров у юных атлетов и необходимость совершенствования врачебного контроля за детьми-спортсменами.

Ключевые слова: спорт, спортсмены, «спортивное сердце».

«ATHLETIC HEART»

N. A. Skuratova

Gomel Regional Children's Clinic

In the article the basic concepts of sports medicine and the features of the electrocardiogram occurring the athletic training are determined. The basic differential concepts of «athletic heart» and principles of inspections of po-

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андреева, Н. Е. Паропротеинемические гемаблостозы: Множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезни тяжелых цепей / Н. Е. Андреева, Т. В. Балакирева. — Тверь: Триада, 2003. — 88 с.
2. Бесмельцев, С. С. Множественная миелома / С. С. Бесмельцев. — СПб.: Диалект, 2004. — 446 с.
3. Овчаренко, С. И. Диастолическая сердечная недостаточность у больных с амилоидозом сердца (сложности диагностики основного заболевания и его лечения) / С. И. Овчаренко, Е. А. Сон // Трудный пациент. — 2007. — № 11. — С. 66–73.
4. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. — М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2008. — 456 с.
5. Волкова, М. А. Клиническая онкогематология / М. А. Волкова. — М.: Медицина, 2001. — 572 с.
6. Изменения вегетативной регуляции при физиотерапевтическом лечении мягкой и умеренной гипертонии электросном по данным спектрального анализа вариабельности ритма сердца / А. Н. Грибанов [и др.] // Вестник РУДН, серия Медицина. — 2000. — № 2. — С. 29–30.
7. Рябыкина, Г. В. Вариабельность ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. — М.: Стар'Ко, 2001. — 200 с.
8. Вариабельность сердечного ритма // Стандарт измерения, физиологической интерпритации и клинического использования. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии [Электронный ресурс]. — 2009. — Режим доступа: <http://www.hrv.ru/standart/contents.html> — Дата доступа: 29.07.2009.
9. Поражение сердца при амилоидозе / О. М. Виноградова [и др.] // Кардиология. — 1998. — № 5. — С. 35–37.
10. Хроническая сердечная недостаточность: учеб. пособие для вузов / В. В. Калюжин [и др.]; под общ. ред. О. В. Калюжина. — М.: МИА, 2006. — 273 с.
11. Relationship between heart rate variability and mode of death in chronic heart failure: results of the UK-HEART study / J. Nolan [et al.] // Eur. Heart J. — 1997. — № 18 (Suppl.). — P. 577.
12. Decreased spontaneous heart rate variability on congestive heart failure / G. Casolo [et al.] // Am J. Cardiol. — 1989. — № 64. — P. 1162–1167.
13. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain // A. Malliani [et al.] // Circulation. — 1991. — № 84. — P. 1482–1492.
14. Kamath, M. V. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function / M. V. Kamath, E. L. Fallen // Crit. Revs Biomed Eng. — 1993. — № 21. — P. 245–311.
15. Clinical hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure / M. G. Kienzle [et al.] // J. Cardiol. — 1992. — № 69. — P. 482–500.

Поступила 22.03.2010

tential sportsmen are presented. The development of the athlete's heart is a fascinating phenomenon produced by physiologic adaptations to the increased demands of exercise. Athletic training can cause morphological cardiac changes as part of physiological adaptation.

The problem of «athletic heart» at children who are actively going in for sports and the complexity in the definition of physiological parameters at young athletes and necessity of perfection of the medical control over young sportsmen.

Key words: sport, sportsmen, athletic heart.

В последнее время мы являемся свидетелями роста интереса к спорту высших достижений. Сейчас это будет еще более актуально в преддверии грядущей в 2014 г. Олимпиады в Сочи. Возросшей публичности спорта и увеличением уровня физических нагрузок, провоцирующих неблагоприятные эпизоды, обусловлено повышенное внимание к случаям внезапной сердечной смерти у спортсменов, что делает проблему изучения «спортивного сердца» крайне актуальной [5, 10, 12].

Спорт — это конкурентный процесс, направленный на достижение выигрыша индивидуально или в составе организованной команды как на более масштабном, так и на локальном уровне лицами в специфических видах деятельности при наличии мотивации, что требует регулярных тренировок [8].

Спортсмены — люди (любители или профессионалы), занятые в командных или индивидуальных видах спорта, требующих постоянных (обычно интенсивных) тренировок, регулярно участвующие в официальных соревнованиях, организованных и спланированных определенной спортивной ассоциацией, выполняющие необходимые нормативы и достигшие высоких спортивных результатов [8, 9].

Регулярные спортивные тренировки формируют специфические изменения сердечно-сосудистой системы, обозначенные в спортивной медицине термином «спортивное сердце», что подразумевает активизацию физиологических адаптационных механизмов и структурное remodelирование сердца [7, 9, 25].

Уже давно врачами было замечено, что состояние сердечно-сосудистой системы спортсменов отличается от таковой у лиц, не занимающихся спортом. Впервые синдром «спортивного сердца» был описан в 1899 г. S. Henschen. Он сравнил размеры сердца лыжников и людей, ведущих малоподвижный образ жизни, и выявил расширение полостей миокарда у спортсменов. Henschen выдвинул предположение, что данное явление считается нормой у людей, тренирующихся с высокой интенсивностью, и не требует лечения [16, 19].

«Спортивное сердце» характеризуется увеличением размеров и объемов полостей сердца, гипертрофией стенок левого желудочка, увеличением массы миокарда при сохраненной систолической и диастолической функции желудочков, возможным увеличением объема и массы правого желудочка [8, 9, 33]. Чаще всего

при прекращении интенсивных нагрузок размеры полостей и стенок желудочков уменьшаются. Характерные изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы у спортсменов развиваются не менее чем через 2 года регулярных и интенсивных занятий (тренировки не менее 4 часов в день 4–5 раз в неделю) [14, 28].

Все виды физических нагрузок могут быть разделены на динамические (изотонические) и статические (изометрические). Динамические нагрузки сопряжены с ритмическими изменениями длины мышц и движениями суставов при относительно невысоком внутримышечном напряжении. Физиологические изменения в ответ на динамические физические нагрузки заключаются в увеличении потребления кислорода, увеличении сердечного выброса, ЧСС, ударного объема, в повышении систолического АД, снижении диастолического АД, умеренном повышении среднего АД, а также в значительном снижении периферического сопротивления (нагрузка объемом). При выполнении статической нагрузки внутримышечное напряжение без значимых изменений длины мышц и с ограниченными движениями в суставах резко возрастает. Статические нагрузки вызывают небольшой прирост потребления кислорода, сердечного выброса и ЧСС, не изменяют ударный объем и периферическое сопротивление, зато приводят к заметному повышению систолического, диастолического и среднего АД (нагрузка давлением). Большинство видов спорта содержат и динамический, и статический компонент. Степень максимального потребления кислорода (% макс. O_2) и степень максимального мышечного сокращения (MVC), которые фиксируются во время соревнований, могут быть критериями для деления на низкий, средний и высокий уровень динамической и статической составляющей [8, 9, 30] (таблица 1).

У спортсменов, занятых в дисциплинах с преобладанием динамического компонента, чаще выявляются увеличение объемов камер сердца и умеренное утолщение стенок (эксцентрическая гипертрофия), тогда как при регулярных статических нагрузках происходит более значительное увеличение толщины стенок ЛЖ без увеличения объема (концентрическая гипертрофия). Толщина стенок может быть более 13 мм, максимальным физиологическим значением считается 16 мм. Смешанная гипертрофия ЛЖ наблюдается при сочетании высокого динамического и статического компонента нагрузок (например, велоспорт) [8].

Таблица 1 — Медицинская классификация видов спорта [8]

		Динамический компонент оценивается по уровню максимального потребления кислорода		
		А. Низкий ($< 40\%$ макс. O_2)	В. Средний ($40\text{--}70\%$ макс. O_2)	С. Высокий ($> 70\%$ макс. O_2)
Статистический компонент оценивается по степени максимального мышечного сокращения	I. Низкий ($< 20\%$ MVC)	Боулинг, бильярд, крикет, керлинг, гольф, пулевая стрельба.	Бейсбол/софтбол ^а , волейбол, теннис (пары), настольный теннис, фехтование.	Бадминтон, лыжные гонки (классика), хоккей на траве ^а , спортивное ориентирование, спортивная ходьба, сквош ^а , бег на длинные дистанции (марафон), теннис (одиночный), футбол ^а .
	II. Средний ($20\text{--}50\%$ MVC)	Стрельба из лука, автотонки ^{ао} , дайвинг ^{ао} , конный спорт ^{ао} , мотоспорт ^{ао} , каратэ/дзюдо ^а .	Американский футбол ^а , легкая атлетика (прыжки), фигурное катание ^а , бег на короткие дистанции (спринт), синхронное плавание ^о , рэгби ^а , серфинг ^{ао} , родео ^{ао} .	Баскетбол ^а , хоккей на льду ^а , лыжные гонки (коньковый ход), лакросс ^а , бег на средние дистанции, плавание, гандбол ^а .
	III. Высокий ($> 50\%$ MVC)	Бобслей/санный спорт ^{ао} , легкая атлетика (метания ядра, молота и т. д.), гимнастика ^{ао} , скалолазание, водные лыжи ^{ао} , тяжелая атлетика ^{ао} , парусный спорт виндсерфинг ^{ао} , боевые искусства ^а .	Бодибилдинг ^{ао} , горные лыжи ^{ао} , скайтбординг ^{ао} , сноубординг ^{ао} , спортивная борьба ^а .	Бокс ^а , гребля на байдарках и каноэ/кайкинг, велоспорт ^{ао} , decatлон, конькобежный спорт ^{ао} , триатлон ^{ао} , гребля.

Примечание. ^а — опасность травм от ударов; ^о — высокий риск синкопальных состояний.

Обладая уникальными особенностями приспособляться к интенсивной мышечной деятельности, «спортивное сердце» характеризуется сочетанием максимально экономного функционирования в покое и возможности достижения высокой, предельной функции при физической нагрузке. Это определяет особенность электрической активности миокарда спортсмена, которую можно назвать «электрофизиологическим ремоделированием» [3, 4, 9].

Особенности ЭКГ покоя спортсмена

В основе изменений на ЭКГ у спортсмена лежит резко выраженное превалирование функции парасимпатической нервной системы. ЭКГ-феномены, возникающие вследствие повышения тонуса блуждающего нерва, могут как маскировать серьезные нарушения ритма, так и быть причиной необоснованного отстранения спортсмена от занятий спортом. Следует отметить, что картина ЭКГ у спортсмена вариабельна и отличается от ЭКГ у неспортсменов настолько, что в США снятие электрокардиограммы в покое у атлета не рекомендуется

в качестве скринингового теста из-за низкой специфичности данного метода [9, 22].

Синусовая брадикардия — самая частая находка на ЭКГ у атлета. ЧСС менее 60 в минуту является вариантом нормы и часто служит показателем хорошей тренированности спортсмена в отношении кардиореспираторной выносливости. О нижней границе нормальной ЧСС у спортсменов информации нет. В работах по физиологии спорта указывается на ЧСС атлета от 30 до 50 в минуту. Существуют наблюдения за стайером, имеющим бессимптомную брадикардию с ЧСС в покое 25 в минуту. Выявление симптомной брадикардии у лиц, занимающихся спортом, требует исключения органической патологии сердца и проведения дополнительного обследования для выявления возможных жизнеугрожающих брадиаритмий. Остановка синусового узла и бессимптомные максимальные паузы ритма менее 3 секунд, согласно последним зарубежным рекомендациям, являются незначимыми событиями. В отсутствие симптоматики (синкопе, пресинкопе)

и морфологической патологии сердца спортсмену не следует предписывать ограничение в спортивных состязаниях [9, 17].

Синусовая аритмия (дыхательная) свойственна лицам молодого возраста и растет параллельно с ростом тренированности спортсмена. У 3,6 % атлетов зарегистрирована резкая синусовая аритмия с разницей 0,60 с, которая исчезает на фоне физической нагрузки [9, 18].

Миграция водителя ритма — вариант нормы у атлета, если не сопровождается низкой ЧСС при наличии симптоматики. Данный феномен до сих пор вызывает беспокойство не только у врачей общей практики, но и у врачей спортивной медицины и часто служит причиной отстранения от занятий спортом [9, 26].

Атриовентрикулярная блокада 1 ст. (интервал PQ более 0,20 с) наблюдается у 2,2 % здоровых спортсменов и у 10–33 % спортсменов, тренирующих кардиореспираторную выносливость.

Атриовентрикулярная блокада 2 степени Мобитц 1 наблюдается у 40 % обследуемых с первой степенью атриовентрикулярной блокады, исчезает при физической нагрузке и часто является признаком высокой тренированности спортсмена. Следует отметить, что АВ-блокада 2 ст. Мобитц 2 является потенциальным маркером сердечной патологии [9, 32].

Атриовентрикулярная диссоциация с расширенными комплексами также чаще встречается у спортсменов, и при проведении функциональных проб АВ-проводимость восстанавливается до нормальных цифр.

Существуют предположения, что АВ-блокады являются следствием избыточных физических тренировок, поэтому необходимо проведение полного обследования для исключения синдрома перетренированности [9].

Неполная блокада правой ножки пучка Гиса или замедление проведения по правой ножке пучка Гиса регистрируется у 50 % здоровых атлетов, тренирующих выносливость. При уширении QRS-комплекса более 0,12 секунд или при блокаде левой ножки пучка Гиса необходимо дальнейшее обследование для исключения органического поражения миокарда [9, 10].

Синдром ранней реполяризации желудочков (СРРЖ), проявляющийся элевацией точки J и сегмента ST, наблюдается у 8–9 % спортсменов. Необходимо дифференцировать СРРЖ от ЭКГ-изменений при остром перикардите [9, 15, 19].

Изменения сегмента ST и T. Элевация сегмента ST в сочетании с отрицательным зубцом T в правых грудных отведениях часто встречается у спортсменов негроидной расы, реже — у лиц со светлой кожей и может имитировать острую ишемию миокарда. Изменения реполяризации в левых грудных отведениях, включая депрессию ST, необходимо оценивать в различные фазы тренировочного цикла, так как они могут свидетельствовать о наличии у спортсмена дистрофии миокарда физического перенапряжения (ДМФП) [9, 19, 27].

У здоровых тренированных спортсменов на ЭКГ могут регистрироваться высокие и остроконечные, сглаженные или изоэлектрические зубцы, пролонгированные или двухфазные, инвертированные зубцы T. В норме при физической нагрузке амплитуда зубца T изменяется. При хорошей адаптации к нагрузке амплитуда зубца T либо сохраняется на исходном уровне, либо даже немного повышается. Если исследуемый не переносит данную нагрузку, амплитуда зубца T начинает уменьшаться. Такие сдвиги становятся наиболее достоверными при пульсе свыше 150–160 уд./мин [3, 7] (таблица 2).

Таблица 2 — Критерии патологической ЭКГ [9]

Признак	Изменения
Зубец P	Отрицательная фаза V1 > 0,1 мВ и глубиной > 0,04 с Амплитуда зубца P во II, III или V1 > 0,25 мВ
Комплекс QRS	Отклонение ЭОС > +120° или от -30° до -90° Амплитуда зубцов R или S > 2 мВ в стандартных отведениях, зубца S V1 или V2 > 3 мВ или зубца R V5 или V6 > 3 мВ Патологический зубец Q: > 0,04 с длительностью > 25 % амплитуды соответствующего зубца R в 2 и более отведениях БПНПГ или БЛНПГ с длительностью QRS > 0,12 с Амплитуда зубца R или R' V1 > 0,5 мВ
Сегмент ST, зубец T, интервал QT	Депрессия ST, сглаживание или инверсия T в двух и более отведениях Удлинение скорректированного интервала QT > 0,44 с для мужчин и > 0,46 с для женщин
Нарушения ритма и проводимости	Желудочковая экстрасистолия или более опасные желудочковые нарушения ритма Наджелудочковая тахикардия, мерцание/трепетание предсердий Короткий интервал PQ с или без дельта-волны Синусовая брадикардия с ЧСС в покое < 40/мин (увеличение ЧСС до 100 уд./мин при физической нагрузке) АВ-блокада I ст. (PQ > 0,21 с, не сокращается при гипервентиляции или физической нагрузке), II и III степени

Артериальное давление в состоянии мышечного покоя у спортсменов должно находиться в пределах общепринятых норм. Верхней границей нормы для систолического давления у лиц от 21 года до 60 лет является 140/90 мм рт. ст. При физической работе на велоэргометре систолическое АД при больших мощностях выполняемой нагрузки может достигать до 220–240 мм рт. ст. Истинное диастолическое давление практически никогда не бывает менее 50 мм рт. ст. Так называемый «феномен бесконечного тона», возникающий нередко после прекращения кратковременных интенсивных нагрузок, фактически является только аускультативным феноменом. При его наличии измерение истинного диасто-

лического давления просто затруднено, так как оно никогда не имеет нулевого значения. У 10–19 % здоровых спортсменов выявлено снижение АД на 20 мм рт. ст. При выявлении у спортсмена гипотензии необходимо исключить ее патологический характер. Необходимо помнить, что существует физиологическая гипотензия высокой тренированности, которая имеет преходящий характер и выявляется в период высокой спортивной формы [3, 14].

Физиологическое структурное ремоделирование миокарда, характерное для «спортивного сердца», необходимо дифференцировать с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) [20, 30] (таблица 3).

Таблица 3 — Дифференциальные критерии «спортивного сердца» и ГКМП [30]

Признак	«Спортивное сердце»	ГКМП
Гипертрофия левого желудочка	< 13 мм	> 15 мм
Конечно-диастолический диаметр левого желудочка	< 60 мм	> 70 мм
Диастолическая функция левого желудочка	Нормальная (Е:А > 1)	Диастолическая дисфункция
Гипертрофия межжелудочковой перегородки	Симметричная	Асимметричная
Семейный анамнез	Отсутствует	Может присутствовать
Реакция АД при физической нагрузке	Нормальная	Нормальная или снижение систолического АД
Уменьшение гипертрофии при прекращении нагрузок	Регрессия	Без изменений

Дифференциальный диагноз труден при необструктивной форме ГКМП, так как многие спортсмены начинают заниматься спортом в том возрасте, когда определяются некоторые симптомы ГКМП [8, 15, 24].

Имеются данные об использовании тканевой доплерографии фиброзного кольца (ФК) митрального клапана (МК) для дифференциальной диагностики патологической гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) от физиологической. У больных с патологической гипертрофией снижаются систолическая и ранняя диастолическая скорости движения ФК МК, чего не наблюдается у спортсменов с физиологической гипертрофией ЛЖ. Снижение систолической скорости движения ФК МК менее 9 см/с является высокоспецифичным маркером патологической гипертрофии ЛЖ [11].

Диагноз: «Спортивное сердце» ставится посредством исключения многих заболеваний, связанных с высоким риском развития ВСС (гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, миокардит, перикардит, ишемия миокарда) [6, 15, 22, 23, 25].

Скрининговое обследование потенциальных спортсменов

Как показывает опыт спортивной медицины Европы и Америки, большинство случаев внезапной смерти можно было бы предотвратить при своевременной диагностике основно-

го кардиологического заболевания. В этих странах всем начинающим спортсменам (для большинства дисциплин возраст начала профессиональной карьеры составляет 12–14 лет) было решено проводить так называемое скрининговое обследование. Учитывая возможность более позднего проявления заболеваний, обследование должно повторяться каждые 2 года. Специфика вопроса подразумевает высокую квалификацию врача, проводящего этапные обследования. Например, в Италии врач, занимающийся предварительным и регулярным обследованием спортсменов, должен пройти 4-летнюю последиplomную подготовку по спортивной медицине и спортивной кардиологии [8]. Серия медицинских осмотров разделяется на три различных уровня (таблица 4), дающих право на получение ежегодного сертификата о допуске к соревнованиям. Если спортсмен благополучно проходит обследование первого уровня — его допускают к соревнованиям, если нет, то он продолжает обследоваться до постановки точного диагноза и установления степени риска с учетом специфики вида спортивной нагрузки. Лишь затем его допускают или не допускают к соревнованиям [1, 27].

Принципы дифференциальной диагностики физиологических и патологических изменений:

1. Отсутствие характерной клинической симптоматики, такой как болевой синдром, повышенная утомляемость, синкопальные и пресинкопальные состояния и др.

2. Отсутствие патологических изменений при эхокардиографии (ЭхоКГ), таких как гипокинезия стенок, гипертрофия межжелудочковой перегородки и др.

3. Отсутствие динамики, характерной для предполагаемой патологии, при использовании диагностических, в том числе нагрузочных тестов (проба с атропином, стресс-ЭКГ, стресс-ЭхоКГ и др.). Следует отметить, что при на-

грузочном тестировании важна регистрация параметров не только в процессе нагрузки, но и в ближайшем восстановительном периоде (желательно, не менее 10 минут после осуществления физической нагрузки).

4. Отсутствие видимой патологической динамики ЭКГ при длительном контроле за спортсменом в различные фазы тренировочного цикла [9, 33].

Таблица 4 — Итальянский кардиоаритмологический протокол обследования спортсмена [1]

1-й уровень обследований:	
1	Семейный анамнез
2	Физикальный осмотр
3	ЭКГ покоя
4	ЭКГ с нагрузкой (проба Мастера)
2-й уровень обследований:	
1	Одномерная и двухмерная эхокардиография с цветным доплеровским анализом
2	Проба с максимальной физической нагрузкой
3	24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, включая период интенсивной физической активности
4	Оценка функции щитовидной железы (Т3, Т4, свободный Т4, ТТГ)
5	Электролиты сыворотки крови (натрий и калий)
6	Тесты на ревматическую активность и вирусные инфекции
3-й уровень обследований:	
1	Поздние желудочковые потенциалы
2	Тилт-тест
3	Чреспищеводная стимуляция предсердий в покое и при физической нагрузке
4	Эндокардиальное электрофизиологическое исследование
5	Стресс-тест и чреспищеводная эхокардиография
6	Изотопная сцинтиграфия в покое и при физической нагрузке
7	ЯМР-исследование сердца
8	Катетеризация сердца и коронарография
9	Эндомиокардиальная биопсия
10	Антидопинговые тесты

В настоящее время спорт неуклонно молодеет. В 13–15 лет некоторые дети становятся высокопрофессиональными спортсменами. Основной вопрос, который определяет прогноз сердечных аритмий у спортсменов: «наличие связи аритмии и занятий спортом» (аритмии появились на фоне занятий спортом или до начала спортивной карьеры?) остается открытым [21]. По данным многих авторов, у 50 % детей, занимающихся спортом, часто встречаются значительные изменения сердечно-сосудистой системы, которые не укладываются в рамки физиологического «спортивного сердца» и должны быть предметом тщательного врачебного наблюдения. Прежде всего, необходим тщательный отбор детей для занятий спортом. Важную роль играют санация очагов хронической инфекции, соблюдение режима дня и полноценное питание [2, 12, 13, 19]. Противопоказаниям к занятиям спортом у детей являются:

- все хронические соматические заболевания;
- очаги хронической инфекции (хронический тонзиллит, аденоидит, синуситы, периодонтиты);

- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- пролапсы клапанов 2 и 3 степени;
- перенесенные кардиты в анамнезе;
- нарушения ритма сердца и проводимости;
- врожденные аномалии проводящей системы сердца (синдромы WPW, укороченного интервала PQ, удлиненного интервала QT, синдром ранней реполяризации желудочков);
- вегетососудистая дистония с кризовым течением, особенно дети с симпатикотонией.

- возраст до 6 лет (у дошкольников преобладает симпатическая регуляция сердечно-сосудистой системы, поэтому она хуже адаптируется к большим нагрузкам) [2, 10].

Лечить «спортивное сердце» не требуется [26, 29, 30]. Очень важным для юных спортсменов является вопрос о питании. Питание должно быть рациональным, достаточно калорийным, с богатым содержанием белка, минералов, витаминов. В рацион обязательно должны входить мясные и рыбные продукты, творог, овощи, фрукты, соки. Не менее важен режим дня,

сон должен продолжаться 8–9 часов в сутки. Противопоказаны никотин и алкоголь [20, 28, 31].

Спортсмены в своей профессиональной деятельности подвергаются физическим и эмоциональным перегрузкам, травмам, что при неправильно организованной системе медицинского обслуживания не может негативно сказываться на уровне их здоровья. Это обуславливает необходимость серьезного пересмотра профессиональных подходов к решению многочисленных, специфических именно для спортивной медицины проблем [6]. Существует сложность определения нормативных границ физиологических параметров у спортсменов высокого класса. Основная проблема заключается в том, что атлет высокого уровня является уникальным индивидуумом и исключением по многим физиологическим параметрам, что позволяет ему добиваться соответствующих результатов, не достижимых лицами в общей популяции. Все это диктует необходимость индивидуального подхода врача к каждому спортсмену [13, 15].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеев, А. Е. Реанимация на поле / А. Е. Алексеев // Медицина и спорт. — 2004. — № 1. — С. 28–34.
2. Беляева, Л. М. Проблемы детской кардиологии (пролапсы сердечных клапанов, малые аномалии развития сердца и миокардиодистрофия): учеб.-метод. пособие / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева. — Минск: БелМАПО, 2007. — 48 с.
3. Бутченко, Л. А. Спортивная медицина / Л. А. Бутченко. — М.: Медицина, 1984. — С. 214–221.
4. Вайнбаум, Я. С. К вопросу об этиологии синдрома перенапряжения сердца у спортсменов / Я. С. Вайнбаум, Г. В. Варакина // Теор. и практ. физ. культ. — 1970. — № 2. — С. 41–43.
5. Геселевич, В. А. Проблемы нормы и патологии у высококвалифицированных спортсменов / В. А. Геселевич // Спорт и здоровье: тез. 25-й конф. по спорт. медицине. — Киев-М., 1991. — С. 132–133.
6. Гурьева, Л. Л. Клинико-патологические варианты и дифференциальная тактика лечения дистрофии миокарда хронического физического перенапряжения у юных спортсменов: автореф. дис. канд. мед. наук / Л. Л. Гурьева. — М., 1996. — С. 26.
7. Дембо, А. Г. Спортивная кардиология / А. Г. Дембо, Э. В. Земцовский. — Л.: Медицина, 1989. — 463 с.
8. Затеищников, Д. А. Современные возможности выявления кардиологических противопоказаний к занятиям спортом / Д. А. Затеищников // ForMMed [Электронный ресурс]. — 2006. — Режим доступа: <http://www.formed.ru>. — Дата доступа: 20.06.2008.
9. Орджоникидзе, З. Г. Особенности ЭКГ спортсмена / З. Г. Орджоникидзе // Московский Научно-практический Центр Спортивной медицины [Электронный ресурс]. — 2007. — Режим доступа: <http://www.mnpesm.ru>. — Дата доступа: 16.09.2008.
10. Оценка электрокардиографических изменений при диспансеризации спортсменов. (Программа, тезисы) / В. И. Павлов [и др.] // Вестник аритмологии. — 2009. — С. 163–164.
11. Рыбакова, М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. АLEXIN, В. В. Митков. — М.: Видар-М, 2008. — С. 512.
12. Титова, Л. С. Исследование миокарда юных спортсменов и детей, не занимающихся спортом, с помощью суточного мониторирования ЭКГ / Л. С. Титова, Т. С. Титова, Д. В. Нестеров // Журнал РАСМИРБИ. — 2007. — № 2 (22). — С. 59–60.
13. Проблема нормативных границ ЧСС у спортсменов детско-юношеского возраста / Е. Н. Цветкова [и др.] // Функциональная диагностика. Спец. выпуск. — 2008. — № 2. — С. 80–81.
14. Янсен, П. ЧСС, лактат и тренировки на выносливость / П. Янсен. — Мураманск: Тулома, 2006. — 160 с.
15. An experimental model of sudden death due to low-energy chest wall impact (commotio cordis) / M. Link [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 1805–1811.
16. Athlete's heart / R. Fagard // Heart. — 2003. — Vol. 89. — P. 1455–1461.
17. Athlete's heart syndrome / G. Bryan [et al.] // Medical Problem. — 1992. — Vol. 11. — № 2. — P. 259–267.
18. Athletic Heart Syndrome / G. Bryan [et al.] // Medical Problems. — 1992. — Vol. 1, № 2. — P. 259–267.
19. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol // European Heart Journal. — 2005. — Vol. 26. — P. 516–524.
20. Eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities — general considerations. 36th Bethesda conference // J.A.C.K. — 2005. — Vol. 45, № 8. — P. 1317–1375.
21. Fagard, R. Athlete's heart / R. Fagard // Heart. — 2003. — № 1. — P. 1455–1461.
22. Fagard, R. N. Impact of different sports and training on cardiac structure and function / R. N. Fagard // Cardiolol.Clin. — 1992. — № 10. — P. 241–256.
23. Frances, R. J. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia / cardiomyopathy. A review and update / R. J. Frances // Int. J. Cardiology. — 2006. — Vol. 110. — P. 279–287.
24. Feigenbaum, H. // Echocardiography, 5th edition. — 1994.
25. Sudden death in young competitive athletes / B. J. Maron [et al.] // JAMA. — 1996. — № 276. — P. 199–204.
26. Mills, J. The athlete's heart / J. Mills, G. Thompson // Clinics in Sports Medicine. — 2004. — Vol. 16. — P. 725–735.
27. O'Brien, D. L. Athlete's heart syndrome: A diagnostic dilemma in the emergency department / D. L. O'Brien, I. R. Rogers // Emergency Medicine. — 1991. — № 11. — P. 300–330.
28. Oakley, D. The athlete's heart / D. Oakley // Heart. — 2001. — Vol. 86. — P. 722–726.
29. Athlete's heart in women / A. Pellicia [et al.] // JAMA. — 1996. — № 276. — P. 211–215.
30. The upper limit of physiological cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes / A. Pellicia [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1991. — № 324. — P. 295–301.
31. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease // European Heart Journal. — 2005. — Vol. 26. — P. 1422–1445.
32. Rich, B. The athletic heart syndrome / B. Rich, S. Havens // Curr. Sports Med. Rep. — 2004. — № 3. — P. 84–88.
33. Zehender, M. ECG variants and cardiac arrhythmias in athletes: relevance and prognostic importance / M. Zehender, T. Meinerz, J. Keul // Am. Heart J. — 1990. — Vol. 19. — P. 1379–1391.

Поступила 15.04.2010

УДК 616.12-005.8-036.8-08+615.849.19

ВЛИЯНИЕ МАГНИТО-ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

И. Я. Собченко¹, П. Н. Ковальчук², А. С. Барбарович²

¹Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ

²Гомельский государственный медицинский университет

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о положительном влиянии магнито-лазерной терапии на восстановительное лечение больных ишемической болезнью сердца. Сочетание воздействия лазерной терапии и магнитного поля дает возможность повысить лечебный эффект.

Показана эффективность медицинской реабилитации постинфарктных больных в раннем восстановительном периоде при включении надвенозного магнито-лазерного облучения крови. Установлено, что метод магнито-лазерной терапии является экономически выгодным и перспективным, способствующим уменьшению прогрессивности атеросклероза и снижению дозировки антиангинальных препаратов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, магнито-лазерная терапия, реабилитация, стенокардия, инфаркт миокарда, артериальное давление, антиангинальные препараты, липидный спектр крови.

INFLUENCE OF MAGNETIC-LASER THERAPY ON THE EFFECTIVENESS OF THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION IN EARLY RESTORATIVE PERIOD

I. Y. Sobchenko¹, P. N. Kovalchuk², A. S. Barbarovich²

¹Gomel Regional Clinical Hospital for Disabled Great Patriotic War Veterans

²Gomel State Medical University

The results of experimental and clinical investigations are evidence of the positive influence of magnetic-laser therapy on the restorative treatment of patients with ischaemic heart disease. The combination of the impact of laser therapy and magnetic field affords a possibility to increase the treatment effect.

The effectiveness of medical rehabilitation of postinfarct patients in early restorative period by the supravenuous magnetic-laser illumination of blood has been shown. It has been ascertained, that the method of magnetic-laser therapy is economically profitable and perspective, conducive to the decline of atherosclerosis progression and decrease of the dosage of antianginal preparations.

Key words: ischaemic heart disease, magnetic-laser therapy, rehabilitation, stenocardia, myocardial infarction, blood pressure, antianginal preparations, lipidic blood spectrum.

Введение

Значительная распространенность болезней сердечно-сосудистой системы во всем мире и среди населения Республики Беларусь, в основном ишемической болезни сердца (ИБС), ее рецидивирующее течение, неоднократное и курсовое стационарное лечение, значимые трудности обуславливают необходимость проведения реабилитации этих больных на стационарном, амбулаторно-поликлиническом этапах и восстановительного лечения в санатории [2, 5, 7]. Высокая степень алергизации населения, необходимость длительного применения лекарственных препаратов при сочетанных заболеваниях сердечно-сосудистой системы в связи с постарением населения служат основанием к поиску, разработке и внедрению новых эффективных методов их лечения [1, 6, 8].

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что в основе положительного влияния магнито-лазерной терапии (МЛТ) лежат несколько механизмов: восстановление кислородтранспортной функции крови, нормализация реологических свойств крови, процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), активация фермента NO-синтетазы с образованием окиси азота. Кроме того, МЛТ способствует повышению сократительной способности миокарда, снижению патологической вазоконстрикции коронарных сосудов, улучшению процессов реполяризации в миокарде [3, 4].

В настоящее время низкоинтенсивное лазерное излучение используется в кардиологии

в красном (длина волны 632,8 н/м) и инфракрасном (длина волны 780 н/м) диапазонах. Воздействие проводят на область сердца, зоны Захарьина-Геда, а также на кровь путем внутрисосудистого облучения. С целью повышения эффективности лазерной терапии используется сочетанное воздействие магнитного поля и лазерного облучения, которое дает возможность повысить лечебный эффект, снизить энергетическую нагрузку на пациента и увеличить глубину проникновения лазерного излучения [3].

Цель работы — определение эффективности медицинской реабилитации (МР) постинфарктных больных при использовании МЛТ.

Материалы и методы

В исследование включены больные стабильной ИБС при наличии достоверного диагноза — инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, подтвержденного на ЭКГ и верифицированного стенокардией напряжения по данным нагрузочных проб, операций аортокоронарного шунтирования в анамнезе и т. д.

Критерием исключения из исследования являлись прогрессирующая или нестабильная стенокардия, а также стабильная стенокардия IV функционального класса (ФК) по критериям Канадского общества кардиологов.

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по полу, возрасту, медикаментозной терапии, по основным клинико-функциональным и психологическим характеристикам.

Все процедуры МЛТ проводили с помощью отечественного лазеротерапевтического аппарата «Люзар-МП», по методике, утвер-

жденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь [5]. Продолжительность курса лечения составила 12 процедур, ежедневно.

«Люзар-МП» представляет собой малогабаритный, переносной двухканальный, двухцветный аппарат на основе полупроводниковых лазеров, в котором усиление терапевтического эффекта достигается за счет комбинированного воздействия лазерным излучением ближней инфракрасной, красной областей спектра и действия постоянного магнитного поля. Благодаря оптимальному выбору спектрального диапазона воздействующего излучения и его высокой плотности мощности обеспечивается визуальный контроль за локализацией излучения на теле пациента.

Мощность лазерного излучения на выходе излучателей регулируется (с шагом не более 1 мВт в диапазоне: от $1,0 \pm 0,3$ до $15,0 \pm 2,0$ мВт — для излучения с длиной волны $0,67 \pm 0,02$ мкм и от $1,0 \pm 0,3$ до $25,0 \pm 2,0$ мВт — для излучения с длиной волны $0,78 \pm 0,02$ мкм). Для контроля мощности лазерного излучения на выходе излучателей в аппарат встроены индикаторы мощности, показания которых выведены (в цифровой форме) на дисплей блока управления и индикации аппарата.

Первоначально воздействовали лазерным светом синей области спектра (5 мВт, 440 нм) при плотности мощности $120\text{--}150$ мВт/см² на кубитальную вену пациента в течение 5–7 мин (в зависимости от функционального класса заболевания). Затем красным (20 мВт, 632,8 нм) и инфракрасным (25 мВт, 780 нм) лазерами с применением магнитной насадки — источника постоянного магнитного поля (30–50 мТл) воздействовали на кубитальную вену. Длительность надвенного воздействия составляла от 17 до 25 мин (синий 7–10, красный 10–15 мин).

Клинико-функциональное обследование пациентов состояло из сбора анамнеза и анализа субъективных жалоб, непосредственного осмотра, оценки симптомов заболевания.

Работа основана на анализе результатов восстановительного лечения 293 человек (чел.) с ИБС, из них 237 (80,9 %) мужчин и 56 (19,1 %) женщин в возрасте от 55 до 70 лет (средний возраст — $59,5 \pm 2,0$ года) со стенокардией напряжения ФК II и ФК III с постинфарктным кардиосклерозом (давность ИМ составляла в среднем $1,2 \pm 0,5$ мес) в условиях Гомельского областного клинического госпиталя ИОВ. Длительность заболевания в среднем составила $4,5 \pm 0,5$ года.

У 159 (54,3 %) больных выявлена сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) I–II ст., риск 2–3. Средние цифры артериального давления (АД) составляли: систолического — $159 \pm 4,3$ и диастолического — $95 \pm 3,1$ мм рт. ст. Из

сопутствующих заболеваний также отмечены хронический гастродуоденит у 38 (13,0 %) пациентов, сахарный диабет — у 36 (12,3 %), хронический обструктивный бронхит — у 28 (9,6 %), язвенная болезнь 12-перстной кишки и хронический гепатит — у 21 (7,2 %) и 15 (5,1 %) чел. соответственно. Последствия нарушения мозгового кровообращения определялись у 12 (4,1 %) обследованных.

Согласно дизайну исследования в зависимости от применяемой методики восстановительного лечения постинфарктные больные были рандомизированы на две группы: основную группу (ОГ) составили 216 чел., которым провели курс надвенного МЛТ крови МЛОК. Контрольная группа (КГ) была представлена 77 пациентами с ИБС, которым проводили курс общей принятой терапии.

Все больные на протяжении трех недель получали базовую медикаментозную терапию в индивидуально подобранной дозе в виде монотерапии бета-адреноблокаторами (86 (29,3 %) чел.), пролонгированными нитратами (48 (16,4 %) чел.). Пациенты с ИБС в количестве 63 (21,5 %) с АГ II ст. и гипертрофией левого желудочка принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), представленные в основном эналаприлом (дважды в день) в индивидуально подобранной дозе. Комбинацию бета-адреноблокаторов с ингибиторами АПФ принимали 96 (32,8 %) чел. В качестве дезагреганта всем пациентам назначали аспирин.

Бета-адреноблокаторы были представлены в основном метопрололом (сукцинат) или атенололом в средней суточной дозе 75 мг, а также бисопрололом — $2,5\text{--}5,0$ мг/сут. Количество лиц, получавших бета-адреноблокаторы в виде монотерапии в каждой из групп, представлено таким образом: в ОГ получали 64 (29,6 %) пациента, в КГ — 22 (28,6 %).

Программа реабилитации, соответствующая степени тяжести заболевания, включала диетотерапию, аэротерапию, щадящую бальнеотерапию, лечебную гимнастику, показанные режимы движения, рациональную психотерапию.

Эффективность МЛТ оценивали на основании клинических (частота приступов стенокардии, доза принимаемых нитратов) и специальных методов исследования (ЭКГ, суточное мониторирование по Холтеру).

Измерение АД проводили в процессе лечения у всех обследуемых больных в спокойной обстановке, при комнатной температуре после адаптации пациентов к условиям врачебного кабинета в течение не менее 5–10 мин основным методом Н.С. Короткова по строго установленным правилам. Гипотензивное действие МЛТ оценивали по степени снижения АД: на 10 % от исходного считалось адекват-

ным, до значения 140/90 мм рт. ст. и ниже — достижением нормы.

Клинико-лабораторные исследования включали общий анализ крови, мочи, биохимические исследования по общепринятым методикам.

При анализе результатов МЛТ достоверным улучшением состояния (хороший результат) считали такое, при котором симптомы заболевания улучшались более чем наполовину. Более низкие показатели трактовались как удовлетворительные. Отсутствие улучшения или ухудшения состояния оценивались как неудовлетворительный результат.

Результаты анализировали методом вариационной статистики с использованием параметрического *t* критерия Стьюдента. В работе приводятся средние значения исследованных параметров в виде $M \pm m$. Достоверными считали различие при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Эффективность воздействия исследовали после 5–10, 12 процедур. Так, в ОГ, где больные получали МЛТ, уже через 5 процедур отмечалась положительная динамика клинического состояния в виде снижения среднего числа (в неделю) приступов стенокардии (с 4,69 до 1,13), что достоверно отличало этих пациентов от группы контроля, где улучшение клинического статуса было не столь заметно (с 4,42 до 3,36 приступов в неделю). В основной группе динамика клинических симптомов через 5 дней характеризовалась более значимым уменьшением головных болей, приступов головокружений, проявлений астении, ощущений тревоги, раздражительности. Отмечалось улучшение настроения, нормализация сна, повышение физической и психической активности.

Трехнедельная курсовая терапия привела к значительному улучшению клинического состояния пациентов с ИБС в ОГ в сравнении с таковым у больных КГ.

В группе больных, в комплексное восстановительное лечение которых включалась МЛТ, общее состояние улучшалось на 3–5 день, а снижение АД наблюдалось раньше, чем в контрольной группе (на 3–7 день).

Уже через 5 дней после начала проведения МЛТ у 76 % обследованных отмечалось снижение уровней систолического и диастолического АД и частоты пульса, которые были значимыми у больных ОГ.

Дальнейший анализ результатов по окончании курса лечения свидетельствовал о том, что у всех пациентов клиническая симптоматика и показатели гомеостаза по многим параметрам имели явную положительную динамику. Общее состояние у них характеризовалось снижением интенсивности болевого, кардиального синдромов и регрессом неврологиче-

ского дефицита, значительным уменьшением астении, тревоги, улучшением сна. По данным проведенных обследований, установлено достоверное улучшение общего состояния у 96 % больных с ИБС, которое было наиболее выраженным у пациентов, получавших восстановительное лечение с включением МЛТ. Так, в 44,1 % случаев у больных основной группы ангинозные приступы в процессе курса восстановительного лечения полностью прекратились, а у 38 (55,9 %) пациентов этой же группы количество приступов стенокардии уменьшилось более чем на 50 %, что позволило снизить дозу принимаемых антиангинальных препаратов. В контрольной же группе снижение дозы антиангинальных препаратов отмечалось только у половины обследованных. У пациентов основной группы положительное влияние МЛТ и комплексного лечения (уменьшение количества приступов стенокардии и приемов нитроглицерина) наблюдали в более ранние сроки, чем у лиц контрольной группы, принимавших антиангинальные препараты. Кроме того, в основной группе выявлено достоверное уменьшение одышки (у 45,6 % больных), нестабильности АД (у 42,5 %), а в контрольной группе одышка достоверно уменьшилась только у 22,2 % больных, а нестабильность АД — лишь на 20,6 %. У пациентов с наиболее патогномичными симптомами в ОГ отмечено снижение в 3,5 раза числа пациентов с высоким уровнем тревоги, в КГ — только в 2,1 раза. Частота головной боли снизилась в ОГ в 3,4 раза, в КГ — только в 1,8 раза, головокружение — в 4,5 и 2,1 раза, нарушений сна — в 2,2 и 1,3 раза, частота сердцебиений — в 3,8 и 1,6 раза соответственно, что подтверждает эффект комплексной терапии. У всех больных отсутствовали проявления стенокардии.

У 97,0 % больных ОГ достоверно уменьшились частота, интенсивность приступов стенокардии и количество потребляемых в неделю таблеток нитроглицерина. В контрольной группе позитивные сдвиги отмечались у 56,0 % больных. Средние цифры АД к концу лечения составили $135 \pm 3,2$ и $86 \pm 2,4$ мм рт. ст., причем снижение давления в ОГ наблюдалось на 3–7 дней раньше, чем в КГ.

Направленность изменений средних величин диастолического АД в процессе лечения МЛТ в полной степени была статистически достоверно значимой у пациентов, в МР которых она включалась, по сравнению с больными КГ ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что у лиц пожилого возраста, как правило, наблюдалась стойкость АГ, поэтому эффект МЛТ проявлялся в комплексе с гипотензивными препаратами, однако последние использовались в меньших, чем

обычно дозах. Нормализация АД наступила без применения гипотензивных препаратов в основном у тех больных, у которых была симптоматическая гипертензия, и лечение сопровождалось заметным положительным эффектом.

Особое значение для больных стенокардией имело достоверное снижение метеолабильности в основной группе (у 116 чел. — 53,7%), что позволяет организму быстрее адаптироваться к неблагоприятным метеоусловиям, потому можно рекомендовать МЛТ для профилактики метеотропных реакций. В контроль-

ной группе почти у всех пациентов сохранялась повышенная метеолабильность.

Таким образом, в результате выполнения программы восстановительного лечения общее состояние больных обеих групп улучшилось, уменьшилось количество жалоб и их интенсивность, но более выраженная динамика отмечалась у больных ОГ.

При анализе лабораторных данных в опытной группе отмечено благоприятное влияние МЛТ на липидный спектр крови. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Динамика некоторых показателей липидного спектра сыворотки крови больных ИБС под влиянием МЛТ

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Общий холестерин, ммоль/л	$6,26 \pm 0,15$ $5,56 \pm 0,13^*$	$6,24 \pm 0,17$ $5,96 \pm 0,16$
Триглицериды, ммоль/л	$2,36 \pm 0,06$ $2,16 \pm 0,05^*$	$2,42 \pm 0,06$ $2,29 \pm 0,08$
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	$1,12 \pm 0,02$ $1,18 \pm 0,02^*$	$1,12 \pm 0,02$ $1,14 \pm 0,04$
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	$4,05 \pm 0,05$ $3,39 \pm 0,15^*$	$4,01 \pm 0,17$ $3,77 \pm 0,17$
Индекс атерогенности	$4,59 \pm 0,16$ $3,71 \pm 0,13^*$	$4,57 \pm 0,14$ $4,23 \pm 0,15$

Примечание: в числителе представлены показатели до, в знаменателе — после курса лечения; * $p < 0,05$, статистическая значимость различий по сравнению с показателями до проведения МЛТ.

Как следует из таблицы, у больных ИБС ОГ и КГ имеет место дислипидемия, проявляющаяся в увеличении концентрации холестерина ($6,26 \pm 0,15$ ммоль/л в ОГ и $6,24 \pm 0,17$ ммоль/л в КГ), триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, индекса атерогенности, что подтверждало атеросклеротическое поражение коронарных сосудов.

К концу лечения отмечено, что уровень общего холестерина крови у больных ОГ уже через 21 день статистически значимо снизился до $5,56 \pm 0,13$ ммоль/л, содержание триглицеридов уменьшилось с $2,36 \pm 0,06$ до $2,16 \pm 0,05$ ммоль/л. Концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности к этому времени также статистически значимо снизилась, как и индекс атерогенности. Холестерин липопротеидов высокой плотности повысился с $1,12 \pm 0,02$ до $1,18 \pm 0,02$ ммоль/л. В КГ положительная динамика вышеназванных показателей липидного спектра была статистически незначимой.

Таким образом, проведенная МЛТ крови у больных ИБС оказало благоприятное воздействие на липидный обмен, что подтверждает участие данного эфферентного метода в коррекции патофизиологических нарушений, происходящих на клеточно-молекулярном уровне при развитии атеросклероза.

Улучшение насосной функции сердца подтверждалось данными ЭКГ: уменьшение или исчезновение ишемических изменений отмечалось достоверно у всех пациентов ОГ.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности МЛТ при ИБС, что объясняется активизацией транспорта кислорода, антиангинальным эффектом, гипокоагуляционными механизмами, улучшением реологии крови.

Отмеченная положительная динамика показателей АД у больных, получавших в комплексном восстановительном лечении МЛТ, является существенным вкладом в снижение прогрессивности атеросклероза и возможных осложнений у больных с ИБС. Проведение МЛТ в сочетании с другими физическими факторами или лекарственными средствами является эффективносущественным и способствует уменьшению дозировки последних.

Выводы

1. МЛТ является высокоэффективным экономически выгодным и перспективным методом в реабилитации больных инфарктом миокарда.

2. Надвенное магнито-лазерное облучение крови рекомендуется включать в комплексное лечение пациентов с ИБС также в сочетании с сопутствующими заболеваниями.

3. Метод МЛТ способствует положительной динамике показателей АД, что снижает прогрессивность атеросклероза, вызывает нормализацию липидограммы сыворотки крови и позволяет уменьшить дозу антиангинальных препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кардиореабилитация больных стабильной ИБС: особенности приверженности лечению / А. В. Свет [и др.] // Тер. архив. — 2008. — Т. 80, № 9. — С. 52–57.
2. Сидоренко, Г. И. Перспективные направления кардиологической профилактики в Республике Беларусь / Г. И. Сидоренко // Мед. новости. — 2007. — № 9. — С. 41–43.
3. Комбинированная многоцветная магнитолазерная терапия в кардиологии / В. С. Улащик [и др.] // Инструкция по применению. Регистрационный № 163–1203. — Минск, 2003. — 12 с.

4. Оптимизация магнитолазерной терапии у больных хронической ИБС / В. Н. Филипович [и др.] // Мед. новости. — 2006. — № 2. — С. 159–161.

5. Цапаева, Н. Л. Способ лечения ишемической болезни сердца лазерным воздействием в ближнем инфракрасном диапазоне / Н. Л. Цапаева, Е. В. Власова-Розанская // Инструкция на метод Бел НИИ кардиологии. — Минск, 1998. — 10 с.

6. Шальнова, С. А. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Ю. А. Карпов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — № 5 (2). — С. 73–80.

7. Ades, P. A. Cardiac rehabilitation participation predicts lower rehospitalization costs / P. A. Ades, D. Huang, S. O. Weaver // Am. Heart J. — 1992. — Vol. 123. — P. 916–921.

8. Evaluation of a cardiac prevention and rehabilitation program for all patients at first presentation with coronary artery disease / K. F. Fox [et al.] // J. Cardiovasc. Risk. — 2002. — Vol. 9, № 6. — P. 355–359.

Поступила 12.05.2010

УДК 612.843.3: 378-057.875:001.8

МЕТОД РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. М. Дворник¹, В. Н. Бортновский²

¹Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины

²Гомельский государственный медицинский университет

В статье обоснован простой экономический метод наблюдения за динамикой развития щитовидной железы у детей школьного возраста, который заключается в том, что для каждого ребенка школьного возраста производится расчет размера щитовидной железы по формулам, определенным для различных регионов (областей) Республики Беларусь, и сравнение их с соответствующими номограммами для оценки состояния щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, донозологическая диагностика, методы математического моделирования.

METHOD OF EARLY DIAGNOSTICS OF THYROID PATHOLOGY

A. M. Dvornik¹, V. N. Bortnovsky²

¹Gomel State University named after F.Skorina

²Gomel State Medical University

In the article the simple economical method for monitoring the dynamics of development of thyroid cancer in children of school age, which lies in the fact that for every child of school age are calculated size of the thyroid gland according to the formulas defined for different regions (provinces) of Belarus and the comparison with the corresponding nomograms for assessment of the thyroid gland.

Key words: thyroid, prenosological diagnosis, methods of mathematical modeling.

Введение

Всемирная организация здравоохранения и ее Международный совет по контролю за йододефицитными заболеваниями признала проблему дефицита йода глобальной и социально значимой для человечества. Увеличение щитовидной железы, согласно данным ВОЗ и ФАО, является самой распространенной болезнью в мире. Им страдают 211 млн. человек из 1 млрд, проживающих в районах с недостаточностью йода. Территория Гомельской области также относится к числу йододефицитных. Увеличение размеров щитовидной железы — один из ранних симптомов развивающейся патологии. В связи с этим особую актуальность приобретает адекватная методика оценки объема щитовидной железы.

В ряде работ предложены нормативы объема щитовидной железы (ЩЖ) в зависимости

от возраста и показателей физического развития [4, 5, 6]. Имеющиеся в литературе данные о нормальных объемах отличаются друг от друга. Другой проблемой является существенное различие в объемах щитовидной железы у детей с идентичными параметрами физического развития, проживающих в разных районах.

Несмотря на достаточно представительную статистическую обеспеченность исследований и рекомендованные единые нормативы объема щитовидной железы [2, 3], ставить точку на завершении разработки методов оценки и динамики развития щитовидной железы еще рано. Это объясняется следующими причинами:

— сделанные выводы в работе [3] основаны на обследовании детей только двух районов Беларуси;

— на размер щитовидной железы оказывает существенное влияние не только морфологические и антропометрические показатели развития человека, но и неблагоприятные экологические факторы окружающей среды, которые существенно различаются в разных регионах Беларуси. Так, Белорусское Полесье является йододефицитной провинцией, и патология щитовидной — характерное заболевание для жителей этого региона. Нельзя категорически утверждать отсутствие влияния радиэкологического фактора. По данным Всемирного банка, в Беларуси в период 1986–2000 гг. было выявлено 975 случаев рака щитовидной железы у детей в возрасте до 18 лет. Рост в 33,6 раза с 29 случаев в период с 1972 по 1985 гг. Среди взрослого населения было выявлено 7504 случая (1986–2000 гг.). Рост в 5,1 раза с 1472 случаев в период с 1972 по 1985 гг.;

— необходимо совершенствовать математический метод описания динамики развития щитовидной железы, расширять географию исследований, увеличить статистику не менее чем на порядок.

Цель исследований

Изучить динамику объема щитовидной железы в норме и патологии в зависимости от антропометрических показателей детей школьного возраста, оценить возможность ранней диагностики патологии щитовидной железы на основе математического моделирования.

Методы исследования

Для выявления зависимости объема щитовидной железы от возраста, роста и массы тела нами были проанализированы медицинские карточки 1338 школьников Октябрьского, Добрушского и Ветковского районов Гомельской области и города Гомеля. Из них 682 девочек и 656 мальчиков в возрасте от 7 до 16 лет. У каждого ребенка на ультразвуковом сканере был определен объем щитовидной железы с учетом перешейка, школьникам был поставлен диагноз эндокринологом, а также измерены их масса тела, рост и установлен возраст с точностью до месяца. Для математического моделирования использовались методы многофакторного анализа, дисперсионного анализа, критерии согласия для определения уровня значимости сходства или различия результатов моделирования [1].

Результаты и их обсуждение

Скрининговые исследования патологии ЩЖ у детей и подростков Беларуси в постчернобыльский период являются эффективным методом ранней диагностики тиреоидной патологии. С возрастом у детей существенно изменяются показатели физического развития, а следовательно, и размеры внутренних органов, в том числе и объем щитовидной железы. Динамика антропометрических показателей на-

ходится в сильной корреляционной связи с динамикой размера щитовидной железы.

Мы провели сравнительную оценку нормативов объема щитовидной железы, полученных в различных исследованиях (рисунок 1). Наши данные свидетельствуют, что разница в нормативах достаточно значительна. При близких значениях в младшей возрастной группе нормативы существенно отличаются в старшей возрастной группе. При этом расхождение в абсолютных значениях 97 перцентиля по стандартам разных авторов существенно влияет на эпидемиологические заключения. Для математического описания зависимости объема щитовидной железы от морфо-антропометрических характеристик детей в различных научных исследованиях использовались разные показатели. Для детей, проживающих в различных районах Гомельской области, в качестве таких показателей использовались пол ребенка, возраст, рост, масса тела.

Аналогичные зависимости получены для детей, у которых выявлено патологическое увеличение объема щитовидной железы. Поведение объема щитовидной железы у детей с патологией повторяет поведение объема щитовидной железы у детей без патологии. Наибольшее влияние на размер щитовидной железы оказывает возраст ребенка, поскольку с годами изменяются параметры его физического развития: рост и масса тела. У детей разного возраста средние размеры щитовидной железы отличаются весьма значительно. Наши данные показывают, что все представленные комплексные показатели в достаточно сильной степени влияют на развитие размера щитовидной железы.

Исходя из результатов математического моделирования динамики объема щитовидной железы у детей Гомельской области в возрасте от 7 до 16 лет, предлагается для практического применения использовать зависимость объема щитовидной железы от возраста и индекса Кетле (ИК) в следующей форме (формулы 1 и 2):

для девочек

$$\text{ОЩЖ} = -0,91 + 0,43 \times \text{возраст} + 0,07 \times \text{ИК}, \quad (1)$$

для мальчиков

$$\text{ОЩЖ} = -0,05 + 0,37 \times \text{возраст} + 0,05 \times \text{ИК}, \quad (2)$$

где ОЩЖ — объем щитовидной железы, см³; возраст измеряется в годах, ИК — индекс Кетле, кг/м².

Для практического применения метода математического моделирования для оценки состояния щитовидной железы необходимо рассмотреть вопрос об установлении границы «норма – патология». Даже у детей с нормальным размером щитовидной железы (по заключению врача-специалиста), одинакового возраста и пола объем щитовидной железы колеблется в достаточно широких пределах. Коэффициент вариации изменяется от 10 до 45 %.

Для определения границ гарантированной нормы мы предлагаем центильный метод оценки регионального диапазона «норма – патология», основанный на анализе распределений значений объема щитовидной железы у детей Гомельской области и результатах математического моделирования.

На основе центильного метода рассчитаны 10, 25, 75 и 90 % центили распределений объ-

ема щитовидной железы. На рисунке 2 показаны измеренные на УЗИ объемы щитовидной железы детей Ветковского, Добрушского, Октябрьского районов Гомельской области и города Гомеля, у которых врачом-специалистом установлен диагноз патологии щитовидной железы. На этих же рисунках — 10, 25, 75 и 90 % центили распределений объема щитовидной железы.

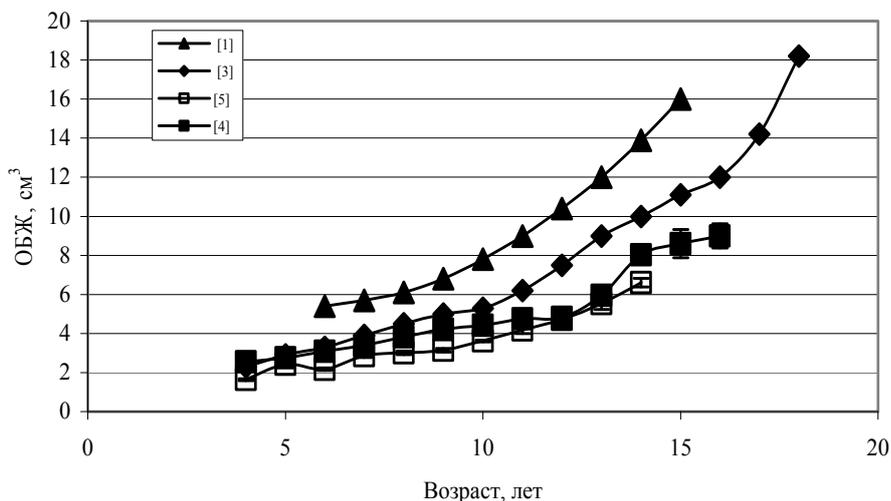


Рисунок 1 — Сравнение нормативов объема щитовидной железы (ОЩЖ), полученных в различных исследованиях. Статистические ошибки сравнимы с размером символов

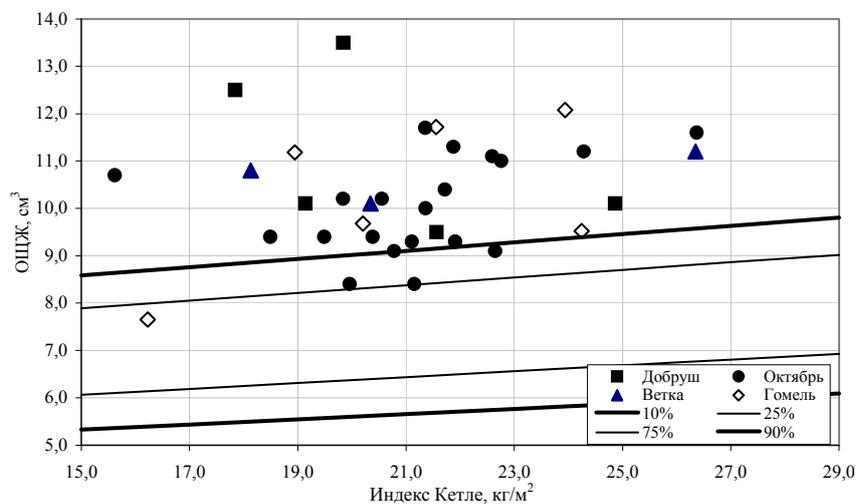


Рисунок 2 — Сравнение региональных границ «норма – патология» для девочек 15–16 лет Гомельской области

Сравнительный анализ показывает, что доля случаев правильного определения региональных границ «норма – патология» щитовидной железы центильным методом возрастает по отношению к официально используемым гарантированным нормам. Эффективность определения составляет от 0 % для 8-летней возрастной группы до 80 % для 15–16-летней возрастной группы. В диапазоне от 25 до 75 % лежит 50 % всех значений объема щитовидной

железы, а в диапазоне от 10 до 90 % лежит 80 % всех значений объема щитовидной железы.

На фоне высокой распространенности патологии щитовидной железы среди детского населения Гомельской области и ограниченной возможности полномасштабного всеобщего обследования состояния щитовидной железы мы предлагаем альтернативный, экономичный метод наблюдения за динамикой развития щитовидной железы у детей школьного возраста.

В медицинских карточках детей вводится графа «Оценка объема щитовидной железы», в которой по показателям физического развития (индекс Кетле) для каждого возраста по формулам 1 и 2 рассчитывается объем щитовидной железы. Такой расчет производится ежегодно и прослеживается динамика изменения размера щитовидной железы, при этом оценивается скорость роста объема и местоположение в соответствующей номограмме. За несколько лет нетрудно выявить тенденцию роста или уменьшения размера органа. Если динамика изменения размера щитовидной железы носит осциллирующий характер и значение объема находится в центильном диапазоне 25–75%, то такой случай является нормальным динамическим процессом. Если динамика изменения объема щитовидной железы имеет устойчивый характер к увеличению или уменьшению и значения переходят в 10–90% центильный диапазон, то такой случай требует назначения более высоких уровней исследования вплоть до анализа йода в моче.

Безусловно, предлагаемый метод может иметь погрешности в определении абсолютных значений органа, но систематическое применение единой расчетной процедуры внесет только системную ошибку. Скорость изменения размера щитовидной железы останется без искажений.

Возможные ограничения метода. Поскольку метод математического расчета основан на статистических распределениях большого числа наблюдений, имеющих высокую степень вариабельности, то и расчеты для конкретных представителей несут вероятностный характер. Расчетные значения объема щитовидной железы могут отличаться от измеренных на УЗИ значений приблизительно на 20%.

Такой учет и сравнение с номограммами необходимо проводить ежегодно. Способ расчета не представляет сложности и его может выполнять медицинский работник со средним образованием.

Практическое использование предложенного метода математического моделирования позволит выявить группу риска среди детей школьного возраста, предрасположенных к патологии щитовидной железы, на ранней стадии ее возникновения.

Заключение

В результате проведенных исследований можно сделать следующие **выводы**:

— динамика объема щитовидной железы у детей 7–15 лет имеет сильную корреляционную связь с показателями их морфо-физического развития, а именно, с возрастом, массой тела и ростом или производными от этих показателей величинами;

— предложен простой, экономичный метод наблюдения за динамикой развития щитовидной железы у детей школьного возраста, который заключается в том, что для каждого ребенка школьного возраста производится расчет размера щитовидной железы по формулам, определенным для различных регионов (областей) Республики Беларусь, и сравнение с соответствующими номограммами для оценки состояния щитовидной железы;

— разработаны методические рекомендации по применению метода математического моделирования динамики объема щитовидной железы и номограммы оценки состояния органа, которые расширяют пределы диагностики физиологического состояния детей школьного возраста и способствуют выявлению группы риска детей, предрасположенных к патологии щитовидной железы, на ранней стадии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дворник, А. М. Определение объема щитовидной железы методом математического моделирования / А. М. Дворник, И. М. Высоккая // Известия Гомельского гос. ун-та им. Ф. Скорины. — 2005. — № 4. — С. 120–123.
2. Методика определения и региональные нормативы объема щитовидной железы у детей и подростков Беларуси: методические рекомендации / Л. Г. Дымова [и др.] / Могилев: БелНИИ ЭПП, 2000. — 23 с.
3. Методология раннего выявления рака и других заболеваний щитовидной железы при массовых обследованиях населения (скрининг) / В. С. Паршин [и др.] // Всемирная организация здравоохранения: WHO/SDE/RAD/02.06. — Женева, 2002. — 37 с.
4. Полянская, О. Н. Нормативы объема щитовидной железы у детей и подростков Беларуси / О. Н. Полянская, В. М. Дрозд // Здравоохранение Беларуси. — 1993. — № 2. — С. 13–17.
5. Свиначев, М. Ю. Нормативы тиреоидного объема у детей: в поисках истины / М. Ю. Свиначев // Тиронет. — 2002. — № 2. — С. 25–29.
6. Ультразвуковое исследование щитовидной железы при диспансеризации детского населения / М. А. Колесников [и др.] // Здравоохранение Беларуси. — 1990. — № 6. — С. 23–26.

Поступила 07.06.2010

УДК 617-089.166:616.831-073.96

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДВУХ РАЗЛИЧНЫХ ЭКСПЕРТНЫХ СИСТЕМ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ГЛУБИНЫ НАРКОЗА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ЭНДОТРАХЕАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

А. В. Марочков¹, А. В. Брухнов², В. А. Гомолко², Н. В. Кулешов³,
С. А. Точило¹, Н. В. Акулич³, В. А. Дудко³

¹Могилевская областная больница

²4-я городская клиническая больница г. Минска им. Н. Е. Савченко

³Могилевский государственный университет им. А. А. Кулешова

Использование методик электроэнцефалографического контроля глубины наркозного сна является неотъемлемой составной частью во время проведения общей анестезии. Авторами произведена сравнительная

оценка клинических особенностей применения биспектрального индекса и электроэнцефалографической энтропии при проведении многокомпонентной эндотрахеальной анестезии у больных при абдоминальных операциях. Кроме того, изучено влияние таких факторов, как пол, возраст, масса тела пациента, количества введенного во время операции анагетика. Опыт применения электроэнцефалографического контроля для оценки глубины наркотического сна показал его высокую эффективность и безопасность.

Ключевые слова: абдоминальная хирургия, глубина анестезии, биспектральный индекс, электроэнцефалографическая энтропия.

EFFECTIVENESS ASSESSMENT OF APPLICATION OF TWO DIFFERENT EXPERTISE SYSTEM OF ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CONTROL OF DEPTH OF NARCOSIS UNDER MULTICOMPONENT ENDOTRACHEAL ANAESTHESIA IN ABDOMINAL SURGERY

A. V. Marochkov¹, A. V. Bruhnov², V. A. Gomolko², N. V. Kuleshov³,
S. A. Tochilo¹, N. V. Akulich³, V. A. Dudko³

¹Mogilev Regional Hospital

²Fourth City Clinical Hospital of Minsk named after N. E. Savchenko

³Mogilev State University named after A. A. Kuleshov

Use of techniques the electroencephalographic control depth of a narcotic dream is the integral component during carrying out of the general anaesthesia. Authors make a comparative estimation of clinical features of application bispectral index and electroencephalographic entropy at carrying out multicomponent endotracheal anesthesia at patients in abdominal surgery. Besides, influence of such factors as a sex, age, weight of a body of the patient, quantity entered into operation time analgetic is investigated. Application experience electroencephalographic control for an estimation depth of a narcotic dream has shown its high efficiency and safety.

Key words: abdominal surgery, depth of anaesthesia, bispectral index, electroencephalographic entropy.

Использование методик электроэнцефалографического контроля глубины анестезии, качества наркотического сна является неотъемлемой составной частью интраоперационного мониторинга во время проведения общей анестезии [5, 7].

Еще в 70–80-е годы XX в. существовали аппараты (индикатор стадий наркоза — ИСН-1М, интегратор электроэнцефалограммы ИЭГ-2-01 и другие) и технологии, с применением которых анестезиологи связывали свои надежды о получении достоверной информации по состоянию головного мозга пациента при применении комплекса препаратов для обеспечения общей анестезии [3]. Однако 30–40 лет назад эффективных технологий электроэнцефалографического (ЭЭГ) мониторинга для практической анестезиологии создано не было [1, 2, 6].

Анализ публикаций по этой проблеме за последние 10 лет показал, что сегодня в клинической практике наиболее часто применяются три экспертные системы ЭЭГ-контроля во время проведения общей анестезии. Это: а) информационно насыщенная ЭЭГ [4]; б) биспектральный индекс [5]; в) ЭЭГ [7, 8].

Авторы настоящего сообщения использовали во время анестезии две из указанных экспертных систем ЭЭГ-контроля. Это определение биспектрального индекса (BIS-index®) [5] и электроэнцефалографической энтропии (Entropy®) [7, 8].

Сравнительная оценка диагностических возможностей этих экспертных систем недостаточно хорошо изучена и представлена в пе-

чати. Поэтому нами проведена работа, целью которой является изучение клинических особенностей применения и биспектрального индекса, и ЭЭГ энтропии, сравнительная оценка эффективности их использования в анестезиологии во время проведения многокомпонентной эндотрахеальной анестезии у больных при абдоминальных операциях. Кроме того, нами изучено влияние таких факторов, как пол, возраст, масса тела пациента, количества введенного во время операции анагетика (фентанила) на параметры ЭЭГ-контроля.

Материал и методы

Для реализации поставленных задач нами проведено проспективное рандомизированное исследование, в которое был включен 131 пациент, перенесший в период с мая 2007 г. по ноябрь 2009 г. лапороскопическую холецистэктомию.

Все больные были оперированы в условиях многокомпонентной эндотрахеальной анестезии с использованием на этапе поддержания анестезии в качестве гипнотика ингаляционно-го анестетика изофлурана (Форан®, АВВОТТ).

В зависимости от применения ЭЭГ-контроля пациенты были разделены на две группы: группу А, где использовали одновременно и BIS-индекс и ЭЭГ-энтропию (n = 31), и группу Б, в которой использовалась только ЭЭГ-энтропия (Entropy®) (n = 100).

На основании предоперационной оценки исходного состояния больных по ASA в этих двух группах нами были выделены четыре под-

группы (таблица 1). В 1 (n=26) включены больные, которым операция проводилась в условиях многокомпонентной эндотрахеальной анестезии с применением ЭЭГ-контроля, при этом по исходному состоянию больные отнесены к 1 и 2 классам по ASA. Во 2 подгруппе (n = 5) объединены пациенты, которым анестезия проводилась по идентичной схеме, но их тяжесть исходного физического статуса по ASA оценена как 3–4 класс. Анализ результатов исследования в подгруппах 1 и 2, где одновременно контролировались показатели биспектрального индекса и ЭЭГ-энтропии, позволяет нам ответить на вопрос о том, какой метод контроля глубины наркоза является предпочтительным.

В подгруппы 3 (n = 45) и 4 (n = 55) группы Б объединены больные, которым при проведении анестезии применялись более высокие дозы анальгетика (фентанила), при этом для контроля глубины утраты сознания использовалась регистрация только ЭЭГ-энтропии. В 3 и 4 подгруппу включены пациенты, с оценкой физического статуса по ASA 1–2 и 3–4 классов соответственно (таблица 1). Применение более высоких доз фентанила как на этапе индукции в наркоз, так и на этапе поддержания анестезии при контроле ЭЭГ-энтропии, на наш взгляд, позволяет судить о влиянии большего количества анальгетика на показатели мониторинга ЭЭГ-энтропии.

Таблица 1 — Общая характеристика пациентов

Характеристика групп	Компоненты эндотрахеальной анестезии	
	группа А (n = 31)	группа Б (n = 100)
Возраст, лет	52,2 ± 12,7	52,3 ± 13,0
Масса тела, кг	82,1 ± 14,9	82,0 ± 16,4
Пол, жен /муж	26/5	77/23
1–2 класс по ASA (чел.)	26	45
3–4 класс по ASA (чел.)	5	55
Длительность операции, мин	51,0 ± 31,9	49,9 ± 26,2

Как видно из таблицы 1, пациенты в группах А и Б не отличались по возрасту, массе тела, продолжительности оперативного вмешательства.

В большинстве случаев выполнялась стандартная премедикация: пациенты получали внутрь накануне вечером (22.00) и утром в день операции (7.00) по 5 мг диазепама и 50 мг димедрола. За 10–20 минут до операции внутримышечно или внутривенно вводили 0,5–0,7 мг атропина и 10 мг димедрола.

Сразу же после поступления больного в операционную катетеризировали периферическую вену; до начала индукции проводили инфузию кристаллоидными растворами в объеме 200–500 мл.

Индукция в наркоз в подгруппах 1 и 2 (пациенты с использованием одновременно двух экспертных систем ЭЭГ-контроля) состояла из последовательного введения 0,25 % раствора

дроперидола 1–2 мл, 0,005 % раствора фентанила 1–2 мл и через несколько минут — 1 % раствора пропофола.

Индукция в наркоз в подгруппах больных 3 и 4 (пациенты, которым применяли только контроль ЭЭГ-энтропии), также осуществлялась последовательным введением 2,5–5,0 мг дроперидола, 0,05–0,1 мг фентанила и пропофола.

Интубацию трахеи выполняли после введения дитилина. Поддержание анестезии осуществляли ингаляцией изофлурана в закисно-кислородной смеси с концентрацией кислорода 35–40 % и дополнительным болюсным введением дроперидола и фентанила. Миоплегию обеспечивали введением тракриума в дозе 0,34 ± 0,02 мг/кг в группе А и аркурона в дозе 0,03 мг/кг в группе Б.

Дозы препаратов, использованных для индукции и поддержания анестезии, представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Дозы препаратов для индукции и поддержания анестезии

Компоненты анестезии	Группы больных с применением ингаляционного анестетика			
	группа А (n = 31)		группа Б (n = 100)	
	индукция	поддержание	индукция	поддержание
Фентанил, мкг/кг	0,96 ± 0,17	3,18 ± 1,04	2,22 ± 0,65	4,34 ± 1,67
Дроперидол, мг/кг	0,05 ± 0,02	0,01 ± 0,02	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,25
Пропофол, мг/кг	1,84 ± 0,31	—	2,37 ± 0,41	—
Дитилин, мг/кг	1,96 ± 0,19	—	1,84 ± 0,35	—
Аркурон, мг/кг	—	—	—	0,03 ± 0,01
Тракриум, мг/кг	—	0,34 ± 0,02	—	—
Изофлуран, об.%	—	0,62 ± 0,28	—	0,69 ± 0,14
МАК ингаляционных анестетиков	—	1,01 ± 0,1	—	1,00 ± 0,14

В группе Б на этапе индукции и поддержания анестезии использовались дозы фентанила и дроперидола достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе А. Дозировка ингаляционных анестетиков — изофлурана в закисно-кислородной смеси, которую поддерживали на уровне 1 МАК, в группах А и Б не отличалась. ИВЛ во время наркоза проводили с использованием наркозно-дыхательных аппаратов ADU-5 (Datex-Ohmeda) в режиме VCV с потоками свежих газов до 2 л/мин, циркулирующей по полузакрытому контуру.

Интраоперационный мониторинг состояния пациента, работы комплекса «аппарат-больной» осуществлялся с помощью встроенного монитора наркозного аппарата ADU-5. Он включал ЭЭГ, ЧСС, измерение АД, пульсовую оксиметрию, термометрию, контроль газового состава (концентрации кислорода, закиси азота, ингаляционного анестетика) во вдыхаемой и выдыхаемой смеси, определение минимальной альвеолярной концентрации ингаляционного анестетика (МАК), концентрации двуокси углерода на вдохе и выдохе, капнографию. Эти показатели регистрировались в «Протоколе проведения анестезии и мониторинга» с интервалом в 5 минут.

Одновременно нами также производилась регистрация параметров дыхательного мониторинга, в том числе дыхательного объема (V_t), минутного объема дыхания (MV), пикового давления на вдохе (P_{max}), давления плато (P_{plato}), сопротивления дыхательных путей (R), комплайнса (C). По необходимости дополнительно выполняли лабораторные исследования крови (общий анализ крови, тромбоциты, содержание глюкозы), контроль кислотно-основного состояния. Качество нервномышечного блока и необходимость дополнительного введения миорелаксантов определяли путем стимуляции периферических нервов в TOF-режиме.

Для оценки уровня глубины анестезии и наркозного сна контролировали показатели ЭЭГ-энтропии (Entropy®) с использованием монитора ADU-5. Показатели биспектрального индекса (BIS-index®) регистрировались на мониторе Philips MP-20 с блоком ЭЭГ-контроля.

Измерение показателя энтропии (Entropy®) на основе экспертной ЭЭГ-программы представляло собой регистрацию данных ЭЭГ и фронтальной электромиографии (ЭМГ) с вычислением двух разных спектральных показателей, энтропии покоя и энтропии ответа, которые одновременно отражались на мониторе и имели условную цифровую оценку.

Одновременно с контролем ЭЭГ-энтропии у пациентов группы А отслеживали параметры другой экспертной системы ЭЭГ-контроля — биспектрального индекса. Биспектральный индекс включает регистрацию высокочастотной

(14–30 гц) или бета-активности, степень низкочастотной синхронизации, наличие периодов подавления ЭЭГ-активности с расчетом обобщенного цифрового показателя, отражающего степень угнетения мозга. BIS-index® — это условное число от 0 до 100, соотносящееся с клинически наблюдаемой картиной угнетения мозга при действии большинства анестетиков и изменениями ЭЭГ.

После изучения результатов использования двух экспертных систем контроля глубины общей анестезии у пациентов группы А мы применяли у остальных больных только одну из экспертных систем, а именно — ЭЭГ-энтропию (группа Б). Избранные нами параметры мониторинга анализировались на нескольких этапах проведения анестезии: 1 — исходный, при поступлении пациентов на операционный стол до начала анестезии; 2 — через 5 мин после интубации трахеи; 3 — через 10 мин после интубации; 4 — через 20–30 мин, что соответствовало основному этапу операции; 5 — окончание операции; 6-й — перед экстубацией пациента.

Статистическую обработку проводили на ПК с использованием программ MS Excel 2007, пакета программ «Statistica» 7.0 и определением параметров описательной статистики. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Проверку гипотез проводили с использованием методов непараметрической статистики с расчетом критерия Колмогорова-Смирнова и Вальда-Вольфовица. Для сравнения показателей на разных этапах внутри одной группы применяли дисперсионный анализ Фридмана и коэффициент корреляции Кендалла.

Результаты исследования и обсуждение

Анализируя результаты проведенного исследования, можно отметить, что пациенты в двух группах достоверно не отличались по возрасту, массе тела, агрессивности и длительности выполняемой операции ($p < 0,05$). Общая продолжительность оперативного вмешательства в среднем составила в группе А $51,0 \pm 31,9$ мин, в группе Б — $49,9 \pm 26,2$ мин. Концентрации ингаляционного анестетика в закисно-кислородной смеси на этапе поддержания анестезии в группах не различались и составляла: $1,01 \pm 0,1$ МАК в группе А и $1,00 \pm 0,14$ МАК в группе Б.

До создания экспертных систем ЭЭГ-контроля глубину наркоза анестезиологи оценивали по косвенным данным, в том числе и по величине и динамике артериального систолического, диастолического, среднего давления, числу сердечных сокращений, ширине зрачков, состоянию кожных покровов, термометрии, другим параметрам. Полученные данные о гемодинамических эффектах при проведении анестезии у пациентов приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Динамика изменений гемодинамических показателей на этапах анестезии

Этап операции	Группа	АД сист., мм рт. ст.	АД диаст., мм рт. ст.	АД ср., мм рт. ст.	ЧСС, мин
1	А	142,9 ± 11,5*	89,8 ± 6,6*	107,5 ± 6,9*	78,6 ± 12,5
	Б	160,7 ± 25,8*	89,3 ± 12,7*	114,4 ± 16,7*	85,6 ± 13,5
2	А	128,8 ± 15,6	73,2 ± 12,0	91,7 ± 12,3	75,8 ± 16,7
	Б	131,1 ± 23,1	75,2 ± 14,1	96,0 ± 16,2	83,2 ± 12,3
3	А	120,0 ± 16,2	69,4 ± 11,2	86,3 ± 12,4	75,4 ± 15,3
	Б	119,8 ± 20,8	72,0 ± 13,3	91,2 ± 15,3	80,8 ± 11,4
4	А	117,1 ± 13,5	69,7 ± 10,2	85,5 ± 10,7	76,7 ± 14,0
	Б	117,6 ± 19,5	70,9 ± 12,4	89,2 ± 14,6	78,9 ± 11,5
5	А	121,1 ± 13,8	71,2 ± 10,0	87,8 ± 10,6	76,4 ± 13,7
	Б	122,0 ± 19,3	71,8 ± 11,9	91,1 ± 13,4	77,3 ± 11,2
6	А	123,6 ± 16,7	73,4 ± 11,5	90,1 ± 12,8	78,6 ± 14,3
	Б	127,7 ± 18,5	76,4 ± 10,5	94,9 ± 13,7	78,7 ± 10,5

* Изменение показателя на этапе анестезии достоверно отличается по сравнению с другими этапами ($p < 0,05$)

Анализ показателей гемодинамики по Колмогорову-Смирнову и Вальд-Вольфовицу на этапах 1–6 между группами А и Б достоверных отличий не выявил. Также использовали дисперсионный анализ Фридмана и коэффициент конкордации Кендалла. При анализе показате-

лей АД не было выявлено достоверных изменений гемодинамики на этапах исследования 2–6. На первом этапе величины систолического АД, среднего АД, диастолического АД в группах А и Б достоверно отличались от показателей последующих этапов ($p < 0,05$) (рисунок 1).

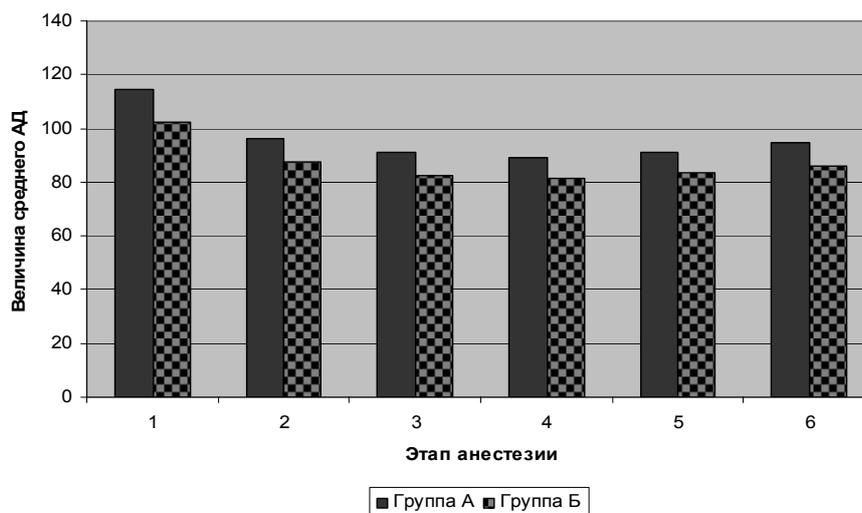


Рисунок 1 — Показатели среднего АД на этапах анестезии

Таким образом, динамика параметров АД (систолического, диастолического, среднего) и ЧСС демонстрирует, что качество анестезиологической защиты адекватно агрессивности проводимых хирургических вмешательств.

В проведенном исследовании показатели ЧСС в группах А и Б существенно не отличались на этапах 3, 4, 5, возможно, ввиду использования в схеме анестезии фентанила, который способен устранять компенсаторную тахикардию, возникающую при ингаляционной анестезии [5]. Между показателями ЧСС внутри одной группы на различных этапах анестезии достоверных отличий также выявлено не было.

Применение достоверно отличающейся, более высокой дозы фентанила, использованной на этапе поддержания анестезии в группе Б ($p < 0,05$), по нашему мнению, было обусловлено дополнительным введением фентанила пациентам 3–4 класса по ASA, которым ингаляция была прекращена ввиду развития артериальной гипотензии.

Обобщая полученные данные дыхательного мониторинга, можно отметить, что их изменения на этапах исследования при лапароскопической холецистэктомии были аналогичны изменениям легочной механики, характерным для лапароскопических операций. Инсуффляция CO_2 в брюшную полость и связанное с

этим увеличение внутрибрюшного давления приводило к повышению пикового давления на вдохе (P_{max}), давления плато (P_{plato}) и сопротивления дыхательных путей (R). Помимо этих эффектов было отмечено снижение растяжимости легких (C) у всех групп пациентов. Давление в брюшной полости при выполнении лапароскопии во всех случаях не превышало 14 мм рт. ст. В течение всей анестезии контролировали содержание двуокиси углерода на вдохе и выдохе, поддерживали уровень CO_2 в конце выдоха на уровне 32–37 мм рт. ст. Значимых различий в группах по параметрам дыхательного мониторинга не установлено.

Важнейшим количественным показателем, отражающим качество анестезиологического обеспечения, является контроль глубины наркотического сна с использованием такого параметра, как ЭЭГ-энтропия. Энтропия покоя (SE) отражает изменение частоты от 0,8 до 32 Гц. Она включает ЭЭГ-доминантную часть спек-

тра. Энтропия ответа (RE) вычисляет изменение частоты от 0,8 до 47 Гц. Она включает как ЭЭГ, так и ЭМГ-доминантную часть спектра. Энтропия ответа (RE) быстрее реагирует на активацию лицевой мускулатуры и служит как почти немедленный индикатор лобной ЭМГ-активности, отражая готовность пациента к пробуждению [8].

Значения RE варьируют от 0 до 100 условных единиц, энтропии покоя (SE) — от 0 до 91 условных единиц; при полном контакте с больным уровень RE — 100 ед., SE — 91 ед. Разница между этими двумя параметрами обычно < 10. При достаточно глубокой анестезии, хорошей аналгезии, при условии адекватной нервно-мышечной релаксации числовые значения энтропии находятся в пределах 40–60 ед. При этом хорошим индикатором адекватной анестезии является состояние, когда показатели $RE = SE$, то есть разница между RE и SE равна нулю [8].

Таблица 4 — Динамика показателей электроэнцефалографической энтропии RE и SE , показателя биспектрального индекса у пациентов в группах А и Б на этапах анестезии

Этап анестезии:	Группа А			Группа Б	
	величина RE	величина SE	величина BIS	величина RE	величина SE
1	98,4 ± 1,9	90,1 ± 4,9	95,9 ± 4,1	97,5 ± 1,7	89,7 ± 4,0
2	40,4 ± 16,9	36,8 ± 16,4	50,7 ± 15,1	45,0 ± 16,1	42,3 ± 14,7
3	36,8 ± 14,4	34,4 ± 12,7	44,6 ± 10,9	34,5 ± 14,0	32,5 ± 12,5
4	38,1 ± 14,2	37,2 ± 13,5	43,8 ± 10,0	33,5 ± 13,0	32,0 ± 12,5
5	57,6 ± 18,5	53,4 ± 15,4	60,4 ± 13,4	61,3 ± 21,2	56,6 ± 19,3
6	95,5 ± 7,2	87,9 ± 8,8	91,9 ± 5,5	95,2 ± 3,1	88,7 ± 3,4

Контроль ЭЭГ-энтропии и биспектрального индекса у больных группы А выявил, что при применении вышеописанных схем анестезии с использованием изофлурана и фентанила на этапе поддержания анестезии

значения RE и SE , биспектрального индекса достоверно снижались после индукции анестезии по сравнению с исходными данными на 51,5–52,0 % ($p < 0,01$), достигая уровня 32–44 ед. (рисунок 2).

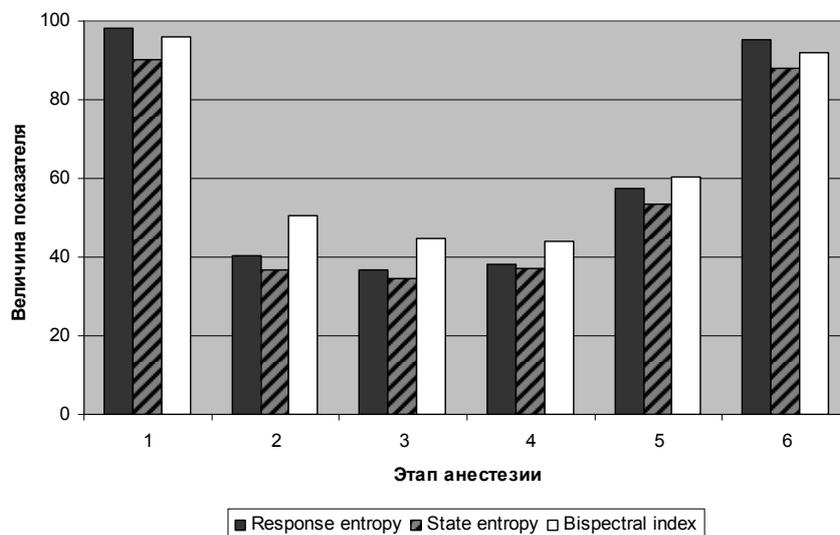


Рисунок 2 — Динамика показателей электроэнцефалографической энтропии RE и SE , показателя биспектрального индекса на этапах анестезии у пациентов группы А

В дальнейшем на 3 и 4 этапах, по мере углубления анестезии, показатели энтропии продолжали снижаться, достигая значений 31–51 ед. на основном этапе операции (этап 4). Основываясь на имеющихся данных, результатах статистического анализа, можно сделать вывод о том, что анестезия на этапах 2–4 в нашем исследовании протекала на качественном уровне и обеспечивала адекватную защиту пациента от хирургического стресса. Показатели ЭЭГ-энтропии и биспектрального индекса на этапах исследования полностью коррелировали друг с другом. Однако наличие показателя RE, включавшего в себя фронтальную ЭМГ, создавало для анестезиолога определенные преимущества. Появление разности между RE и энтропией покоя позволяло быстро принимать решение об углублении анестезии, введении дополнительных доз мышечных релаксантов.

При опросе пациентов групп А и Б в послеоперационном периоде каких-либо воспоминаний, свидетельствующих об эпизодах непреднамеренного пробуждения больного во время операции, не зафиксировано.

Анализ по Колмогорову-Смирнову и Вальд-Вольфовицу в подгруппах 1–4 показал, что пол, масса тела пациентов, длительность операции не влияли на показатели ЭЭГ-энтропии и биспектрального индекса. При анализе возрастного фактора было установлено достоверное снижение ($p < 0,05$) показателя энтропии у лиц старше 60 лет на этапе 4 (основной этап операции и анестезии). Вероятно, у лиц пожилого возраста дозы анальгетиков и ингаляционных анестетиков вызывают большее в сравнении с лицами до 40 лет угнетение функций мозга.

Для определения, каким образом доза анальгетика (фентанила) влияет на показатели энтропии во время наркоза, мы проанализировали динамику RE и SE на этапах анестезии в группах А и Б. Количество фентанила на этапе индукции в наркоз составляло в группе А — $0,96 \pm 0,17$ мкг/кг, в группе Б — $2,22 \pm 0,65$ мкг/кг. На этапах поддержания анестезии количество использованного фентанила в группе Б ($4,34 \pm 1,67$ мкг/кг) было достоверно выше, чем в группе А ($3,18 \pm 1,04$ мкг/кг). Анализ полученных данных показал, что несмотря на увеличение дозы фентанила в группе В показатели RE и SE в группах А и Б достоверно не отличались.

По завершении операции подачу ингаляционного анестетика прекращали. После восстановления спонтанного дыхания, адекватного сознания и мышечного тонуса больных экстубировали на операционном столе. Нами определено время восстановления эффективного дыхания и ясного сознания после применения многокомпонентной анестезии у пациентов групп А и Б, которое составляло $7,2 \pm 1,4$ минут. Достаточный мышечный тонус позволил пациентам самостоятельно передвигаться с

операционного стола на каталку. Всех больных после операции переводили в палату хирургического отделения, где пациента осматривал анестезиолог через 2–4 часа и на следующие сутки.

Таким образом, опыт применения ЭЭГ-контроля показал высокую его эффективность для оценки глубины наркотического сна.

Выводы

1. ЭЭГ-контроль глубины анестезии с помощью двух экспертных систем — биспектрального индекса и электроэнцефалографической энтропии показал высокую эффективность во время многокомпонентной эндотрахеальной анестезии на основе ингаляционного анестетика, анальгетика (фентанила), деполяризующих и недеполяризующих миорелаксантов.

2. Сравнительная оценка двух экспертных систем при их одновременном применении показала полную корреляцию регистрируемых цифровых показателей биспектрального индекса и электроэнцефалографической энтропии. В клинической практике с одинаковой эффективностью можно применять как мониторинг биспектрального индекса, так и электроэнцефалографической энтропии. Показатель ЭЭГ-энтропии, состоящий из двух параметров (энтропия покоя, энтропия ответа) RE и SE, в ряде случаев быстрее отображает изменения спектральных потенциалов, что позволяет анестезиологу оперативно реагировать на изменение клинической ситуации.

3. Анализ полученных данных показал, что пол, масса тела пациента, длительность операции не влияли на показатели биспектрального индекса и электроэнцефалографической энтропии во время проведения общей анестезии. Использование во время наркоза более высоких доз анальгетика (фентанила) не влияет на показания электроэнцефалографической энтропии.

4. У лиц старше 60 лет применение использованных протоколов анестезии приводило к более выраженному снижению показателя ЭЭГ-энтропии, чем у лиц моложе этого возраста.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Атанасов, А. Анестезиология / А. Атанасов, П. Абаджиев. — 2-е изд. — София: Медицина и физкультура, 1962. — 384 с.
2. Бунятян, А. А. Анестезиология и реаниматология / А. А. Бунятян, Г. А. Рябов, А. З. Маневич. — М.: Медицина, 1977. — 432 с.
3. Справочник по анестезиологии и реаниматологии / Под ред. А. А. Бунятяна. — М.: Медицина, 1982. — 400 с.
4. Субботин, В. В. Нейрофизиологический мониторинг ЭЭГ в оценке адекватности различных вариантов общей анестезии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. В. Субботин. — М., 2003. — 47 с.
5. Келли, С. Д. Мониторинг состояния сознания при проведении анестезии и седации / Рук-во по использованию технологии биспектрального индекса // <http://www.biseducation.com>.
6. Larsen, R. Anesthesia / R. Larsen. — Munchen, 1990. — 932с.
7. Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anesthesia / A. Vakkuri [et al.] // *Anesthesiology*. — 2005. — Vol. 103. — P. 274–279.
8. Facial muscle activity, response entropy, and state entropy indices during noxious stimuli in propofol-nitrous oxide or propofol-nitrous oxide-mixofentanyl anaesthesia without neuromuscular block / A. J. Aho [et al.] // *Br. J. Anaesth.* — 2009. — Vol. 102. — P. 227–233.

Поступила 27.05.2010

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 577.121+616-092.9]:614.876

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЛАЗМЫ КРОВИ ЖИВОТНЫХ
ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ****А. И. Грицук, Н. С. Мышковец, Н. Е. Фомченко****Гомельский государственный медицинский университет**

В статье представлены результаты исследования биохимических показателей плазмы крови белых крыс на 3, 10 и 90 сутки после внешнего γ -облучения в дозе 0,5 и 1 Гр. Проведен анализ изменений различных биохимических показателей в зависимости от дозы и времени после лучевого воздействия.

Ключевые слова: метаболизм, биохимические показатели, внешнее облучение.

**RESEARCH OF METABOLIC PARAMETERS IN THE ORGANISM
OF EXPERIMENTAL ANIMALS AT INFLUENCE OF THE EXTERNAL IRRADIATION****A. I. Gritsuk, N. S. Myshkavets, N. E. Fomchenko****Gomel State Medical University**

The paper results of research of biochemical parameters in whey of blood of albino rats in conditions of influence of an external irradiation in a doze 0,5 and 1 Gy are submitted. The analysis of dependence of various biochemical parameters from a doze and time of an external irradiation is lead.

Key words: a metabolism, biochemical parameters, an external irradiation.

Введение

Широкое использование ионизирующего излучения во многих сферах деятельности человека приводит к облучению в малых дозах все большего контингента людей не только присутствующими в почве природными «фоновыми» радионуклидами, но и радионуклидами техногенного происхождения [1]. В связи с этим возрастающее значение приобретает вопрос о влиянии на живые организмы ионизирующего излучения в сравнительно малых дозах и изучение закономерностей действия облучения.

В настоящее время не существует единой общепринятой концепции биологического действия радиации в сравнительно малых дозах и интенсивно продолжается процесс накопления фактического материала по данному вопросу [2].

Последнее и определило цель данного исследования, которая состояла в изучении влияния внешнего облучения в дозах 0,5 и 1 Гр на основные биохимические показатели плазмы крови белых крыс: содержание общего белка, креатинина, триглицеридов, холестерина, мочевины, глюкозы, а также активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ).

Материалы и методы

Опыты проводились на белых крысах-самцах весом 200–230 г, которые содержались в стандартных условиях вивария. При проведении экспериментов были соблюдены требования Хельсинской Декларации по гуманному обращению с животными (1975 г., пересмотрено в 1993 г.), Ди-

рективы Совета Европейского Сообщества по защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (1986 г.) и других нормативных актов, принятых в международной практике лабораторного животноводства.

Лабораторные животные были разделены на три группы, из которых одна контрольная в количестве 7 животных и две опытные по 15 животных в каждой, однократно облученные на установке «ИГУР-1», источником ^{137}Cs в дозах 0,5 и 1 Гр (мощность дозы 0,92 Гр/мин) соответственно для 1 и 2 опытных групп. Животных забивали путем декапитации на 3, 10 и 90 день после облучения. Плазму крови получали центрифугированием гепаринизированной крови при 3000 об./мин в течение 10 мин. Биохимические показатели плазмы крови исследовали на анализаторе «Clima MC 15» реагентами НТПК «Anumex» (КФК Cormag oli Ana). Анализ полученных результатов животных опытных групп проводился относительно данных контрольной группы.

Полученные данные были обработаны статистически с использованием программы «Excel» и отражены в таблице в виде средних значений с указанием статистической ошибки для средних значений.

Результаты и обсуждение

Исследования показали, что изучаемые биохимические параметры крови контрольных животных соответствовали общепринятым стандартам [3]. В динамике состояния животных после облучения в дозе 0,5 и 1 Гр отмечаются значительные изменения (таблица 1).

Таблица 1 — Биохимические показатели в плазме крови экспериментальных животных после внешнего облучения в дозе 0,5 и 1 Гр

Показатели	Контроль	Доза (Гр)	Сроки после облучения (дни)		
			3	10	90
Общий белок, г/л	68,83 ± 4,65	0,5	60,03 ± 3,40*	61,70 ± 1,8*	58,02 ± 4,7*
		1,0	54,98 ± 5,06*	57,68 ± 3,39*	64,28 ± 4,63
Креатинин, ммоль/л	0,05 ± 0,004	0,5	0,05 ± 0,001	0,06 ± 0,01	0,04 ± 0,01
		1,0	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,003
Мочевина, ммоль/л	4,95 ± 1,40	0,5	5,15 ± 0,84	4,35 ± 0,86	3,34 ± 1,24
		1,0	8,50 ± 2,94	3,75 ± 0,73	3,10 ± 0,67*
Глюкоза, ммоль/л	5,25 ± 0,90	0,5	8,00 ± 1,04*	6,70 ± 3,81	5,05 ± 0,50
		1,0	3,30 ± 2,02	8,35 ± 1,10*	5,65 ± 0,56
Триглицериды, г/л	0,63 ± 0,37	0,5	0,45 ± 0,05	0,82 ± 0,30	0,81 ± 0,44
		1,0	1,09 ± 0,64	0,64 ± 0,22	0,56 ± 0,14
Холестерин, г/л	2,39 ± 0,05	0,5	1,88 ± 0,53	2,77 ± 0,97	2,32 ± 0,27
		1,0	1,59 ± 0,19*	1,32 ± 0,22**	2,18 ± 0,25
АЛТ (Ед/л)	54,6 ± 9,3	0,5	40,9 ± 12,2	43,5 ± 16,6	73,9 ± 12,3
		1,0	28,1 ± 10,8*	45,2 ± 6,3	62,6 ± 19,2
АСТ (Ед/л)	227,0 ± 20,6	0,5	201,0 ± 76,5	148,5 ± 30,4*	172,2 ± 22,4
		1,0	138,6 ± 22,6**	155,8 ± 28,7	166,5 ± 35,6

Примечание: *,** соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,01$

Из данных таблицы видно, что во всех группах особей, облученных в дозе 0,5 Гр, наблюдалось достоверное снижение содержания общего белка с $68,83 \pm 4,65$ г/л в контроле до $60,03 \pm 7,40$ г/л, $61,70 \pm 1,8$ г/л и $58,02 \pm 4,7$ г/л соответственно на 3, 10 и 90 сутки после облучения. Подобное, но более выраженное уменьшение отмечалось и при облучении в дозе 1 Гр, где на 3 и 10 сутки после облучения данный показатель достоверно снижался, соответственно, до $54,98 \pm 5,06$ и $57,68 \pm 3,39$ г/л с тенденцией к нормализации на 90 сутки — $64,28 \pm 4,63$ г/л. Обнаруженное изменение уровня общего белка может быть обусловлено либо уменьшением интенсивности его биосинтеза в гепатоцитах, либо увеличением расхода альбумина как резервного белка, необходимого для постлучевых репаративных процессов, или как агента, связывающего и элиминирующего различные токсические соединения, образованные в процессе облучения [4].

Уровень креатинина в сыворотке крови опытных групп животных отличался постоянством, что, с одной стороны, свидетельствует о стабильной экскреторной функции почек, а с другой — об отсутствии заметных изменений в системе креатин-креатинфосфат-креатинин.

Содержание основного конечного продукта азотистого обмена — мочевины у облученных животных существенно не отличалось от такового у контрольных животных, имеется лишь выраженная тенденция к снижению этого показателя на 90 сутки при облучении в дозе 0,5 Гр, достигающее достоверных различий в этот срок наблюдения при увеличении дозы

облучения до 1 Гр. Принимая во внимание антиоксидантные свойства мочевины, это снижение можно объяснить использованием мочевины в качестве антиоксиданта.

Концентрация глюкозы на 3 сутки ($8,00 \pm 1,04$ ммоль/л) достоверно превышала таковую в контроле ($5,25 \pm 0,90$ ммоль/л); на 10 сутки была отмечена лишь тенденция к увеличению ее содержания до $6,70 \pm 3,81$ ммоль/л; а на 90 сутки уровень глюкозы стабилизировался. При увеличении дозы облучения до 1 Гр наблюдалась иная картина: на 3 сутки после облучения содержание глюкозы снижалось, а на 10 сутки после радиационного воздействия возникала гипергликемия, что может свидетельствовать о реализации механизмов радиационного стресса.

Содержание триглицеридов в плазме крови облученных животных существенно не изменялось: при облучении в дозе 0,5 Гр отмечалась тенденция к его снижению до $0,45 \pm 0,05$ ммоль/л на 3 сутки, которая в последующие дни наблюдения сменялась стабилизацией уровня, превышающего контроль. На 3 сутки после облучения в дозе 1 Гр наблюдается тенденция к увеличению содержания триглицеридов и его нормализация на 10 и 90 сутки после воздействия.

Уровень холестерина снижался на 3 сутки после облучения в дозе 0,5 Гр и оставался стабильным в последующие дни наблюдения. В то же время при увеличении дозы облучения до 1 Гр отмечается достоверно значимое снижение содержания этого метаболита на 3 и 10 сутки, с последующей стабилизацией на 90 сутки. Последнее связано, вероятно, с повышенной утилизацией холестерина в постлучевых репаративных процессах,

вызывающих снижение уровня холестеринемии. В пользу этого предположения свидетельствуют результаты исследований, согласно которым в тканях организма, облученного в значительно больших дозах, активируется биосинтез холестерина [5].

Из представленных данных видно, что на 3 и 10 сутки после облучения наблюдалась тенденция к снижению активности АЛТ при облучении в дозе 0,5 Гр, в то же время при радиационном воздействии в дозе 1 Гр на 3 сутки активность этого фермента достоверно снижается. Что же касается активности АСТ, отметим достоверное снижение активности фермента на 10 сутки после облучения в дозе 0,5 Гр и на 3 сутки после облучения в дозе 1,0 Гр и наличие тенденции к снижению активности в последующие сроки наблюдения. Согласно данным литературы, в сыворотке крови мышей, которых в течение 1,5 месяцев кормили молоком с разным содержанием радионуклидов, при нормальном или повышенном радиационном фоне обнаружили увеличение активности АЛТ и АСТ [6], что, вероятно, вызвано радиационным повреждением печени, миокарда и др. тканей.

Описанное снижение активности АЛТ и АСТ обусловлено, на наш взгляд, увеличением клиренса указанных ферментов и возможным использованием их в качестве источника аминокислот.

Известно, что ответная реакция организма на облучение обусловлена, прежде всего, первичным радиобиологическим эффектом, вызван-

ным непосредственным повреждением тканей ионизирующим излучением и инициирующим последующие изменения гомеостатических систем регуляции метаболических процессов.

Таким образом, наблюдаемые нами изменения биохимических параметров облученного в сравнительно малых дозах организма животных свидетельствуют о существенных нарушениях гомеостатических процессов, которые при наличии других негативных факторов могут способствовать развитию патологических состояний организма.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Прокофьев, О. Н. Определение внутреннего облучения людей при землепользовании на территории, загрязненной радионуклидами / О. Н. Прокофьев // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2002. — № 4. — С. 457–461.
2. Белоусова, Т. В. Динамика изменений гепаринсвязывающей активности белков мозга крыс после фракционированного воздействия ионизирующего излучения низкой интенсивности / Т. В. Белоусова, Г. А. Ушакова // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2003. — № 1. — С. 44–48.
3. Трахтенберг, И. М. [и др.] // Проблемы нормы в токсикологии. — М.: Медицина, 1991. — 208 с.
4. Троицкий, Г. В. Дефектные белки / Г. В. Троицкий. — Киев: Наукова думка, 1991. — 230 с.
5. Коломийцева, И. К. Радиационная биохимия мембранных липидов / И. К. Коломийцева. — М.: Наука, 1989. — 181 с.
6. Бевзо, В. В. Активность ферментов белкового обмена у животных в условиях повышенного радиационного фона / В. В. Бевзо, Т. В. Морозова, Л. Т. Оплачко // Окружающая среда и здоровье: материалы междунар. науч. конф. — Черновцы, 1993. — С. 65.
7. Коваленко, А. Н. Пострадиационная эндокринопатия у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / А. Н. Коваленко. — Киев, 1998. — С. 181.

Поступила 29.04.2010

УДК 616.37-072.5-092.9

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОЙ ПУНКЦИОННОЙ АСПИРАЦИИ НА КЛЕТОЧНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ ПСЕВДОКИСТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (экспериментальное исследование)

С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич, В. Н. Жданович

Гомельский государственный медицинский университет

Цель исследования — изучить клеточные популяции нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов, фибробластов и лимфоцитов в системе соединительной ткани стенки псевдокисты поджелудочной железы после пункционной аспирации с использованием количественных методов. Для моделирования псевдокисты применяли локальное холодовое воздействие на поджелудочную железу белой крысы с помощью криохирургического комплекса КСН ЗА/В. Пункцию псевдокисты производили на 14 сутки эксперимента. Пункционная аспирация содержимого псевдокисты сопровождается макрофагальной реакцией. Наблюдается увеличение количества фибробластов и лимфоцитов. Отмечается общее снижение содержания клеток в стенке псевдокисты преимущественно за счет уменьшения числа нейтрофильных лейкоцитов.

Ключевые слова: клеточные популяции, пункция, псевдокиста, поджелудочная железа.

INFLUENCE OF THE UNITALY PUNCTURAL ASPIRATION ON THE CELLULAR POPULATIONS OF THE PSEUDOCYST OF THE PANCREAS (experimental research)

S. V. Doroshkevich, E. Yu. Doroshkevich, V. N. Zhdanovich

Gomel State Medical University

The purpose of the research is to learn the cellular populations of neutrophiled leucocytes, macrophages, fibroblasts and lymphocytes in the system of copulative tissue of the side of the pancreas after the punctural aspiration with the usage of quantitative methods. Local cold influence of the pancreas of white rat with the help of cryosurgical complex

KCN 3A/B was used for the modeling of the pseudocyst. The puncture of the pseudocyst was made on the 14th day of the experiment. The punctural aspiration of the contents of the pseudocyst is accompanied by macrophagal reaction. The increase of the quantity of fibroblasts and lymphocytes is watched. The general decrease of the contents of cells in the side of the pseudocyst mainly at the expense of reduction number neutrophiled leucocytes is watched.

Key words: cellular populations, puncture, pseudocyst, pancreas.

Введение

Впервые чрескожную аспирационную пункцию псевдокисты поджелудочной железы произвели в 1867 г. Lusk и Klebs, но из-за развившихся осложнений результат был неудовлетворительный. Пункционный метод долгое время оставался невостребованным. Благодаря достижениям технического прогресса появилась возможность развития малоинвазивных методов лечения псевдокист поджелудочной железы. Обнадёживающие результаты получены в 70–80 гг. прошлого столетия при использовании ультразвукового исследования и компьютерной томографии.

Большинство авторов подчеркивают высокую эффективность аспирационного пунктирования при несформированных псевдокистах без капсулы [1, 2]. В то же время сохраняется сомнение в необходимости пункции псевдокист поджелудочной железы. В литературных источниках содержатся сведения о возможности спонтанного регресса псевдокист [3].

Возможности метода пункционного лечения псевдокист поджелудочной железы не до конца изучены, что отражается в противоречивости мнений об его эффективности. В связи с этим большое значение приобретают экспериментальные данные, характеризующие воздействие однократной пункционной аспирации на клеточные популяции псевдокисты поджелудочной железы.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование выполнено на 66 нелинейных белых крысах весом 160–180 граммов с соблюдением правил, предусмотренных Европейской комиссией по надзору за проведением лабораторных и других опытов с участием экспериментальных животных разных видов.

Моделирование псевдокисты поджелудочной железы производили по оригинальной методике [4]. Под эфирным наркозом выполняли срединную лапаротомию. Для локальной гипотермии поджелудочной железы использовали криохирургический комплекс KCN 3A/B (фирма Хирана, г. Брно, Чехия), применяемый для местного замораживания тканей. Охлаждение железы осуществляли интраоперационно, путем непосредственного соприкосновения криохирургического наконечника с тканью поджелудочной железы. Использовали температурный режим $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Воздействие низкой температуры осуществляли в течение 60 секунд.

Охлажденный участок железы оттаивал в течение 30 секунд, после чего селезеночный сегмент поджелудочной железы вместе с сальником и селезенкой погружали в брюшную полость. Операционную рану ушивали послойно наглухо.

Выбор времени воздействия обусловлен, с одной стороны, теплопроводностью криохирургического наконечника, а с другой — анатомическими параметрами поджелудочной железы белой крысы. Пункцию псевдокисты производили на 14 сутки эксперимента. Выбор обусловлен тем, что через 14 суток после холодового воздействия определяется четко отграниченная киста.

Пункционное аспирирование выполняли с соблюдением правил асептики и антисептики. Под эфирным наркозом производили релапаротомию. В рану выводили селезеночный сегмент поджелудочной железы вместе с сальником и селезенкой, а также псевдокисту. Рыхлые спайки осторожно разрушали и высвобождали псевдокисту. Выделив стенку псевдокисты, производили пункцию и аспирацию содержимого. После чего селезеночный сегмент поджелудочной железы вместе с сальником, селезенкой и пунктированной псевдокистой погружали в брюшную полость. Рану наглухо ушивали.

Забой животных производили на 1, 3, 7, 16 и 31 сутки после выполнения пункционного аспирирования. Для гистологического исследования брали, подвергнув пункционному аспирированию псевдокисту поджелудочной железы, а также саму железу с парапанкреатической клетчаткой, брыжейку тонкой и толстой кишки, большой сальник.

Материал фиксировали в 10-процентном нейтральном формалине, проводили через спирты возрастающей концентрации, заливали в парафин с воском. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 мкм. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилин-эозином.

После идентификации в стенке псевдокисты клеточных элементов (нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, макрофаги и фибробласты) определяли общее количество клеток, а также выводили процентное содержание каждой популяции. Клетки подсчитывали в 100 случайно просмотренных полях зрения на 5 срезах и пересчитывали на 1 мм^2 поверхности среза стенки псевдокисты поджелудочной железы.

Полученные результаты обработали с помощью пакета компьютерных программ статистического анализа «Microsoft Excel», 2003 и «Statistica» 6.0.

Результаты и обсуждение

Через сутки после пункционной аспирации содержимого псевдокисты в брюшной полости экссудата не обнаружено. Определяется незначительный отек серозных оболочек. В парапанкреатической клетчатке имеется подвижное, округлой формы образование, белесого цвета, мягко-эластичной консистенции.

Гистологически стенка образования состоит из двух слоев: наружного — более плотного, состоящего из оформленной соединительной ткани, и внутреннего — образованного грануляционной тканью.

В наружном слое преобладают концентрически ориентированные волокнистые структуры. Выявляются различной степени зрелости фибробласты, которые при светооптической

микроскопии удается разделить малодифференцированные, зрелые и фиброциты.

Внутренний слой богат клеточными элементами, преобладают нейтрофильные лейкоциты, макрофаги и фибробласты.

В стенке псевдокисты определяются расширенные и полнокровные кровеносные сосуды, наибольшее их число содержится во внутреннем слое. В полости псевдокисты имеется жидкость, содержащая нейтрофильные лейкоциты, макрофаги и незначительное количество эритроцитов.

После идентификации произведен подсчет клеточных элементов (нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов, фибробластов, лимфоцитов) в стенке псевдокисты. Определено их общее количество (таблица 1).

Таблица 1 — Количество клеток в 1 мм² стенки псевдокисты поджелудочной железы после однократной пункционной аспирации (M ± m)

Сроки после пункционной аспирации псевдокисты, сутки	Наименование клеточных популяций				Общее количество клеток исследуемых популяций
	нейтрофильные лейкоциты	макрофаги	фибробласты	лимфоциты	
1	800 ± 3 (889 ± 5)###	566 ± 2 (545 ± 4)##	411 ± 4 (410 ± 3)	120 ± 2 (125 ± 2)	1894 ± 4 (1970 ± 6)###
3	540 ± 3*** (779 ± 4)###	560 ± 2 (510 ± 3)###	490 ± 4*** (431 ± 4)###	130 ± 2** (136 ± 3)	1720 ± 4*** (1855 ± 9)###
7	410 ± 3*** (630 ± 4)###	510 ± 5*** (486 ± 6)#	561 ± 4*** (451 ± 5)###	150 ± 2*** (143 ± 3)	1631 ± 7*** (1709 ± 8)###
16	329 ± 2*** (429 ± 3)###	470 ± 3*** (561 ± 4)###	590 ± 5** (494 ± 7)###	161 ± 4* (158 ± 5)	1549 ± 6*** (1641 ± 12)###
31	280 ± 3*** (362 ± 4)###	421 ± 4*** (434 ± 5)	601 ± 4 (541 ± 5)###	171 ± 2 (166 ± 3)	1472 ± 9*** (1502 ± 11)

Примечание: 1) различия достоверны по отношению к предыдущему показателю: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001;

2) различия достоверны при сравнении с показателями псевдокисты, не подвергшейся пункционной аспирации: # p < 0,05; ## p < 0,01; ### p < 0,001;

3) в скобках указано количество клеток в 1 мм² стенки псевдокисты поджелудочной железы, не подвергшейся пункционной аспирации.

Полученные морфометрические данные позволяют изучить преобразования клеточных популяций псевдокисты после однократной пункционной аспирации ее содержимого.

Спустя 1 сутки после пункционной аспирации снизилось общее количество клеток на 1 мм² стенки псевдокисты на 5,5 %. Уменьшилось количество нейтрофильных лейкоцитов на 15,1 %. Число макрофагов, фибробластов и лимфоцитов увеличилось, соответственно, на 1,1, 2,7 и 0,8 % (p > 0,05). Соотношение исследованных клеточных популяций установилось следующее: нейтрофильные лейкоциты — 42,2 %, макрофаги — 29,8 %, фибробласты — 21,7 % и лимфоциты — 6,3 % (рисунок 1).

На 3 сутки после однократной пункционной аспирации в сравнении с первыми сутками на 10,1 % снизилось общее количество клеток. Уменьшились популяции нейтро-

фильных лейкоцитов и макрофагов, соответственно, на 48,1 и 1,1 %. Увеличилось количество фибробластов на 16,1 %, а лимфоцитов — на 7,7 %. Соотношение клеточных популяций: нейтрофильные лейкоциты — 31,4 %, макрофаги — 32,6 %, фибробласты — 28,5 %, лимфоциты — 7,5 %.

На 7 сутки эксперимента в сравнении с 3 сутками изменение морфологических параметров следующее: на 5,4 % снизилось общее количество клеток на 1 мм² стенки псевдокисты, уменьшились на 31,7 % популяции нейтрофильных лейкоцитов и 9,8 % — макрофагов. Число фибробластов и лимфоцитов увеличилось, соответственно, на 12,7 и 15,3 %. Соотношение клеточных популяций установилось следующее: нейтрофильные лейкоциты — 25,1 %, макрофаги — 31,3 %, фибробласты — 34,4 % и лимфоциты — 9,2 %.

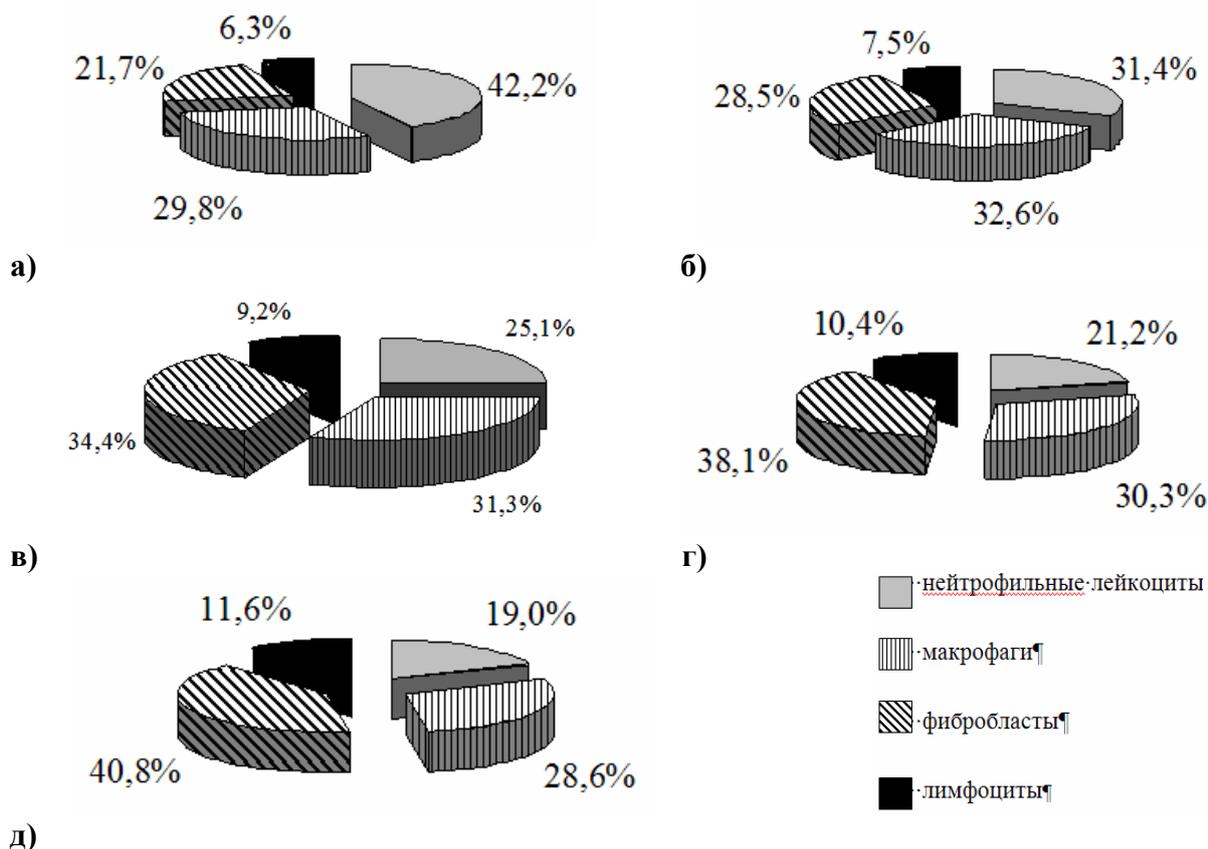


Рисунок 1 — Соотношение исследуемых клеточных популяций в стенке псевдокисты белой крысы после однократной пункционной аспирации в разные сроки эксперимента: а) 1 сутки, б) 3 сутки, в) 7 сутки, г) 16 сутки, д) 31 сутки

На 16 сутки после однократной пункционной аспирации по сравнению с 7 сутками эксперимента общее количество клеток снизилось на 5,3 %. Отмечено достоверное ($p < 0,001$) уменьшение числа нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов, соответственно, на 24,6 и 8,5 %. Увеличилось количество фибробластов на 4,9 % и лимфоцитов — на 6,8 %. Соотношение между исследуемыми клеточными популяциями установилось следующее: нейтрофильные лейкоциты — 21,2 %, макрофаги — 30,3 %, фибробласты — 38,1 % и лимфоциты — 10,4 %.

К завершению эксперимента на 31 сутки по сравнению с 16 сутками общее содержание клеток исследуемых популяций на 1 мм^2 стенки псевдокисты сократилось на 5,2 %, снизилось количество нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов и фибробластов, соответственно, на 17,5, 11,6, и 1,8 %. Число лимфоцитов возросло на 5,8 %. Соотношение между клеточными популяциями следующее: нейтрофильные лейкоциты — 19,0 %, макрофаги — 28,6 %, фибробласты — 40,8 % и лимфоциты — 11,6 %.

У псевдокисты через 1 сутки после пункционной аспирации содержимого в сравнении с псевдокистой, у которой не производилась пункционная аспирация, содержание клеток в 1 мм^2 стенки псевдокисты снижено на 3,9 %.

Отличалось количество клеток в каждой из исследуемых популяций. Содержание нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов меньше, соответственно, на 10,0 и 4,0 %, а макрофагов и фибробластов — больше на 3,9 и 0,2 %. Различия в относительном соотношении лимфоцитов не установлено. Определяется относительное снижение нейтрофильных лейкоцитов на 2,9 % и увеличение макрофагов и фибробластов, соответственно, на 2,0 и 0,9 %.

Спустя 3 суток после пункционной аспирации содержание клеток снизилось на 7,2 %. Установлено различие в количестве клеток изучаемых популяций: число нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов уменьшилось, соответственно, на 30,7 и 4,4 %, а макрофагов и фибробластов — увеличилось на 9,8 и 13,7 %. Сократилось относительное содержание нейтрофильных лейкоцитов на 10,6 %, а макрофагов, фибробластов и лимфоцитов соответственно возросло на 5,1, 5,3 и 0,2 %.

Псевдокиста, подвергшаяся пункционному аспирированию содержимого, спустя 7 суток имела на 4,6 % меньшее содержание клеток в 1 мм^2 стенки псевдокисты. Количество нейтрофильных лейкоцитов сокращается на 34,9 %. Число макрофагов, фибробластов и лимфоцитов возрастает, соответственно, на 4,9; 24,4 и 4,9 %. Различия в отно-

сительном соотношении заключаются в уменьшении на 11,8 % нейтрофильных лейкоцитов и увеличении макрофагов, фибробластов и лимфоцитов, соответственно, на 2,9, 8,0 и 0,9 %.

У псевдокисты через 16 суток после аспирационной пункции в сравнении с псевдокистой, у которой не проводилось аспирирование, содержание клеток снизилось на 5,6 %. Количество нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов уменьшилось, соответственно, на 23,3 и 16,2 %, увеличилось число фибробластов и лимфоцитов — на 19,4 и 1,9 %. Снизилось относительное содержание нейтрофильных лейкоцитов на 4,9 %, макрофагов — на 3,9 % и возросло фибробластов — на 8,0 %, лимфоцитов — на 0,8 %.

На 31 сутки после однократной аспирации в сравнении с псевдокистой, не подвергшейся данной манипуляции, установлен ряд различий. Общее содержание клеток на 1 мм² стенки псевдокисты меньше на 2,0 %. Снижено на 22,7 % количество нейтрофильных лейкоцитов и 3,0 % макрофагов. Возросло на 11,1 % число фибробластов и на 3,0 % лимфоцитов. Установлены различия в относительном соотношении изучаемых клеточных популяций. Меньше нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов, соответственно, на 5,1 и 0,3 %. Больше фибробластов и лимфоцитов — на 4,8 и 0,6 %.

В сложных процессах морфогенеза псевдокисты поджелудочной железы после однократной пункционной аспирации ключевую роль играет дифференциация клеток, а также межклеточные взаимодействия.

Общее количество клеток исследуемых популяций после пункционной аспирации снижено. Достоверно меньше нейтрофильных лейкоцитов, что обусловлено удалением содержимого псевдокисты, включающего большое число физиологически активных продуктов из разрушенных клеточных компонентов, таких как цитоплазматические и ядерные белки, полипептиды, аминокислоты, нуклеопротеиды, нуклеотиды, а также лизосомные кислые гидролазы и нейтральные протеазы.

Количество макрофагов на протяжении с 1 по 7 сутки больше, а на 16 сутки снижается. Увеличение числа макрофагов связано с реакцией тучных клеток. Гистамин и другие продукты, выделяемые при дегрануляции тучных клеток, способны привлекать мононуклеарные клетки и активировать функцию фагоцитов [5]. Достоверно больше фибробластов, что обусловлено интенсивным процессом реорганизации соединительной ткани. С 7 суток количество лимфоцитов больше в сравнении с псевдокистой, не подвергавшейся пункционной аспирации. Увеличение числа лимфоцитов свидетельствует об усилении иммунного контроля за морфогенезом соединительной ткани. Лимфоциты регулируют необходимое соотношение структуры и функции. В-лимфоциты стимулируют, а Т-лимфоциты тормозят клеточную пролиферацию.

Заключение

Однократная пункционная аспирация содержимого псевдокисты включает ряд клеточных реакций. Снижается содержание нейтрофильных лейкоцитов в стенке псевдокисты. Выявляется макрофагальная реакция в виде увеличения количества макрофагов на 1–7 сутки после пункционной аспирации. Возрастает число фибробластов и лимфоцитов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чрескожное дренирование панкреатических псевдокист / Н. Григоров [и др.] // Хирургия. — 1990. — № 11. — С. 111–113.
2. Ачкасов, Е. Е. Пункционный метод в лечении постнекротических кист поджелудочной железы / Е. Е. Ачкасов, А. В. Пугаев, А. Л. Харин // Хирургия. — 2007. — № 8. — С. 33–37.
3. Percutaneous management of pancreatic collections / S. McNeese, E. Van Sonnenberg, B. Goodarce // The pancreas / H. Beger [et al.] // Blackwell Science. — 1998. — Vol. 1, № 64. — P. 650–655.
4. Способ моделирования псевдокисты поджелудочной железы: пат. 12268 Респ. Беларусь, МПК (2006) G 09B 23/00, А 61 В 18/00 С.В. Дорошкевич, Е.Ю. Дорошкевич; заявитель Гомельский гос. мед. ун-т. — № а 20070428; заявл. 30.12.2008; опубл. 01.09.2009 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2009. — № 4. — С. 160.
5. Юрина, Н. А. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани / Н. А. Юрина, Н. А. Радостина. — М.: Изд-во УДН, 1990. — С. 62–143.

Поступила 11.06.2010

УДК 615.9:615.375

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ 24-ЭПИБРАСИНОЛИДА В ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ю. Д. Коваленко¹, Р. П. Литвиновская¹, Н. Н. Веялкина¹, А. В. Адамович¹,
Т. М. Юрага¹, О. М. Соловей², Н. В. Ламовская², Е. В. Рыжова²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

²Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск

В статье приведены результаты токсикологической оценки 24-эпибрасинолида, относящегося к стероидным гормонам растений, на организм белых мышей обоего пола в ходе острого опыта. Показано, что среднесмертельная доза 24-эпибрасинолида при однократном скормлинии с пищей составляет более 5 000 мг/кг. Отмечено влияние высокой дозы 24-эпибрасинолида на липидный и белковый обмен белых мышей.

Ключевые слова: стероидные гормоны растений, 24-эпибрасинолид, острая токсичность.

INVESTIGATION OF 24-EPIBRASINOLIDE TOXICOLOGICAL PROPERTIES
WITHIN ACUTE EXPERIMENTY. D. Kovalenko¹, R. P. Litvinovskaya¹, N. N. Veyalkina¹, A. V. Adamovich¹,
T. M. Yuraga¹, O. M. Solovey², N. V. Lamovskaya², E. V. Ryzhova²¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk²Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy Sciences of Belarus, Minsk

The results of investigation of 24-epibrasinolide toxicological properties within acute experiment with white mice of both sexes are presented. 24-Epibrasinolide is a steroid plant hormone. It was noted that mean lethal dose of 24-epibrasinolide added to the diet was above 5 000 mg/kg. The effect of high dose of 24-epibrasinolide on lipidic and protein metabolism in white mice was found.

Key words: steroid plant hormone, 24-epibrasinolide, acute toxicity.

Введение

Вещества стероидной структуры широко распространены в растениях. К ним относятся brassinosterоиды — группа фитогормонов, регулирующих многие процессы развития растений, такие как рост и деление клетки, прирост биомассы, приспособляемость растений к условиям окружающей среды [1]. На молекулярном уровне brassinosterоиды изменяют экспрессию генов и метаболизм нуклеиновых кислот и белков. Имеются данные, указывающие на то, что brassinosterоиды проявляют активность и за пределами растительного мира, оказывая влияние на различные физиологические функции животных [2, 3], что объясняется, вероятно, особенностями их химической структуры и эволюционно обусловленным сходством первичных биорегуляторных механизмов представителей растительного и животного царств.

В последнее время широкое признание ученых и специалистов-практиков получает концепция применения биологически активных пищевых добавок для предупреждения и коррекции развития патологических состояний, поддержания оптимального физиологического статуса организма и повышения его сопротивляемости неблагоприятным внешним воздействиям. Одним из перспективных для использования в качестве активной субстанции биологически активной добавки к пище является представитель группы фитогормонов brassinosterоидов — 24-эпибрасинолид [4, 5].

Применение препаратов на основе стероидных регуляторов роста растений предполагает их адаптогенное, стресспротекторное и иммуностимулирующее действие в микрограммовых количествах. Однако следует учитывать, что ряд фитогормонов по своим физиологическим функциям соответствует гормонам животных и человека [6], что подтверждается данными относительно их биосинтеза, и, следовательно, безопасность их применения должна быть доказана. Обязательным этапом доклинического исследования лекарственных

препаратов и биологически активных добавок является первичная токсикологическая оценка.

Целью исследования была оценка возможного токсического влияния 24-эпибрасинолида на организм белых мышей в остром эксперименте.

Материалы и методы исследования

Исследуемый препарат — 24-эпибрасинолид был наработан и передан для исследования Лабораторией химии стероидов Института биоорганической химии НАН Беларуси. Препарат представлял собой порошок белого цвета.

Для оценки острой токсичности была определена доза эпибрасинолида 5100 мг/кг. За сутки до начала эксперимента животные были лишены корма. Препарат вводили в составе корма путем индивидуального контролируемого скармливания в смеси препарата с небольшим объемом каши. При этом животные находились в индивидуальных клетках при отсутствии доступа к иной пище и свободном доступе к источнику воды [7]. В качестве контроля использовали группу интактных животных, находящихся в идентичных условиях.

Эксперименты проведены на рандомбредных белых мышках обоего пола с массой тела 20–30 г. До начала эксперимента животные находились под карантинным наблюдением в течение двух недель в виварии ЦНИЛ БелМАПО. Для эксперимента выбирали активных животных с гладким, блестящим шерстным покровом, нормальной окраской видимых слизистых оболочек, охотно поедающих корм. В день начала эксперимента проводили дополнительный осмотр и взвешивание животных. Компоновка по группам наблюдения проводилась в зависимости от пола и массы тела.

Эксперименты начинали в одно и то же время суток — утром, учитывая хронобиологическую зависимость большинства физиологических и биохимических процессов в организме.

О состоянии животных судили по следующим критериям: внешний вид, состояние шерстного покрова, активность поведения, поза в состоянии покоя, наличие или отсутствие

изменений координации движений и походки, окраска кожных покровов и видимых слизистых оболочек, отсутствие отклонений или сохранение рефлексов, потребление воды и пищи, функция желудочно-кишечного тракта и т. д.

По истечении сроков наблюдения животные (подопытные и контрольные) подвергались одномоментной декапитации (с соблюдением принципов биоэтики в соответствии со стандартами GLP) на фоне тиопенталового наркоза. Проводили забор крови для гематологических и биохимических исследований.

После вскрытия производили макроскопическую оценку и взвешивание внутренних органов.

При проведении биохимического анализа использовали методы количественного определения активных веществ в сыворотке крови. Анализ проводили на биохимических анализаторах Dialab Autolyzer (Австрия), ФП-901 (Финляндия) с использованием диагностических наборов ВИТАЛ ДИАГНОСТИКС СПб ООО г. Санкт-Петербург.

Содержание общих липидов (ОЛ) в сыворотке крови определяли по цветной реакции с сульфифосфованилиновым реактивом [8], для определения концентрации общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови использовался ферментативный метод Триндера [9], концентрацию триглицеридов в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом.

Для оценки белкового обмена и небелковых азотистых компонентов крови использовались следующие маркеры: содержание общего белка (ОБ), мочевины, креатинина. ОБ определяли биуретовым методом, мочевину — уреазным, ферментативным методом, креатинин — кинетически по цветной реакции Яффе [10].

Для исследования билирубина применяли колориметрический метод. Определение активности ферментов: аспартат- и аланинаминотрансфераз (АсАТ, АлАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ) — проводили кинетическими методами.

Для контроля качества использовалась контрольная сыворотка «HUMATROL N» (Германия).

Количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов определяли кондуктометрическим ме-

тодом на автоматическом анализаторе крови «Medonic CA 620» («Boule Medical AB», Швеция) [11]. Расчет лейкоцитарной формулы проводили микроскопически путем визуального подсчета количества форменных элементов в мазке. СОЭ определялось общеклиническим методом.

Результаты исследований обрабатывали методами параметрического и непараметрического анализа при помощи пакета программ «Statistica» 6.0.

Результаты и обсуждение

При однократном скармливании препарата белым мышам в дозе 5100 мг/кг гибели животных в течение срока наблюдения (14 суток) не происходило. Однако животные разного пола реагировали по-разному. Так, у трех самцов опытной группы (из общего количества пять) через три часа после скармливания препарата наблюдалось снижение двигательной активности, лежание животных и заваливание на бок. Через сутки состояние животных нормализовалось и по внешним проявлениям не отличалось от состояния животных в контрольной группе. Внешний вид, поведение, состояние шерстного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек подопытных животных в течение всего периода наблюдения не были изменены. Отсутствие летальных исходов в остром эксперименте позволяет сделать вывод, что показатель токсичности ЛД₅₀ для исследуемого препарата превышает 5100 мг/кг.

Как свидетельствуют результаты исследований, у животных, получавших эпибрасинолид, отмечено некоторое отклонение массы тела и ее прироста от контрольных показателей (таблица 1). Прирост массы тела был достоверно снижен у самцов основной группы ($p < 0,05$) по сравнению с интактными животными. В группе самок, получавших эпибрасинолид, также наблюдали снижение прироста массы тела, но данное изменение было менее выраженным и статистически недостоверным.

Макроскопическая картина внутренних органов животных в опытной группе не отличалась от таковой у животных контрольной группы. Патологических изменений внутренних органов животных не выявлено.

Таблица 1 — Масса тела и прирост веса белых мышей контрольной и основной групп при однократном введении 24-эпибрасинолида в дозе 5100 мг/кг ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Пол и группы животных			
	самцы		самки	
	контроль	5100 мг/кг	контроль	5100 мг/кг
Исходная масса тела, г	23,7 ± 0,6	23,1 ± 0,8	21,3 ± 0,6	23,6 ± 0,4
Масса тела через 14 суток, г	29,5 ± 0,9	27,1 ± 1,1	27,1 ± 1,0	28,1 ± 0,7
Прирост массы тела через 14 суток, %	23,6 ± 2,1	16,0 ± 1,1*	26,3 ± 1,5	21,8 ± 4,5

* Различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$)

В таблице 2 представлены относительные коэффициенты масс внутренних органов контрольных и опытных животных. Достоверные

различия с контролем отмечены только в группе самцов по коэффициенту массы селезенки и соотношению масс селезенки и печени.

Таблица 2 — Коэффициенты масс внутренних органов белых мышей контрольной и основной групп при однократном введении 24-эпибрасинолида в дозе 5100 мг/кг ($M \pm m$)

Исследуемый орган	Пол и группы животных			
	самцы		самки	
	контроль	5100 мг/кг	контроль	5100 мг/кг
Сердце	0,65 ± 0,02	0,61 ± 0,03	0,60 ± 0,03	0,64 ± 0,04
Печень	5,27 ± 0,18	5,50 ± 0,21	5,89 ± 0,14	6,18 ± 0,36
Селезенка	0,79 ± 0,09	0,53 ± 0,05*	0,69 ± 0,03	0,64 ± 0,06
Соотношение масс селезенка/печень	0,15 ± 0,02	0,10 ± 0,01*	0,12 ± 0,01	0,10 ± 0,01
Почки	1,31 ± 0,14	1,49 ± 0,07	1,27 ± 0,07	1,31 ± 0,11

* Достоверные различия по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$)

В таблицах 3 и 4 представлены средние значения гематологических показателей по группам. Отмечено повышение содержания сегмен-

тоядерных нейтрофилов в группах белых мышей, получавших эпибрасинолид, по сравнению с интактными животными ($p \leq 0,05$).

Таблица 3 — Гематологические показатели белых мышей, определяемые гематологическим анализатором при исследовании острой токсичности

Наименование показателей	Пол, группа			
	самцы		самки	
	контроль	5100 мг/кг	контроль	5100 мг/кг
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	10,6 ± 0,15	10,1 ± 0,52	10,8 ± 0,11	11,3 ± 0,09
Ширина распределения эритроцитов (коэффициент анизотропии), %	19,0 ± 1,26	20,2 ± 1,77	18,9 ± 1,15	19,6 ± 1,24
Гематокрит, %	46,5 ± 1,05	42,9 ± 1,81	47,2 ± 1,85	51,0 ± 0,86
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	591 ± 61,8	643 ± 21,3	499 ± 54,2	568 ± 52,8
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,4 ± 0,46	5,1 ± 0,57	3,9 ± 0,63	5,4 ± 1,24
Гемоглобин, г/л	145,8 ± 3,37	132,6 ± 5,56	150,0 ± 5,52	163,0 ± 3,34
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	313,6 ± 2,91	309,0 ± 1,92	310,5 ± 2,72	313,3 ± 1,31
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	3,3 ± 0,58	2,0 ± 0,37	2,2 ± 0,58	1,4 ± 0,24

Таблица 4 — Гематологические показатели белых мышей при исследовании острой токсичности (микроскопия)

Наименование показателей	Пол, группа			
	самцы		самки	
	контроль	5100 мг/кг	контроль	5100 мг/кг
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,0 ± 0,70	4,4 ± 0,73	4,5 ± 0,35	4,0 ± 0,23
Лимфоциты, %	44,0 ± 6,00	33,5 ± 3,75	53,5 ± 3,25	42,0 ± 5,50
Моноциты, %	4,5 ± 0,80	3,5 ± 0,75	2,5 ± 0,75	1,0 ± 0,01
Палочкоядерные нейтрофилы, %	5,0 ± 1,50	3,5 ± 1,25	2,5 ± 0,75	3,0 ± 0,04
Сегментоядерные нейтрофилы, %	43,5 ± 3,75	57,5 ± 3,75*	40,5 ± 1,25	53,5 ± 5,75*
Эозинофилы, %	4,0 ± 1,10	2,0 ± 1,20	1,0 ± 0,50	0,5 ± 0,10
Базофилы, %	2,0 ± 1,00	1,0 ± 0,80	1,0 ± 0,50	1,0 ± 0,90

* Достоверные различия по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$)

Увеличение количества нейтрофилов за счет зрелых форм может свидетельствовать о токсическом влиянии исследуемого препарата [12]). В опытной группе самцов наблюдали снижение содержания лимфоцитов, что, возможно, взаимосвязано с отмеченным выше уменьшением относитель-

ного весового коэффициента селезенки и свидетельствует о негативном влиянии 24-эпибрасинолида на функциональное состояние этого органа.

Достоверных изменений остальных гематологических показателей в опытной группе по сравнению с контрольной не наблюдалось.

В таблице 5 представлены средние значения биохимических показателей сыворотки крови по группам.

Эпибрасинолид оказывал влияние на липидный обмен экспериментальных животных: отмечено достоверное ($p \leq 0,05$) повышение уровня общих липидов от $3,88 \pm 0,09$ до $4,50 \pm 0,19$ г/л для самцов и от $3,56 \pm 0,18$ до $4,84 \pm 0,20$ г/л для самок. При этом в основной группе самок на-

блюдалось достоверное снижение уровня общего холестерина и триглицеридов по сравнению с контролем, тогда как для самцов отмечено повышение уровня триглицеридов от $0,89 \pm 0,06$ в контроле до $1,20 \pm 0,17$ ммоль/л в опыте ($p \leq 0,05$). Учитывая гормональную структуру эпибрасинолида, можно предположить его действие на липидный обмен белых мышей в зависимости от пола животных.

Таблица 5 — Биохимические показатели сыворотки крови белых мышей при исследовании острой токсичности

Наименование показателей	Пол, группа			
	самцы		самки	
	контроль	5100 мг/кг	контроль	5100 мг/кг
ОЛ, г/л	$3,88 \pm 0,09$	$4,50 \pm 0,19^*$	$3,56 \pm 0,18$	$4,84 \pm 0,20^*$
ОХ, ммоль/л	$1,34 \pm 0,09$	$1,52 \pm 0,05$	$1,48 \pm 0,05$	$1,33 \pm 0,03^*$
ТГ, ммоль/л	$0,89 \pm 0,06$	$1,20 \pm 0,17^*$	$1,37 \pm 0,08$	$0,98 \pm 0,09^*$
ОБ, г/л	$56,18 \pm 2,10$	$49,86 \pm 1,17^*$	$58,08 \pm 1,12$	$53,36 \pm 1,17^*$
Мочевина, ммоль/л	$10,11 \pm 1,56$	$10,02 \pm 0,72$	$9,04 \pm 0,78$	$10,43 \pm 0,99$
Креатинин, мкмоль/л	$99,66 \pm 5,73$	$107,32 \pm 3,39$	$119,70 \pm 12,69$	$102,76 \pm 4,50$
Глюкоза, ммоль/л	$9,95 \pm 0,22$	$9,31 \pm 0,46$	$9,79 \pm 0,31$	$10,29 \pm 0,10$
Билирубин, мкмоль/л	$17,42 \pm 0,61$	$18,05 \pm 1,02$	$19,78 \pm 0,52$	$22,64 \pm 1,04$
АлАТ, Е/л	$93,46 \pm 5,65$	$111,34 \pm 13,69$	$92,14 \pm 4,36$	$95,47 \pm 6,45$
АсАТ, Е/л	$222,74 \pm 33,85$	$224,76 \pm 14,74$	$216,34 \pm 20,49$	$227,32 \pm 26,19$
ЛДГ, Е/л	$2838,6 \pm 170,5$	$2859,40 \pm 145,5$	$3211,2 \pm 288,4$	$2868,6 \pm 202,8$
ЩФ, Е/л	$191,10 \pm 3,92$	$241,46 \pm 15,11^*$	$207,40 \pm 4,84$	$208,10 \pm 5,87$

* Достоверные различия по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$)

Уровень общего белка был ниже по сравнению с контрольными группами как для самок, так и для самцов ($p \leq 0,05$).

Влияния эпибрасинолида на активность ферментов сыворотки крови (АлАТ, АсАТ, ЛДГ) не наблюдалось, однако отмечено значимое ($p \leq 0,05$) повышение активности щелочной фосфатазы у самцов — от $191,10 \pm 3,92$ Е/л в контрольной группе до $241,46 \pm 15,11$ Е/л в опытной. Повышение активности данного фермента связывают с влиянием больших доз некоторых лекарственных препаратов и препаратов, содержащих стероидные гормоны [9].

Заключение

В связи с отсутствием летальных исходов в остром эксперименте на мышах при скормлении с малым количеством пищи 24-эпибрасинолида в дозе 5 100 мг/кг не представилось возможным определить показатель токсичности ЛД50 для исследуемой дозы. Можно сделать вывод, что данный показатель превышает значение 5 000 мг/кг и данное вещество может быть отнесено к IV классу опасности (вещества малоопасные).

Отмечено, что негативное влияние высокой дозы 24-эпибрасинолида на организм мышей в большей степени проявляется у самцов, что, возможно, обусловлено стероидной природой данного вещества. Выявленные изменения уровня отдельных биохимических показателей в сыворотке крови могут свидетельствовать о влиянии эпибрасинолида на различные стороны липидного и белкового обмена.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Khripach, V. A.* Brassinosteroids — A New Class of Plant Hormones / V. A. Khripach, V. N. Zhabiniskii, Ae. de Groot. — San Diego: Academic Press, 1999. — 456 p.
2. Изменение показателей метаболизма у крыс в условиях длительного воздействия эпибрасинолида / А. И. Котеленец [и др.] // Здравоохранение. — 2005. — № 6. — С. 44–47.
3. Оценка потенциальной мутагенной активности 24-эпибрасинолида / А. М. Войтович [и др.] // Цитология и генетика. — 2004. — Т. 38, № 6. — С. 49–53.
4. *Khripach, V.* Twenty Years of Brassinosteroids: Steroidal Plant Hormones Warrant Better Crops for the XXI Century / V. Khripach, V. Zhabiniskii // Annals of Botany. — 2000. — Vol. 86. — P. 441–447.
5. *Хрипач, В. А.* Брассиностероиды / В. А. Хрипач, Ф. А. Ляхвич, В. Н. Жабинский. — Минск: Навука і тэхніка, 1993. — 287 с.
6. New evidence of similarity between human and plant steroid metabolism: 5 α -reductase activity in *Solanum malacoxylon* / F. Rosati [et al.] // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144, № 1. — P. 220–229.
7. Redbook 2000: IV.C.3.a Short-Term Toxicity Studies with Rodents. — November 2003. Toxicological Principles for the Safety Assessment of Food Ingredients. <http://www.fda.gov/Food/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/GuidanceDocuments/FoodIngredientsandPackaging/Redbook/ucm078339.htm>.
8. Методы клинических лабораторных исследований: учебник / В. С. Камышников [и др.]; под ред. В. С. Камышникава — 2-е изд., перераб. и доп. — Минск: Бел. наука, 2002. — 775 с.
9. *Камышников, В. С.* Справочник по клинической лабораторной диагностике: в 2 т. / В. С. Камышников. — Минск: Беларусь, 2000. — Т. 2. — 463 с.
10. Клиническое руководство по лабораторным тестам: пер. с англ. / ред. Н. Тиц. — М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. — 942 с. — Загл. на доп. лит. листе: Энциклопедия клинических лабораторных тестов.
11. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г. И. Козинца, В. А. Макарова. — М.: Трида-Х, 1997(1998). — 480 с.
12. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования: Учеб. пособие для студентов спец. «Фармация», «Клиническая фармация», «Лабораторная диагностика» вузов / И. А. Зупанец [и др.]; под ред. И. А. Зупанца. — 3-е изд., перераб. и доп. — Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. — 200 с.

Поступила 30.06.2010

УДК 616.89-009.19+614.876]:615.256.51

**ДЕЙСТВИЕ БЕМИТИЛА НА СПЕЦИФИЧЕСКОЕ СВЯЗЫВАНИЕ
ЭСТРАДИОЛА КАРДИОМИОЦИТАМИ КРЫС В УСЛОВИЯХ
ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ И СТРЕССА**С. Н. Мельник^{1,2}¹Гомельский государственный медицинский университет²Институт радиобиологии Национальной Академии наук Беларуси, г. Гомель

Установлено, что воздействие стресса на содержание специфических рецепторов к эстрадиолу в миокарде крыс проявляется в большей степени спустя 3 суток, достоверно снижая данный показатель. Внешнее γ -облучение статистически значимо увеличивает число рецепторов для эстрадиола в миокарде на 10 суток. Комплексное воздействие иммобилизационного стресса и ионизирующего излучения достоверно снижают цитоплазматическую фракцию миокардиальных рецепторов к эстрадиолу на 75 % к 30 суткам. Применение бемитила позволяет компенсировать эффекты, оказываемые острым иммобилизационным стрессом и ионизирующим излучением.

Ключевые слова: цитозольная рецепция, эстрадиол, кардиомиоциты, ионизирующее излучение, стресс, бемитил.

**EFFECT OF BIMITHYL ON THE SPECIFIC ESTRADIOL BINDING
BY CARDIOMYOCYTES OF RATS IN THE CONDITIONS
OF IONISING RADIATION AND STRESS**S. N. Melnik^{1,2}¹Gomel State Medical University²Institute of Radiobiology» of the National Academy of Sciences, Gomel

It has been ascertained, that the stress influence on the contents of specific receptors for estradiol in rats' myocardium becomes evident to its maximum extent on the third day, reliably decreasing this index. The external γ -irradiation statistically increases the number of receptors for estradiol in the myocardium on the tenth day. The complex effect of the immobilizing stress and ionising radiation reliably decline cytoplasmic fraction of myocardial receptors for estradiol to 75 % on the 30th day. The application of bimithyl allows compensation of the effects, induced by the acute immobilizing stress and ionizing radiation.

Key words: cytosolic reception, estradiol, cardiomyocytes, ionizing radiation, stress, bimithyl.

Введение

Клинические наблюдения свидетельствуют, что частота сердечно-сосудистых заболеваний и инфаркта миокарда у женщин достоверно ниже, чем у мужчин того же возраста. Обращает на себя внимание тот факт, что данная закономерность касается только женщин репродуктивного возраста; с наступлением менопаузы указанное различие между полами исчезает. Можно полагать, что относительно низкая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у женщин до менопаузы связана с наличием в их организме женских половых гормонов, в первую очередь, эстрогенов, содержание которых в менопаузе резко падает [1]. Клинические исследования свидетельствуют, что сердечно-сосудистые заболевания развиваются на определенной эндокринной основе, а их развитие во многом детерминировано полом [2, 3]. Таким образом, общебиологическая роль эстрогенных гормонов не ограничивается контролем формирования и регуляцией репродуктивной сферы женского организма, а также антиандрогенной активностью; их влияние распространяется на все системы человека, включая сердечно-сосудистую.

Экспериментальные, клинические и морфологические данные указывают на то, что радиационно-индуцированная болезнь сердца развивается в результате повреждения микроциркуляторного русла с последующей сниженной или патологически измененной репарацией эндотелиоцитов и развитием ишемических изменений, обуславливающих в дальнейшем формирование фиброза в различных структурах сердца, то есть в основе нарушений микроциркуляции лежит повреждение эндотелия [4].

Одним из наиболее важных нерадиационных факторов, который может сопровождать действие ионизирующего излучения на организм и оказывать неблагоприятное воздействие, является эмоциональный стресс, который может выступать как фактор этиологии и патогенеза при самых различных формах патологии, а также потенцировать уже имеющиеся заболевания [5].

Для предупреждения и коррекции эмоционально-стрессовых нарушений могут быть использованы различные фармакологические средства. Главной задачей является устранение эмоционального перенапряжения и редукция сформировавшихся на этом фоне негативных последствий.

Одним из препаратов новой группы фармакологических средств антигипоксантов (актопротекторов), эффективность действия которых базируется на защите тканей от кислородного голодания, является бемитил [6]. Такие состояния организма человека встречаются как в физиологических условиях, так и при заболеваниях (стрессах, травмах, шоке, радиационном поражении).

Цель работы — изучение влияния бемитила на специфическое связывание эстрадиола кардиомиоцитами крыс, под действием стрессорного и радиационного факторов.

Материалы и методы исследования

Экспериментальная работа проводилась на базе Государственного научного учреждения «Институт радиобиологии» НАН Беларуси и на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Эксперименты выполнены на 170 беспородных 6–7-месячных лабораторных крысах-самках массой 180–200 г с соблюдением всех правил проведения работ при использовании экспериментальных животных (стандартный уход и содержание в виварии, адаптирование к условиям эксперимента, соблюдение асептики и антисептики при операциях).

Животных облучали (однократно и равномерно) на установке ИГУР γ -квантами ^{137}Cs в дозе 1 Гр при мощности дозы 0,9 Гр/мин. Ионизирующее излучение в этой дозе не вызывает у крыс развития клинических признаков лучевой болезни. На 1 сутки после облучения крыс подвергали воздействию стресса путем жесткой фиксации в положении на спине в течение 6 часов. Необлученных крыс стрессировали одновременно с облученными. Контролем служили животные соответствующего возраста. Стрессированным животным бемитил вводили внутривентриально в оптимальной эффективной дозе 25 мг/кг. Дозу делили на две равные части и вводили первую часть за 20 минут до стресса, а вторую часть сразу после стресса. Облученным крысам вводили всю дозу сразу.

Таким образом, в эксперименте использовали 7 групп животных: 1) контрольные (интактные) крысы; 2) облученные животные; 3) животные, подвергшиеся стрессу; 4) облученные и подвергшиеся стрессу крысы; 5) облученные животные + бемитил; 6) животные, подвергшиеся стрессу + бемитил; 7) облученные и подвергшиеся стрессу крысы + бемитил. Исследование проводили на 3 сутки («стадия резистентности»), 10 и 30 сутки (отдаленные этапы постстрессорного периода).

После декапитации животных забирали участок миокарда со стороны верхушки сердца, измельчали ножницами и гомогенизировали в гомогенизаторе стекло/стекло, используя

буфер А (20 мМ трис-НСl, рН 7,4 при 0–4°) в 2–3 приема по 5–7 секунд. Все процедуры проводились при температуре 0–4 °С, что диктовалось необходимостью снижения повреждающего действия ферментативных систем, а также температурной лабильностью рецепторных белков.

Изучение физико-химических параметров гормон-рецепторного взаимодействия проводилось с использованием метода насыщающего анализа. В качестве лиганда использовали [2, 4, 6, 7]- ^3H -эстрадиол (активность 88 Ки/ммоль фирмы Amersham (Англия)). Гомогенат миокарда центрифугировали при 37000 об./мин на протяжении 1 часа в центрифуге Beckman L8-50 M/E (ротор 50 Ti). Полученную надосадочную жидкость (цитозоль) инкубировали с [2, 4, 6, 7] — ^3H -эстрадиолом в течение 18 часов при 0–4 °С. Инкубацию проводили в присутствии (Вн) или отсутствии (Во) 200-кратного избытка немеченого аналога. Свободный и связанный белками стероид разделяли методом твердофазной адсорбции на декстран-покрытом угле (активированный уголь Norit А — 0,5 %, декстран Т40 — 0,05 %). Длительность адсорбции составляла 3–5 минут. Далее уголь осаждали при 2000–3000 г в течение 3 минут [7].

Супернатант по 0,2 мл переносили во флаконы для счета радиоактивности, в которые добавляли по 5 мл сцинтилляционной жидкости (Ultima cold АВ Packard (США)). Просчет образцов осуществляли на β -сцинтилляционном счетчике Tri-carb Packard 2500TR (США). Специфическое связывание (Вс) определяли как разность между общим (Во) — счет в пробирках с меченым гормоном и неспецифическим связыванием (Вн) — счет в пробирках с избытком немеченого стероида (Вс = Во – Вн).

Концентрация белка в сыворотке крови и цитозоле определялась по методу Лоури [8].

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с использованием пакетов компьютерных программ «Microsoft Excel» 2007 и «Statistica» 6.0. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значения одного или двух количественных признаков использовали непараметрический метод — критерий Манна-Уитни.

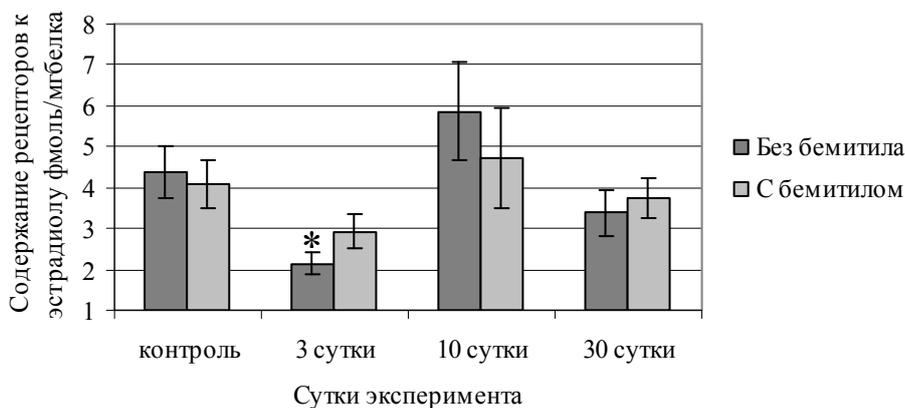
Результаты и их обсуждение

Установлено, что содержание специфических рецепторов к эстрадиолу в миокарде контрольных крыс равнялось $4,37 \pm 0,63$ фмоль/мг белка (рисунок 1). На фоне применения бемитила интактным животным специфическое связывание эстрадиола практически не изменилось и составило $4,08 \pm 0,6$ фмоль на 1 мг белка.

Число цитозольных эстрогеновых рецепторов подвергшихся стрессу крыс на 3 сутки после стресса достоверно снижалось до $2,14 \pm 0,26$ фмоль/мг белка ($p < 0,03$). У стрессиро-

ванных животных, которым вводили бемитил, к 3 суткам после стресса также наблюдалось снижение цитоплазматической фракции миокардиальных рецепторов к эстрадиолу. Однако данное снижение было не столь выражено и не являлось статистически значимым. На 10 сутки постстрессорного периода отмечен небольшой подъем содержания рецепторов для эстрадиола в миокарде у крыс, которым не вводили бемитил, в то время как

у животных, которым применяли бемитил, данный показатель находился в пределах контрольных значений. Спустя 30 суток после стресса специфическое связывание эстрадиола в миокарде как у животных, которым не вводили бемитил, так и у животных с предварительным применением бемитила возвращается к контрольным значениям. При этом применение бемитила в большей степени стабилизирует данный показатель.

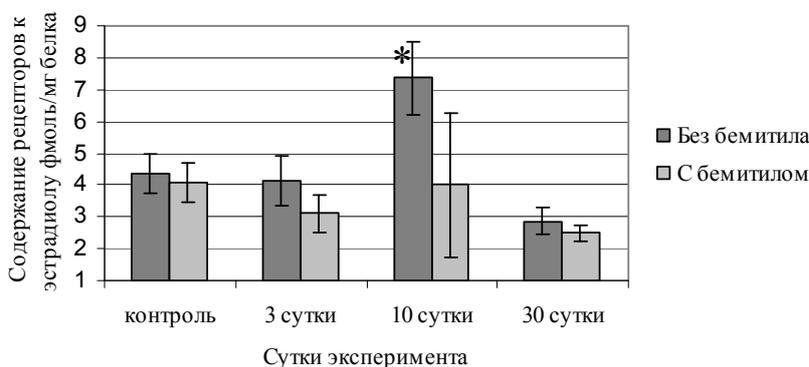


* Достоверно по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

Рисунок 1 — Содержание рецепторов к эстрадиолу в кардиомиоцитах крыс, подвергнутых стрессорному воздействию

Исследование цитоплазматической фракции миокардиальных рецепторов к эстрадиолу у крыс после внешнего γ -облучения как без актопротектора, так и на фоне применения бемитила показало, что к 3 суткам после облучения данный показатель по сравнению с контролем не подвергался значительным изменениям (рисунок 2). Однако уже к 10 суткам наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение специфического связывания эстрадиола в мио-

карде на 3 фмоль/мг (в 1,7 раз) у облученных животных, в то время как применение бемитила после внешнего облучения у крыс не приводило к статистически значимым изменениям содержания рецепторов к эстрадиолу. К 30 суткам отмечалось некоторое снижение числа рецепторов к эстрадиолу в кардиомиоцитах у крыс после указанного воздействия по сравнению с контролем как без применения бемитила, так и на фоне его применения.

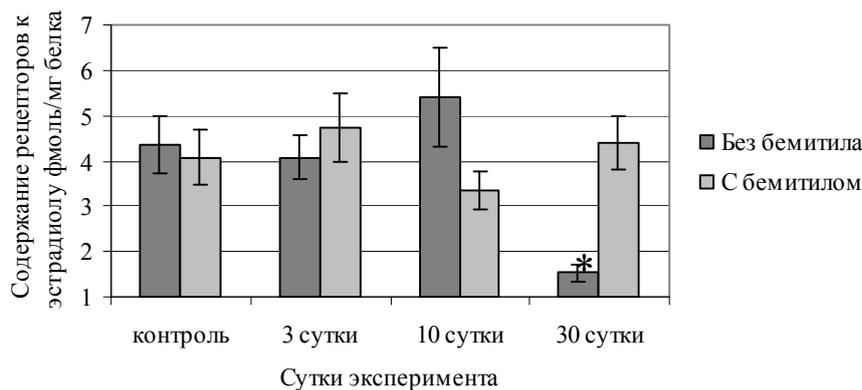


* Достоверно по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

Рисунок 2 — Содержание рецепторов к эстрадиолу в кардиомиоцитах крыс, подвергнутых облучению

При комплексном воздействии иммобилизационного стресса и ионизирующего излучения на крыс выявлено, что на 3 сутки после воздействий исследуемый показатель значи-

тельных изменений по сравнению с контролем не претерпел как в группе животных без применения бемитила, так и в группе крыс с его применением (рисунок 3).



* Достоверно по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

Рисунок 3 — Содержание рецепторов к эстрадиолу в кардиомиоцитах крыс, подвергнутых облучению и стрессу

К 10 суткам отмечалось некоторое увеличение содержания рецепторов для эстрадиола в миокарде на 17 % у животных, которым не применяли бемитил, в то время как на фоне применения бемитила значительных изменений не наблюдалось. Спустя 30 суток отмечается статистически значимое снижение ($p < 0,001$) специфического связывания эстрадиола участков на 75 % ($B_c = 1,53 \pm 0,19$ фмоль/мг белка) в кардиомиоцитах крыс, которым не применяли бемитил. В миокарде крыс, которым вводили бемитил, данный показатель находился в пределах контрольных значений.

Заключение

Таким образом, установлено, что воздействие стресса на содержание специфических рецепторов к эстрадиолу в миокарде крыс проявляется в большей степени спустя 3 суток, достоверно снижая данный показатель. Внешнее гамма-облучение статистически значимо увеличивает число рецепторов для эстрадиола в миокарде на 10 суток. Комплексное воздействие иммобилизационного стресса и ионизирующего излучения достоверно снижают цитоплазматическую фракцию миокардиальных рецепторов к эстрадиолу на 75 % к 30 суткам, что можно объяснить истощением резервных возможностей организма при совместном дей-

ствии стресса и гамма-облучения. Применение бемитила позволяет компенсировать эффекты, оказываемые острым иммобилизационным стрессом и ионизирующим излучением.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Грацианский, Н. А. Заместительная терапия эстрогенами в менопаузе: реальный метод первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или только интересная тема для обсуждения? / Н. А. Грацианский // Клини. фармакол. и терапия. — 1994. — № 3. — С. 30–39.
2. Сергеев, П. В. Эстрогены и сердце // Кардиология. — 1996. — № 3. — С. 75–78.
3. Influence of 17 β -estradiol sulfate on the mechanical and electrical function of a rat's left heart ventricle and development of reperfusion arrhythmias / V. I. Kobrin [et al.] // Proceed. of XXV Int. Cong. on Electrocard. — Budapest Ed. Ist. Preda — 1998. — P. 177–180.
4. Состояние сердца у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения / А. Б. Кутузова [и др.] // Мед. радиология и радиац. безопасность. — 2002. — Т. 47, № 3. — С. 66–79.
5. Пшенникова, М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М. Г. Пшенникова // Пат. физиол. и экспер. терапия. — 2000. — № 4. — С. 21–31.
6. Лызинов, А. Н. Лекарственные средства нового фармакологического класса антигипоксанты (актопротекторы): учеб.-метод. пособие / А. Н. Лызинов, Э. С. Питкевич; под ред. Э. С. Питкевича. — Гомель: ГГМУ, 2007. — 132 с.
7. Наумов, А. Д. Облучение малыми дозами и влияние гипопункции щитовидной железы, вызванной йодом-131, на механизм действия женских половых гормонов в органах-мишенях (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.01 / А. Д. Наумов. — Минск, 1999. — 217 с.
8. Северин, С. Е. Практикум по биохимии / С. Е. Северин, Г. А. Соловей; под ред. С. Е. Северина. — М.: МГУ, 1989. — 239 с.

Поступила 14.06.2010

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 616-002.6-006.52-036.22-055.2(4776.2)

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

В. Н. Беляковский¹, А. М. Волченко¹, Е. В. Воропаев¹, Т. И. Пригожая², С. В. Стасенкова²,
Б. И. Гребеняк², Е. Э. Сурменкова², А. А. Терешина², Н. В. Хилькевич²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер

Изучены типоспецифические особенности папилломавирусной инфекции у 600 здоровых женщин. Наиболее частым типом в группе здоровых женщин явился ВПЧ ВКР 16 типа ($20,3 \pm 2,9$ %)($p < 0,05$); среди остальных 11 типов выделяется ВПЧ ВКР 56 типа ($15,7 \pm 2,6$ %), который встречается чаще, чем ВПЧ ВКР

18 типа (χ^2 , $p = 0,02$), он также достоверно чаще встречался, чем ВПЧ СКР 35, 39, 58 и 59 типа ($\chi^2 = 3,7, 4,5, 7,3$ и $3,7$, а $p = 0,05, 0,03, 0,01$ и $0,05$ соответственно), в сравнении с остальными ВПЧ различия статистически недостоверны ($p > 0,05$). Установлено, что ВПЧ широко распространены среди женщин репродуктивного возраста Гомельской области. Исследование показало высокую частоту ВПЧ ВКР у женщин в возрасте 20–24 лет ($61,5 \pm 5,0\%$).

Ключевые слова: здоровые женщины, папилломавирусная инфекция, генотип.

EPIDEMIC SPECIFICITY THE FEATURE OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION FOR HEALTHY WOMEN GOMEL REGION

V. N. Beliakouski¹, A. M. Volchenko¹, E. V. Voropaev¹, T. I. Prigojaya², S. V. Stasenkova², B. I. Grebenyak², E. E. Surmenkova², A. A. Tereshina², N. V. Hilkevich²

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Clinical Oncologic Dispensary

The type is specificity features of papillomavirus infection are studied in 600 healthy women. The most common types in the group of healthy women were HPV 16 ($20,3 \pm 2,9\%$) ($p < 0,05$), 56 ($15,7 \pm 2,6\%$), it more often, than 18 type (χ^2 , $p = 0,02$) and more, than 35, 39, 58 and 59 types ($\chi^2 = 3,7, 4,5, 7,3$ and $3,7$, $p = 0,05, 0,03, 0,01$ и $0,05$ accordingly). It is installed that HPV broadly wide-spread amongst fertile women's in Gomel region. The Study has shown the radio frequency HPV with «high-risk» beside women's at age 20–24 years ($61,5 \pm 5,0\%$).

Key words: healthy women's, HPV infection, the type is specificity features.

Введение

На сегодняшний день вирус папилломы человека (ВПЧ) является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), которой инфицирована большая часть сексуально активного населения планеты. Максимум заражения ВПЧ-инфекцией приходится на возраст 18–25 лет и снижается после 30 лет, когда существенно возрастает частота дисплазий и рака шейки матки, пик которого приходится на 45–55 лет [2, 8]. По данным некоторых авторов, в Испании ВПЧ высокого канцерогенного риска диагностируется у 5 % женщин, в Австралии — у 68 % [4, 5]. В США максимальная инфицированность вирусами папилломы человека 22 типов регистрируется у 27 % женщин до 24 лет, затем с возрастом снижается [8]. В Колумбии, Чили, Мексике в этом возрасте инфицированность регистрируется у 14 % здоровых женщин, затем снижается и снова возрастает в период с 45 до 55 лет до 12–13 % [8]. В России ВПЧ выявляется у 30,3 % здорового населения [1].

Практически во всех регионах мира у больных раком шейки матки наиболее часто (в пределах от 47,7 % в Африке до 79,6 % в Китае) встречается ВПЧ 16 типа, на втором месте преимущественно — ВПЧ 18 типа, в Китае — ВПЧ 58 типа, причем чаще, чем 18 тип в три раза [6].

Знание об инфицированности населения ВПЧ ВКР позволяет расширить группу риска развития рака шейки матки у женщин, применить у них методы углубленной диагностики и предупредить развитие данной патологии. Информация об инфицированности молодых здоровых женщин ВПЧ ВКР в конкретном регионе

является хорошей мотивировкой широкого внедрения вакцин против папилломавирусов [3, 7].

Цель исследования

Изучить региональные эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции у женщин Гомельской области.

Материал и метод

Объектом исследования явились 600 женщин, проживающих в Гомельской области Республики Беларусь, в возрасте от 15 до 59 лет, которые были обследованы молекулярно-генетическим методом ПЦР на ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) и цитологическим методом.

Материалами исследования служили данные анкетирования обследуемых женщин. Анкетированные исследования дополнились общеклиническим и гинекологическим обследованиями. При сборе анамнеза особое внимание уделено возрасту, уровню образования, социальному статусу, семейному положению, жалобам, половой функции (возраст начала половой жизни, количество половых партнеров), особенностям репродуктивной функции (течению и исходам предыдущих беременностей), используемым методам контрацепции, вредным привычкам (курению, употреблению алкоголя), наличию в анамнезе заболеваний дистального отдела репродуктивной системы и др. После заполнения анкет производился забор материала для цитологического исследования.

Материал для цитологического исследования брался цитощеткой путем соскабливания поверхностных клеток с патологических участков шейки матки и цервикального канала. Исследование мазков проводилось в цитологической лаборатории Гомельского областного клинического онкологического диспансера.

Для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ использовался ПЦР-набор Ампли Сенс® FRT ВПЧ ВКР генотип RG4x, предназначенный для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ ВКР 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов в эпителии слизистых оболочек методом ПЦР в режиме реального времени с эндогенным внутренним контролем (участок р-глобинового гена). При использовании набора Ампли Сенс® FRT ВПЧ ВКР генотип RG4x исследования проводили на 4-канальном Real-Time PCR амплификаторе Rotor Gene 3000 Corbett Research

(Австралия). Выделение ДНК проводили стандартно сорбционным методом. В качестве исходного материала были использованы цервикальные мазки, которые вносились в пробирки, содержащие 1 мл физиологического раствора.

Результаты и их обсуждение

Из 600 женщин у 197 (32,8 ± 1,9 %) были диагностированы генотипы ВПЧ ВКР.

С целью изучения особенностей вирусоносительства мы исследовали частоту встречаемости различных типов ВПЧ у здоровых женщин, результаты представлены на рисунке 1.

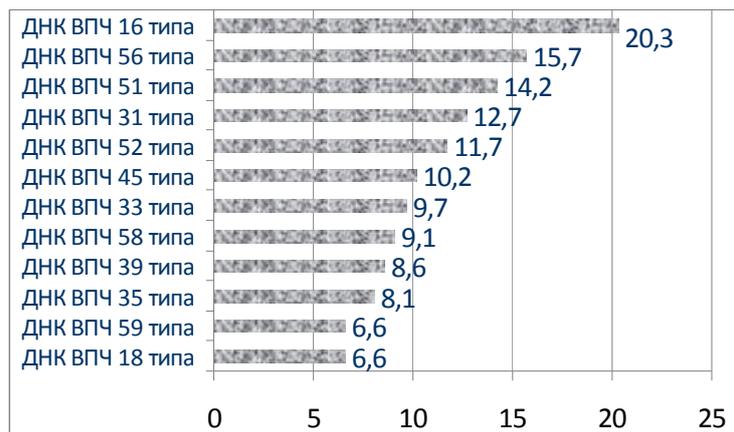


Рисунок 1 — Частота ВПЧ ВКР у всех обследованных женщин

Как следует из рисунка 1, наиболее часто встречается ВПЧ ВКР 16 типа — 20,3 ± 2,9 % (p < 0,05). Он выявлялся достоверно чаще всех типов, кроме 51 и 56. Обращает на себя внимание, что среди остальных 11 типов выделяются ВПЧ ВКР 56 типа (15,7 ± 2,6 %) и 51 типа (15,3 ± 2,5 %), они встречаются чаще, чем ВПЧ ВКР 18 типа (p = 0,02), и чаще, чем ВПЧ 35, 39, 58 и 59 типа (χ² = 3,7, 4,5, 7,3 и 3,7, а p = 0,05, 0,03, 0,01 и 0,05 соответственно), в сравнении с остальными ВПЧ различия статистически недостоверны (p > 0,05). По литературным данным ВПЧ 56 типа занимает, как правило, 4–5 позицию [4, 5, 6].

У 66,5 % инфицированных женщин диагностированы монотипы ВПЧ, у 33,5 % — ассоциации 2 и более ВПЧ.

Частота ВПЧ была исследована в зависимости от ряда факторов, таких как возраст, уровень образования, социальный статус, семейное положение, возраст начала половой жизни, количество половых партнеров, особенности репродуктивной функции (течение и исходы предыдущих беременностей), используемые методы контрацепции, вредные привычки (курение, употребление алкоголя) и др.

Анализ инфицированности в зависимости от возраста обследуемых женщин представлен на рисунке 2.

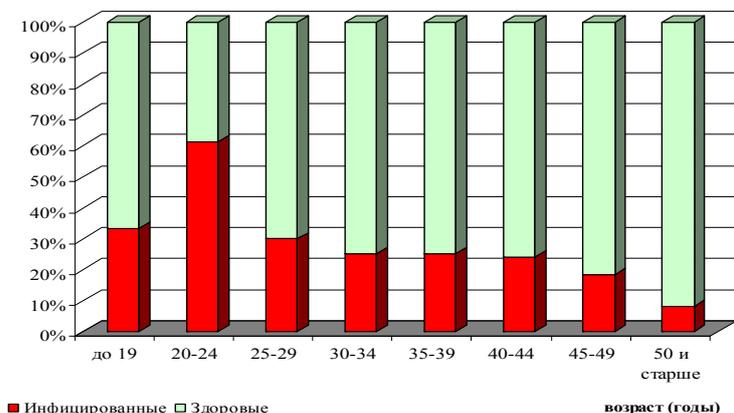


Рисунок 2 — Частота встречаемости ВПЧ высокого канцерогенного риска у обследованных женщин в зависимости от их возраста

Из данных, представленных на рисунке 2, следует, что самая высокая инфицированность ВПЧ выявлена у пациенток в возрасте 20–24 лет ($61,5 \pm 5,0 \%$). В возрасте 25–29 лет инфицированность ниже — до $30,0 \pm 4,6 \%$. В последующих возрастных группах отмечается тенденция к снижению инфицированности от $25,3 \pm 4,4 \%$ у пациенток в возрасте 30–34 лет до $8,1 \pm 4,5 \%$ в 50 лет и старше.

Анализ инфицированности ВПЧ в зависимости от социального положения и образования представлен на рисунках 3 и 4.

Данные, представленные на рисунке 3, показывают, что самая высокая инфицированность ВПЧ обнаружена у женщин с неполным высшим образованием, то есть у студенток ($55,6 \pm 6,2 \%$), ($p < 0,01$).

Почти одинаковой оказалась инфицированность ВПЧ пациенток с высшим, средним специальным и средним образованиями ($30,0$, $28,8$ и $30,8 \%$ женщин соответственно).

Инфицированность ВПЧ в зависимости от особенностей семейного статуса представлена на рисунке 4.

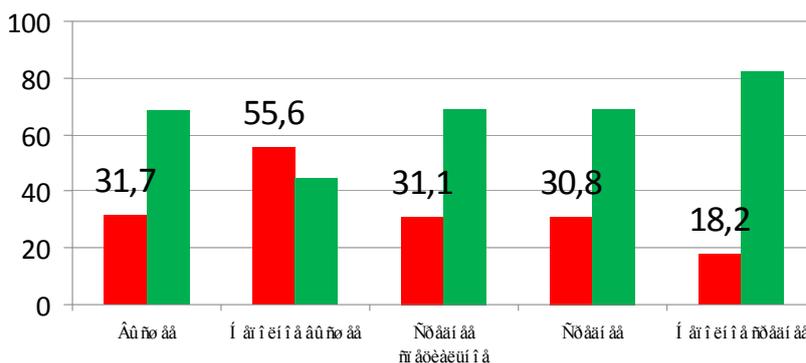


Рисунок 3 — Частота встречаемости ВПЧ высокого онкогенного риска у обследованных женщин в зависимости от образования

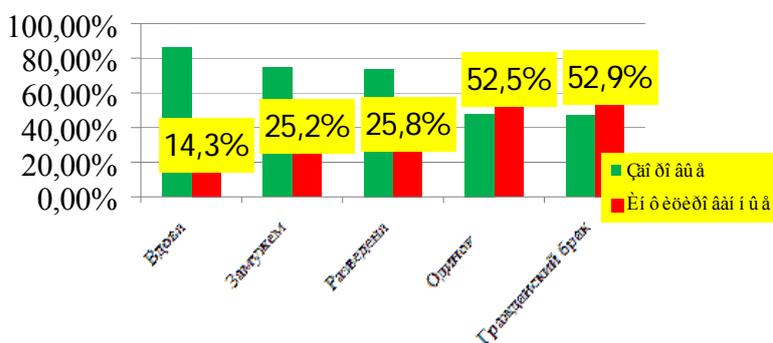


Рисунок 4 — Частота встречаемости ВПЧ высокого онкогенного риска у обследованных женщин в зависимости от особенностей семейного статуса

Из данных рисунка 4 следует, что частота обнаружения онкогенных типов ВПЧ среди незамужних женщин в 1,3 раза выше, чем среди замужних ($\chi^2 = 22,2$, $p < 0,01$). При детальном анализе инфицированности в зависимости от семейного положения выявлено, что она оказалась самой высокой у пациенток, находящихся в гражданском браке, на втором месте — у одиноких женщин. Инфицированность достоверно оказалась выше у одиноких ($\chi^2 = 25,8$ и $7,9$, $a p < 0,001$ и $0,005$) и состоящих в гражданском браке ($\chi^2 = 21,5$ и $8,2$, $a p < 0,001$ и $0,004$), нежели у замужних и вдов.

Зависимость инфицированности ВПЧ от возраста начала половой жизни представлена на рисунке 5. При начале половой жизни до 18 лет в общей совокупности женщин ВПЧ регистриро-

вали в 1,2 раза чаще, чем в возрастной категории 19–25 лет и в 1,7 раз чаще по сравнению с возрастной категорией начала сексуальных отношений после 25 лет, однако достоверных различий статистически не получено ($\chi^2 = 0,7$, $a p = 0,4$).

Частота инфицированности женщин в зависимости от количества половых партнеров приведена на рисунке 6.

Как следует из данных рисунка 6, с увеличением количества половых партнеров у женщин возрастает инфицированность ВПЧ — от $26,3 \%$ при наличии 1 партнера и до $51,9 \%$ — при количестве половых партнеров 7–10 ($\chi^2 = 12,2$, $a p = 0,0004$). В то же время риск инфицироваться повышается от $0,6$ при наличии одного полового партнера до $2,3$ при наличии 7–10 половых партнеров ($OR = 0,6$, 95% ДИ = $0,5–0,7$ и $2,3$ при 95% ДИ = $1,7–3,1$).

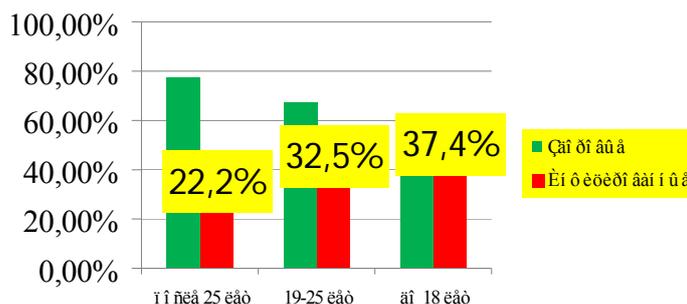


Рисунок 5 — Частота встречаемости ВПЧ высокого онкогенного риска у женщин в зависимости от возраста полового дебюта

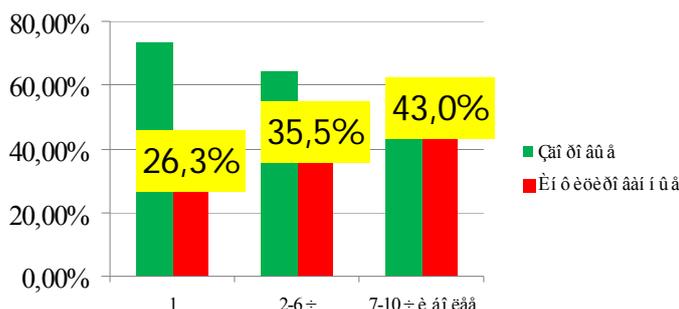


Рисунок 6 — Частота встречаемости ВПЧ высокого онкогенного риска у женщин в зависимости от количества половых партнеров

Что касается профилактики передачи ВПЧ, то принято считать, что большее значение имеет использование барьерных средств контрацепции.

В таблице 1 даны результаты исследования инфицированности в зависимости от использования различных способов контрацепции.

Таблица 1 — Частота ПВИ у женщин в зависимости от применяемых методов контрацепции

Вид контрацепции		ВПЧ (+)	ВПЧ –	Всего	OR	ДИ 95%
Презерватив	n	44	82	126	1,0	0,8–1,3
	%	34,9 ± 4,2	65,1 ± 4,2	100		
Прерванный половой акт	n	28	56	84	0,9	0,7–1,1
	%	33,3 ± 5,1	66,7 ± 5,1	100		
Внутриматочная спираль	n	17	40	57	0,8	0,6–1,0
	%	29,8 ± 6,1	70,2 ± 6,1	100		
КОК	n	13	21	34	1,2	0,8–1,7
	%	38,2 ± 8,3	61,8 ± 8,3	100		
Другие средства контрацепции (спермициды, биологический метод)	n	6	1	7	11,3	3,8–33,5
	%	85,7 ± 13,2	14,3 ± 13,2	100		
Сочетанные	n	52	92	144	1,2	1,0–1,6
	%	36,1 ± 4,0	63,9 ± 4,0	100		
Нет	n	47	101	148	0,3	0,2–0,3
	%	31,8 ± 3,8	68,2 ± 3,8	100		

Результаты, представленные в таблице 1, не показали преимущества барьерной контрацепции: инфицированность ВПЧ оказалась почти одинаковой при пользовании презервативом, оральными контрацептивами и др.

Частота инфицированности в зависимости от количества беременностей представлена в таблице 2.

Из данных таблицы 2 следует, что с увеличением количества беременностей умень-

шается риск инфицированности ВПЧ. Инфицированность выше более чем в 2 раза у женщин, не имевших беременностей, по сравнению с женщинами, имевшими более 3 беременности ($\chi^2 = 27,4$, $p < 0,001$), риск инфицироваться у не имевших беременностей в 3,3 раза выше (OR = 3,3, 95 % ДИ = 2,7–4,0), чем у женщин, имевших беременности в анамнезе.

Частота инфицированности в зависимости от количества родов представлена на рисунке 7.

Таблица 2 — Частота ПВИ у обследованных женщин в зависимости от количества беременностей

№	Количество беременностей	ВПЧ (+)		ВПЧ (-)	Всего	OR	ДИ 95%
		n	%				
1	0	n	87	75	162	3,3	2,7–4,0
		%	53,7 ± 3,9 Pi 1,2* ; Pi 1,3** ; Pi 1,(4+5+6+7)**	46,3 ± 3,9	100		
2	1	n	44	72	116	1,3	1,0–1,6
		%	37,9 ± 4,5	62,1 ± 4,5	100		
3	2	n	25	100	125	0,4	0,3–0,5
		%	20,0 ± 3,6	80,0 ± 3,6	100		
4	3	n	27	69	96	0,5	0,4–0,6
		%	28,1 ± 4,6	71,9 ± 4,6	100		
5	4–6	n	16	71	87	0,5	0,4–0,6
		%	18,4 ± 4,2	81,6 ± 4,2	100		
6	7–10	%	2	10	12	0,5	0,4–0,6
		n	16,7 ± 10,8	83,3 ± 10,8	100		
7	более 10	n	1	1	2	0,5	0,4–0,6
		%	50,0 ± 35,4	50,0 ± 35,4	100		

Примечание. Pi — достоверность отличий; Pi* — при P < 0,05; Pi** — при P < 0,01

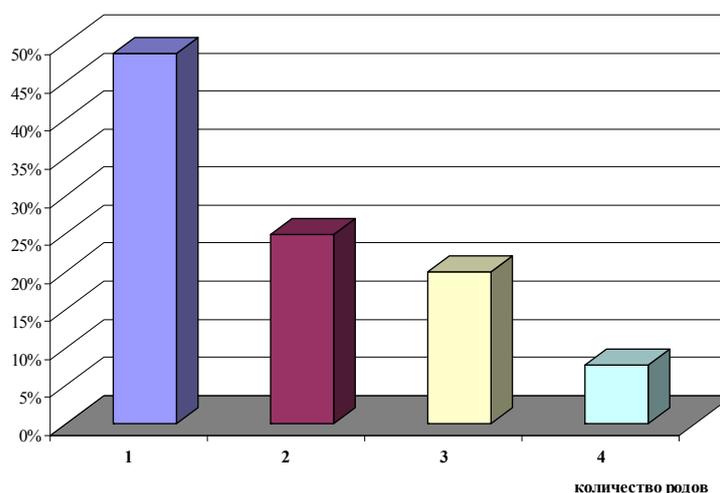


Рисунок 7 — Частота встречаемости ВПЧ высокого онкогенного риска у обследованных женщин в зависимости от количества родов

По данным рисунка 7, заметна высокая инфицированность у нерожавших женщин. Она в 6,3 раза выше, чем у женщин, имевших 3 родов и более ($\chi^2 = 8,2$, $p = 0,004$). То есть просматривается закономерность: чем больше родов, тем меньше инфицированность. Этот факт показывает, что продолжительная жизнь в семье приводит к снижению инфицированности.

В связи с обсуждением в литературных источниках возможного влияния курения на частоту инфицирования ВПЧ и развития рака шейки матки прослежена связь между курением и обнаружением ДНК ВПЧ. Среди женщин, которые курят, частота встречаемости ВПЧ оказалась выше, чем среди некурящих (38,3 и 28,6 % соответственно, $\chi^2 = 5,0$, $p = 0,03$). Среди курящих женщин при длительности курения до 1 года и от 2 и более лет инфицированность достигла 35,3 и 67,6 % соответственно, а

$\chi^2 = 6,0$, $p = 0,01$. Практически с такой же частотой онкогенные типы папилломавирусной инфекции регистрировали при различном количестве выкуриваемых сигарет (32,9 % при выкуривании до 5 сигарет в день и 47,8 % при выкуривании более 10 сигарет в день).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о широком поражении здоровых женщин папилломавирусной инфекцией, особенно в молодом возрасте, что является обоснованием проведения первичной профилактики женского населения путем вакцинации.

Заключение

1. Максимальная инфицированность папилломавирусной инфекцией диагностируется в возрастной группе здоровых женщин 20–24 лет — $61,5 \pm 5,0$ %.

2. Структура генотипов ВПЧ у женщин Гомельской области значительно отличается

от других регионов. На первом месте диагностируется ВПЧ ВКР 16 типа ($20,3 \pm 2,9 \%$), на втором — 56 типа ($15,7 \pm 2,6 \%$). ВПЧ 18 типа оказался лишь на 11 позиции (6,6 %) среди инфицированных женщин. Такое распределение генотипов является региональной особенностью, доказывает возможность наличия генотипических различий ПВИ в государствах, расположенных даже на одном континенте, и целесообразность проведения эпидемиологических исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Александрова, Ю. Н. ПВИ у здоровых женщин / Ю. Н. Александрова, А. А. Лышев, Н. Р. Сафронникова // *Вопр. онкол.* — 2000. — Т. 6, № 2. — С. 175–179.

2. Папилломавирусная инфекция. Клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей / В. А. Молоцов [и др.]. — М.: Русский врач, 2004. — 44 с.

3. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? Thy international perspective / Munoz Nubia [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 111. — P. 278–285.

4. Assotiations of high-risk HPV types and viral load with cervical cancer in China / Y. Wu [et al.] // *J. Clin. Virol.* — 2006. — Vol. 35, № 3. — P. 264–269.

5. Bosch, A. Epidemiology of HPV and associated neoplasia. Book of abstracts, HPV conference / A. Bosch. — Hannover, 2005.

6. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Chinese women with cervical cancer and precancerous lesions / P. K. Chan [et al.] // *J. Med. Virol.* — 1999. — Vol. 59, № 2. — P. 232–238.

7. News media coverage of human papillomavirus / R. Anhang [et al.] // *Cancer.* — 2004. — Vol. 100, № 2. — P. 308–314.

8. Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States / E. F. Dunne [et al.] // *JAMA.* — 2007. — Vol. 297. — P. 813–819.

Поступила 16.06.2010

УДК 616-002.5+301.151

СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Л. П. Мамчиц

Гомельский государственный медицинский университет

В работе дана оценка эпидемической ситуации по заболеваемости туберкулезом населения Гомельской области за 1996–2009 гг. Характерна тенденция к росту заболеваемости туберкулезом за данный период. На основании анализа данных официального учета заболеваемости и изучения медицинской документации выделены социальные и возрастные группы риска, факторы риска.

Ключевые слова: социальная значимость, туберкулез.

PRESENT-DAY SOCIAL SIGNIFICANCE OF TUBERCULOSIS

L. P. Mamchits

Gomel State Medical University

Description of epidemic situation on incidence of tuberculosis in Gomel Region in 1997–2009 is given in the paper. Longstanding tendency of epidemic process development both among all the groups of population, and among children in particular is determined. On the evidence of official registration of morbidity and results of medical documentation analysis is given an estimate of distribution of morbidity according to the social and age groups of population, clinical forms of diseases; also risk factors are marked.

Key words: present-day social significance, tuberculosis.

Туберкулез относится к числу так называемых социальных болезней, возникновение которых связано с условиями жизни населения. По интенсивности заболеваемости туберкулезом можно в определенной мере судить о социально-экономической ситуации в стране или регионе. Растущая заболеваемость и смертность от туберкулеза на протяжении последних лет обусловлены рядом причин. Важную роль играет общемировой фактор — появление возбудителей туберкулеза, устойчивых к лекарственным средствам и, следовательно, болезнь плохо поддается лечению [1, 8, 12, 13, 14].

В 80-е гг. XIX столетия от туберкулеза умирал каждый седьмой житель Европы, заболело 223–529 человек на 100 тыс. населения. Для 80-х гг. XX века характерно относительное эпидемическое благополучие, заболеваемость со-

ставляла в среднем 61,9 случаев на 100 тыс. населения, смертность 8,4 — на 100 тыс. населения.

С 1993 г. туберкулез признан ВОЗ глобальной проблемой, требующей самого пристального внимания, что было связано с ростом эпидемии ВИЧ и лекарственной резистентности к противотуберкулезным препаратам. К началу XXI века заболеваемость туберкулезом возросла в 2,1 раза, смертность — в 2,3 раза, средний показатель заболеваемости туберкулезом, по данным ВОЗ [14], составил 130, 7 случаев на 100 тыс. населения.

На сегодняшний день туберкулез зарегистрирован более чем в 200 странах мира, ежегодно заболевают 9,2 млн человек, из них 44 % с бацилловыделением, в их числе 8–10 % ВИЧ-инфицированных. Неблагополучные регионы: Индия, Китай, Индонезия, Южная Африка, Ниге-

рия. На Африканском континенте заболеваемость составляет 363 случая на 100 тыс. населения. Что касается Европейского региона, то наиболее высокие уровни заболеваемости туберкулезом зарегистрированы в странах СНГ, следом идут восточноевропейские страны и страны с традиционной рыночной экономикой [14].

Актуальность проблемы туберкулеза определяется увеличением числа тяжелых клинических форм, инвалидизацией и ростом смертности, а также значительным экономическим ущербом [2, 3, 5, 11].

Среди факторов, влияющих на формирование уровней заболеваемости, можно выделить медицинские, такие как появление устойчивых штаммов, качество диагностики, доступность оказания специализированной медицинской помощи населению, обеспеченность рентгенофлюорографическими установками и др., а также социальные: активизация миграционных процессов, недостаточный уровень санитарной культуры населения, увеличение числа социопатических семей [10, 11].

Наряду с проведением санитарно-гигиенических мероприятий, общесанитарной профилактики, иммунопрофилактики приоритетное направление имеет своевременное выявление больных с заразными формами туберкулеза [4, 6, 7].

Цель исследования

Оценка эпидемической ситуации по заболеваемости туберкулезом в Гомельской области

для коррекции профилактических мероприятий и поддержания эпидемического благополучия в регионе.

Материал и метод

Использованы данные официального учета заболеваемости туберкулезом, полученные из ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». Применены методы эпидемиологической диагностики, статистические методы, анкетирование больных туберкулезом (обработана 401 анкета).

Для оценки распределения заболеваемости по социально-возрастным группам населения и выявления факторов риска проводился анализ медицинской документации 917 больных, состоящих на учете в Гомельской областной клинической туберкулезной больнице, за 7 лет (2003–2009 гг.). Для обработки данных использована программа MS Excel.

Результаты исследования

За все анализируемые годы (1996–2009 гг.) показатели заболеваемости туберкулезом населения Гомельской области превышают среднереспубликанские, периоды подъема и спада заболеваемости по республике и области идут синхронно. Пик заболеваемости отмечен в 1998 г. (54,3 случая на 100 тыс. населения по республике и 74 — в Гомельской области). С 2005 г. показатели заболеваемости снижаются, но несмотря на это эпидемическая ситуация по туберкулезу остается сложной (рисунок 1).

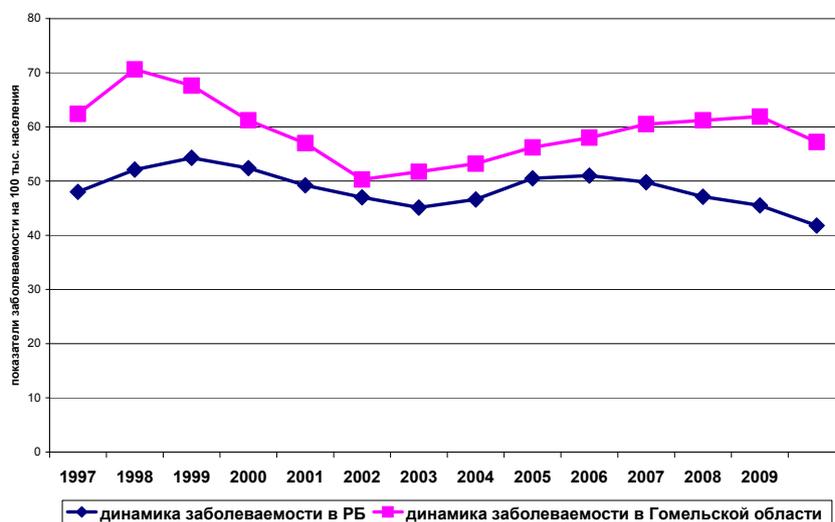


Рисунок 1 — Многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом в Гомельской области и Республике Беларусь

В течение 1980–2009 гг. многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом характеризовалась общей тенденцией к росту со средним темпом прироста +3,5 %.

Показатели заболеваемости бациллярным туберкулезом за анализируемый период снизились с 26,9 до 22,2 случая на 100 тыс. населения.

Среди заболевших преобладают больные туберкулезом органов дыхания (91–92 %). Соотношение показателей заболеваемости туберкулезом органов дыхания и внелегочного туберкулеза 12:1 за анализируемый период. В структуре внелегочного туберкулеза (ВФТ) значительный удельный вес составляет костно-

суставной туберкулез (72,5 %), реже выявляется туберкулез лимфатических узлов и туберкулез глаз. Заболеваемость внелегочным туберкулезом у женщин выше, чем у мужчин, соотношение заболевших женщин и мужчин составляет 1,5:1.

За последние 12 лет заболеваемость туберкулезом органов дыхания имеет стабиль-

ный характер, но с 2005 г. уровни заболеваемости находятся выше линии тенденции, в то время как заболеваемость внелегочными формами туберкулеза остается на стабильно низком уровне и колеблется от 4,04 в 2002 г. до 6,75 случая на 100 тыс. населения в 1997 г. (рисунок 2).

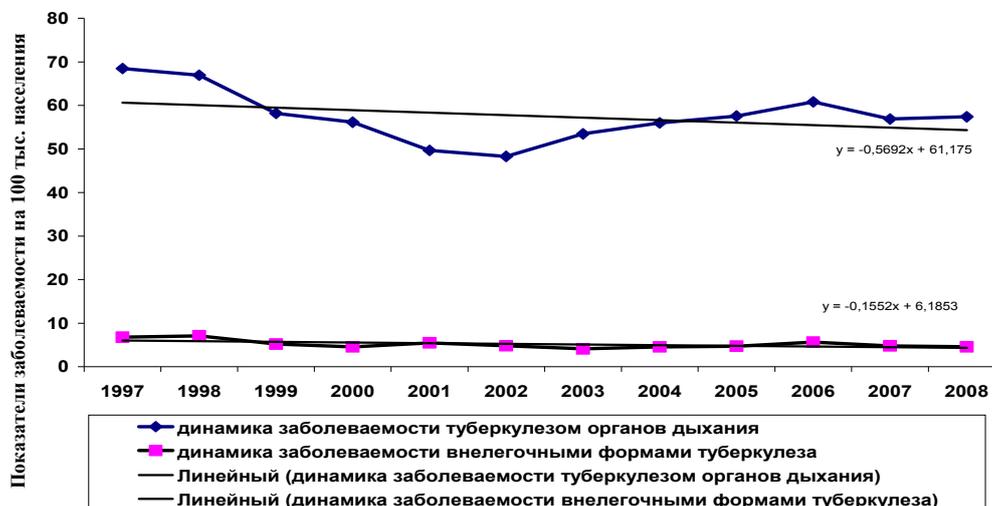


Рисунок 2 — Показатели заболеваемости туберкулезом органов дыхания и внелегочным туберкулезом в Гомельской области за 1997–2008 гг.

Тяжесть заболевания зависит от состояния иммунитета организма, своевременности обращения за медицинской помощью и организации раннего выявления туберкулеза среди населения. Клиническая структура туберкулеза органов дыхания характеризуется преобладанием инфильтративного туберкулеза легких, высоким удельным весом диссеминированного туберкулеза, уменьшением удельного веса очагового и фиброзно-кавернозного туберкулеза.

При анализе распределения заболеваемости по территориям нами выделены 4 группы районов: с низкой (34,6–52,05 случая на 100 тыс. населения), средней (52,06–69,5), высокой (69,6–84,0) и очень высокой (более 84,1–111,1 на 100

тыс. населения) заболеваемостью. Общая заболеваемость туберкулезом населения Гомельской области характеризуется неравномерностью территориального распределения. К эпидемически неблагоприятным районам можно отнести Буда-Кошелевский, Хойникский, Октябрьский, Светлогорский, Добрушский районы (рисунок 3).

Показатели заболеваемости сельских жителей в 1,4 раза выше, чем городских. Такое распределение связано, предположительно, с одной стороны, с низкой настороженностью сельского населения к собственному здоровью, а с другой — недостаточной доступностью специализированной медицинской помощи сельским жителям (рисунок 4).

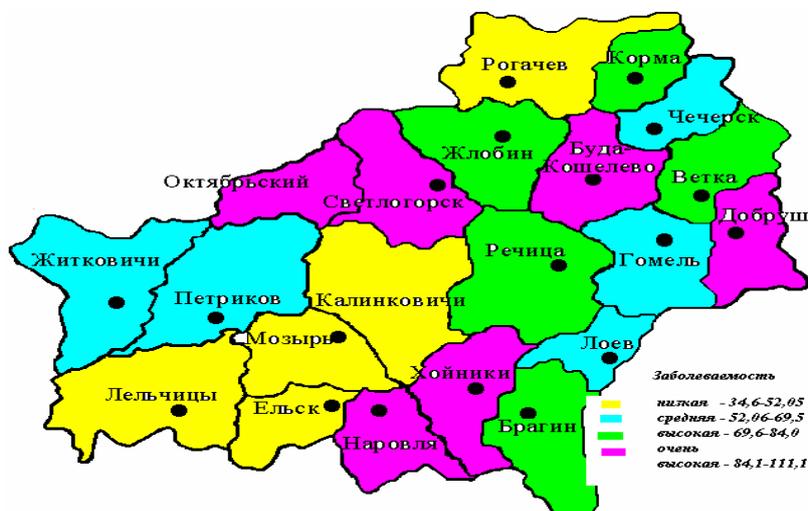


Рисунок 3 — Территориальное распределение заболеваемости туберкулезом по районам Гомельской области (по среднемноголетним данным)

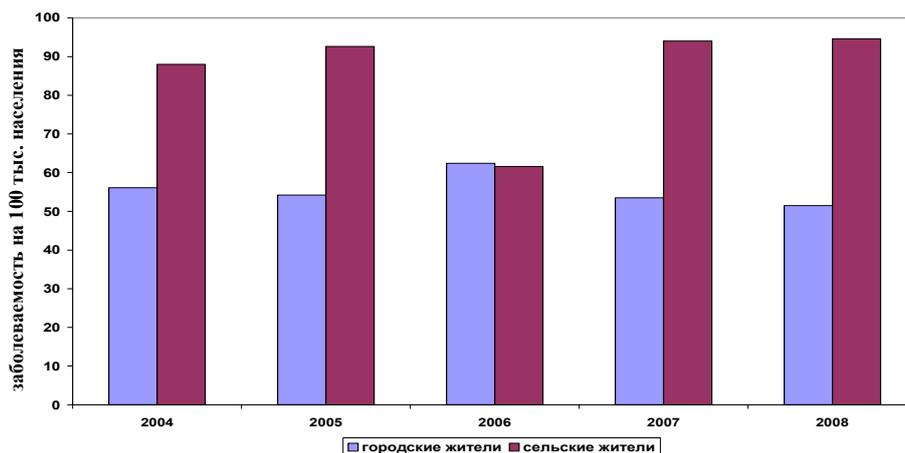


Рисунок 4 — Распределение заболеваемости туберкулезом среди городского и сельского населения Гомельской области

Рост заболеваемости туберкулезом взрослого населения привел к накоплению определенного резервуара инфекции, что способствует распространению туберкулеза среди детей и подростков. В общей структуре заболеваний туберкулезом удельный вес детей в возрасте 0–17 лет не превышает 1,5–2,0 %.

У детей до 1 года случаев заболевания туберкулезом не зарегистрировано, за последние 2 года нет заболевших в возрастной группе до 3 лет (в предыдущий период 0,3–0,6 %). Удельный вес детей 7–14 лет и подростков 15–17 лет в структуре детской заболеваемости составляет 1,2 и 1,4 % соответственно.

Заболеваемость детей характеризуется выраженной тенденцией к снижению (-13,2 %).

Одним из факторов, влияющим на уровень заболеваемости детей туберкулезом, остается вакцинация. Нами была установлена сильная обратная корреляционная связь между уровнем своевременной вакцинации и заболеваемостью туберкулезом детей в возрасте до 7 лет ($r=0,7$). Полученные данные позволили сделать выводы о том, что уровень и динамика заболеваемости детей зависят от профилактических мероприятий, в частности, вакцинации БЦЖ (рисунок 5).

Отмечается тенденция к уменьшению туберкулиноположительных детей за период с 2003 по 2009 гг. Такая динамика отчетливо отмечается в возрасте до 7 лет, что связано с угасанием постпрививочного иммунитета в этом возрасте.

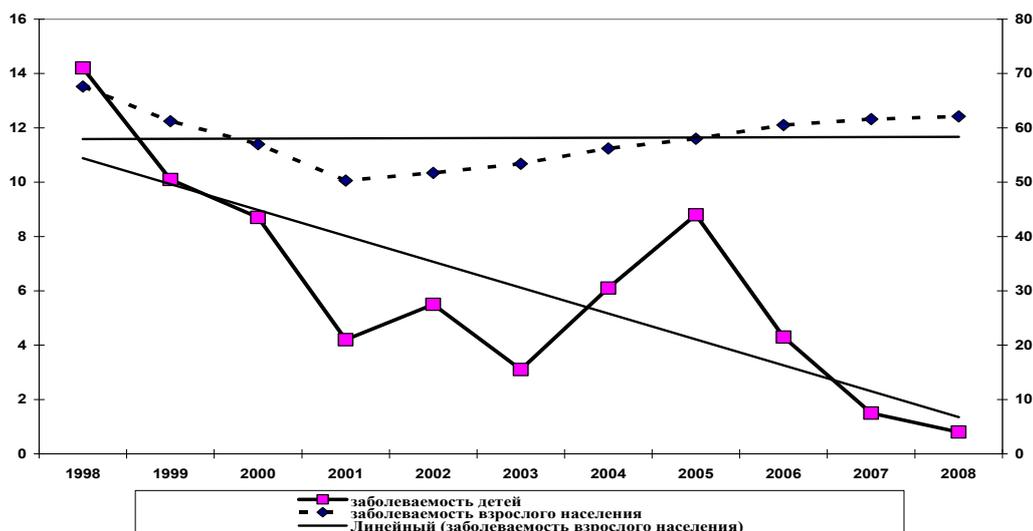


Рисунок 5 — Показатели заболеваемости детского и взрослого населения Гомельской области за 1998–2008 гг.

За анализируемый период ежегодно выявляется 0,63–0,8 % детей с выражением туберкулиновых проб, из них 0,03–0,12 % — у подростков. Удельный вес детей с нарастанием туберкулино-

вой чувствительности составляет 0,1 %, с гиперергическими реакциями — 0,04 %. Данные дети направляются к фтизиатру, им назначается клинико-лабораторное обследование и обзорная рентгено-

графия грудной клетки, также во всех случаях проводится РФО родителей. По результатам обследования и наблюдения дети снимаются с учета через 1 год после проведения контрольной пробы Манту при отсутствии нарастания туберкулиновой чувствительности. Более углубленное обследование детей проводится по эпидемическим показаниям с учетом медико-социальных факторов.

Настораживает увеличение числа больных туберкулезом среди медицинских работников. Среднеголетний показатель среди работников ЛПУ составил 52,7 случая на 100 тыс. населения. В 42,8 % случаев туберкулез выявлен при проведении профилактических медицинских осмотров. Структура заболевших по характеру профессии представлена на рисунке 6.



Рисунок 6 — Распределение заболеваемости туберкулезом среди медицинских работников

Группами наибольшего риска являются медицинские работники противотуберкулезных учреждений, оказывающие непосредственную помощь больным туберкулезом:

- медсестры, непосредственно оказывающие медицинские услуги больным туберкулезом (37,9 %);
- во всех возрастных категориях преобладают женщины;
- заражению чаще подвергаются лица со стажем работы до 5 лет (39,5 %);

— возрастные группы 26–45 лет (55,6 %).

За период 1998–2009 гг. показатели смертности от туберкулеза находились в пределах от 2,4 до 13,3 случая на 100 тыс. населения. Отмечается рост смертности от туберкулеза за последние три года в 6 раз. Среднеголетний показатель смертности составляет 4,8 на 100 тыс. населения, в 2007 г. зарегистрирован максимальный за анализируемый период показатель смертности — 13,3 случая на 100 тыс. населения (умерло 196 человек).

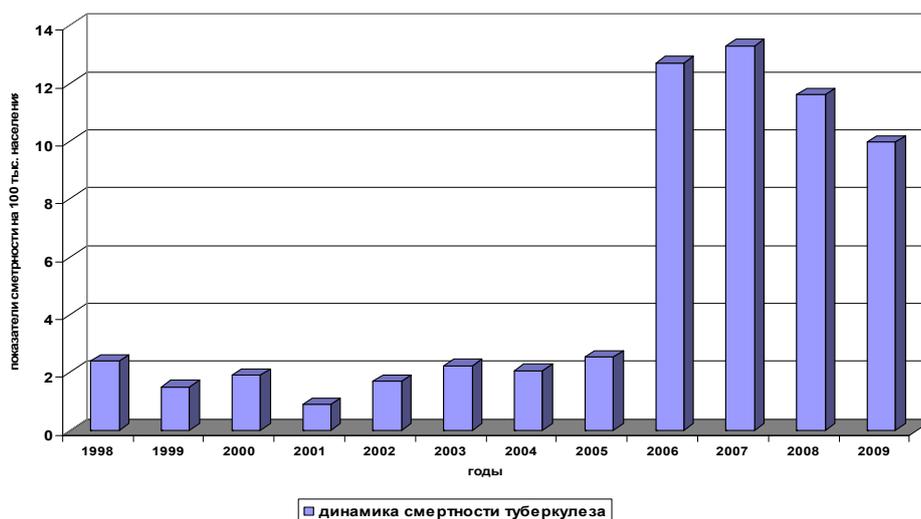


Рисунок 6 — Смертность населения Гомельской области от туберкулеза за 1998–2009 гг.

Смертность мужчин от туберкулеза в 4 раза выше, чем женщин (86,3 и 19,7 % соответственно). Данную закономерность можно объяснить тем, что алкоголизм, наркомания, отказ от лечения, поздняя обращаемость к врачу, нару-

шение больничного режима более присущи мужской части населения.

Основными причинами смерти являются распространенные хронические формы туберкулезного процесса:

- фиброзно-кавернозный туберкулез легких (47,4 %);
- острый милиарный туберкулез (31,6 %);
- казеозная пневмония (9,4 %);
- инфильтративный туберкулез легких (7,8 %);
- диссеминированный туберкулез легких с распадом (3 %);
- внелегочные формы туберкулеза (0,8 %).

Рост смертности обусловлен также ростом ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Так, в 2008 г. 38 % случаев от общего числа умерших от туберкулеза пришлось на ВИЧ-ассоциированный туберкулез.

На формирование уровня заболеваемости туберкулезом существенное влияние оказывают социальные факторы. На основании результатов анкетирования больных и изучения медицинской документации нами составлен социальный портрет больного туберкулезом:

- трудоспособный возраст (31–40 лет);
- среднее образование;
- наличие вредных привычек (курение, употребление алкоголя);
- лицо, не занимающееся физическим трудом;
- имелись заболевания органов дыхания до основного заболевания;
- социально-дезадаптированные условия жизни;
- контакт с больным туберкулезом, в том числе вне семьи — в рабочем коллективе;
- характерная для туберкулеза рентгенологическая картина (распространенные инфильтративные процессы);
- устойчивость к противотуберкулезным препаратам.

Распространенность хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) достаточно большая: 56,8 % респондентов имели заболевания органов дыхания до основного заболевания — туберкулезом, причем чаще всего встречаются заболевания, в патогенезе которых ведущую роль играет воспалительный компонент (пневмонии, бронхиты).

Заключение

В целом ухудшение ситуации по туберкулезу диктует необходимость оптимизации существующей системы профилактики и ранней диагностики заболеваний.

Специфическая профилактика является основным методом защиты детей от развития генерализованных и распространенных форм туберкулеза и приводит к снижению показателей заболеваемости.

Особое внимание должно быть обращено на качество всех проводимых мероприятий с последующим анализом их эффективности и принятием управленческих решений.

Необходимо совершенствование законодательной базы по вопросам организации противотуберкулезных мероприятий, в частности,

решение вопроса о принудительной госпитализации больных, относящихся к группе лиц, нуждающихся в социальной поддержке, переоснащение РД оборудованием, дезинфекционными установками для проведения камерной обработки в очагах туберкулеза, амбулаторное лечение пациентов под контролем медработников (что внедрено в г. Гомеле). Результаты анкетирования показали, что 77 % больных, как мужчин, так и женщин, не соблюдают предписания врача полностью. Необходимо постоянное проведение информационно-образовательной работы, с одной стороны, с больными туберкулезом по вопросам необходимости неукоснительного соблюдения лечебно-охранительного режима, с другой стороны — с населением, применяя дифференцированный подход к работе с учетом групп населения, возраста, образования и т. д. и используя активные методы просвещения, включая средства массовой информации.

Важно сконцентрировать внимание на социальной направленности профилактических мероприятий, которые должны проводиться не только специалистами медицинской службы, но и других заинтересованных ведомств и служб (учреждения образования, социальной защиты населения, ОВД и др.)

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Эпидемиология туберкулеза и организация противотуберкулезной работы в Узбекистане / А. М. Абуйдулаев [и др.] // Проблемы туберкулеза. — М.: Медицина, 2000. — № 1. — С. 34–36.
2. Аксенова, В. А. Противотуберкулезная вакцинация в современных условиях / В. А. Аксенова // Эпидемиология. Вакцинопрофилактика. — 2008. — № 2. — С. 40–47.
3. Аксюткина, Л. П. Факторный анализ состояния эпидемического и инфекционного процессов туберкулеза у детей // Л. П. Аксюткина // Проблемы туберкулеза. — 2006. — № 3. — С. 19–21.
4. Кореенко, С. Н. Профилактика и активное выявление туберкулеза в учреждениях первичной медико-санитарной помощи / С. Н. Кореенко. — М.: Медицина, 2007. — С. 12–13.
5. Туберкулез у подростков в Москве: эпидемиологическая ситуация и проблемы / Е. С. Овсянкина [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 2007. — № 7 — С. 29–31.
6. Овсянкина, Е. С. Туберкулез у подростков, страдающих неспецифической патологией органов дыхания / Е. С. Овсянкина, А. П. Рыжкова // Проблемы туберкулеза. — 1991. — № 3. — С. 43–45.
7. Орлов, В. Л. Характеристика контингентов детей с неспецифическими бронхолегочными заболеваниями, инфицированных туберкулезом / В. Л. Орлов // Проблемы туберкулеза. — 1988. — № 5. — С. 16–18.
8. Перельман, М. И. Ситуация с туберкулезом в России и выполнение Федеральной программы по борьбе с ним / М. И. Перельман // Проблемы туберкулеза. — М.: Медицина, 2001. — С. 23–25.
9. Поддубная, Л. В. Вакцинация БЦЖ и ее эффективность у детей / Л. В. Поддубная // Проблемы туберкулеза. — 2006. — № 1. — С. 13–16.
10. Ротабыльский, Г. В. Лучевые методы выявления и диагностики туберкулеза сегодня / Г. В. Ротабыльский // Проблемы туберкулеза. — 2004. — № 4. — С. 3–6.
11. Тулянкин, В. Ф. Туберкулез активный / В. Ф. Тулянкин. — М.: Паритет, 1997. — С. 574–582.
12. Фирцев, С. В. Туберкулез — буревестник революции / С. В. Фирцев // Большой целевой журнал о туберкулезе. — 1999. — № 2. — С. 31–34.
13. Фирцев, С. В. История всемирных дней борьбы с туберкулезом / С. В. Фирцев // Большой целевой журнал о туберкулезе. — 1999. — № 3. — С. 4–14.
14. Доклад «Глобальная борьба с туберкулезом в 2008 г.» (Global tuberculosis control — surveillance, planning, financing).

Поступила 29.03.2010

УДК 613.81:658.8]+616-036.88(476)

ПРОДАЖА АЛКОГОЛЯ И ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ В БЕЛАРУСИ

Ю. Е. Разводовский¹, Т. Норстром²¹Гродненский государственный медицинский университет²Шведский институт социальных исследований

Целью настоящего исследования была оценка влияния уровня продажи алкоголя на уровень общей смертности в Беларуси. В сравнительном аспекте была проанализирована динамика уровня продажи алкоголя и уровня общей смертности среди мужчин за период с 1970 по 2005 гг. с помощью метода, предложенного Боксом и Дженкинсом. Уровень общей смертности среди женщин был включен в качестве контрольной переменной, отражающей влияние других причинных факторов. Согласно полученным результатам, увеличение уровня продажи алкоголя на 1 литр сопровождается ростом уровня общей смертности среди мужчин на 2,3 %. Таким образом, алкоголь является важной детерминантой уровня общей смертности в Беларуси. Поэтому снижение уровня продажи алкоголя должно являться ключевым приоритетом политики в области общественного здоровья.

Ключевые слова: продажа алкоголя, общая смертность, анализ временных серий.

ALCOHOL CONSUMPTION AND ALL-CAUSE MORTALITY IN BELARUS

Y. E. Razvodovsky¹, T. Norstrom²¹Grodno State Medical University²Swedish Institute for Social Research

The aims of the present study were: to estimate the effect of per capita alcohol consumption on all-cause mortality in Belarus and to compare the alcohol effect for Belarus with that found for other countries. Annual data on male all-cause mortality and alcohol sale per capita for the period 1970–2005 were analysed using the Box-Jenkins technique. Female mortality was included as a control variable and regarded as a proxy for other causal factors. The outcomes suggest that a 1-litre increase in consumption was associated with an increase in male all-cause mortality of about 2,3 %. The present study strengthens the notion of alcohol consumption as an important determinant of population health, and thus the notion that alcohol control must be a key priority for Belorussian public health policy.

Key words: alcohol consumption, all-cause mortality, time-series analysis.

Злоупотребление алкоголем ассоциируется с более 60 различными заболеваниями, в числе которых сердечно-сосудистая патология (алкогольная кардиомиопатия, аритмия, артериальная гипертензия, геморрагический инсульт), рак верхних отделов пищеварительного тракта, цирроз печени и панкреатит [4, 6]. На индивидуальном уровне была установлена тесная связь между злоупотреблением алкоголем и риском преждевременной смерти [12, 13]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что уровень связанных с алкоголем проблем наиболее высок в странах бывшего Советского Союза. Недавно опубликованные данные, основанные на результатах исследования, проведенного в г. Ижевске, говорят о том, что около 41 % смертей мужчин в возрасте от 25 до 54 лет могут быть отнесены на счет злоупотребления алкоголем и суррогатами [5].

Несмотря на высокий уровень связанных с алкоголем проблем в Беларуси, точные данные относительно алкогольных потерь отсутствуют. При этом имеет место тенденция к занижению вклада алкогольного фактора в уровень общей смертности. Так, например, по данным официальной статистики в Беларуси в 2005 г.

удельный вес связанной с алкоголем смертности составил 4,3 % от уровня общей смертности, однако, согласно косвенным оценкам, основанным на динамике уровня связанной с алкоголем смертности, вклад алкоголя в общую смертность в Беларуси составляет примерно 18,5 % [1]. Оценка удельного веса алкогольной смертности в структуре общей смертности населения на основании результатов аутопсий умерших на дому, проведенных Гродненским областным патологоанатомическим бюро в 2004–2007 гг. показала, что от причин, непосредственно связанных с алкоголем, умерло 20 % от числа всех умерших (22,6 % от числа умерших мужчин и 14,3 % от числа умерших женщин) или 29,7 % от числа умерших в трудоспособном возрасте (30,3 % от всех мужчин и 26 % от всех женщин, умерших в трудоспособном возрасте) [1].

Убедительные данные в пользу существования связи между алкоголем и общей смертностью были получены с помощью исследований, проведенных на популяционном уровне [6, 11]. Сила связи между потреблением алкоголя и общей смертностью определяется характером распределения алкогольной смертности среди населения, паттерном потребления

алкоголя, а также функцией риска для различных видов смертности [12, 13]. В кросс-секционном анализе временных серий с использованием данных из 25 Европейских стран за период с 1982 по 1990 гг. было установлено, что изменение уровня потребления алкоголя на 1 литр сопровождается изменением уровня общей смертности на 1 % [12]. В более позднем анализе временных серий с использованием данных 14 стран Евросоюза за период с 1950 по 1995 гг. было показано существование более тесной связи между алкоголем и общей смертностью в странах Северной Европы (3 % на литр) по сравнению со странами Центральной и Южной Европы (1 % на литр) [7]. Более тесная связь между алкоголем и смертностью в странах Северной Европы, вероятно, объясняется преобладанием в структуре потребления крепких алкогольных напитков, а также интоксикационно-ориентированным стилем их потребления. В последующих исследованиях было установлено, что рост уровня потребления алкоголя на 1 литр сопровождается ростом уровня общей смертности среди мужчин на 2,7 % в России [10], на 2,8 % в США [9] и на 2,9 % в Канаде [8]. Учитывая то, что в Беларуси преобладает интоксикационно-ориентированный стиль потребления алкоголя, можно ожидать, что сила связи между алкоголем и смертностью будет примерно такой же, как и в странах Северной Европы, России, Канаде и США. С целью проверки данной гипотезы в настоящей работе проведен анализ временных серий уровня продажи алкоголя и уровня общей смертности в Беларуси за период с 1970 по 2005 гг.

Материалы и методы

Уровень общей смертности (в расчете на 100 тыс. населения), уровень продажи алкоголя (в литрах абсолютного алкоголя на душу населения), а также уровень продажи сигарет (штук на душу населения) взяты из отчетов Министерства статистики и анализа Республики Беларусь. В качестве зависимой переменной использовался уровень мужской смертности, в то время как уровень женской смертности был включен в качестве контрольной переменной. Поскольку табакокурение является фактором риска смерти, уровень продажи сигарет был включен в качестве дополнительной контрольной переменной. Анализ данных проводился с помощью техники анализа временных серий, предложенной Боксом и Дженкинсом [3]. Временной тренд был исключен с помощью процедуры дифференцирования, что значительно снизило риск получения ложных корреляций. Предположительно колебания уровня продажи алкоголя будут оказывать немедленный эффект на уровень острых алкогольных проблем (насильственная смертность) и отсроченный эффект

на уровень хронических алкогольных проблем (цирроз печени, алкогольная кардиомиопатия). Поэтому можно ожидать, что «ответ» смертности на изменения уровня потребления алкоголя в каком-то определенном году будет распределен на несколько последующих лет. Данный феномен был учтен при моделировании посредством включения в серии априорных лаговых весов согласно следующему уравнению:

$$AW_t = A_t + \lambda A_{t-1} + \lambda^2 A_{t-2} + \lambda^3 A_{t-3} \dots + \lambda^n A_{t-n}$$

Путем подбора было установлено, что наиболее оптимальным параметром лага является значение 0,3. Данный показатель существенно ниже лагового параметра (0,7), полученного при использовании данных из других стран [8, 9, 10]. Это значит, что в Беларуси уровень смертности реагирует быстрее на изменения уровня продажи алкоголя. Геометрическая лаговая схема была также применена при моделировании связи между продажей сигарет и общей смертностью (параметр лага 0,8). Оценка проводилась с помощью полугарифмической модели следующего вида:

$$\nabla \ln MM_t = a + \beta_1 \nabla AW_t + \beta_2 \nabla CIGW_t + \beta_3 \nabla \ln FM_t + \nabla N_t$$

где MM — мужская смертность, FM — женская смертность, а — возможный тренд в динамике уровня смертности вследствие влияния каких-то дополнительных факторов, помимо тех, которые были включены в модель, AW — уровень продажи алкоголя, CIGW — уровень продажи сигарет, N — шум, отражающий влияние неучтенных факторов.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки модели, представленные в таблице 1, свидетельствуют о существовании статистически значимой связи между продажей алкоголя и общей смертностью среди мужчин. Согласно полученной оценке увеличение уровня продажи алкоголя на 1 литр сопровождается ростом уровня мужской смертности на 2,3 %. Полученная оценка коэффициента, характеризующего связь между алкоголем и смертностью, в Беларуси несколько ниже по сравнению с оценками, полученными для стран, в которых преобладает «северный» стиль потребления алкоголя.

Важным представляется ответ на вопрос: в какой степени алкогольный фактор определял колебания уровня общей смертности в рассматриваемый период? Для ответа на него мы сравнили актуальную динамику уровня смертности с предсказанной согласно траектории уровня продажи алкоголя с помощью следующего уравнения:

$$EM_t = c * \exp(0.023 * AW_t)$$

где EM — предсказанный уровень смертности, AW — весовой алкогольный индикатор, использованный для оценки эффекта алкоголя, c — константа.

Таблица 1 — Оценка эффекта продажи алкоголя и сигарет на уровень общей смертности (полулогарифмическая модель)

	Оценка	Ст. ошибка
Продажа алкоголя	0,023*	0,006
Продажа сигарет	-0,162	0,094
Константа	0,013	0,005
Диагностический тест		
Q ⁺ (5)	2,74 (p > 0,74)	

* p < 0,01; +Бокс-Льюнг тест для автокорреляции остатков

Согласно полученным результатам, существенное снижение уровня смертности в середине 80-х годов прошлого века хорошо объясняется снижением уровня продажи алкоголя, в то время как рост уровня смертности в последующие годы не может быть в полной мере объяснен увеличением уровня продажи алкоголя. Начиная с 1988 года, отмечался ежегодный рост уровня смертности на 2,8%, в то время как рост уровня продажи алкоголя составил 0,7% в год. Вероятной причиной этого несоответствия является рост уровня незарегистрированного потребления алкоголя в данный период. После отмены государственной алкогольной монополии в 1992 году значительно вырос уровень потребления контрафактной водки и спирта низкого качества [1]. Очевидно, что незарегистрированный алкоголь является неучтенной переменной, затрудняющей оценку связи между алкоголем и смертностью. Другой переменной, оказывающей влияние на уровень смертности, является табакокурение. В исследовании, основанном на Канадских данных, было показано, что оцениваемый эффект алкоголя снизился с 2,9 до 1,7 % после включения в модель уровня продажи сигарет [6]. Однако, несмотря на высокую распространенность табакокурения среди белорусских мужчин, включение уровня продажи сигарет в модель не повлияло на оценку эффекта алкоголя на уровень смертности.

Используя исходные данные, в рамках настоящего исследования была оценена фракция алкогольной смертности в структуре общей смертности. Данный показатель составил 16,9 % для всего периода и 19,2 % для периода с 2000 по 2005 годы. Это значит, что почти каждый пятый мужчина в Беларуси умирает от алкоголя. Следует отметить, что фракция алкогольной смертности в структуре общей смертности, рассчитанная в ходе настоящего исследования, оказалась ниже показателя, полученного в предыдущих работах. По всей видимости, причиной недооценки является то, что при расчете величины фракции алкогольной смер-

ности в ходе настоящего исследования не учитывался уровень незарегистрированного потребления алкоголя.

Результаты настоящего исследования согласуются с многочисленными литературными данными, указывающими на существование тесной связи между алкоголем и смертностью на популяционном уровне. Поскольку алкоголь является важной детерминантой высокого уровня общей смертности в Беларуси, снижение уровня его продажи должно являться приоритетом государственной политики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Разводовский, Ю. Е. Индикаторы алкогольных проблем в Беларуси / Ю. Е. Разводовский. — Гродно, 2008. — С. 68.
2. Разводовский, Ю. Е. Алкоголь как причина смертности населения / Ю. Е. Разводовский, Н. И. Прокопчик // Наркология. — 2010. — № 1. — С. 76–79.
3. Box, G. E. P. Time Series Analysis: forecasting and control / G. E. P. Box, G. M. Jenkins. — London: Holden-Day Inc., 1976.
4. Harkin, A. M. Alcohol in Europe — a health perspective / A. M. Harkin, P. Andersson, J. Lehto. — Salomon & Rousell Denmark, 1995. — P. 56.
5. Hazardous alcohol drinking and premature mortality in Russia: a population based case-control study / D. Leon [et al.] // Lancet. — 2007. — Vol. 369. — P. 2001–2009.
6. Norström, T. Mortality and population drinking: a review of the literature / T. Norström, M. Ramstedt // Drug and Alcohol Review. — 2005. — Vol. 24. — P. 537–547.
7. Norström, T. Per capita alcohol consumption and all-cause mortality in 14 European countries / T. Norström // Addiction. — 2001. — Vol. 96. — P. 113–128.
8. Norström, T. Per capita alcohol consumption and all-cause mortality in Canada, 1950–98. / T. Norström // Addiction. — 2004. — Vol. 99. — P. 1274–1278.
9. Norström, T. Alcohol consumption and all-cause mortality in the United States, 1950–2002 / T. Norström // Contemporary Drug Problems. — 2007. — Vol. 34. — P. 513–525.
10. Norström, T. Per capita alcohol consumption and all-cause mortality in Russia / T. Norström // In: Understanding choice, explaining behaviour. Essays in honour of Ole-Jorgen Skog. Oslo Academic Press. — 2006. — P. 211–223.
11. Razvodovsky, Y. E. Aggregate level association between alcohol consumption and all-cause mortality / Y. E. Razvodovsky // Alcoholism. — 2001. — Vol. 38, № 1–2. — P. 17–26.
12. Rehm, J. Volume of alcohol consumption, pattern of drinking and burden of disease in the European region / J. Rehm, B. Taylor, J. Patra // Addiction. — 2006. — Vol. 101. — P. 1086–1095.
13. Skog, O. J. The prevention paradox revisited / O. J. Skog // Addiction. — 1999. — Vol. 94, № 5. — P. 751–757.

Поступила 21.05.2010

УДК 615.357.631+616.379-008.64

**ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКОГО УЩЕРБА
В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТНОСТИ
ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ**

А. Л. Лопатина¹, Т. М. Шаршакова²¹Гомельский областной клинический кардиологический диспансер²Гомельский государственный медицинский университет

Авторами приведены экономические аспекты преждевременной смертности в Гомельской области, разработана методика оценки экономических потерь в условиях преждевременной смертности, постулирована методика их оценки.

Ключевые слова: преждевременная смертность, экономические потери.

**ASSESSMENT OF ECONOMIC DETERMENT
AS A RESULT OF PREMATURE MORTALITY FROM DISEASES
OF CIRCULATORY SYSTEM IN GOMEL REGION**

A. L. Lopatina¹, T. M. Sharshakova²¹Gomel Regional Clinical Cardiologic Dispensary²Gomel State Medical University

The author provides economical aspects of premature mortality in Gomel region developed a procedure for estimating economical loss in the conditions of premature mortality, postulated the procedure for estimating those.

Key words: premature mortality, economical loss.

Потери от преждевременной смертности населения относятся к числу наиболее существенных и имеют помимо гуманитарного и чисто экономического аспекта. Информация об экономическом ущербе в связи с потерями от преждевременной смертности населения может быть использована для расчетов инвестиций в здравоохранение, для планирования мероприятий, направленных на повышение уровня общественного здоровья, а также при формировании целевых региональных программ, имеющих цель воздействовать на наиболее важные и управляемые факторы, определяющие уровень смертности населения, в том числе от конкретных причин смерти на территориальном уровне.

Самым распространенным методом определения экономической цены человеческой жизни является метод, основанный на подсчете стоимости товаров и услуг (ВВП), которые могли бы быть произведены при сохранении жизни людей в трудоспособном периоде. Тот дополнительный продукт, который общество получает благодаря участию в общественном производстве лиц, жизнь и здоровье которых

были сохранены благодаря развитию и совершенствованию здравоохранения, полностью и с лихвой окупает все затраты, связанные с развитием инфраструктуры здравоохранения и текущими расходами на проведение соответствующих мероприятий.

Показатель цены человеческой жизни может интерпретироваться и как экономический ущерб, наносимый обществу вследствие не проведения соответствующих мероприятий, которые призваны были бы предотвратить преждевременную смерть.

В настоящем исследовании определяется экономический ущерб от преждевременной смертности населения Гомельской области, в том числе от болезней системы кровообращения (БСК) и оценивается прогнозируемый экономический эффект по снижению смертности населения в ходе формирования и реализации целевых территориальных программ.

Для расчета экономического ущерба от преждевременной смертности от всех заболеваний, а также от болезней системы кровообращения была использована следующая методика (таблица 1).

Таблица 1 — Расчет стоимости недопроизведенной продукции (руб.)

Гомельская область	Среднемесячная заработная плата	Прибавочная стоимость	Стоимость одного трудового месяца	Стоимость недопроизведенной продукции C_c за год
2008 г.	821776	821776	1643552	19722624
2009 г.	941167	941167	1882334	22588008

** Данные Главного статистического управления Гомельской области Национального статистического комитета Республики Беларусь

Таблица 2 — Распределение умерших от всех заболеваний и отдельно от БСК по Гомельской области в трудоспособном возрасте и в зависимости от пола и возраста за период 2008–2009 гг.

Возрастные группы	Умершие от всех заболеваний				Умершие от болезней системы кровообращения			
	2008 г.		2009 г.		2008 г.		2009 г.	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
16–29 лет	342	102	325	85	17	8	19	6
30–39 лет	602	187	677	198	86	14	101	19
40–49 лет	1232	354	1178	334	379	98	347	86
50–59 лет	2090	322	2099	332	885	107	892	108
Итого:	4266	965	4279	949	1367	227	1359	219

На основании данных таблиц получаем формулу:

$$Ус = Сс \times (tn - tT) \times Н,$$

где: $Сс$ — величина недопроизведенной в результате одного случая преждевременной смерти новой стоимости (национальный доход, чистая продукция) в год, руб.; tn — средний возраст выбытия из трудовой деятельности; tT — средняя продолжительность жизни, годы; $Н$ — количество умерших в трудоспособном возрасте, чел.

При проведении расчетов показатель $Сс$ составил стоимость одного трудового года на территории Гомельской области. В соответствии с данными Ю. П. Лисицина (1998), примерная стоимость этого показателя складывается из заработной платы и такого же размера прибавочной стоимости (таблица 1).

Определение экономических потерь от преждевременной смерти от всех заболеваний и отдельно от болезней системы кровообращения в Гомельской области основывалось на данных, представленных в таблице 2.

Из данных, представленных в таблице 2, видно, что среди умерших от всех заболеваний в трудоспособном возрасте доля мужчин составила в 2008 г. 81,5 %, в 2009 г. — 81,8 %. При этом возрастная группа 50–59 лет составила в 2008 г. 48,9 %, в 2009 г. — 49,1 %, 40–

49 лет — 28,8 и 27,5 % соответственно. Среди умерших женщин 40–49-летних было в 2008 г. 36,6 %, в 2009 г. — 35,2 %, а в возрасте 50–54 года — 33,3 и 34,9 % соответственно.

Среди умерших от БСК в трудоспособном возрасте доля мужчин составила в 2008 г. 85,7 %, в 2009 г. — 86,1 %, женщин, соответственно, 15,3 и 13,9 %.

Среди мужчин, умерших от БСК в трудоспособном возрасте, преобладают мужчины возрастной группы 50–59 лет, их доля составила в 2008 г. 64,7 %, в 2009 г. — 65,6 %, тогда как доля возрастной группы 40–49 лет — 27,7 и 25,5 %.

Нами было рассчитано среднее число потерянных рабочих лет в результате одного случая смерти для каждой из представленных в таблице 2 возрастных групп.

В основу расчета этого показателя был положен возраст выбытия из трудовой деятельности, установленной Правительством Республики Беларусь, который составляет 60 лет для мужчин и 55 лет для женщин.

Возраст вступления в трудовую деятельность принят за 20 лет. При этом установлено, что число неработающих в возрасте 20–22 лет в связи с дневной формой обучения в вузах компенсируется началом трудовой деятельности у ряда подростков.

Таблица 3 — Число рабочих лет, потерянных в результате одного случая смерти трудоспособного жителя Гомельской области

Возрастные группы	Число рабочих лет, потерянных в результате одного случая смерти	
	мужчины	женщины
16–29 лет	37,5	32,5
30–39 лет	25,5	20,5
40–49 лет	15,5	10,5
50–59 (50–54 женщины) лет	5,5	3,0

Полученные данные легли в основу расчета экономического ущерба от преждевременной смертности от всех заболеваний и болезней системы кровообращения трудоспособного населения.

Таким образом, ущерб от преждевременной смертности от всех болезней трудоспособного населения в 2008 г. составил 1,4 трл. руб., а в 2009 г. — 1,6 трл. руб. (таблицы 4 и 5).

Таблица 4 — Расчет экономического ущерба от преждевременной смертности от всех заболеваний трудоспособного населения Гомельской области в 2008 г.

Возрастные группы	Число рабочих лет, потерянных в результате 1 случая преждевременной смерти		Стоимость недопроизведенной продукции на 1 случай преждевременной смерти (руб.)	Число умерших		Экономический ущерб от преждевременной смертности (тыс. руб)
	муж.	жен.		муж.	жен.	
16–29 лет	37,5	32,5	19722624	342	102	318323151360
30–39 лет	25,5	20,5	19722624	602	187	378368680128
40–49 лет	15,5	10,5	19722624	1232	354	449932221312
50–59 (50–54 женщины) лет	5,5	3,0	19722624	2090	322	245763617664
Итого:	—	—	19722624	4266	965	1392387670464

Таблица 5 — Расчет экономического ущерба от преждевременной смертности от всех заболеваний трудоспособного населения Гомельской области в 2009 г.

Возрастные группы	Число рабочих лет, потерянных в результате 1 случая преждевременной смерти		Стоимость недопроизведенной продукции на 1 случай преждевременной смерти (руб.)	Число умерших		Экономический ущерб от преждевременной смертности (тыс. руб)
	муж.	жен.		муж.	жен.	
16–29 лет	37,5	32,5	22588008	325	85	337690719 600
30–39 лет	25,5	20,5	22588008	677	198	481632800580
40–49 лет	15,5	10,5	22588008	1178	334	491650582128
50–59 (50–54 женщины) лет	5,5	3,0	22588008	2099	332	283264914324
Итого:	—	—	22588008	4279	949	1594239016632

Таблица 6 — Расчет экономического ущерба от преждевременной смертности от болезней системы кровообращения трудоспособного населения Гомельской области в 2008 г.

Возрастные группы	Число рабочих лет, потерянных в результате 1 случая преждевременной смерти		Стоимость недопроизведенной продукции на 1 случай преждевременной смерти (руб.)	Число умерших		Экономический ущерб от преждевременной смертности (тыс. руб)
	муж.	жен.		муж.	жен.	
16–29 лет	37,5	32,5	19722624	17	8	17701055040
30–39 лет	25,5	20,5	19722624	86	14	48912107520
40–49 лет	15,5	10,5	19722624	379	98	136155134784
50–59 (50–54 женщины) лет	5,5	3,0	19722624	885	107	102330834624
Итого:	—	—	19722624	1367	227	305099131968

Таблица 7 — Расчет экономического ущерба от преждевременной смертности от болезней системы кровообращения трудоспособного населения Гомельской области в 2009 г.

Возрастные группы	Число рабочих лет, потерянных в результате 1 случая преждевременной смерти		Стоимость недопроизведенной продукции на 1 случай преждевременной смерти (руб.)	Число умерших		Экономический ущерб от преждевременной смертности (тыс. руб)
	муж.	жен.		муж.	жен.	
16–29 лет	37,5	32,5	22588008	19	6	20498617260
30–39 лет	25,5	20,5	22588008	101	19	66973443720
40–49 лет	15,5	10,5	22588008	347	86	141886572252
50–59 (50–54 женщины) лет	5,5	3,0	22588008	892	108	118135281840
Итого:	—	—	22588008	1359	219	347493915072

Ущерб от преждевременной смертности от болезней системы кровообращения населения трудоспособного возраста Гомельской области в 2008 г. составил 305,1 млрд. руб., в 2009 г. — 347,5 млрд. руб. Стоимость недопроизведенной продукции на один случай смерти в 2008 г. составила 19,7 млн. руб., в 2009 г. — 22,6 млн. руб. Ее рост связан с увеличением заработной платы в 2009 г. на 14,5 % (таблицы 6 и 7).

Вклад экономического ущерба, принесенного преждевременной смертностью от болезней системы кровообращения, в экономический ущерб, обусловленный преждевременной смертностью от всех причин, в 2008 г. составил 21,9 %, в 2009 г. — 21,8 %.

Экономический эффект от снижения преждевременной смертности от болезней системы кровообращения в 2009 г. на 0,82 % составил 1,9 млрд. руб. (расчеты сделаны по уровню заработной платы в 2008 г.).

Таким образом, ожидаемый экономический эффект в Гомельской области при достижении целевого снижения смертности от бо-

лезней системы кровообращения на 5 процентов в 2010 г. составит 17,4 млрд. руб.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Здравоохранение в Республике Беларусь: ежегодные официальные статистические сборники. — Минск: Минздрав РБ, 2004–2008 гг.
2. Национальная программа демографической безопасности Республики Беларусь на 2006–2010 гг.: утв. постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 22 сент. 2005 г. № 1049.
3. Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 22 сентября 2005 г. № 1049 «Об утверждении Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2006–2010 гг.».
4. Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 31.08.2006 г. № 1116 «Об утверждении Программы развития здравоохранения Республики Беларусь на 2006–2010 гг.».
5. Камруззаман, С. Экономические аспекты преждевременной смертности в Тверской области / С. Камруззаман // Проблемы управления здравоохранением. — 2008. — № 2. — С. 58–61.
6. Предотвратимая смертность в России и пути ее снижения / Под науч. ред. Ю. В. Михайловой, А. Е. Ивановой. — М: ЦНИИОИЗ, 2006. — 308 с.
7. Лисицын, Ю. Г. Концепция «человеческого капитала»: медико-экономический аспект / Ю. Г. Лисицын // Экономика здравоохранения. — 1998. — № 2/26. — С. 5–9.

Поступила 16.03.2010

УДК 615.357.631+616.379-008.64-036.868

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ МУЖЧИН С АНДРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

О. Н. Василькова¹, Т. М. Шаршакова¹, Г. В. Гатальская²

¹Гомельский государственный медицинский университет
²Гомельский государственный университет им. Ф.Скорины

Оценка изменения качества жизни мужчин, связанная с возрастными факторами, в XXI в. приобретает все большую актуальность. Высокая социальная значимость заболеваний, характерных для пожилого возраста, обуславливает необходимость изучения возрастных изменений в мужской половой системе.

В настоящее время существует острая потребность в создании специальных программ, направленных на улучшение здоровья населения и особенно мужской его половины, главной целью которых является не только продление, но и повышение качества жизни мужчин с возрастным андрогенным дефицитом.

Ключевые слова: качество жизни, возрастной андрогенный дефицит, сахарный диабет 2 типа, психологическая коррекция

ASSESSMENT OF LIFE QUALITY OF MEN WITH ANDROGENIC DEFICIENCY AT THE BACKGROUND OF INSULAR DIABETES OF THE SECOND TYPE

O. N. Vasilkova¹, T. M. Sharshakova¹, G. V. Gatalskaya²

¹Gomel State Medical University
²Gomel State University

Assessment of changes of life quality of men, connected with age-related factors is becoming more and more topical in the XXI century. High importance of diseases, characteristic for elderly people, calls forth the necessity of studying age changes in men's reproductive system.

At present, there is a burning need to create special programs, intended for the improvement of population health and especially its male part, main aim of which is not only to prolong but also to improve life quality of men with age androgenic deficiency.

Key words: quality of life, androgen deficiency, diabetes type 2, psychological correction.

В настоящее время все большее значение приобретает проблема старения населения. По данным ООН, средняя продолжительность жизни

в развитых странах неуклонно растет, в прошлом веке она увеличилась с 49 до 79 лет, в настоящее время практически достигла 85 лет.

В развитых странах доля населения в возрасте 60 лет и старше составляет примерно 20 %, а к 2050 г. она увеличится до 33 % [1].

Согласно критериям ВОЗ, пожилым считается человек в возрасте старше 65 лет. К сожалению, в Республике Беларусь значительная часть мужского населения не доживает до пожилого возраста.

Таким образом, в настоящее время существует острая потребность в создании специальных программ, направленных на улучшение здоровья населения и особенно мужской его половины. Высокая социальная значимость заболеваний, характерных для пожилого возраста, обуславливает необходимость изучения возрастных изменений в мужской половой системе. Однако за последние годы о мужском переходном периоде известно столько же, сколько было известно о женском 30 лет назад. Соотношение работ о пожилых мужчинах и женщинах составляет 1:100.

Согласно опросам социологов, в пожилом возрасте мужчины чувствуют себя хуже, чем женщины, в то же время проблемами женщин в климактерическом периоде активно занимаются гинекологи, терапевты, эндокринологи, психологи. Проблеме угасания половой функции мужчин, напротив, уделяется недостаточно внимания и, к сожалению, они в большинстве случаев не могут рассчитывать на подобную помощь. В развитых странах человек проводит в пожилом возрасте около 1/3 жизни, поэтому повышение качества жизни в этот возрастной период, продление сексуальной и творческой активности являются актуальными проблемами медицины XXI века [2, 3].

В начале XXI в. понятие «качество жизни» стало предметом научных исследований в медицине и психологии. Современная наука характеризует качество жизни, как надежный, информативный и экономичный метод оценки здоровья и психологического состояния как на индивидуальном, так и на групповом уровнях [4, 5].

В определении качества жизни мы придерживаемся подхода Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рассматривая его как интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, основанную на субъективном восприятии самого человека.

Основополагающими составляющими качества жизни являются:

1. Физическая (сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых).

2. Психологическая (положительные эмоции, мышление, изучение, концентрация, самооценка, внешний вид, переживания, взаимоотношения с окружающими).

3. Уровень независимости (повседневная активность, работоспособность, независимость от лекарств и лечения).

4. Общественная жизнь (личные взаимоотношения, общественная ценность субъекта, сексуальная активность).

5. Окружающая среда (быт, благополучие, безопасность, доступность и качество медицинской и социальной помощи, обеспеченность, экология, возможность обучения, доступность информации).

6. Духовность (религия, личные убеждения) [6, 7].

Оценка изменения качества жизни мужчин, связанная с возрастными факторами в XXI в. приобретает большую актуальность. Несмотря на проводимые аналогии с менопаузой, возрастные изменения, происходящие у мужчин, существенно отличаются от таковых у женщин. В 1939 г. Вернером был предложен по аналогии термин «мужской климакс». Однако у мужчин отсутствует столь резкое, как у женщин, падение уровня гормонов, более того, способность к воспроизводству в ряде случаев сохраняется до глубокой старости, поэтому такой термин является некорректным. Впоследствии разными авторами было предложено множество терминов для обозначения процессов, происходящих в мужском организме с возрастом: «пенопауза», «виropауза», «андропауза». В 1994 г. Австрийским обществом урологов был предложен, а впоследствии получил широкое распространение термин «частичный андрогенодефицит пожилых мужчин» (PADAM — partial androgen deficiency in aging male), который более полно отражает происходящие изменения [8, 9].

В последние годы ведущими специалистами по вопросам возрастного андрогенного дефицита (A. Morales, E. Nieshlag) был предложен термин «поздно начавшийся гипогонадизм» (late onset hypogonadism). Он подчеркивает универсальный характер изменений, связанных с дефицитом тестостерона, а также расширяет возрастные рамки данного состояния. На сегодняшний день в мире активно создаются различные общества и ассоциации по изучению синдрома возрастного дефицита андрогенов. Одним из наиболее авторитетных является Международное общество по изучению пожилых мужчин (The International Society for The Study of the Aging Male — ISSAM), рекомендации которого были рецензированы и утверждены группой экспертов. Данной организацией был предложен термин, отражающий суть вопроса, а именно: недостаточность андрогенов у мужчин зрелого возраста. В англоязычной литературе этот термин более широко известен как синдром ADAM — Androgen Deficiency in the Aging Male. С точки зрения экспертов ISSAM, термины «андропауза» и «мужской климакс» являются биологически неправильными и клинически неприемлемыми, однако они адекватно отражают процессы

эмоциональных и психических изменений, которые, будучи связаны с возрастом в целом, связаны также со значительными гормональными нарушениями. Согласно рекомендациям ISSAM, синдром ADAM — это биохимический синдром, возникающий в зрелом возрасте и характеризующийся недостаточностью андрогенов в сыворотке крови, сопровождающийся или не сопровождающийся снижением чувствительности организма к андрогенам, что может привести к значительному ухудшению качества жизни и неблагоприятно сказаться на функциях многих систем организма [10].

Прежде чем говорить о причинах развития возрастного андрогенного дефицита, необходимо сказать о роли половых гормонов. Основным мужским половым гормоном, который определяет функционирование мужского организма, является тестостерон. Структура тестостерона была впервые расшифрована в 1935 г. Л. Ружичкой, получившим в 1939 г. за работу в этом направлении Нобелевскую премию по химии, которую он разделил с А. Бутенандтом, одним из главных своих соперников в области химии половых гормонов.

Тестостерон — это основной гормон мужского организма, отвечающий за: рост и развитие половых органов; появление вторичных половых признаков (рост волос на лице, туловище, лобковое оволосение); развитие мышечной массы; формирование мужского поведения (инициативность, агрессивность и т. п.); либидо; эрекцию; способности образовывать сперматозоиды (сперматогенез); особенности распределения жировой клетчатки; развитие и строение скелета [11]. Тестостерон задействован в создании тонуса центральной нервной системы, подкорковых образований, центров автономной нервной системы, поддерживает функциональную активность половых желез и обеспечивает копулятивную функцию. Он играет также определяющую роль и в социальной жизни мужчины. Те из них, кто имеет более высокий уровень тестостерона, не только более успешны, но также нуждаются и в более высоком его уровне для поддержания своей активности в соответствии с «индивидуальной нормой тестостерона». Иногда тестостерон называют гормоном победителей. Уровень его в крови повышается после одержанной в борьбе победы, после удачного решения каких-то проблем. Чувство удовлетворения и праздничное настроение, охватывающие победителя, притормаживают образование стрессовых гормонов, обеспечивших достижение победы. Происходит усиленное выделение тестостерона. Кроме всего, именно уровень тестостерона влияет на скорость реакции и настроение мужчины, способность объективно оценивать си-

туацию, быть в меру агрессивным, инициативным и успешным [30].

Тестостерон образуется в яичках клетками Лейдига под воздействием гормонов, вырабатываемых в центральной нервной системе гипофизом и гипоталамусом. Эти процессы находятся в зависимом друг от друга состоянии и имеют сложные механизмы регуляции.

Существует множество теорий старения, приводящих к развитию возрастного андрогенного дефицита. Основными причинами, приводящими к недостаточности тестостерона, являются:

1. Возрастные изменения в тестикулах (яичках), сопровождающиеся уменьшением клеток Лейдига. Они связаны с развитием атеросклероза, уменьшением кровоснабжения и питания этих клеток, а также с «запрограммированной» их гибелью (апоптозом).

2. Возрастные изменения в гипофизе и гипоталамусе, в результате чего нарушается регуляция образования тестостерона.

3. Некоторые генетические предрасположенности, связанные с реакцией клеток на тестостерон и некоторые гормоны гипофиза и гипоталамуса [12].

Соматическая патология также оказывает значительное влияние как на снижение секреции тестостерона, так и на его метаболизм. Любое из сопутствующих заболеваний (ИБС, ХОБЛ, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, цирроз печени, алкогольная висцеропатия), а также принятие определенных медикаментов может привести к развитию возрастного андрогенного дефицита. С возрастным андрогенным дефицитом у мужчин связано ухудшение общего самочувствия, появление нервозности, возбудимости, бессонницы, ночной потливости и приливов, снижение работоспособности, мышечной массы и силы, сексуальной активности, нарушение когнитивных функций, развитие ожирения, остеопении, прогрессирование атеросклероза.

Ситуация осложняется тем, что сами пациенты, а также многие врачи относятся к этой проблеме пассивно и отдельные проявления приписывают нормальному процессу старения или связывают имеющиеся симптомы с каким-либо заболеванием.

Клинические проявления возрастного снижения тестостерона разнообразны. Основной жалобой, заставляющей мужчину обратиться к врачу-андрологу, является ослабление и исчезновение спонтанных или адекватных эрекции, угасание сексуального возбуждения, снижение частоты сексуальных фантазий и либидо. Снижение либидо приводит к ухудшению всех аспектов сексуальной жизни мужчины. Одним из самых неприятных симптомов возрастного гипогонадизма является снижение потенции,

или пониженная способность к достижению и поддержанию эрекции. Многие мужчины отмечают появление забывчивости, нарушение сна, а также снижение способности к длительной концентрации внимания. Старение у мужчин сопровождается увеличением количества жировой ткани в области живота. У них существует прямая корреляция между снижением тестостерона и снижением массы мышечной ткани, так как тестостерон обеспечивает около 70 % ее роста. Андрогенный дефицит считается одной из причин, лежащих в патогенезе гиперинсулинизма, приводящей к повышению сахара в крови и развитию сахарного диабета 2 типа. Повышение «плохого» холестерина, приводит в дальнейшем к артериальной гипертонии, инфарктам и инсультам, возрастной остеопороз также связан со снижением тестостерона. Возрастное снижение секреции тестостерона у мужчин сопровождается повышением процента хронического депрессивного синдрома.

Весьма важным является то обстоятельство, что зачастую врачи и психологи отождествляют андропаузу и кризис среднего возраста. Необходимо четко дифференцировать эти понятия. Принципиальным является тот факт, что кризис среднего возраста является чисто психологической проблемой и наступает в возрасте 35–45 лет, при этом он не связан с изменением уровня тестостерона в крови.

Также важно дифференцировать андропаузу и депрессию, зачастую сопровождающуюся нарушениями в сексуальной сфере. При кажущейся общности проявлений (дисфория, усталость, затруднение концентрации мысли, ухудшение памяти, снижение продуктивности при выполнении какого-либо задания, снижение мотивации, ухудшение общего самочувствия, пониженная самооценка, состояние тревожности) эти состояния имеют ряд отличий. Для депрессии не характерны вазомоторные симптомы, снижение мышечной силы, выносливости, дерматологические проявления, расстройства эякуляции, снижение удовольствия от половой близости.

Доказано, что, у мужчин происходит постепенное (начиная с 30–40 лет) снижение уровня половых гормонов и в первую очередь тестостерона, то есть у большинства мужчин с увеличением возраста нарастает вероятность развития возрастного андрогенного дефицита [2].

Распространенность андропаузы, как и любого состояния, оценивается различными методами. При телефонном опросе 959 немецких мужчин в возрасте 40–69 лет с использованием шкалы оценки «Симптомы старения мужчин» установлено, что 27 % опрошенных имели признаки андрогенного дефицита средней и тяжелой степени. Схожее исследование, проведенное в группе из 116 пациентов в кли-

нике Берлина в сходном возрастном диапазоне, показало, что в 44 % случаев имели место средние и тяжелые проявления андропаузы [13].

Таким образом, проблема возрастного андрогенного дефицита имеет достаточную значимость и распространенность, что диктует необходимость организации андрологической службы, в задачи которой должны быть включены вопросы обеспечения ранней диагностики нарушений половой функции у мужчин, в том числе при возрастном андрогенном дефиците. В идеале андролог должен быть также доступен для мужчины, как гинеколог для женщины.

Большинству пациентов с андрогенным дефицитом в силу различных обстоятельств — недостаточной материальной базы, отсутствия специализированных кабинетов, неадекватной оценки выявленных симптомов врачами и др. — не проводится комплексное обследование и не выявляются истинные причины, обуславливающие у них жалобы и объективные нарушения. Алгоритм обследования мужчин с возрастным андрогенным дефицитом известен очень узкому кругу специалистов, что существенно отражается на адекватности лечения и реабилитации пациентов с указанной патологией [2].

В настоящее время в Республике Беларусь отсутствует система этапного скринингового обследования пациентов с андрогенным дефицитом. К категории пациентов, имеющих повышенный риск развития возрастного андрогенного дефицита, относятся мужчины с повышенным индексом массы тела (ИМТ более 23), дислипидемией, депрессией, анемией.

При постановке диагноза возрастного андрогенного дефицита и при отсутствии противопоказаний, как правило, проводят заместительную тестостеронотерапию, целями которой являются: повышение либидо и общей сексуальной удовлетворенности, уменьшение выраженности или исчезновение вегетососудистых и психических расстройств, повышение плотности костной массы и снижение частоты переломов, уменьшение выраженности висцерального ожирения, нарастание мышечной массы.

Таким образом, главной целью данной терапии является не только продление, но и повышение качества жизни мужчин с возрастным андрогенным дефицитом.

С целью изучения качества жизни мужчин с возрастным андрогенным дефицитом нами было проведено исследование с использованием следующих психодиагностических методик:

1. Опросник SF-36 («SF-36 Health Status Survey») — качество жизни.
2. Методика «Шкалы психологического благополучия» К. Рифф.
3. Методика Марищук В. Л. «Комплексная оценка проявлений стресса».

4. Методика Вассермана (для оценки уровня раздражительности и профессиональной диагностики невротизации).

Исследование проводилось на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (РНПЦ РМ и ЭЧ). В процессе формирования выборки было проведено сплошное обследование пациентов мужского пола с сахарным диабетом 2 типа, находящихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении и состоящих на диспансерном учете.

Выборочную совокупность составили 75 мужчин в возрасте от 47 до 65 лет с возрастным андрогенным дефицитом (средний возраст составил $56,5 \pm 9,8$ лет). Контрольную группу составили мужчины без признаков андрогенного дефицита, которые по балльной шкале с использованием стандартной международной анкеты «Опросник симптомов старения мужчины» (AMS — Aging Males' Symptoms) набрали не более 27 баллов (в количестве 75 человек). Обе группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст $52,4 \pm 6,7$ лет).

Исследование андрогенного статуса включало выявление клинических признаков дефицита андрогенов по балльной шкале с использованием стандартной международной анкеты «Опросник симптомов старения мужчины» (AMS — Aging Male Screening) и лабораторное обследование с определением уровней в сыворотке крови свободного и общего тестостерона. Для анализа использовалась проба крови, взятая в 9–11 ч утра (время пика секреции половых гормонов).

Вопросы анкеты (AMS — Aging Males' Symptoms) позволяют выявить психологиче-

ские, соматические и сексуальные проблемы пациента в зависимости от оценки выраженности их самим пациентом в баллах (от 1 до 5). Они касаются ухудшения общего самочувствия, болей в суставах и мышцах, повышенной потливости, проблем со сном, раздражительности, нервозности, физического истощения, снижения частоты и способности сексуальных отношений, либидо, количества утренних эрекций и других показателей.

В результате первичной обработки данных исследования были получены следующие результаты:

— по результатам анализа стандартной шкалы SF-36 по экспериментальной группе было выявлено, что физический и психический компоненты здоровья значительно снижены и составляют в среднем 46,7 и 39,5 баллов соответственно. При этом у мужчин без андрогенного дефицита эти показатели были почти в два раза выше, составив 83,4 и 68,3 балла соответственно.

Качество жизни мужчин с дефицитом андрогенов по сравнению со здоровыми лицами оказалось значительно сниженным по всем шкалам опросника SF-36. Показатель физической активности был в 2 раза ниже (47,7 и 84,8;). А показатели RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием) и RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием) ниже в 2,5 раза — 26,7 и 78,3, 28,1 и 78,3 соответственно. На этом фоне отмечалось выраженное снижение показателей общей оценки здоровья (GH-29,6;), энергичности, настроения и жизненной активности (VT-32,8;), психического здоровья (MH-30,3) (таблица 1).

Таблица 1 — Средние значения по шкалам опросника SF-36

Шкалы	Мужчины с андрогенным дефицитом (средние показатели)	Контрольная группа	Уровень значимости в достоверности различий
Физический компонент здоровья	46,7	83,4	P < 0,001
Психический компонент здоровья	39,5	61,96	P < 0,001
Жизнеспособность (VT)	32,8	68,7	P < 0,001
Общее восприятие здоровья (GH)	29,6	68,9	P < 0,001
Физическая активность (PF)	47,7	84,8	P < 0,001
Интенсивность боли (BP)	44,9	87,5	P < 0,001
Социальная активность (SF)	42,5	82,6	P < 0,001
Психическое здоровье (MH)	30,3	62,4	P < 0,001
Роль эмоц. проблем в ограничении жизнедеятельности (RE)	28,1	79,3	P < 0,001
Роль физ. проблем в ограничении жизнедеятельности (RP)	26,7	78,3	P < 0,001

Таким образом, качество жизни мужчин с андрогенным дефицитом оказалось существенно ниже по всем шкалам опросника SF-36.

Что касается психологического благополучия, то низкий уровень в экспериментальной группе был выявлен у 84 % мужчин, в то время

как в контрольной — всего лишь у 6,6 %. У 16 % мужчин из контрольной группы был обнаружен высокий уровень психологического благополучия, в то время как в экспериментальной группе мужчин — 0 %. У большинства мужчин контрольной группы (77,3 %) преобла-

дает средний уровень психологического благополучия, в экспериментальной — только 16 % (различия являются статистически значимыми ($p \leq 0,01$) в соответствии с критерием Фишера).

Психологический портрет человека, получившего низкий балл по данным шкалам, будет выглядеть следующим образом:

— ограниченное количество доверительных отношений с окружающими: сложно быть открытым, проявлять теплоту, заботиться о других. В межличностных отношениях, как правило, изолирован и фрустрирован, не желает идти на компромиссы для поддержания важных связей с окружающими. Испытывает сложности в организации повседневной деятельности, чувствует себя неспособным изменить или улучшить складывающиеся обстоятельства, ощущает потерю чувства контроля над происходящим вокруг. Уменьшается количество целей и намерений, перспектив, определяющих смысл жизни. Не доволен собой, разочарован событиями своего прошлого, испытывает беспокойство по поводу некоторых личностных качеств, желает быть не тем, кем является.

У 68 % мужчин с возрастным андрогенным дефицитом выявлен повышенный уровень раздражительности и лишь у 10,7 % этот уровень находится в норме, тогда как в контрольной группе — у 72 % мужчин (результаты являются статистически значимыми в соответствии с критерием Фишера (доверительная вероятность 99 %)).

В группе мужчин с возрастным андрогенным дефицитом выраженное стрессовое напряжение и сильный стресс испытывают 68 и 13,3 % мужчин соответственно. В контрольной группе — 4 и 0 %. Здесь большинство мужчин (61,3 %) испытывают умеренный стресс, у 32 % мужчин признаки стресса не наблюдались.

На полученные результаты мы опирались при разработке программы психологической коррекции для пациентов с андрогенным дефицитом. В программе приняли участие 25 мужчин с диагнозом возрастного андрогенного дефицита. По окончании ее с целью выявления эффективности была проведена повторная психодиагностика.

Психокоррекционная программа предназначена для коррекции социально-психологического

состояния мужчин с возрастным андрогенным дефицитом на амбулаторном, стационарном этапах наблюдения и включает четыре блока: диагностический, установочный, коррекционный и блок оценки эффективности коррекционных воздействий. Цель программы:

- помочь мужчинам с возрастным андрогенным дефицитом справиться с синдромом мужской раздражительности и стрессовыми состояниями;
- научить наиболее успешно и полно реализовать себя в повседневной жизни и в межличностных отношениях;
- отработать навыки преодоления препятствий на пути к достижению цели;
- совершенствовать навыки конструктивного общения;
- научить справляться с неуверенностью в себе.

По результатам проведенной психокоррекционной программы были получены следующие данные:

— Положительная динамика показателей КЖ явилась достоверной по шкалам ЖА $n = 16$; ($p < 0,01$), СФ $n = 18$; ($p < 0,01$), ПЗ $n = 17$; ($p < 0,01$), РФОЭ $n = 16$, т. е. по сумме пяти шкал, составляющих психологический компонент здоровья (таблица 2, рисунок 1).

— Прирост по психическому компоненту здоровья составил 11,2 балла.

Полученные данные указывают на позитивное влияние психокоррекционной программы на эмоциональные и социальные составляющие КЖ мужчин с возрастным андрогенным дефицитом.

При анализе данных шкалы психологического благополучия получены достоверно улучшенные показатели шкал ПО $n = 18$; ($p < 0,01$), ЛР $n = 17$; ($p < 0,01$), ЦЖ $n = 19$; ($p < 0,01$), СП $n = 22$; ($p < 0,01$) а также по сумме всех шкал ($p < 0,01$) (таблица 3, рисунок 2). Изменения зафиксированы и в общем уровне психологического благополучия. Если ранее усредненный показатель был равен 303,8 баллам (что соответствует низкому уровню), то после психокоррекции — 359,8 (средний уровень).

Также отмечается снижение уровня стресса ($n = 19$, $p < 0,01$) и уровня раздражительности ($n = 17$, $p < 0,01$).

Таблица 2 — Средние значения компонентов качества жизни до и после проведения психокоррекционной программы

Мужчины с андрогенным дефицитом (средние показатели)	До (25)	После (25)
Физический компонент здоровья	43,6	44,1
Психический компонент здоровья	39,1	51,3
Жизнеспособность VT	31,7	47,9
Общее восприятие здоровья GH	32,3	34,1
Физическая активность PF	45,9	48,8
Физическая боль BP	44,7	44,2
Социальная активность SF	40,5	54,1
Психическое здоровье MH	33,2	42,9
Роль эмоц. проблем в ограничении жизнед. RE	30,2	39,9
Роль физ. проблем в ограничении жизнедеятельности RP	29,1	32,3

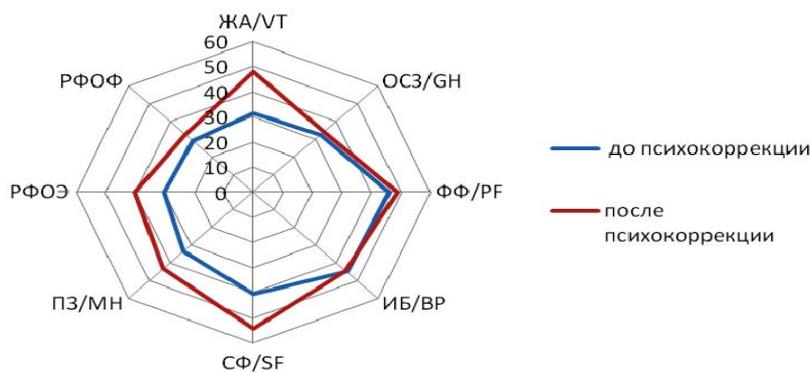


Рисунок 1 — Профиль качества жизни мужчин с возрастным андрогенным дефицитом до и после проведения психокоррекционной программы

Таблица 3 — Средние значения шкал психологического благополучия до и после проведения психокоррекционной программы

Мужчины с андрогенным дефицитом (средние показатели)	До (25)	После (25)
1 (полож. отнош. с другими)	46,8	57,5
2 (автономия)	52,7	56,8
3 (управление окружением)	46,8	51,2
4 (личностный рост)	51,9	63,7
5 (цель в жизни)	52,2	60,7
6 (самопринятие)	52,2	66,7
Общий балл	303,8	359,8

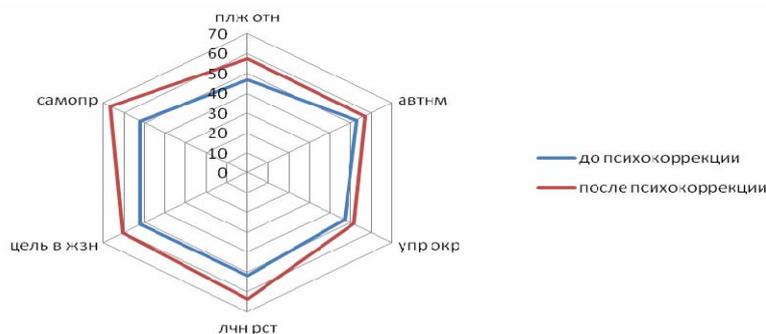


Рисунок 2 — Профиль психологического благополучия мужчин с возрастным андрогенным дефицитом до и после проведения психокоррекционной программы

По результатам анализа психодиагностики мужчин с возрастным андрогенным дефицитом до и после проведения психокоррекционной программы можно достоверно утверждать о положительном влиянии реализации этой методики на показатели КЖ, ПБ, уровня стресса и раздражительности данной категории лиц.

Кроме двух групп, принимавших участие в психокоррекционной программе, была отображена еще одна группа с целью оценки изучаемых показателей (КЖ, ПБ, уровень стресса и раздражительность) с использованием заместительной терапии препаратом андрогель. Данная терапия была назначена 25 пациентам из основной группы.

Полученные данные по результатам проведения заместительной терапии тестостероном: оценка качества жизни через 12 недель

продемонстрировала существенную положительную динамику по всем компонентам анкеты SF-36 (рисунок 3). Компонент GH, отражающий оценку больным своего здоровья в настоящий момент, увеличился на 16,2 баллов. Компоненты социального функционирования (SF) и психического здоровья (MH) претерпели значимую положительную динамику — на 17,2 и 12,7 баллов соответственно ($p < 0,05$). В целом после 12-недельной терапии тестостероном отмечены положительные изменения по физическому и психическому компоненту здоровья, прирост составил 16,6 и 14,7 балла соответственно.

После терапии тестостероном по некоторым шкалам опросника психологического благополучия Рифф (положительные отношения, автономия, личностный рост, самопринятие) были зафиксированы значимые позитивные изменения, как и об-

шего уровня психологического благополучия (рисунок 3). Если ранее усредненный показатель был равен 305,1 баллам (что соответствует низкому

уровню), то после терапии андрогелем — 365,1 (средний уровень) (рисунок 4). Также наблюдалось снижение уровня раздражительности и стресса.

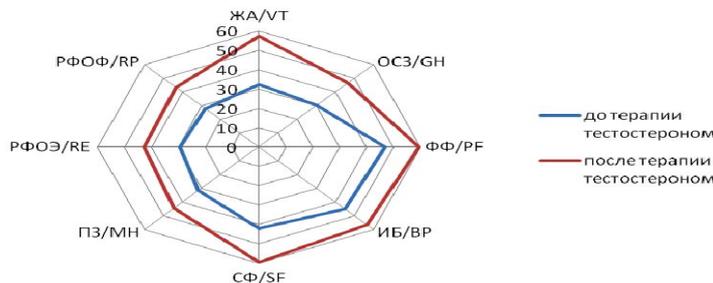


Рисунок 3 — Профиль качества жизни мужчин с возрастным андрогенным дефицитом до начала терапии андрогелем и через 12 недель применения препарата

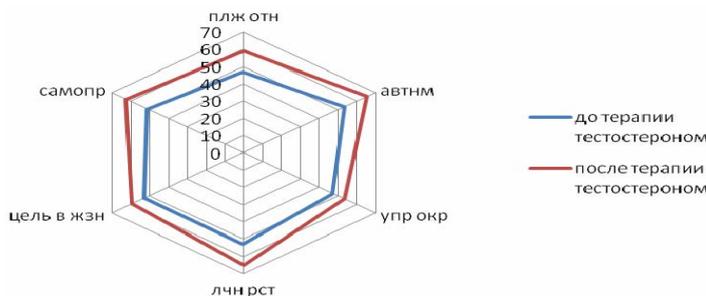


Рисунок 4 — Профиль психологического благополучия мужчин с возрастным андрогенным дефицитом до начала терапии андрогелем и через 12 недель применения препарата

Результаты данного исследования позволяют сформулировать следующие **выводы**:

1. У мужчин возрастной андрогенный дефицит способствует снижению физического и психического компонентов, составляющих качество жизни и психологическое благополучие.

2. Возрастной андрогенный дефицит определяет психологические (характерные) изменения, происходящие с личностью.

3. На фоне возрастного андрогенного дефицита снижается устойчивость к стрессам, повышается уровень раздражительности.

4. Реализация психокоррекционной программы и заместительной терапии тестостероном способствует улучшению качества жизни, повышению психологического благополучия, снижению уровня раздражительности и стресса у мужчин с возрастным андрогенным дефицитом.

Проведенная работа доказывает необходимость разработки новых комплексных лечебно-реабилитационных программ с использованием медико-психологического консультирования для более полной и разносторонней помощи данной категории пациентов.

Результаты исследований могут быть применены в качестве рекомендаций практическим врачам, а также практическим психологам при реабилитации пациентов, а также с целью улучшения репродуктивного здоровья мужского населения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. <http://www.un.org/russian/E/CN.9/2001/4>. Мировые демографические тенденции. Доклад Генерального секретаря ООН.
2. Василькова, О. Н. Состояние проблемы и организация медицинской помощи при возрастном андрогенном дефиците: метод. пособие для студентов / О. Н. Василькова, Т. М. Шаршаркова, Т. В. Мохорт. — Гомель: ГГМУ, 2008. — 24 с.
3. № 359–360.1 — 18 янв. 2009 г., «Население и общество» Евразийская панорама.
4. Оценка качества жизни у детей с хроническими заболеваниями / В. П. Ситникова [и др.] // Педиатрия. — 2000. — № 2 — С. 45–53.
5. Мащенко, И. В. Метод оценки индивидуального качества жизни / И. В. Мащенко // Эндокринология. — 2004. — № 4 — С. 19–23.
6. Отношение к лечению у больных сахарным диабетом. Влияние сопутствующих депрессивных и тревожных фобических расстройств / М. Ю. Дробижев [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2002. — № 5 — С. 19–25.
7. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. — СПб.: Нева, 2002. — 320 с.
8. Касаткина, Э. П. Профилактика поздних осложнений сахарного диабета у детей и подростков. Пути оптимизации диспансерной службы / Э. П. Касаткина, И. Г. Сичинава // Педиатрия. — 2000. — № 2 — С. 13–20.
9. Уоллес, К. Качество жизни и социальное качество в Европе / К. Уоллес, П. Эбботт // Социология. — 2007. — № 4. — С. 37.
10. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: вопросы терминологии и современные подходы к выбору метода заместительной гормональной терапии / С. Ю. Калинин [и др.] — М., 2006.
11. Дедов, И. И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И. И. Дедов, С. Ю. Калинин. — М.: Практическая медицина, 2006.
12. www.dpushkar.ru/d_about.html.
13. Каррузерс, М. Революция тестостерона / М. Каррузерс — М., 2005.

Поступила 12.05.2010

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.14-089.28:612.181

АУТОЛОГИЧНАЯ ВЕНА КАК ПРОТЕЗ СОСУДА**А. А. Лызиков****Гомельский государственный медицинский университет**

Статья посвящена обзору литературы по применению аутовены в качестве протеза сосуда. На различных морфологических уровнях отражены изменения в аутовенах. Детально описаны острые биологические реакции вен при их выделении и подготовке для последующей имплантации. Охарактеризованы хронические изменения в аутологичных венах на различных сроках после имплантации. Подробно говорится об осложнениях, возникающих при применении аутогенных кондуитов в качестве протезов сосудов в ранние и отдаленные сроки. Проанализированы причины несостоятельности аутогенных кондуитов. Определены критерии выбора и подготовки аутологичной вены к имплантации, указаны возможные проблемы, возникающие при этом.

Ключевые слова: аутологичная вена, несостоятельность шунта, ранние осложнения, поздние осложнения, гиперплазия интимы, гидравлическое бужирование, электронная микроскопия, функционирование эндотелия, артериализация аутовенозного шунта.

AUTOLOGOUS VEIN AS VASCULAR GRAFT**A. A. Lyzikov****Gomel State Medical University**

Review of literature sources about autologous vein as vascular graft is presented in the article. Changes in autologous veins are described on different morphologic levels. Acute biological reactions of autologous veins while their extracting and preparation for subsequent grafting are reviewed in details. Chronic changes in autologous veins are analyzed on different terms upon implantation. Complications of use autologous veins as vascular prosthesis are described in detail. Causes of autogenous conduits failure are analyzed. Criteria of harvesting and graft preparation are determined, potential problems and complications are indicated.

Key words: autologous vein, vascular graft failure, early complications, late complications, intimal hyperplasia, hydraulic preparation, electronic microscopy, endothelium functioning, autovenous graft arterialization.

Биология аутовены как протеза

С момента первого использования артерий при периферическом шунтировании аутовена стала «золотым стандартом» сосудистого протеза, с которым сравнивались все позже созданные кондуиты. Несмотря на создание современных искусственных протезов и наличие sporadических публикаций о том, что результаты их применения сопоставимы с аутовенозными, большинство сосудистых хирургов считают большую подкожную вену материалом выбора для проведения реваскуляризации нижних конечностей [15]. Результаты выживаемости шунтов, полученные из нескольких крупных хирургических центров, подтверждают эту точку зрения [4, 11, 14]. Какие же характеристики аутовены придают ей такие выдающиеся свойства? Без длительного перечисления свойств идеального протеза стоит отметить два свойства аутовены, которые отличают ее от всех существующих искусственных протезов: наличие слоя эндотелия в просвете и обладание механическими свойствами, сходными с таковыми у нативных артерий.

За последние годы достигнут значительный прогресс в понимании биологии эндоте-

лиальных клеток [42, 43]. Поэтому выдвинутое ранее на основе логики и интуиции утверждение, что эндотелиальная поверхность, являясь естественным гематотканевым барьером, служит идеальным покрытием для сосудистого протеза, получило научное обоснование. Эндотелий является прототипом атромбогенной поверхности, фактически клеточной мембраны, которая секретирует тромборезистентные гликопротеины и множество антитромботических веществ, включая простаглицлины — потенциальный ингибитор агрегации тромбоцитов и активатор плазминогена, необходимый для фибринолиза. Эти биологические функции могут количественно нарушаться при повреждении эндотелиоцитов, что будет рассмотрено далее. Работы по выращиванию клеток эндотелиального ростка на поверхности протезов показали образование эндотелиального слоя на внутренней поверхности кондуита уже спустя несколько недель после имплантации [32]. Таким образом, потенциал для последующего создания эндотелиальной выстилки всех видов искусственных и биологических протезов уже существует.

Важнейшую роль играет эластичность сосуда и те гемодинамические отрицательные последствия, которые возникают из-за различия в эластичности нативной артерии и протеза [10, 19, 20]. Не только аутовена является кондуитом с оптимальной эластичностью, но, как показывают результаты экспериментальных и клинических исследований, любой венозный материал сохраняет свои механические свойства после имплантации, несмотря на истончение стенки и гистологические изменения, присущие «артериализации» [10, 21]. Эта механическая совместимость может быть ключевым фактором, обеспечивающим выдающиеся отдаленные показатели использования венозных шунтов.

Несмотря на теоретические и практические преимущества вен перед другими кондуитами, венозные протезы имеют высокую частоту окклюзий (25–40 % в течение 5 лет) [12]. Неудачи при шунтировании артерий традиционно связывают либо с техническими факторами, приводящими к ранней окклюзии, либо с прогрессированием атеросклероза в дистальном, проксимальном или в обоих сегментах, приводящим к поздней окклюзии. В последнее время получен фактический материал, который доказывает важную роль внутренних изменений венозного шунта в его окклюзии [12].

Неудачи применения венозного протеза обычно разделяют по временным интервалам послеоперационного периода, причем ранними нарушениями считают в течение 30 суток после операции и связывают их с техническими ошибками во время операции. Однако более вероятно то, что интраоперационные технические погрешности сказываются в течение часов и первых суток после вмешательства. Таким образом, при объяснении неудач в течение всего 30-суточного периода только за счет технических ошибок игнорируется потенциально тромбогенное состояние внутренней поверхности венозного шунта. При контакте любого сосудистого протеза с кровью возникает состояние, называемое «тромбореактивным» [33]. Это состояние различается по выраженности и длительности в зависимости от сочетания трех факторов: физикохимических характеристик внутренней поверхности, механических свойств протеза, наличия или отсутствия эндотелиальных клеток. Неблагоприятные значения любого из этих факторов могут повышать степень тромбореактивности выше кровотока зависящего порога, что приводит к тромбозу протеза. При наличии благоприятных условий период тромбореактивности ограничен и протез «стабилизируется» [37]. Последующие морфологические повреждения могут изменять это состояние даже спустя годы адекватного функционирования. Относи-

тельно аутовенозного протеза первичный период тромбореактивности определяется временем, необходимым для репарации эндотелия (4–6 недель), и от 12 до 25 % неудач в течение года после аутовенозного шунтирования связаны именно с этим процессом [8].

Проблемы в течение промежуточного периода (31 сутки – 24 месяца) возникают вследствие изменений собственно аутовены, в основном вызванными атеросклеротическими изменениями в ней. Неудачи в пределах этого периода являются следствиями либо технических погрешностей, таких как линия швов в просвете или повреждение вены зажимом, либо чаще всего фиброзом клапанов или гиперплазией интимы [2, 13]. Поздние осложнения (более 2 лет после операции) в основном являются вторичными к прогрессированию атеросклероза в нативных артериальных сегментах проксимальнее или дистальнее шунта. К этой схеме, однако, необходимо добавить развитие атеросклероза собственно в аутовене, что проявляется в 7 % бедренно-подколенных аутовенозных реконструкций в течение 45 месяцев [30]. Эти цифры значительно выше (до 30 %) при использовании большой подкожной вены для аортокоронарного шунтирования в течение 36 месяцев после имплантации [9, 34].

Острые изменения в структуре аутовены при заборе, подготовке и имплантации

В настоящее время существуют убедительные доказательства значительного повреждения всех слоев аутовены при взятии и подготовке ее для шунтирования реверсированной аутовеной. Много внимания уделялось определению роли артериальной гемодинамики в патогенезе гиперплазии интимы, причем эти изменения наблюдались также и в венозных фрагментах «in situ» без предшествующего шунтирования [22]. Другие авторы подчеркивают высокую стойкость и пониженную гиперплазию интимы при сравнении методик «in situ» со стандартными методами при реконструкциях аутовеной [25]. Таким образом, кажется логичным более детальное изучение забора и подготовки аутовены, поскольку изменения во время этих процессов играют важную роль в патогенезе потенциально окклюдующих нарушений. Во время забора вены для последующей реверсии нарушается питание стенки сосуда посредством *vasa vasorum*. Механическая травма сосуда различной степени тяжести также имеет место при контакте вены с хирургическими инструментами. Изолированное прерывание *vasa vasorum* обычно не приводит к ишемии стенки, поскольку питание в этом случае обеспечивается за счет кровотока в просвете. Любое ишемическое повреждение стенки возникает как результат абсолютного отсутствия кровоснабжения в течение

определенного периода, хотя механические факторы также вносят немалый вклад в повреждение эндотелия. Попытки ограничения последствий деваскуляризации венозной стенки путем адвентициального стриппинга вены «in situ» приводят к появлению острого отека и точечных некрозов миоцитов меди в течение трех суток [6.]. Однако срок подобных экспериментов был ограничен неделями. Когда подвергшиеся стриппингу адвентиции сонные артерии и яремные вены собаки были исследованы через 4 месяца, то гистологических нарушений не было [22]. По данным электронной микроскопии, эндотелий вены оставался интактным в течение короткого времени после изолированного стриппинга, а после прекращения кровотока в просвете через два часа возникали относительно небольшие очаги некрозов стенки сосуда [24].

Механическая травма во время забора и подготовки аутовены вызывает пропорциональные по выраженности изменения архитектуры стенки. Многие авторы демонстрируют серьезные механические повреждения аутовены от воздействия избыточного гидростатического давления во время гидравлического бужирования, которое является стандартным методом снятия спазма вены и проверки ее целостности [1]. В процессе насильственного расширения возникают фрагментация адвентиции и истончение медиального слоя, но наиболее существенные изменения возникают в интиме. По данным различных авторов, относительно небольшие изменения возникают при внутрипросветном давлении от 100 до 200 мм рт. ст. [5]. Давление в диапазоне 500–700 мм рт. ст., что удивительно легко создается обычным шприцом в клинической практике, вызывает массовое расхождение эндотелиальных межклеточных соединений, обнажая базальную субэндотелиальную мембрану [1, 5, 16]. Излишние повреждения эндотелия и аномальная проницаемость также коррелируют со степенью растяжения, используемым раствором и температурой, при которой происходит обработка аутовены. Механическая целостность сохраняется наилучшим образом при использовании буферного коллоидного раствора при температуре 4 °С по сравнению с обычно используемым теплым физиологическим раствором [1]. При использовании в качестве дистензионного агента теплого физиологического раствора повреждения эндотелия более выражены, чем при использовании цельной крови [16]. Простое погружение аутовены в различные растворы демонстрирует важность поддержания низкой температуры раствора. Хранение в холодной крови или физрастворе (4 °С) в течение часа после атравматичного выделения без растяжения не вызывает выраженных из-

менений в эндотелии, хотя позднее возникает обратимый отек стенки сосуда. Идентичная техника обработки трансплантата при температуре среды 28 °С вызывает обширную десквамацию эндотелия, более выраженную при использовании физраствора [26]. Такие факторы, как температура и содержание белка в среде влияют на метаболизм и проницаемость эндотелия и являются взаимозависимыми. Метаболически стабильные клетки в холодной среде являются относительно невосприимчивыми к повреждающему осмотическому воздействию не содержащих белка простых кристаллоидных растворов.

Для определения относительной важности воздействующих на ауотрансплантат факторов Frischknecht было определено, что целостность эндотелия наилучшим образом сохраняется при гидравлическом бужировании физраствором, кровью или калийсодержащим кардиоплегическим раствором (25 мЭкв К⁺/л) под давлением до 200 мм рт. ст. и температуре 10 °С. Насильственное гидростатическое растяжение применялось для снятия выраженного спазма гладкой мускулатуры аутовены, возникающей при ее взятии. Это явление, возникающее при выделении вены, даже при оставлении «in situ», знакомо всем хирургам. В ряде исследований внимание было сфокусировано на разрушительных последствиях подобного спазма, выражающихся в пролапсе гладких миоцитов и отслойке эндотелия. Контрактура гладких миоцитов и гибель эндотелиоцитов была очевидна даже в контрольных группах, где вена выделялась и была оставлена «in situ». В этих исследованиях применялся такой прием, как простое добавление спазмолитика, например, папаверина в консервационную среду перед началом взятия вены [28, 38]. Этот прием позволяет избежать разрушительных последствий контрактуры гладкой мускулатуры, однако после воздействия спазмолитика чувствительность эндотелия к избыточному давлению растяжения повышается. Во время папаверин-индуцированной релаксации быстрое растяжение даже малым давлением (100 мм рт. ст.) может вызвать отслойку эндотелия [38]. При воздействии давления 100 мм рт. ст. постепенно в *ex vivo* перфузионной системе эндотелий оставался интактным [28].

Делая обзор морфологических последствий различных методик подготовки вен для шунтирования, необходимо отметить ряд физиологических процессов в вене и их взаимосвязь с функционированием шунта. Wyatt и Taylor показали, что поверхность просвета вены собаки полностью реэндотелизируется в течение 6 недель [40]. Reichle и соавт. показывают аналогичные результаты для некоторых вен человека. Таким образом, большинство отрицательных последствий, связанных с повре-

ждением эндотелия, должны проявляться в раннем послеоперационном периоде. Влияние повреждений эндотелия на отдаленные результаты будет рассмотрено позже.

Значительные области поврежденного эндотелия отторгаются в течение первых часов после имплантации вены в артериальную систему [16]. Wyatt и Taylor обнаружили наличие только 30% эндотелиального покрытия венных кондуитов к вторым суткам после имплантации [40]. Открытая вследствие этих событий базальная мембрана, состоящая из эластиновых и коллагеновых волокон, покрывается тромбоцитами и подвергается инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами. Этот воспалительный ответ охватывает всю стенку сосуда с фрагментацией миоцитов меди с переходом в некроз в течение первых 7 дней [16]. Таким образом, в то время как воспалительный процесс протекает преимущественно в *tunica media*, в обнаженном просвете накапливаются тромбоциты и фибрин, что в результате создает тромбогенную поверхность контакта с кровотоком. В результате оптимальное сходство эластичности вены и нативной артерии ослабляется наличием отрицательной гемодинамической обстановкой в зоне анастомоза, что наблюдается при использовании менее эластичных кондуитов, обладающих пониженной отдаленной выживаемостью [10]. Таким образом, поврежденная поверхность просвета является фактором, определяющим тромбореактивность вены в раннем послеоперационном периоде. Следовательно, степень сохранности нативного эндотелия вены имеет огромное практическое значение. Этот показатель тесно коррелирует с методикой забора и подготовки вены как морфологически, что уже обсуждалось, так и функционально посредством измерения фибринолитической активности эндотелия. Malone обнаружил, что значительное снижение фибринолитической активности эндотелия венных кондуитов и, как следствие, большая тромбогенность просвета сосуда отмечались при давлении гидравлического бужирования, превышающим 500 мм рт. ст. Эндотелиальная фибринолитическая активность также существенно повреждается при реверсии вены по сравнению с шунтированием «*in situ*», что подтверждается экспериментальными данными Fujiwara. Таким образом, степень тромбореактивности будет уменьшаться по мере реэндотелизации просвета, а длительность этого процесса пропорциональна степени травмы эндотелия.

Следовательно, для получения оптимального функционирования венозного шунта необходимо:

- щадящая методика выделения вены, направленная на максимальное сохранение гистоархитектоники сосуда;

- поддержание кровотока в сосуде, используемом для имплантации, максимально долго;

- хранение оптимально в буферном коллоидном растворе при температуре 4 °С;

- давление при гидравлическом бужировании не должно превышать 200 мм рт. ст.

Хронические изменения в венозных кондуитах

Структурные изменения происходят в значительной части венозных шунтов, что увеличивает вероятность окклюзии. Эти гистологические изменения включают целый ряд повреждений различной степени выраженности, что, в свою очередь, сопровождается различными клиническими проявлениями. В лучшем из доступных обзоров на эту тему, посвященным долговременным наблюдениям, 32 % аутовенных шунтов в бедренно-подколенной позиции были подвержены подобным дефектам в течение 5 лет. Рассмотренные нарушения либо прогрессировали до окклюзии, либо требовали повторной операции по поводу рецидива клинической картины; серийная ангиография выявила прогрессирование стеноза в 75 % случаев [4]. Часть хронических изменений в аутовене связаны с техническими погрешностями во время операции, приводящими к излишней травме вены. В этом случае патогенез нарушений достаточно прямолинеен: избыточный прогрессирующий фиброз адвентиции вызывает сужение просвета, что еще больше усугубляет ситуацию. Частота подобных проблем составляет около 7 % при аорторенальных и бедренноподколенных реконструкциях [4, 17]. Стенозирующий фиброз также наблюдался в месте венозных клапанов в 5 % бедренно-подколенных шунтов при ранней послеоперационной ангиографии, причем остальной шунт оставался гистологически интактным [4]. Выделяли три анатомические конфигурации: сросшиеся клапаны, имевшиеся ранее, фиброз клапанов, появившийся только спустя год и более после помещения вены в артериальный кровоток, и множественные клапанные стенозы в венах малого калибра. Стеноз места клапана был выявлен только в 3 % реконструкций аутовеной «*in situ*», когда определялся непосредственный лизис клапанных створок [15]. Эти авторы расценивают локальную субинтимальную гиперплазию в месте расположения клапанов как патологический процесс. Таким образом, клинически значимые стенозы клапанов привлекают внимание многих хирургических центров для хирургической коррекции подобных стенозов до развития тромбоза [4, 11, 14].

Аневризматические расширения протезов появляются в различных местах аутовенозного шунта и, как правило, независимо от распространенности атеросклеротического процесса. Веро-

ятно, присущая венозной стенке дегенерация, возникающая до или после имплантации, и атеросклероз являются предрасполагающими к аневризматическому расширению факторами. Подобные изменения, отличавшиеся от диффузного расширения, наблюдались в 50 % аорторенальных шунтирований большой подкожной веной. Частота развития истинных аневризм шунтов составляет 5 % как в аорторенальной, так и в бедренно-подколенной позиции [4, 35]. В случае шунтирования почечной артерии формирование аневризмы происходило быстро, что требовало активной хирургической тактики, в то время как при бедренно-подколенных шунтированиях отмечалась слабая динамика роста аневризмы, что часто не требовало лечения.

Поскольку стенозы шунтов и их аневризмы являются самостоятельными процессами, то их микроскопическая картина отличается друг от друга и от остальной части шунта, где часто выявляются диффузные изменения, характерные для венозных шунтов, различающиеся по выраженности даже среди шунтов одного больного. На современном этапе очевидно, что подобные изменения являются неспецифическим ответом на хирургическую травму и воздействие артериальной гемодинамики. Проведенные за последние двадцать лет исследования позволяют утверждать, что эти повреждения охватывают всю толщину венозной стенки, состоят из элементов адвентициального фиброза, уменьшения количества миоцитов вследствие их гибели и фиброза в tunica media и значительной степени выраженности субинтимальной клеточной пролиферации, приводящей к выраженной гиперплазии однослойной в норме интимы. Последние два патологических процесса различаются по степеням. Большинство исследователей утверждают, что клеточные компоненты гиперплазированной интимы представляют собой измененные гладкие миоциты, которые «выпали» из медиа и трансформировались либо в фибробласты, либо в миоинтимальные клетки. Эти пролиферирующие миоинтимальные клетки попадают в матрицу из мукополисахаридов и интенсивность этого процесса определяет толщину «неинтимы», развивающейся на этом участке поверхности просвета внутренней эластической мембраны. Выраженная вариабельность степени этого процесса объясняет спектр остроты клинических проявлений. Изучение патологоанатомических образцов показывает, что на участке интимальной гиперплазии структура часто меняется с клеточной на гиалинизированную, что может подразумевать стабилизацию процесса во многих венозных шунтах [36]. Действительно, это — микроанатомическое объяснение замедления прогрессирования стенозов, наблюдавшихся

ангиографически во многих шунтах в аортокоронарной и бедренноподколенной позициях [4, 39].

Несмотря на осознание того факта, что гиперплазия интимы венозного шунта является универсальным феноменом (по крайней мере, для аортокоронарного шунтирования) и в той или иной степени наблюдается при патоморфологическом исследовании материала, ее клиническая значимость в сроках развития недостаточности аутовенозного шунта остается неясной. Lawrie с соавт. обследовали 17 аортокоронарных шунтов в среднем сроке 34 месяца после операции и обнаружили только 1 окклюзию вследствие этого процесса, несмотря на тот факт, что гиперплазия интимы в различной степени отмечалась во всех образцах. В этой серии выживаемость шунта составляла 84 % в срок от трех до шести лет наблюдения. В периферических шунтированиях, последовательно наблюдавшихся ангиографически, только встречаемость гиперплазии интимы составила 8 %, причем среднее время начала развития её составило 16 месяцев. В 2/3 пораженных шунтов не наблюдалось прогрессирования в течение 5-летнего периода наблюдения. Патоморфологический материал в этих исследованиях состоял из 21 образца (9 биопсий), полученного либо при операции, либо во время вскрытия, причем только 4 из них были расценены как имеющие гиперплазию интимы [4]. С другой стороны, каждый из 18 коронарных шунтов в срок от 6 месяцев до 6 лет был поражен интимальной пролиферацией той или иной степени, причем в 4 случаях процесс был окклюзирующим [36]. Таким образом, становится очевидным, что аутовенозные шунты в аортокоронарной позиции поражаются значительно сильнее, чем в периферическом русле. Более того, этот вид поражения имеет большее клиническое значение при реваскуляризации миокарда, чем при периферических аутовенозных реконструкциях.

Полностью сформированные атеросклеротические бляшки, по данным ангиографии, встречаются в 7 % аутовенозных реконструкций нижних конечностей, средний срок появления составляет 45 месяцев и практически все поражения прогрессируют при дальнейшем наблюдении в течение 5 лет. Треть таких реконструкций требует повторной операции по поводу развития критической ишемии. Не было выявлено корреляции между наличием факторов риска атеросклероза и развитием атеросклероза шунта. В тех же исследованиях патоморфологический материал был ограничен, но в 4 из 21 образца наблюдались микроскопические признаки атеросклероза, причем один спустя 10 месяцев после имплантации [4]. Таким образом, вероятно, истинное среднее вре-

мя начала атеросклероза шунта менее 45 месяцев, а подобное расхождение в результатах исследований объясняется тем, что для ангиографической визуализации процесс должен быть достаточно выраженным.

Частота развития атеросклероза в аортокоронарных шунтах значительно выше, хотя точность определения реальной распространенности как гиперплазии интимы, так и атеросклероза является функцией от применяемого метода анализа (ангиография или гистологическое исследование) и существенно зависит от времени проведения такого исследования. Атероматозные поражения и насыщенные липидами макрофаги наблюдались в 50 % шунтов, полученных на вскрытии в трехлетний период после операции [7, 36]. Однако количество исследований было небольшим. В литературе имеются частые ссылки на гистологическую схожесть между гиперплазией интимы и фиброзной частью атеросклеротических бляшек [7, 18]. В значительной мере это доказывает, что вышеизложенные изменения являются звеньями цепи одного патологического процесса. Существует различие между сроками развития изменений между коронарными и периферическими шунтами. Анализ около 100 аортокоронарных шунтов, полученных в случае смерти в интра- и послеоперационном периоде, показывает, что ранний тромбоз интимы прогрессирует в концентрическую фиброзную бляшку (гиперплазия интимы) и затем происходит появление пенных клеток атеросклероза [7]. Однако также ясно, что гиперплазия интимы может прогрессировать или стабилизироваться по достижении окклюзии без развития морфологических черт атеросклероза. Факторы, детерминирующие развитие атеросклероза шунта, не известны. Как отмечалось ранее, наличие установленных атерогенных факторов, включая количество липопротеидов низкой и очень низкой плотности, у больных с бедренно-подколенными окклюзиями достоверно не различалось при развитии гиперплазии интимы и развитии атеросклероза. Ряд авторов, тем не менее, утверждает, что во все пораженные атеросклерозом аортокоронарные шунты, извлеченные в интервале от 6 до 61 месяца после операции, принадлежали пациентам с умеренно повышенным содержанием липидов в плазме. Экспериментальные данные McCall также подтверждают четкую зависимость между развитием атеросклероза в аортокоронарных шунтах и гиперлипидемией.

Прогнозирование развития отдаленных нарушений в аутовенозных шунтах основано на понимании их патогенеза. Ряд авторов подчеркивает важность артериального давления и гемодинамики, хирургической травмы, ише-

мии стенки сосуда и митогенных факторов, выделяемых тромбоцитами, в этиологии гиперплазии интимы. Проще говоря, патогенез гиперплазии остается неясным, а попытки выделить изолированную причины безуспешными.

Значение хирургической травмы трудно отделить от ишемии стенки вены, поскольку взятие вены связано с ее деваскуляризацией. То же касается роли тромбоцитов, которые адгезируются в местах повреждения эндотелия в результате хирургического воздействия. Однако желательнее рассматривать эндотелиальную травму и ишемию медики как самостоятельные факторы, поскольку ишемическое повреждение эндотелия возникает только при длительном отсутствии кровотока. Степень повреждения эндотелия в результате хирургической травмы рассмотрена ранее. Ramos и соавт. сообщили о наличии различной выраженности гиперплазии интимы в период 4 недель при сравнении вен, подвергшихся и не подвергшихся растяжению под давлением 600 мм рт. ст. [16]. В аутовенозных шунтах «in situ» также обнаруживалась гиперплазия через 4 месяца, хотя количественно и менее выраженная [22]. Эти результаты позволяют считать повреждение эндотелия самостоятельной причиной развития гиперплазии.

Гемодинамические факторы также оказывают влияние на повреждение венозного кондукта, хотя механизм действия остается неясным. Логика подсказывает, что это связано с адаптацией к новым условиям кровотока. Это утверждение, однако, опровергается наличием гиперплазии в аутоартериальных шунтах [22]. Более высокая частота развития гиперплазии интимы в коронарных аутовенозных шунтах по сравнению с периферическими, возможно, объясняется различием характеристик давления и кровотока и отсутствием поддержки окружающими тканями. В эксперименте была доказана корреляция развития гиперплазии интимы с пониженным кровотоком, увеличенным напряжением венозной стенки, локальной турбулентностью и ударными нагрузками. Необходимо отметить, что большинство из этих факторов могут иметь не прямое действие посредством повреждения эндотелия, что, как известно, имеет место в местах локального стаза, турбулентности или высокоскоростного кровотока. Эта концепция подтверждается частым наличием относительно высоких степеней пролиферации интимы в перианастомотических областях, включая анастомозы с искусственными протезами.

Ишемия венозной стенки во время взятия привлекала немало внимания как звено патогенеза гиперплазии интимы. Исследования Wyatt показали, что прорастание капилляров

из ложа вены восстанавливает циркуляцию в *vasa vasorum* в течение 72 часов после операции [41]. Были изучены различные модификации венозных шунтов, обернутых в непроницаемый материал, для выяснения этого эффекта, однако результаты были неубедительными. Brook с соавторами продемонстрировали отсутствие различий как в количестве *vasa vasorum*, так и в степени выраженности гиперплазии в изолированных тефлоном венах по сравнению с контролем [22, 23]. Возможно, наибольшим различием между коронарными и периферическими аутовенозными шунтами является ложе шунта. Поскольку коронарные шунты лежат в полости перикарда, то рассчитывать на скорое восстановление циркуляции по *vasa vasorum* не приходится. Это доказывает относительную важность кровоснабжения стенки венозного шунта. Вероятно, влияние гемодинамики и интрамуральной ишемии различается по слоям стенки аутовены. В экспериментах на собаках при использовании шунтов «in situ» повреждение миоцитов и, соответственно, фиброз медики были минимальными [3, 6]. Это сопровождалось пролиферацией интимы, но при количественном анализе оказалось, что выраженность ее значительно меньше, чем в реверсированных венах. Таким образом, очевидно, что *tunica media* является элементом, чувствительным к инфицированию, и что фиброз медики и пролиферация интимы могут возникать независимо — явление обычно отсутствует в клинических условиях, но было смоделировано Brody [6]. Кроме того, миоинтимальные клетки могут служить причиной миоинтимальной гиперплазии не только в ответ на трансмуральную ишемию.

Когда эндотелиальная целостность нарушается либо механическим, либо метаболическим путем, обнажается фиброколлагеновый субэндотелиальный слой и активируются тромбоцито-фибриновые комплексы. Открытие влияния тромбоцитарного фактора на митотическую активность гладкой мускулатуры сосуда позволило обнаружить связь между повреждением эндотелия и пролиферацией миоинтимальных клеток, что является морфологическим субстратом гиперплазии интимы [31]. Если это действительно так, то селективная элиминация тромбоцитов должна приводить к отсутствию или снижению гиперплазии интимы. Этому был посвящен ряд экспериментов [22, 29]. Перианастомотическая пролиферация интимы, наблюдающаяся при использовании искусственных протезов, также уменьшилась, а выживаемость протезов увеличилась за счет использования антиагрегантной терапии [27]. Антиагрегантная терапия в настоящее время широко используется при реконструктивных операциях на нижних конечностях.

Выводы

1. Клинические и экспериментальные данные позволяют утверждать, что не существует изолированного фактора, приводящего к хроническим изменениям в аутовенозных шунтах.
2. Гиперплазия интимы является наиболее распространенным видом патологических изменений шунтов и является неспецифическим ответом на повреждение различной природы.
3. Повреждение эндотелия либо странгуляционного, либо обструктивного генеза является триггерным моментом в развитии пролиферации интимы.
4. Агрегация тромбоцитов в месте повреждения эндотелия является медиатором последующей пролиферации миоинтимальных клеток.
5. Эта стадия может усиливаться ишемией медики, но может быть и самостоятельной.
6. Степень ишемии стенки вены ограничивается за счет восстановления циркуляции по *vasa vasorum*, преимущественно при прорастании в ложе шунта.
7. Аортокоронарные шунты не имеют такой возможности.
8. Не удастся избежать атеросклеротического поражения аутовенозных шунтов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Abbot, W. M. Structural changes during preparation of autogenous venous grafts / W. M. Abbot, S. Wieland, W. G. Austen // *Surgery*. — 1994. — Vol. 76. — P. 1031.
2. Antisense to transforming growth factor-beta1 messenger RNA reduces vein graft intimal hyperplasia and monocyte chemotactic protein 1 / R. A. Wolff [et al.] // *J Vasc Surg*. — 2005. — Vol. 41(3). — P. 498–508.
3. Baird, R. Pulsative flow in arterial grafts / R. Baird // *Master of Surgery Thesis*. University of Edinburgh. — Edinburgh, 1997. — P. 97.
4. Biologic fate of autogenous vein implants as arterial substitutes: clinical, angiographic and histopathologic observations in femoropopliteal operations for atherosclerosis / D. E. Szilagyi [et al.] // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 178. — P. 232.
5. Bonchek, L. I. Prevention of endothelial damage during preparation of saphenous veins for bypass grafting / L. I. Bonchek // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1980. — Vol. 79. — P. 911.
6. Brody, W. R. Histologic fate of the venous coronary artery bypass in dogs / W. R. Brody, W. W. Angell, J. C. Kosek // *Am. J. Pathol.* — 1992. — Vol. 66. — P. 111.
7. Bulkley, B. H. Accelerated «atherosclerosis». A morphologic study of 97 saphenous vein coronary artery bypass grafts / B. H. Bulkley, G. M. Hutchins // *Circulation*. — 1997. — Vol. 55. — P. 163.
8. Clinical and radiologic outcome of off-pump coronary surgery at 12 months follow-up: a prospective randomized trial / P. S. Lingaas [et al.] // *Ann Thorac Surg*. — 2006. — Vol. 81(6). — P. 2089–2095.
9. Comparison of flow characteristics and vascular reactivity of radial artery and long saphenous vein grafts / W. C. Chong [et al.] // *J. Cardiothorac Surg*. — 2006. — Vol. 3, № 1(1). — P. 4.
10. Comparison of phasic blood flow velocity characteristics of arterial and venous coronary artery bypass conduits / R. G. Bach [et al.] // *Circulation*. — 1993. — Vol. 88(5 Pt 2). — P. 133–140.
11. DeWeese, J. A. Autogenous venous grafts ten years later / J. A. DeWeese, C. G. Rob // *Surgery*. — 2005. — Vol. 82. — P. 775.
12. Different Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis in the Human Internal Mammary Artery and the Saphenous Vein. Implications for Bypass Graft Disease / K. Frischknecht [et al.] // *J. Vasc Res.* — 2006. — Vol. 29, № 43(4). — P. 338–346.
13. E2F decoy oligodeoxynucleotides on neointimal hyperplasia in canine vein graft // W. H. Cho [et al.] // *Transplant Proc.* — 2005. — Vol. 37(1). — P. 77–79.
14. Expanded PTFE femoropopliteal grafts: 48 months follow-up / L. E. Evans [et al.] // *Surgery*. — 2002. — Vol. 89. — P. 16.

15. Further experience with the saphenous vein, used «in situ» for arterial bypass / R. P. Leather [et al.] // *Am.J.Surgery*. — 2006. — Vol. 142. — P. 506.
16. Histologic fate and endothelial changes of distended and non-distended vein grafts / J. R. Ramos [et al.] // *Ann.Surg.* — 2006. — Vol. 183. — P. 205.
17. Infrapopliteal-lower extremity revascularization with prosthetic conduit: a 20-year experience / V. S. Kashyap [et al.] // *Vasc Endovascular Surg.* — 2002. — Vol. 36(4). — P. 255–262.
18. Intimal and neointimal fibrous proliferation causing failure of arterial reconstructions / A. M. Imparato [et al.] // *Surgery*. — 2004. — Vol. 72. — P. 1007.
19. *Kidson, I. G.* Low compliance and arterial graft occlusion / I. G. Kidson, W. M. Abbot // *Circulation*. — 1978. — Vol. 58, № 1. — P. 23.
20. *Kinley, C. E.* Compliance: a continuing problem with vascular grafts / C. E. Kinley, A. E. Marble // *J. Cardiovasc. Surg.* — 1980. — Vol. 21. — P. 63.
21. *Luscher, T. F.* Vascular biology of coronary bypass grafts / T. F. Luscher // *Curr Opin Cardiol*. — 1991. — Vol. 6(6). — P. 868–876.
22. *McCann, R. L.* Aspirin and dipyridamole decrease intimal hyperplasia in experimental vein grafts / R. L. McCann, P. O. Hagen, J. C. A. Fuchs // *Ann.Surg.* — 2002. — Vol. 191. — P. 238.
23. *McGeachie, J.* Vein to artery grafts: a quantitative study of revascularization by vasa vasorum and its relationship to intimal hyperplasia / J. McGeachie, P. Campbell, F. Prendergast // *Ann.Surg.* — 2001. — Vol. 194. — P. 100.
24. *Mitchener, J. R.* Scanning electron microscopy of the endothelium of canine vein segments prepared for surgery / J. R. Mitchener, N. B. Ratliff, J. C. Fuchs // 33rd meeting of electron microscopy society of America. — Las Vegas, Nevada, 1975. — P. 524.
25. Operative repair of popliteal aneurysms: effect of factors related to the bypass procedure on outcome / E. Blanco [et al.] // *Ann Vasc Surg.* — 2004. — Vol. 18(1). — P. 86–92.
26. Optimal preparation techniques for human saphenous vein grafts / S. R. Gundry [et al.] // *Surgery*. — 1990. — Vol. 88. — P. 785.
27. Prevention of platelet aggregation and adherence to prosthetic vascular grafts by aspirin and dipyridamole / R. W. Oblath [et al.] // *Surgery*. — 2003. — Vol. 84. — P. 37.
28. Protection of endothelium in vessel segments excised for grafting / C. Haudenschild [et al.] // *Circulation*. — 1981. — Vol. 64. — P. 101.
29. Reduction of intimal thickening in canine coronary artery bypass vein grafts with dipyridamole and aspirin / M. P. Metke [et al.] // *Am. J. Cardiol*. — 2001. — Vol. 43. — P. 1144.
30. Risk factors for autogenous infrainguinal bypass occlusion in patients with prosthetic inflow grafts / E. Y. Lam [et al.] // *J. Vasc Surg.* — 2004. — Vol. 39(2). — P. 336–342.
31. *Ross, R.* A platelet dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro / R. Ross, J. Glomset, B.Kariwa // *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*. — 2004. — Vol. 71. — P. 1207.
32. Seeding arterial prostheses with vascular endothelium: the nature of the lining / M. B. Herring [et al.] // *Ann.Surg.* — 1999. — Vol. 190. — P. 84.
33. Silyl-heparin adsorption improves the in vivo thromboresistance of carbon-coated polytetrafluoroethylene vascular grafts / J. Laredo [et al.] // *Am J Surg*. — 2003. — Vol. 186(5). — P. 556–560.
34. *Singh, S. K.* The role of vessel wall physiology in predicting coronary bypass graft patency / S. K. Singh, S. E. Fremes // *J. Cardiothorac Surg.* — 2006. — Vol. 3, № 1(1). — P. 5.
35. *Stanley, J. C.* Fate of 100 aortorenal grafts: characteristic of late graft expansion, aneurismal dilation and stenosis / J. C. Stanley, C. B. Ernst, W. J. Fry // *Surgery*. — 2003. — Vol. 74. — P. 931.
36. The spectrum of pathologic changes in aortocoronary saphenous vein grafts / G. E. Batayias [et al.] // *Circulation*. — 1997. — Vol. 56, № 2. — P. 18.
37. Vasoconstrictor effect and mechanism of action of endothelin-1 in human radial artery and vein: implication of skin flap vasospasm / C. E. Black [et al.] // *J. Cardiovasc Pharmacol*. — 2003. — Vol. 41(3). — P. 460–467.
38. Vein contraction and smooth muscle cell extensions as causes of endothelial damage during graft preparation / F. G. Baumann [et al.] // *Ann.Surg.* — 1981. — Vol. 194. — P. 199.
39. Vein graft patency and intimal proliferation after aortocoronary bypass: early and long term angiopathologic correlations / G. M. Lawrie [et al.] // *Am.J.Cardiol*. — 2006. — Vol. 38. — P. 856.
40. *Wyatt, A. P.* Changes in the endothelium of autogenous free vein grafts used as arterial replacements / A. P. Wyatt, G. W. Taylor // *Br. J. Surg.* — 1996. — Vol. 53. — P. 943.
41. *Wyatt, A. P.* The vascularization of vein grafts / A. P. Wyatt, N. G. Rothnie, G. W. Taylor // *Br. J. Surg.* — 1995. — Vol. 51. — P. 378.
42. *Лызи́ков, А. А.* Ангиогенные эффекты эндотелиальных прекурсоров / А. А. Лызи́ков // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2005. — № 4. — С. 7–10.
43. *Лызи́ков, А. А.* Некоторые аспекты терапевтического не-оангиогенеза путем трансплантации клеток аутогенного костного мозга при критической ишемии нижних конечностей / А. А. Лызи́ков // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2006. — № 1(7). — С. 103–106.

Поступила 21.05.2010

УДК 616.37-072.5

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОВЕДЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПУНКЦИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД СОНОГРАФИЧЕСКИМ КОНТРОЛЕМ

О. И. Аникеев¹, А. М. Юрковский²

¹Гомельский областной клинический онкологический диспансер

²Гомельский государственный медицинский университет

Проведен анализ данных о 239 пациентах с патологией поджелудочной железы, проходивших обследование и подвергшихся малоинвазивным вмешательствам под сонографическим контролем в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере за период с 1997 по 2008 годы включительно. По результатам анализа предложен алгоритм проведения диагностических пункций поджелудочной железы.

Ключевые слова: опухолевые образования поджелудочной железы, чрезкожные биопсии под сонографическим контролем.

METHODOLOGICAL BASIS OF DIAGNOSTIC PUNCTURE PANCREAS UNDER ULTRASOUND CONTROL

O. I. Anikeev¹, A. M. Yurkovskiy²

¹Gomel Regional Oncological Clinic

²Gomel State Medical University

The article represents the analysis of the data about 239 patients suffering from the pancreas pathologies. All the patients were examined and underwent minimally invasive ultrasound-guided interventions in the Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary from 1997 to 2008. An algorithm of carrying out diagnostic punctures has been proposed according to the results of the analysis.

Key words: pancreas tumor mass, percutaneous ultrasound-guided biopsy.

Введение

Как и во многих других странах, в Беларуси отмечено увеличение числа новых случаев рака поджелудочной железы (ПЖ) (грубые интенсивные показатели с 1970 по 2004 гг. выросли с 3,500000 до 7,900000) [1]. Данная патология занимает 4–5 место среди причин смерти от онкологических заболеваний, причем 90 % больных умирают в течение года после установления диагноза [2]. Данный факт обуславливает актуальность своевременной диагностики и морфологической верификации различных вариантов локальных патологических процессов ПЖ и, прежде всего, протоковой аденокарциномы, на долю которой приходится 75 % случаев всех первичных опухолей ПЖ [2]. Примечательно, что показатель смертности при раке ПЖ выше показателя заболеваемости, а это уже дает основания предполагать неполный учет впервые диагностированных заболеваний. В этой ситуации разработка надежных, не сопряженных с высоким риском развития осложнений способов получения морфологического материала, необходимого для верификации опухолевых и опухолеподобных образований ПЖ, представляется наиболее перспективным направлением.

Решению этой проблемы способствует чрезкожная биопсия под сонографическим контролем, обеспечивающая не только визуализацию патологических изменений ПЖ, но и их морфологическую верификацию, благодаря возможности получения тканей из участков, подозрительных на наличие опухоли. Причем выбор в пользу данной методики представляется в настоящее время наиболее оправданным с двух позиций: первое — проведение диагностических манипуляций под сонографическим контролем позволит в режиме реального времени осуществлять выбор кратчайшего расстояния и наиболее безопасной траектории прохождения иглы до объекта забора материала, тем самым существенно снижая риск развития клинически значимых осложнений, и второе — возможность последующего, не сопряженного с лучевой нагрузкой динамического наблюдения с целью своевременного обнаружения постпункционных осложнений [3, 4, 5, 6, 7].

Богатая эндокринная и экзокринная функция ПЖ и угрожающие последствия для организма в случае ее 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 и шока) заставляют относиться к малоинвазивным манипуляциям под сонографическим контролем с большой долей настороженности. И, естест-

венно, возникает необходимость разработки мер, способствующих существенному снижению риска серьезных осложнений при диагностических биопсиях ПЖ [8, 9, 10, 11].

Цель исследования

Оптимизация методики получения материала для морфологической верификации патологических изменений ПЖ.

Материалы и метод

Объектом исследования стали данные о 239 пациентах с патологией ПЖ, проходивших обследование и подвергшихся малоинвазивным вмешательствам под сонографическим контролем в условиях учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» за период с 1997 по 2008 гг. включительно. Анализировались этапы, предшествующие пункции (мотивация к первичному сонографическому исследованию и характер выявленного при этом эхо-паттерна, методика предпункционной подготовки), и этапы проведения диагностической пункции (потребность в наборе определенных медикаментов, перевязочных средств и инструментов, техника выполнения манипуляции, осложнения и ошибки).

Результаты и обсуждение

Предпункционный этап. В анализируемой группе пациентов показаниями к первичному сонографическому исследованию являлись: боль в эпигастральной области (острая и хроническая), желтуха, персистирующая лихорадка (особенно в сочетании с болезненностью в верхней части живота), подозрение на наличие злокачественного образования и хронический рецидивирующий панкреатит.

Визуализация зоны интереса осуществлялась ультразвуковыми сканерами среднего и экспертного класса с использованием конвексных электронных датчиков (3,5–5,0 МГц) и стандартных режимов сканирования: В-режим, цветное (ЦДК) и энергетическое (ЭДК) доплеровское картирование. 3D-режимы (Multi-SliceView и др.) использовались лишь как уточняющие методы, позволявшие в ряде случаев более полно изучить распространенность опухолевых образований и степень вовлечения в патологический процесс окружающих тканей.

Положение пациента: лежа на спине — использовалось наиболее часто, однако в некоторых случаях исследования проводились в наклонном или в лежачем положении (на правом и левом боку), а при необходимости и в положении сидя или стоя. При этом следует отметить, что возможность визуализации зоны интереса зависела, прежде всего, от соблюдения определенных условий: например, отказа от приема пищи и воды в течение 8 часов до момента исследования и применения в случае отсутствия достаточного акустического окна у

пациентов с функционально замедленным опорожнением желудка эритромицина, обладающего выраженным прокинетическим эффектом, в дозе 200 мг с 10 мл воды *per os*, за 1 час до исследования, либо, в исключительных случаях (при отсутствии видимого эффекта от применения препарата), эритромицина внутривенно в дозе 3 мг/кг.

На этом же этапе хорошо себя зарекомендовал «сандостатиновый» тест (подкожное введение раствора сандостатина в дозе 200 мкг, четырехкратно, за 24, 16, 8 часов и 1 час до исследования в общей суммарной дозе 800 мкг, с последующей оценкой эхо-паттерна), что позволяло не только обеспечить более качественную визуализацию зоны интереса, но и давало возможность провести дифференциальную диагностику между опухолевыми образованиями и панкреатитом (выявление ограниченного участка сниженной эхогенности в проксимальных отделах ПЖ на фоне повышения эхогенности дистальных отделов являлось основанием для диагностирования опухоли ПЖ, а при диффузном повышении эхогенности всех отделов ПЖ — панкреатита).

Характер эхо-паттерна ПЖ при первичной сонографии у пациентов, подвергшихся диагностическим пункциям, в 204 случаях (85,3 ± 2,3 %) был солидным, в 31 случае (13,0 ± 2,2 %) — солидно-жидкостным; в 4 случаях (1,7 ± 0,8%) — жидкостным. При этом эхогенность выявленных солидных образований была сниженной, в 2 случаях отмечалось чередование гиперэхогенных и гипозэхогенных участков и в 1 — средняя эхогенность. Сольдно-жидкостная патология характеризовалась наличием анэхогенных образований с включениями средней либо повышенной эхогенности. Кисты ПЖ во всех случаях визуализировались как анэхогенные структуры. Контуры образований размером до 2 см были ровные, при увеличении размеров отмечалась деформация границ. Структура образований во всех случаях была неоднородной, а степень ее выраженности варьировала в зависимости от срока проведения исследования.

Решение о целесообразности проведения диагностических пункций принималось при необходимости морфологической верификации опухолевых и опухолеподобных образований ПЖ.

Решение о нецелесообразности проведения диагностических пункций принималось: при неадекватности пациента («неконтактный пациент»), при наличии у пациента нарушений свертывающей системы крови и при выраженных воспалительных изменениях ПЖ.

Минимально достаточный набор медикаментов, перевязочных средств и инструментов, использовавшихся при проведении манипуляций, состоял из: антисептического раствора

(«Септоцид-Синерджи» и т. п.); стерильных перчаток и салфеток; стерильного перевязочного материала; предметных стекол для микроскопии; шприца емкостью 2–10 мл (для проведения местной анестезии); шприца емкостью 20 мл (для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии); игл 22–25 G (для проведения местной анестезии); скальпеля; биопсийного пробоотборника (High Speed-Multi), позволяющего регулировать длину столбика забираемого материала до 15 и до 22 мм; игл 18G и 20G (для тонкоигольной аспирационной биопсии); игл 16G (для толстоигольной аспирационной биопсии) и пункционного адаптера.

Во всех случаях диагностической пункции проводилась общая анестезия (наркотические и ненаркотические анальгетики, при необходимости седативные препараты либо транквилизаторы) и местная анестезия. Перед пункцией исключался прием препаратов разжижающих кровь: например, аспирин — за 1 неделю, дипиридамола — не менее чем за 7 дней, ибупрофена и напроксена — не менее чем за 2 дня, гепарина — за 6 часов, пентоксифиллина — не менее чем за 7 дней (с проверкой времени кровотечения на 7 день).

Критериями адекватности доступа были: обнаружение наиболее безопасного анатомического пути для хода иглы с вовлечением наименьшего числа повреждаемых органов и наилучшая визуализация пунктируемого объекта. В случае отсутствия достаточного для проведения биопсии акустического окна у пациентов с функционально замедленным опорожнением желудка натошак за 1 час до исследования назначался эритромицин по приведенной выше схеме. При наличии фонового панкреатита с целью минимизации травматического воздействия как по ходу биопсийной иглы, так и в зоне интереса вводился сандостатин (октреотид) подкожно по 0,1 мг 3 раза в сутки, в течение двух дней до пункции, а также в день пункции, за 1 час до проведения последней. При отсутствии признаков панкреатита эта же схема введения сандостатина использовалась с целью максимальной демаркации предполагаемой опухолевой массы от отека проксимальных отделов ПЖ, при расширении Вирсунгова канала и при расположении опухолевой массы в толще ткани ПЖ (т.е. в случаях, когда биопсийную иглу необходимо было проводить через неизмененную ткань железы) [9].

Техника выполнения манипуляций. На данном этапе применялась стандартизированная последовательность действий. При определении положения и глубины расположения поджелудочной железы с помощью сонографии использовались следующие анатомические ориентиры: аорта, нижняя полая вена, верхняя брыжечная

артерия, селезеночная вена, верхняя брыжеечная вена, стенка желудка, общий желчный проток. При помощи ЦДК и ЭДК оценивался сосудистый паттерн в зоне интереса.

После обработки антисептиком место пункции отграничивалось стерильной пленкой и салфетками. Затем закреплялся пункционный адаптер на датчике и с учетом предполагаемого направления движения иглы определялось оптимальное место для разреза кожи. После выполнения анестезии кожи и инфильтрации подкожной клетчатки (иглой 22G) 1 % раствором лидокаина в намеченном для биопсии месте скальпелем производился разрез (длиной до 4 мм). Через данный разрез (при условии задержки пациентом дыхания) вводилась игла в направлении объекта исследования (кончик иглы благодаря способности отражать ультразвук обычно становился видимым сразу же после прохождения верхних слоев кожи).

В случае возникновения проблем с визуализацией иглы, например, при выходе из плоскости сканирования переднего отрезка иглы или же при пункции солидных образований, когда иглу удавалось увидеть только при движении и с большими трудностями — в неподвижном состоянии, применялись меры по улучшению визуализации иглы: поворот иглы (например, срезом вверх); определение подвижности тканей цветным и (или) тканевым доплеровским картированием (разумеется, с учетом того обстоятельства, что в возникающие движения, как правило, вовлекался весь орган, а не только игла).

Как правило, игла подводилась так, чтобы она оказалась преимущественно в периферической части объемного образования. Данный подход позволял получать наиболее информативный материал для цитологического и гистологического исследований (благодаря наличию в этой зоне наиболее жизнеспособных тканей) и способствовал уменьшению риска возникновения центральных некрозов. В случае кистозного образования использовались иглы 18G и 20G, обладающие достаточной жесткостью и хорошо проникающие к глубоко расположенным образованиям. При пункции солидного образования после отбора пробы трепанационная игла сразу же удалялась.

В случае же пункции солидно-кистозного образования применялась иная тактика: вначале трепанационной иглой с режущим мандреном выполнялась биопсия солидного компонента образования, а затем (после удаления мандрена со столбиком материала из иглы и смещения иглы в жидкостной компонент) — аспирация жидкостного материала.

Оценка осложнений проводилась непосредственно в процессе проведения манипуля-

ции и во время нахождения пациента в процедурном кабинете, затем — на следующее утро после проведения биопсии. При наличии клинических подозрений ультразвуковой контроль осуществлялся через 3 часа после пункции либо после появления жалоб у пациента.

Осложнения и ошибки. Катамнез пациентов, подвергшихся биопсиям ПЖ, был прослежен в сроки от 2 месяцев (при ранней смертности от злокачественной патологии) до 10 лет. Осложнения малоинвазивных вмешательств при соблюдении вышеуказанных подходов распределились следующим образом: отсутствие осложнений — 179 ($74,9 \pm 2,8$ %); незначительные осложнения, не требующие терапии — 44 ($18,4 \pm 2,5$ %); требующие номинальной терапии — 15 ($6,3 \pm 1,6$ %); осложнения, требующие терапии и госпитализации менее 48 часов — 0; требующие серьезной терапии и госпитализации более 48 часов — 1 ($0,4 \pm 0,4$ %).

Все выявленные побочные реакции были ранними (в течение 24 часов после пункции), за исключением одного случая обострения хронического панкреатита. Незначительные осложнения носили в основном сочетанный характер (76 случаев у 59 пациентов), среди которых заметно преобладали вагусные реакции и болевые симптомы продолжительностью до трех часов. Ни одного случая инфицирования пути прохождения иглы, встречающегося по данным литературы приблизительно в 0,01 %, отмечено не было. Постпункционное кровоизлияние в ткани поджелудочной железы (маркером которого считалась гиперэхогенная зона толщиной до 2–3 мм в виде «бумеранга», формировавшаяся в месте забора материала) встречалось в 41 случае. Случаев длительного кровотечения в брюшную полость зарегистрировано не было. Не было зафиксировано и случаев острого панкреатита.

В анализируемой группе не было выявлено достоверных различий по частоте и выраженности осложнений между тонкоигольными и толстоигольными трепан-биопсиями, что при большем количестве получаемого для морфологического исследования материала дает дополнительное преимущество методу толстоигольной биопсии.

Заключение

Таким образом, строгое соблюдение вышеприведенной методики позволяет добиться высокого уровня морфологической верификации патологии ПЖ при отсутствии каких-либо осложнений у $74,9 \pm 2,8$ % пациентов, при незначительных осложнениях, не требующих терапии — у $18,4 \pm 2,5$ %, при осложнениях, требующих номинальной терапии — у $6,3 \pm 1,6$ % и осложнениях, требующих серьезной терапии и госпитализации более 48 часов — менее чем у 0,4 % пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И. В. Залуцкий [и др.]. — Мн.: Зорныверасень, 2006. — 207 с.
2. Путов, Н. В. Рак поджелудочной железы / Н. В. Путов, Н. А. Артемьева, Н. Ю. Коханенко. — СПб.: Питер, 2005. — 416 с.
3. Burke, B. J. Sonographic guidance for nonvascular interventions in the chest, abdomen, and pelvis / B. J. Burke // *Ultrasound*. — 2000. — № 16. — P. 185–202.
4. Ultrasound-guided biopsy and drainage of the abdomen and pelvis / J. M. Caspers [et al.] // *Diagnostic Ultrasound* / C. M. Ruckmick [et al.]. — ed. St. Louis, Mosby, 1998. — Vol. 1. — P. 599–628.
5. Extravisceral masses in the peritoneal cavity: Sonographically guided biopsies in 52 patients / R. H. Gottlieb [et al.] // *Am J Roentgenol*. — 1998. — Vol. 171. — P. 697–701.
6. Memel, D. S. Efficacy of sonography as a guidance technique for biopsy of abdominal, pelvic, and retroperitoneal lymph nodes / D. S. Memel, G. D. Dodd, C. C. Esola // *Am J Roentgenol*. — 1996. — Vol. 167. — P. 957–962.
7. Rubens, D. J. Role of color Doppler imaging in interventional sonography / D. J. Rubens, R. H. Gottlieb, P. J. Fultz // *J Clin Ultrasound*. — 1999. — Vol. 27. — P. 259–271.
8. Smith, E. H. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy / E. H. Smith // *Review. Radiology*. — 1991. — Vol. 178. — P. 253–258.
9. The role of octreotide in the prevention of complications following pancreatic resection / P. Berberat [et al.] // *Digestion*. — 1999. — Vol. 60, № 2. — P. 15–22.
10. Аникеев, О. И. Интервенционная эхография в дифференциальной диагностике опухолевых и опухолеподобных образований поджелудочной железы / О. И. Аникеев // *Мед. новости* — 2007. — № 5. — С. 92–96.
11. Аникеев, О. И. Особенности применения сандостатина при чрезкожной биопсии солидных образований поджелудочной железы / О. И. Аникеев, А. М. Юрковский // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2007. — № 1. — С. 153–158.

Поступила 05.04.2010

УДК 616.345+616.351]-006.6-07

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА НА ОСНОВЕ ФЕКАЛЬНОГО ЛАКТОФЕРРИНА

Н. В. Филипенко

Гомельский государственный медицинский университет

Возможности выявления злокачественных опухолей толстой кишки были изучены у 48 пациентов с колоректальным раком, 47 — с синдромом раздраженного кишечника и 25 здоровых добровольцев методом комплексного сравнительного анализа. Установлено, что наиболее высокую диагностическую значимость имел фекальный лактоферрин (ППК: 0,95; 95 % ДИ: 0,89–0,98). Маркер обладал чувствительностью 79,17 % (95 % ДИ: 65,00–89,50), специфичностью — 90,14 % (95 % ДИ: 80,70–95,90).

Ключевые слова: колоректальный рак, неинвазивная диагностика, фекальный лактоферрин, иммуноферментный анализ.

FECAL LACTOFERRIN IN NON-INVASIVE DIAGNOSTIC OF COLORECTAL CANCER

N. V. Filipenko

Gomel State Medical University

Possibilities of revealing of malignant tumours of a colon had been studied at 48 patients with colorectal cancer, 47 with irritable bowel syndrome and 25 healthy volunteers by the complex comparative analysis. It is established, that fecal lactoferrin had the highest diagnostic importance. (AUC: 0,95; 95 % CI: 0,89–0,98). The marker possessed sensitivity — 79,17 % (95 % CI: 65,00–89,50), specificity — 90,14 % (95 % CI: 80,70–95,90).

Key words: colorectal cancer, non-invasive diagnostic, fecal lactoferrin, immune-enzyme test.

Введение

Рак толстой кишки считается исключительно частой патологией: индивидуальный риск развития данного заболевания достигает 5–6 % [1, 2, 3]. Своевременное выявление колоректального рака является актуальной задачей современной медицины. Ранняя диагностика позволяет проводить радикальное лечение, улучшает прогноз, уменьшает количество запущенных форм и смертность от этого заболевания. «Золотым стандартом» в диагностике злокачественных новообразований толстой кишки является колоноскопия. Однако ее применение ограничивает сложность, инвазивность, риск развития осложнений и высокая себестоимость.

Неизбежны при этом и трудности, связанные с негативным отношением или отказом многих пациентов от прохождения колоноскопии. В результате в последние годы ведутся активные поиски неинвазивного маркера злокачественных новообразований толстой кишки, который помог бы заподозрить заболевание и установить показания к дальнейшему углубленному обследованию пациента [4].

Традиционными маркерами колоректального рака являются клинические признаки заболевания, представленные симптомами «тревоги», некоторые лабораторные маркеры — скорость оседания эритроцитов, гваяковая проба и др. В качестве маркеров колоректального рака

изучены лизоцим, альбумин и альфа-1-антитрипсин [5, 6, 7]. Однако их диагностические возможности невысоки. По этой причине они не могут использоваться в качестве биомаркеров данного заболевания. Это диктует необходимость поиска и разработки иного теста, в большей степени удовлетворяющего наибольшему количеству требований к идеальному маркеру [8].

Целью нашего исследования явилось изучение возможности выявления злокачественных опухолей толстой кишки на основе комплексного сравнительного анализа диагностической значимости клинических признаков заболевания, представленных симптомами «тревоги», скорости оседания эритроцитов, гваяковой пробы, иммунохимического теста на скрытую кровь в кале и фекального лактоферрина.

Материалы и методы

В группу исследования вошли 48 пациентов с колоректальным раком в возрасте от 38 до 83 лет (средний возраст $65,6 \pm 1,5$ года; 23 мужчины и 25 женщин), в группу контроля — 47 пациентов с синдромом раздраженного кишечника в возрасте от 19 до 71 года (средний возраст $49,4 \pm 2,2$ лет; 18 мужчин и 28 женщин) и 25 здоровых добровольцев от 29 до 80 лет (средний возраст $61,6 \pm 2,5$ года; 16 мужчин и 9 женщин).

Диагнозы опухолевой и функциональной патологии кишечника был верифицирован морфологически. Группу контроля составили здоровые лица, не имевшие симптомов заболевания кишечника и не подвергавшиеся абдоминальному хирургическому вмешательству.

Лактоферрин определяли в образцах кала, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом (ELISA) с использованием наборов ELISA TEST KIT Hycult Biotechnology (Netherlands).

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

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica» 6 фирмы StatSoft Inc. (США) и MedCalc Software (Belgium). Для проверки формы распределения использовался тест Колмо-

горова-Смирнова. При нормальном распределении вычислялись среднее значение и стандартная ошибка среднего; при отсутствии такового — медиана и 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ). Сопоставление двух независимых групп по количественному признаку производили с помощью теста Манна-Уитни. Выявление статистической взаимосвязи между качественными и количественными признаками производилось методом непараметрического корреляционного анализа с использованием ранговой корреляции по Кендаллу. Для определения информативности метода строились характеристические кривые (ROC-кривые). Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении возможности диагностики колоректального рака на основе клинических проявлений заболевания установлено, что симптомы «тревоги» присутствовали у 32 из 48 пациентов со злокачественными новообразованиями толстой кишки, у 9 из 37 больных синдромом раздраженного кишечника и ни у одного из 25 здоровых добровольцев. Маркер чаще встречался у пациентов со злокачественными опухолями толстой кишки по сравнению с больными синдромом раздраженного кишечника ($p = 0,0001$) и здоровыми добровольцами ($p = 0,0001$). Статистические достоверные различия в частоте выявления симптомов «тревоги» обнаружены у пациентов с синдромом раздраженного кишечника по сравнению со здоровыми добровольцами ($p = 0,0001$) и у больных колоректальным раком по сравнению с пациентами, не имевшими органической патологии кишечника ($p = 0,0001$).

Корреляционный анализ по методу Кендалла показал отсутствие ассоциации симптомов «тревоги» с возрастом пациентов с колоректальным раком ($\tau = 0,19$, $p = 0,06$), их полом ($\tau = 0,12$, $p = 0,24$), глубиной прорастания опухоли в стенку кишки ($\tau = -0,03$, $p = 0,74$), поражением лимфатических узлов ($\tau = -0,14$, $p = 0,18$), отдаленными метастазами ($\tau = 0,05$, $p = 0,65$), степенью дифференцировки опухоли ($\tau = 0,015$, $p = 0,90$), локализацией первичной опухоли ($\tau = -0,18$, $p = 0,07$) и стадией опухолевого процесса ($\tau = -0,03$, $p = 0,76$). Статистическая взаимосвязь не выявлена между появлением симптомов «тревоги» и результатами постановки гваяковой пробы ($\tau = -0,07$, $p = 0,47$), иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ($\tau = -0,10$, $p = 0,32$), а также уровнем фекального лактоферрина ($\tau = -0,06$, $p = 0,52$) и скоростью оседания эритроцитов ($\tau = -0,08$, $p = 0,41$).

ROC-анализ показал, что симптомы «тревоги» в диагностике злокачественных опухолей обладали умеренной диагностической зна-

чимостью с площадью под кривой (ППК) на уровне 0,77 (95 % ДИ: 0,68–0,84). Чувствительность симптомов «тревоги» составила 66,67 % (95 % ДИ: 51,60–79,60), специфичность — 87,32 % (95 % ДИ: 77,30–94,00), отношение правдоподобия положительного результата (ОППР) — 5,26, отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР) — 0,38, положительная прогностическая ценность (ППЦ) — 78,00 %, отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ) — 79,50 %.

При изучении возможности диагностики колоректального рака на основе иммунохимического теста на скрытую кровь в кале обнаружено, что маркер был положительным у 43 из 48 пациентов со злокачественными новообразованиями толстой кишки, отрицательным — у всех 46 больных синдромом раздраженного кишечника и у 22 из 25 здоровых добровольцев. Положительный результат иммунохимического теста на скрытую кровь в кале чаще встречался у больных со злокачественными опухолями толстой кишки по сравнению с пациентами с синдромом раздраженного кишечника ($p = 0,0001$) и здоровыми добровольцами ($p = 0,0001$). Результаты постановки иммунохимического теста на скрытую кровь в кале у больных колоректальным раком отличались от аналогичных показателей у пациентов, не имевших органической патологии кишечника ($p = 0,0001$). Различий между группами больных синдромом раздраженного кишечника и здоровыми добровольцами не обнаружено ($p = 0,4062$).

Корреляционный анализ по методу Кендалла не показал ассоциации результатов постановки иммунохимического теста на скрытую кровь в кале с полом больных колоректальным раком ($\tau = -0,19$, $p = 0,05$), их возрастом ($\tau = -0,05$, $p = 0,62$), глубиной прорастания опухоли в стенку кишки ($\tau = -0,15$, $p = 0,13$), поражением лимфатических узлов ($\tau = 0,02$, $p = 0,88$), отдаленными метастазами ($\tau = -0,05$, $p = 0,60$), степенью дифференцировки опухоли ($\tau = 0,04$, $p = 0,73$), скоростью оседания эритроцитов ($\tau = 0,03$, $p = 0,79$), локализацией первичной опухоли ($\tau = 0,12$, $p = 0,25$) и стадией опухолевого процесса ($\tau = 0,07$, $p = 0,54$).

РОС-анализ показал, что иммунохимический тест на скрытую кровь в кале обладал высокой диагностической значимостью в выявлении злокачественных опухолей толстой кишки с ППК на уровне 0,93 (95 % ДИ: 0,86–0,97). Чувствительность иммунохимического теста на скрытую кровь в кале составила 89,58 % (95 % ДИ: 77,30–96,50), специфичность — 95,77 % (95 % ДИ: 88,10–99,10), ОППР — 21,20, ОПОР — 0,11, ППЦ — 93,50 %, ОПЦ — 93,20 %.

При изучении возможности диагностики колоректального рака на основе гваяковой про-

бы установлено, что положительный результат теста чаще встречался у больных со злокачественными новообразованиями толстой кишки по сравнению с пациентами с синдромом раздраженного кишечника ($p = 0,00001$) и здоровыми добровольцами ($p = 0,000001$). Так, маркер оказался положительным у 37 из 48 пациентов с раком толстой кишки, отрицательным — у 38 из 46 больных синдромом раздраженного кишечника и у 20 здоровых добровольцев.

При сравнении результатов постановки гваяковой пробы в группе больных колоректальным раком с группой пациентов, не имевших органической патологии кишечника, также установлены достоверные различия ($p = 0,000001$). Частота выявления маркера в группе пациентов с синдромом раздраженного кишечника не отличалась от аналогичного показателя в группе здоровых добровольцев ($p = 0,2643$).

Используя ранговую корреляцию по методу Кендалла была установлена умеренная обратная ассоциация результатов постановки гваяковой пробы с полом больных колоректальным раком ($\tau = -0,33$, $p = 0,0011$ 95 % ДИ: 0,56–0,07). Маркер показал отсутствие статистической взаимосвязи с возрастом больных ($\tau = -0,03$, $p = 0,74$), глубиной прорастания опухоли в стенку кишки ($\tau = 0,01$, $p = 0,91$), поражением лимфатических узлов ($\tau = -0,10$, $p = 0,34$), отдаленными метастазами ($\tau = -0,19$, $p = 0,05$), степенью дифференцировки опухоли ($\tau = 0,07$, $p = 0,54$), скоростью оседания эритроцитов ($\tau = -0,11$, $p = 0,25$), локализацией первичной опухоли ($\tau = -0,07$, $p = 0,45$) и стадией опухолевого процесса ($\tau = -0,18$, $p = 0,07$).

Гваяковая проба в выявлении злокачественных опухолей толстой кишки показала чувствительность на уровне 77,08 % (95 % ДИ: 62,70–88,00), специфичность — 87,88 % (95 % ДИ: 77,50–94,60), ОППР — 6,36, ОПОР — 0,26, ППЦ — 82,20 %, ОПЦ — 84,10 % и ППК 0,83 (95 % ДИ: 0,74–0,89).

При изучении возможности диагностики колоректального рака на основе скорости оседания эритроцитов выявлено, что она была повышена у 40 из 48 пациентов со злокачественными новообразованиями толстой кишки и сохранялась в пределах нормальных значений у 40 из 46 больных синдромом раздраженного кишечника и у 20 из 25 здоровых добровольцев.

Повышение скорости оседания эритроцитов достоверно чаще наблюдалось у пациентов с колоректальным раком по сравнению с больными синдромом раздраженного кишечника ($p = 0,0001$) и здоровыми добровольцами ($p = 0,0001$). Статистические достоверные различия в частоте выявления маркера имели место при сравнении группы больных колоректальным раком с группой пациентов, не имевших орга-

нической патологии кишечника ($p = 0,0001$). Повышение скорости оседания эритроцитов чаще встречалось у пациентов с синдромом раздраженного кишечника по сравнению со здоровыми добровольцами ($p = 0,0001$).

Корреляционный анализ по методу Кендалла показал наличие слабой прямой ассоциации уровня скорости оседания эритроцитов у больных раком толстой кишки с глубиной прорастания опухоли ($\tau = 0,25$, $p = 0,0146$, 95 % ДИ: $-0,08-0,55$), умеренной прямой ассоциации с лимфогенным метастазированием ($\tau = 0,30$, $p = 0,0050$, 95 % ДИ: $0,07-0,47$) и стадией опухолевого процесса ($\tau = 0,35$, $p = 0,0005$, 95 % ДИ: $0,12-0,55$). Статистическая взаимосвязь отсутствовала между исследуемым маркером и полом больных ($\tau = 0,02$, $p = 0,87$), их возрастом ($\tau = -0,15$, $p = 0,12$), локализацией опухоли ($\tau = -0,18$, $p = 0,07$) и степенью ее дифференцировки ($\tau = 0,16$, $p = 0,14$).

Чувствительность маркера в выявлении колоректального рака составила 83,33 % (95 % ДИ: $69,80-92,50$), специфичность 84,51 % (95 % ДИ: $74,00-92,00$), ОППР — 5,38, ОПОР — 0,20,

ППЦ — 78,40 %, ОПЦ — 88,20 % и ППК 0,84 (95 % ДИ: $0,760-0,90$).

При изучении возможности диагностики колоректального рака на основе фекального лактоферрина доказано, что медиана его значений для больных со злокачественными новообразованиями толстой кишки составила 29,42 мкг/г (95 % ДИ: $21,24-36,46$), для пациентов с синдромом раздраженного кишечника — 3,53 мкг/г (95 % ДИ: $1,76-11,14$), для здоровых добровольцев — 4,07 мкг/г (95 % ДИ: $2,16-5,45$). Уровень фекального лактоферрина у больных колоректальным раком был выше по сравнению с пациентами с синдромом раздраженного кишечника и здоровыми добровольцами ($p = 0,0001$ и $p = 0,0001$ соответственно). Значения маркера имели статические значимые различия у больных синдромом раздраженного кишечника по сравнению с здоровыми добровольцами ($p = 0,0001$).

Медианы значений фекального лактоферрина у пациентов с колоректальным раком, синдромом раздраженного кишечника и здоровых добровольцев представлены на рисунке 1.

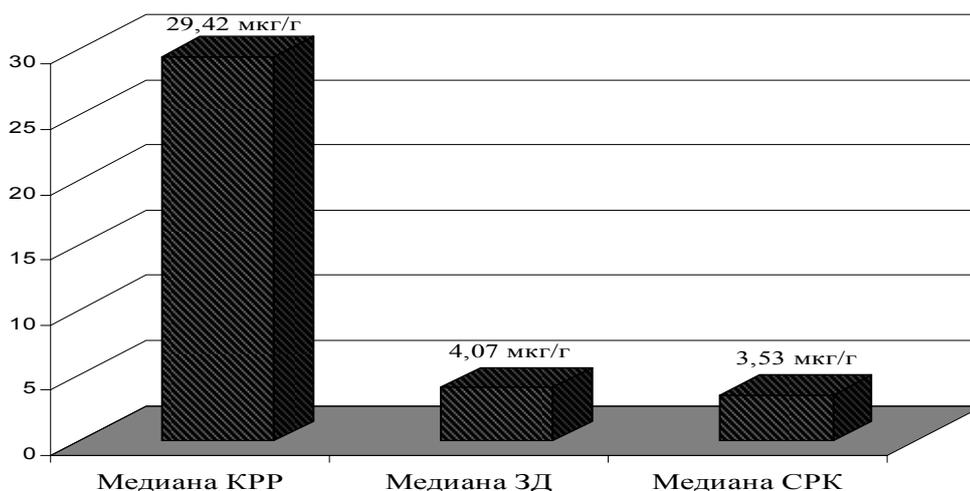


Рисунок 1 — Медианы значений фекального лактоферрина у пациентов с раком толстой кишки, синдромом раздраженного кишечника и здоровых добровольцев

При проведении корреляционного анализа по методу Кендалла наблюдалось отсутствие статистических взаимосвязей между уровнем фекального лактоферрина и полом больных со злокачественными опухолями толстой кишки ($\tau = 0,02$, $p = 0,87$), их возрастом ($\tau = 0,11$, $p = 0,27$), глубиной прорастания опухоли в стенку кишки ($\tau = -0,15$, $p = 0,15$), поражением лимфатических узлов ($\tau = 0,13$, $p = 0,22$), наличием отдаленных метастазов ($\tau = 0,05$, $p = 0,64$), степенью дифференцировки опухоли ($\tau = -0,14$, $p = 0,16$), локализацией первичной опухоли ($\tau = 0,07$, $p = 0,48$) и стадией опухолевого процесса ($\tau = 0,03$, $p = 0,79$).

ROC-анализ показал, что тест на основе фекального лактоферрина в диагностике колоректального рака обладал высокой диагностической значимостью с площадью под кривой на уровне 0,95 (95 % ДИ: $0,89-0,98$).

ROC-кривая диагностической значимости фекального лактоферрина представлена на рисунке 2.

Чувствительность маркера составила 79,17 % (95 % ДИ: $65,00-89,50$), специфичность — 90,14 % (95 % ДИ: $80,70-95,90$), ППЦ — 84,40 %, ОПЦ — 86,50 %, ОППР — 8,03, ОПОР — 0,23. Точка разделения для фекального лактоферрина соответствовала 15,25 мкг/г.

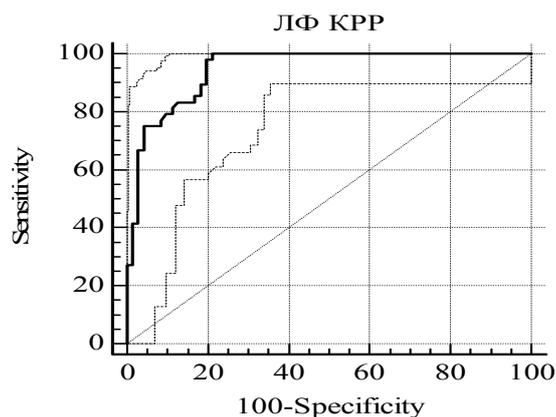


Рисунок 2 — Диагностическая значимость фекального лактоферрина в выявлении рака толстой кишки

Положительная проба на основе определения маркера выявлена у 38 из 48 пациентов со злокачественными новообразованиями толстой кишки, отрицательная — у 39 из 46 больных синдромом раздраженного кишечника и у всех 25 здоровых добровольцев. Уровень фекального лактоферрина был выше у больных колоректальным раком по сравнению с пациентами с синдромом раздраженного кишечника ($p = 0,0001$) и здоровыми добровольцами ($p = 0,0001$). Статистически значимые различия в значениях маркера установлены между группой больных синдромом раздраженного кишечника и здоровыми добровольцами ($p = 0,0001$).

При проведении сравнительного анализа диагностической значимости изученных методов в неинвазивной диагностике колоректального рака путем сравнения ППК установлено, что наиболее эффективным маркером являлся фекальный лактоферрин. Он превосходил по диагностической значимости симптомы «тревоги» ($p = 0,001$), гваяковую пробу ($p = 0,007$) и скорость оседания эритроцитов ($p = 0,017$). Этот показатель для иммунохимического теста на скрытую кровь в кале имел тенденцию к снижению, которая статистической значимости не достигла ($p = 0,497$). По диагностической значимости статистически достоверные различия отсутствовали между иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале и скоростью оседания эритроцитов ($p = 0,076$), симптомами «тревоги» и гваяковой пробой ($p = 0,33$), симптомами «тревоги» и скоростью оседания эритроцитов ($p = 0,187$), гваяковой пробой и скоростью оседания эритроцитов ($p = 0,762$). Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале превосходил по диагностической значимости гваяковую пробу ($p = 0,019$) и симптомы «тревоги» ($p = 0,002$).

Проба на фекальный лактоферрин не имела статистически значимых различий в чувствительности по сравнению с гваяковой пробой

($p = 1,00$), скоростью оседания эритроцитов ($p = 0,79$) и иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ($p = 0,26$). Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале не отличался от скорости оседания эритроцитов и гваяковой пробы ($p = 0,55$ и $p = 0,17$ соответственно), но превосходил по этому показателю симптомы «тревоги» ($p = 0,01$). Статистически значимые различия в чувствительности отсутствовали при сравнении гваяковой пробы и скорости оседания эритроцитов ($p = 0,61$), симптомов «тревоги» и скорости оседания эритроцитов ($p = 0,097$), симптомов «тревоги» и гваяковой пробой ($p = 0,36$).

Фекальный лактоферрин не имел статистически значимых различий в специфичности по сравнению со скоростью оседания эритроцитов ($p = 0,45$), гваяковой пробой ($p = 0,79$) и иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ($p = 0,33$). Специфичность иммунохимического теста на скрытую кровь в кале была выше по сравнению со скоростью оседания эритроцитов ($p = 0,05$). Отсутствовали статистически значимые различия по этому показателю у иммунохимического теста на скрытую кровь в кале и гваяковой пробы ($p = 0,12$), симптомов «тревоги» и скоростью оседания эритроцитов ($p = 0,81$), иммунохимического теста на скрытую кровь в кале ($p = 0,07$), фекального лактоферрина ($p = 0,61$) и гваяковой пробы ($p = 1,0$).

Таким образом, впервые диагностика различных клинических и морфологических вариантов колоректального рака проведена на основе комплексной сравнительной оценки диагностической значимости традиционных маркеров злокачественных новообразований толстой кишки (гваяковой пробы и скорости оседания эритроцитов), а также иммунохимического теста на скрытую кровь в кале и фекального лактоферрина. Установлено, что наиболее эффективными маркерами злокачественных опу-

холой толстой кишки являются фекальный лактоферрин и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале. По диагностической значимости они превосходят традиционные маркеры (симптомы тревоги, скорость оседания эритроцитов и гваяковую пробу). Достоинством фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале является отсутствие их ассоциации со стадией опухолевого процесса.

Выводы

1. В диагностике злокачественных опухолей толстой кишки наиболее высокую диагностическую значимость показал фекальный лактоферрин (ППК: 0,95; 95 % ДИ: 0,89–0,98). Он превосходил по этому показателю все традиционные маркеры: симптомы «тревоги» ($p = 0,001$), гваяковую пробу ($p = 0,007$) и скорость оседания эритроцитов ($p = 0,017$).

2. Чувствительность фекального лактоферрина составила 79,17 % (95 % ДИ: 65,00–89,50), специфичность — 90,14 % (95 % ДИ: 80,70–95,90), ППЦ — 84,40 %, ОПЦ — 86,50 %, ОППР — 8,03, ОПОР — 0,23. Точка разделения для маркера соответствовала 15,25 мкг/г.

3. Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале имел тенденцию к снижению диагностической значимости по сравнению с фекальным лактоферрином, которая не достигла

статистической значимости ($p = 0,58$). Он превосходил по этому показателю традиционные маркеры: гваяковую пробу ($p = 0,019$) и симптомы «тревоги» ($p = 0,002$).

4. Стадия опухолевого процесса не имела ассоциации с уровнем фекального лактоферрина ($\tau = 0,01$, $p = 0,95$) и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале ($\tau = 0,07$, $p = 0,54$).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Boyle, P. Epidemiology of colorectal cancer / P. Boyle, M. E. Leon // Brit. Med. Bull. — 2002. — № 64. — P. 1–25.
- Epidemiology and screening of colorectal cancer / J. Faivre, [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2002. — № 16. — P. 187–199.
- Papapolychroniadis, C. Environmental and other risk factors for colorectal carcinogenesis / C. Papapolychroniadis // Tech. Coloproctol. — 2004. — № 8. — P. 7–9.
- Скрининг колоректального рака (литературный обзор) / Е. И. Михайлова [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2005. — № 2. — С. 79–82.
- Dubrow, R. Fecal lysozyme: An unreliable marker for colorectal cancer / R. Dubrow, C. S. Kim, A. K. Eldred // Am. J. Gastroenterol. — 1992. — № 87. — P. 617–621.
- ELISA for occult faecal albumin / T. Nakayama [et al.] // Lancet. — 1987. — № 1. — P. 1368–1369.
- Dubrow, R. Fecal protein markers of colorectal cancer / R. Dubrow, L. Yannielli // Am. J. Gastroenterol. — 1992. — № 87. — P. 854–858.
- Haug, U. New stool tests for colorectal cancer screening: A systematic review focusing on performance characteristics and practicalness / U. Haug, H. Brenner // Int. J. Cancer. — 2005. — № 117. — P. 169–176.

Поступила 15.06.2010

СЛУЧАИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.72-002.77

СИНДРОМ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ: ДЕБЮТ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Л. В. Романьков¹, Ф. Я. Калиновский², М. В. Гошкис²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны

В помощь практическим врачам приводятся материалы собственного наблюдения синдрома Стилла взрослых, дебютировавшего в пожилом возрасте.

Ключевые слова: синдром Стилла взрослых, клиника, диагностика.

ADULT ONSER STILL'S DISEASE: STAVS IN OLD AGE

L. V. Romankov¹, F. J. Kalinovskiy², M. V. Hoshkis²

¹Gomel State Medical University

²Gomel State Regional Clinical Goshital of IAW

In the help to practical doctors materials of own supervision Adult Onser Stiii's Disease, started in old age.

Key words: Adult Onser Stiii's Disease, clinic, diagnostic.

Синдром (болезнь) Стилла взрослых относится к числу редких заболеваний, очень сложен для диагностики, требует проведения де-

тального дифференциального диагноза со многими заболеваниями, протекающими с синдромом лихорадки.

Синдром Стилла взрослых представляет собой мультисистемное воспалительное заболевание неизвестной природы, характеризующееся высокой лихорадкой, кожной сыпью, артралгиями или артритом, а также поражением внутренних органов. Заболевание названо в честь знаменитого английского педиатра Фридерика Стилла, описавшего его в 1896 г. как вариант ювенильного ревматоидного артрита. Синдром Стилла взрослых, впервые описанный Bywaters E. в 1971 г. [1], в настоящее время рассматривается как один из вариантов серонегативного ревматоидного артрита.

Частота заболевания не известна, мужчины и женщины болеют одинаково часто. Дебют болезни чаще всего приходится на возраст 20–35 лет, однако известны единичные случаи заболевания и в возрасте старше 70 лет [2, 3].

Этиология синдрома Стилла взрослых не установлена. Имеются лишь предположения о возможной этиологической роли инфекции (вирусы краснухи, Эпштейна-Барр, цитомегаловирусы, *Y. enterocolitica*, *M. pneumoniae*), генетических факторов (носительство антигена HLA B 35) [4, 5].

Наиболее характерными клиническими признаками заболевания являются следующие. Умеренная и высокая лихорадка (38–39 °C и выше) с максимальным подъемом температуры тела в вечернее время, сопровождающаяся интенсивной потливостью. Макулопапулезная сыпь ярко-розового цвета («цвет семги») с локализацией на туловище, проксимальных частях конечностей, реже на лице. Сыпь часто имеет преходящий характер (характерно возникновение сыпи на высоте лихорадки). В редких случаях сыпь сопровождается зудом. Еще один практически обязательный симптом болезни Стилла — артриты или артралгии, достаточно интенсивные, с локализацией чаще всего в мелких суставах кистей, однако могут быть поражены любые суставы. У 70% больных отмечается сильная жгучая боль в глотке, особенно выраженная в начале заболевания. Более редкими симптомами являются плевриты и перикардиты (сухие или с незначительным выпотом), преходящие пневмониты [6], миокардиты [7]. У 50 % больных выявляется безболезненная лимфаденопатия, у 40–45 % — спленомегалия, у 25–27 % — гепатомегалия [8].

Наиболее частыми лабораторными проявлениями синдрома Стилла взрослых являются значительное ускорение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз ($10\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз более $400 \times 10^9/\text{л}$. Специфических серологических маркеров заболевания не существует: в крови выявляются высокие титры белков острой фазы воспаления, прежде всего С-реактивного протеина (С-РП), а также провоспалительных медиаторов — интерлейкина-6, интерферона- γ , фактора некроза опухолей, макрофагонии-

стимулирующего фактора [9]. Одним из весьма характерных признаков синдрома Стилла является значительное увеличение уровня сывороточного ферритина [10].

Рентгенологическое исследование пораженных суставов может не выявить изменений или показать припухание мягких тканей, окостенение суставов, а при хроническом течении — анкилозы. Существует несколько вариантов диагностических критериев синдрома Стилла взрослых. Наиболее современным считается вариант, разработанный В. Fautrell и соавторами [10]. Он включает большие и малые критерии.

Большими критериями являются:

- высокая лихорадка $> 39\text{ }^\circ\text{C}$;
- артралгия;
- транзиторная эритема;
- фарингит;
- количество полиморфноядерных клеток $> 80\%$;
- гликолизированный ферритин $< 20\%$.

Малые критерии:

- макулопапулезная сыпь;
- лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/\text{л}$.

Для диагноза необходимо 4 и более больших критерия или 3 больших и 2 малых критерия.

Синдром Стилла взрослых может протекать в следующих вариантах:

1) циклический системный вариант — характеризуется преобладанием в клинике системных проявлений и умеренно выраженным поражением суставов;

2) хронический суставной вариант, для которого типично доминирование в клинической картине хронического артрита в сочетании с системными проявлениями или без них.

В связи с полисистемными проявлениями заболеваний и отсутствием специфических диагностических тестов диагноз синдрома Стилла взрослых является диагнозом исключения. Заболевание требует проведения дифференциальной диагностики во всех случаях стойкого лихорадочного синдрома. Важно помнить, что полный набор клинических симптомов в начале болезни может отсутствовать и нередко требуются месяцы динамического наблюдения за пациентами для установления диагноза синдрома Стилла взрослых.

Приводим клинический случай синдрома Стилла взрослых, который демонстрирует сложность установления диагноза заболевания (диагностический процесс занял более 13 месяцев). Особенностью данного случая болезни является и то, что заболевание дебютировало у больного в возрасте 69 лет.

Больной Т., 1939 г. р., поступил в терапевтическое отделение № 2 ГУ «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны» 16.10.2009 г. При поступлении предъявлял жалобы на боли и припухлость в области плечевых, локтевых, луче-

запястных суставов обеих конечностей, на длительную (более года) периодическую неправильного типа лихорадку с повышением температуры тела от субфебрильной до 39 °С, сопровождающуюся ознобами и обильным потоотделением, резистентную к антибактериальной терапии; на наличие по всему телу слегка зудящей пятнистой сыпи розового цвета; на боли по задней поверхности шеи, возникающие при движениях; на интенсивные боли в горле. Боли в горле и сыпь более выражены при повышении температуры тела выше 38 °С.

Анамнез. Заболел в начале сентября 2008 г., когда впервые отметил появление субфебрильной лихорадки, болей в горле, суставах. Амбулаторное лечение антибактериальными и нестероидными противовоспалительными препаратами эффекта не дало, поэтому 24.09.2008 г. был госпитализирован в ГУ «Гомельская областная инфекционная клиническая больница», где находился на лечении и обследовании по 07.10.2008 г. За время лечения выявлялись нейтрофильный лейкоцитоз до $13,9-14,5 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 18–56 мм/час, положительный С-РП. Исследования на иерсиниоз, маркеры вирусных гепатитов, на дифтерию дали отрицательные результаты. Была выполнена колоноскопия 03.10.2008 г.: хронический колит. Получал лечение аспирином, лоратидином, ципрофлоксацином, димедролом, дексаметазоном в/в, цефтриаксоном. В результате лечения лихорадка, сыпь, боли в горле и суставах прекратились. Был выписан с диагнозом: «Иерсиниоз, генерализованная форма средней степени тяжести, хронический колит». В декабре 2008 г. симптоматика заболевания возобновилась, в связи с чем был госпитализирован в аллергологическое отделение ГУ «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница» по поводу обострения рецидивирующей крапивницы, синдрома ускоренного СОЭ. Проведенный курс лечения, включавший преднизолон, димедрол, тавегил, натрия тиосульфат, вызвал ремиссию заболевания. После выписки из аллергологического отделения в качестве поддерживающей терапии амбулаторно получал антигистаминные препараты. Очередное ухудшение состояния возникло в начале октября 2009 г., когда появились лихорадка, боли в горле, шее, суставах, сыпь и зуд кожи. Амбулаторно был консультирован аллергологом 05.10.2009 г. Установлен диагноз обострения хронической рецидивирующей крапивницы, назначено лечение — атаракс, парлазин, дексаметазон в/м, активированный уголь. К 13.10.2009 г. кожные высыпания уменьшились, однако сохранялись боли в суставах, горле и субфебрильная лихорадка. Консультация оториноларинголога 13.10.2009 г.: «Хронический гипертрофический ларингит вне обострения». Консультация гематолога 15.10.2009 г.: «Данных

за системные заболевания крови не выявлено». В связи с сохраняющейся лихорадкой, усилением кожных проявлений и суставного синдрома был госпитализирован в терапевтическое отделение № 2 У «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны».

Состояние больного удовлетворительное, активен, правильного телосложения, удовлетворительного питания. На коже рук, бедер, туловища определяется слегка выступающая бледно-розовая («цвета семги») сыпь с элементами разной формы, имеющими фестончатые края, зудящая. Подкожный жировой слой выражен умеренно, распределен равномерно, пальпаторно выявляются одиночные подмышечные лимфатические узлы величиной 0,4–0,5 см, мягкие, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Оба лучезапястных, локтевых и плечевых сустава горячие на ощупь, отежные, болезненные при пальпации. Движения в этих суставах ограничены из-за боли. Другие суставы не изменены. Грудная клетка правильной формы, симметрично участвует в дыхании, частота дыхательных движений — 16 в 1 минуту. Над легкими при перкуссии выявлен ясный легочный звук, границы легких не изменены. Аускультативно в легких выявляется везикулярное дыхание. Область сердца и крупных сосудов не изменена. Границы сердца расширены влево до левой среднеключичной линии, тоны сердца приглушены, ритм правильный, определяется мягкий систолический шум на верхушке. АД 135/80 мм рт. ст. Живот правильной формы, мягкий и безболезненный при пальпации. Печень и селезенка пальпаторно не выявляются. Размеры печени по Курлову 8,5×8×6 см. Почки пропальпировать не удалось. Физиологические отправления без особенностей.

Были проведены следующие исследования. Общий анализ крови: Эр. — $4,45 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв — 149 г/л, ЦП — 0,9, Л. — $12,5 \times 10^9/\text{л}$, п. — 8 %, с. — 76 %, л. — 12 %, м. — 4 %, э. — 0 %, СОЭ — 54 мм/час, тромб. — $472,9 \times 10^9/\text{л}$. Биохимический анализ крови: глюкоза — 4,16 ммоль/л, общий белок — 73 г/л, мочевины — 6,7 ммоль/л, креатинин — 0,073 ммоль/л, холестерин — 5,0 ммоль/л, АСТ — 48 ЕД/л, АЛТ — 67 ЕД/л, КФК — 97 ЕД/л, ЛДГ — 732 ЕД/л, серомукоид — 0,27 ед. опт. пл., тимоловая проба — 2,3 ед., С-РП — (++++), ферритин крови — 3970 мг/дл (норма — 7,0–150,0 мг/дл). Ревматоидный фактор и LE-клетки не обнаружены. Повторные посева крови на стерильность и гемокультуру: рост аэробной микрофлоры не получен. Реакция Видалья: отрицательная. Возбудитель малярии в крови не обнаружен. Общий анализ мочи: уд. вес — 1020, белок — 0,03 г/л, глюкоза — отр., л. — 1–2 в п. зр., эр. — 0,1 в п. зр.. Рентгенография органов грудной клетки: при-

знаки атеросклероза аорты, диффузного пневмосклероза. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС — 74 в 1 мин., нормальное положение ЭОС, признаки гипертрофии левого желудочка. Компьютерная томография органов брюшной полости: в нижнем полюсе обеих почек имеются ангиолипомы до 14 мм в диаметре. Другой патологии не выявлено.

На основании проведенных исследований был установлен диагноз: «Синдром Стилла взрослых (ревматоидный артрит серонегативный, 3 степень активности, стадия 1), ФК 2. Первичный полиостеоартроз, стадия компенсации, ФК 1. Ангиолипомы обеих почек».

Для дальнейшего лечения 05.11.2009 г. больной был переведен в ревматологическое отделение ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 1». Диагноз синдрома Стилла взрослых был подтвержден. Проведен курс лечения, включавший преднизолон в/в в дозе 3 мг/кг массы тела, метилпреднизолон 0,5 мг/кг массы тела, лоратидин, омега-3, долорен. Выписан 18.11.2009 г. со значительным клинико-лабораторным улучшением под наблюдением ревматолога. Была рекомендована поддерживающая терапия: метилпреднизолон — 12 мг/сут. с постепенным снижением дозы, нимесулид — 200 мг/сут.

Данный клинический случай демонстрирует сложность диагностики болезни Стилла взрослых. Сложности заключаются в недостаточном знании врачами клинических особенностей этого заболевания, а также необходимости дифференциального исключения целого ряда патологических состояний, характеризующихся стойкой лихорадкой и суставным синдромом. В приведенном случае диагноз синдрома Стилла взрослых был установлен на основании выявленного у больного комплекса диаг-

ностических признаков, включавших все 6 больших и 2 малых критерия Fautrell В. и соавт. [10], что соответствует диагностическому правилу, а также путем исключения похожих по клиническим проявлениям заболеваний. Особенностью этого клинического наблюдения является позднее начало заболевания — в 69-летнем возрасте, что является нетипичным и весьма редким при синдроме Стилла взрослых. Обращает на себя внимание высокая эффективность лечения относительно небольшими дозами глюкокортикостероидов. В течение 3 месяцев амбулаторного лечения у больного были полностью устранены проявления суставного синдрома, в анализах крови не выявляется признаков воспалительной активности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bywaters, E. G. L. Still's disease in the adult / E. G. L. Bywaters // *Ann Rheum Dis.* — 1971. — Vol. 30. — P. 121–133.
2. Вест, С. Д. Секреты ревматологии / С. Д. Вест; пер. с англ. — М.: СПб: БИНОМ - Невский Диалект, 1999. — С. 234–238.
3. Ревматические болезни: рук-во для врачей / Под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. — М.: Медицина, 1997. — С. 280–281.
4. Adult Still's disease: Review of 228 cases from the literature / A. Ohta [et al.] // *J. Rheumatol.* — 1987. — Vol. 14. — P. 1139–1146.
5. Primary care rheumatology/ [edited by] Edward D. Harris, Jr., Mark C. Genovese. — 1st ed. — 2000. — P. 182–183; 397–399.
6. Pulmonary abnormalities in adult onset Still's disease / O. Troum [et al.] // *Arthritis Rheum (Suppl.)*. — 1985. — Vol. 28. — P. 78.
7. Myocarditis in adult Still's disease / I. Bank [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 1985. — Vol. 28. — P. 452–454.
8. Adult Still's disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients / J. Pouchot [et al.] // *Medicine.* — 1991. — Vol. 70. — P. 118–136.
9. Elevated serum interleukin-6, interferon and tumor necrosis factor — a levels in patients with adult onset Still's disease / T. Hoshino [et al.] // *J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 25. — P. 396–398.
10. Proposal for a New set of classification criteria for adult onset Still's disease / B. Fautrel [et al.] // *Medicine.* — 2002. — Vol. 81. — P. 194–200.

Поступила 02.06.2010

УДК 616-006.443:616.21

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА В ПРАКТИКЕ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГА

В. П. Ситников, И. Д. Шляга, Д. Д. Редько, Е. С. Ядченко

Гомельский государственный медицинский университет

В статье описано наблюдение локализованной формы гранулематоза Вегенера с поражением полости носа, околоносовых пазух и орбиты у пациентки 52 лет.

Ключевые слова: гранулематоз Вегенера.

WEGENER'S GRANULOMATOSIS IN ENT PRACTICE

V. P. Sitnikov, I. D. Shlyaga, D. D. Redko, E. S. Yadchenko

Gomel State Medical University

In this article described one case of observathion for women 52 years old having damage of nasal cavity, paranasal sinuses and orbit by localised form of Wegener's granulomatosis.

Key words: Wegener's granulomatosis.

Гранулематоз Вегенера (ГВ) — довольно редкое тяжелое общее заболевание из группы системных васкулитов, для которого характерно гранулематозное поражение верхних дыхательных путей (ВДП), легких и почек [1, 2].

Впервые описал это заболевание немецкий патологоанатом Wegener F. в 1931 году.

Этиология болезни Вегенера неизвестна. Вероятнее всего мультифакторная природа болезни: в результате сочетанного воздействия

нескольких факторов в условиях неблагоприятного гормонального фона и возможной генетической предрасположенности. Не исключается этиологическая роль хронической инфекции (парвовирусы, цитомегаловирусы), инфицированности слизистой оболочки полости носа *Staphylococcus aureus*. Обсуждается также роль неантигенных факторов окружающей среды: ультрафиолетовых лучей, курения, психо-эмоционального напряжения, механической травмы [2]. Установлено влияние географического положения на частоту возникновения ГВ, в частности, заболеваемость выше в 2 раза в странах северных широт (Великобритании, Норвегии — 10,6:1000000) [3].

В патогенезе решающее значение имеют аутоиммунные реакции: поражение сосудистой стенки иммунными комплексами. Патоморфологическая картина характеризуется некротическим васкулитом сосудов среднего и мелкого калибра и образованием полиморфно-клеточных гранулем с наличием гигантских многоядерных клеток типа Пирогова-Лангганса. Особенностью ГВ является склонность к развитию некрозов ишемического типа.

Одной из характерных особенностей ГВ является его полисимптомность. В начальной стадии ГВ у 2/3 пациентов преобладают симптомы поражения ВДП, реже уха [4, 5]. Лишь у 1/3 больных ГВ возникает без поражения ЛОР-органов. Выделяют следующие формы данного заболевания: локализованная (15 %) и генерализованная (85 %) [2]. При локализованной форме развиваются язвенно-некротическое поражение ЛОР-органов, гранулематоз орбиты или их сочетание. Одними из наиболее ранних симптомов являются насморк с кровянистой гноем, затрудненное носовое дыхание, скопление кровянистых корок в носу, носовые кровотечения. Поражение глотки и гортани, как первичное проявление ГВ, наблюдается значительно реже [6]. Затем присоединяются некроз слизистой оболочки полости носа, развитие симптомов синусита, возникает деструкция носовой перегородки, раковин, перфорация мягкого и твердого неба. Изменения в носовой полости и околоносовых пазухах (ОНП) не носят специфического характера. При генерализованной форме наряду с гранулематозом ВДП или орбиты возникают лихорадка, озноб, полиморфная сыпь и геморагии, появляется надсадный приступообразный кашель с выделением гнойно-кровянистой мокроты, наблюдается картина пневмонии со склонностью к абсцедированию и образованию выпота, нарастают легочно-сердечная недостаточность, гломерулонефрит с быстрым развитием почечной недостаточности, бронхит, поражение желудочно-кишечного тракта, поражение суставов, артралгии и миалгии, поражение центральной и периферической нервной системы [7]. По характеру клинического тече-

ния, его остроте и тяжести ГВ может быть острым, подострым и хроническим.

Диагностика заболевания весьма затруднительна. Примерно 25 % больных в начальной стадии не имеют признаков поражения почек или легких. Только у 50 % больных ГВ диагностируется в первые 3–6 месяцев от начала болезни. В 7 % случаев заболевание не диагностируется в течение 5–16 лет от появления первых клинических симптомов. В диагностике ГВ, особенно на ранних стадиях заболевания, крайне важной является адекватная оценка изменений со стороны ВДП, особенно носа и ОНП. Это нередко определяет ведущую роль отоларинголога в ранней диагностике заболевания. Необходимо учитывать изменения в легких, устанавливаемые при рентгенографии: узелки, легочные инфильтраты или полости. Среди лабораторных исследований важное значение для диагностики ГВ имеет определение антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA), которые обнаруживаются у 40–99 % больных, чаще с активным генерализованным процессом, реже в период ремиссии при локализованной форме заболевания. В общем анализе крови: анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ. При поражении почек характерны изменения мочи: микрогематурия, протеинурия. В ряде случаев информативными являются результаты гистологического исследования грануляционной ткани с поверхности слизистой оболочки ВДП (сочетание признаков некротического васкулита и гранулематозного воспаления).

Дифференциальная диагностика ГВ должна проводиться со злокачественной срединной гранулемой лица, инвазивным микозом, актиномикозом, сифилисом, туберкулезом, злокачественными новообразованиями.

Поскольку природа ГВ остается неизвестной, отсутствует и специфическое лечение. Основой терапии ГВ является применение гормональных и цитостатических препаратов, симптоматическая терапия, при наличии присоединившейся вторичной инфекции — антибиотиков. Оперативное лечение при ГВ проводится только по жизненным показаниям, раны не заживают по 3–4 месяца.

Прогноз заболевания неблагоприятный и во многом зависит от ранней диагностики и своевременного начатого лечения. При острой форме ГВ продолжительность жизни не превышает 1–2 года, при хронической — 2–5 лет.

Приводим собственное наблюдение

Пациентка Ж., 1958 г. р., поступила в ЛОР-клинику Гомельского медуниверситета 11.12.2006 г. с жалобами на припухлость в области дна носовой полости слева, боли в левой половине лица. Из анамнеза известно, что болеет 5 месяцев, лечилась по месту жительства с диагнозом: «Острый катаральный правосторонний гайморит». После курса антибактери-

альной (цефтриаксон) и противовоспалительной терапии, пункции верхнечелюстной пазухи (ВЧП) эффекта не было. При поступлении — общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и слизистые оболочки бледно-розового цвета. Периферические лимфатические узлы не пальпировались. Пульс — 76 уд./мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения, АД 120/80 мм рт. ст. Границы сердца не изменены. Тоны сердца приглушены. Над легкими везикулярное дыхание. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. В области дна полости носа слева безболезненная припухлость. Патологических выделений в носу нет. Уши — наружные слуховые проходы свободные, широкие, барабанные перепонки перламутрово-серого цвета, ШР — 6м/6м. Глотка, гортань без видимой патологии. Общий анализ крови при поступлении: эритроциты — $3,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 118 г/л, СОЭ — 5 мм/ч, лейкоциты — $13,5 \times 10^9/л$, п. — 2 %, с. — 62 %, эозинофилы — 4 %, моноциты — 3 %, лимфоциты — 29 %, RW — отр. При диагностической пункции ВЧП с двух сторон промывная жидкость чистая. 14.12.06 г. выполнена компьютерная томография лицевого черепа, выявлено объемное образование дна полости носа слева. Выставлен диагноз: «Нагноившаяся киста дна носовой полости слева. Невралгия II ветви тройничного нерва слева. Железодефицитная анемия легкой степени тяжести». 19.12.2006 г. под эндотрахеальным наркозом произведено удаление кисты дна носовой полости слева. Патогистологическое заключение: фрагмент мягких тканей с гнойно-некротическим воспалением. Признаков опухоли нет. В послеоперационном периоде — динамика отрицательная, резкое затруднение носового дыхания слева, слизистогнойное отделяемое из носа, отек левой половины лица. В полости носа слева — бурный рост ткани по типу грануляционной, геморрагические корки. При микробиологическом исследовании отделяемого из носа выделена *Candida albicans* — 109, *Streptococcus haemolyticum* — 105. Произведена биопсия из полости носа слева. Патогистологическое заключение: полипозно-гнойный синусит с очаговой метаплазией респираторного эпителия. Выставлен клинический диагноз: «Хронический ринит, гнойный этмоидит слева. Хронический двусторонний катаральный гайморит. Микоз полости носа слева?». Проведен курс антибактериальной, противогрибковой (флуконазол) и противовоспалительной терапии. Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось. 14.01.2007 г. выполнено КТ-исследование ОНП: признаки гайморита, ринита слева, частичное разрушение медиальной стенки левой ВЧП. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии, 31.01.2007 г. произведена гайморотомия слева: обнаружены кариозные изменения верхней челюсти, дефект

медиальной стенки левой ВЧП, в полости носа и по нижней стенке левой ВЧП — обильная грануляционная ткань. Все патологическое удалено. Патогистологическое заключение: «Хронический гнойный гайморит, некротический детрит». Данных о новообразовании нет. Послеоперационный диагноз: «Хронический гнойный гайморэтмоидит слева (грибковой этиологии? актиномикоз?). Остеомиелит верхней челюсти слева? Новообразование верхней челюсти слева?». Консультирована ЛОР-онкологом: новообразование исключено. В послеоперационном периоде состояние пациентки прогрессивно ухудшалось: вновь появилась заложенность носа, геморрагические выделения из левой половины носа, бурный рост грануляционной ткани в полости носа слева. С целью исключения грибкового риносинусита, актиномикоза полости носа пациентка направлена в НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина г. Санкт-Петербурга, где находилась на стационарном обследовании и лечении с 28.02 по 8.03.07 г. Проводились микробиологические и серологические тесты: ИФА с целью определения антител к *Aspergillus fumigatus* 1:400; антигены *Aspergillus* — отрицательны. При культуральном исследовании выделен *Staphylococcus aureus* полирезистентный MRSA штамм, чувствительный к ванкомицину, линкозамиду. Произведена повторная биопсия и гистологическое исследование: убедительных данных о наличии грибкового поражения и актиномикоза в полости носа и ВЧП нет. Рекомендовано пройти курс консервативной терапии по месту жительства по схеме: ванкомицин внутривенно в течение 10 дней, итраконазол внутрь до 6 месяцев.

20.03.2007 г. пациентка Ж. повторно госпитализирована в ЛОР-клинику Гомельского медуниверситета. 23.03.2007 г. выполнена МРТ головного мозга и ОНП. Заключение: тотально выполнена мягкотканым содержимым левая ВЧП и клетки решетчатого лабиринта слева. Учитывая отсутствие эффекта от лечения, 29.03.2007 г. произведена реоперация на ВЧП, решетчатом лабиринте слева. Обнаружено: левая ВЧП заполнена полипозной тканью с распространением в клетки решетчатого лабиринта, деструкция медиальной стенки левой ВЧП на всем протяжении. В области дна носовой полости слева — конгломерат грануляционно-рубцовой ткани. Гистологическое заключение: слизистая носа с миксоматозом и хроническим гнойным воспалением. Признаков грибкового поражения нет. В послеоперационном периоде обнаружен быстрый рост грануляционной и полипозной ткани по дну полости носа и левой ВЧП. В результате интенсивной противогрибковой (итраконазол — 400 мг/сут) и антибактериальной терапии (ванкомицин внутривенно капельно), ежедневной санации полости носа с применением стафилококкового бактериофага, антисептиков, состояние пациентки стабилизи-

ровалось в послеоперационном периоде: прекратился рост грануляционной ткани, выделения из левой половины носа, уменьшились лицевые боли. Это факт позволил выставить диагноз: «Хронический инвазивный грибковый риносинусит слева». В течение 6 месяцев дважды проходила курсы противогрибковой, антибактериальной терапии в ЛОР-клинике со слабой положительной динамикой. Рост грануляционной ткани в полости носа замедлился, выделения прекратились, болевой синдром уменьшился. Неодно-

кратно обследована терапевтом, иммунологом, ревматологом. Выполнялась рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и почек. Патологии со стороны внутренних органов не выявлено. По результатам лабораторных исследований сохраняется анемия легкой степени тяжести. Консультирована д.м.н. зав. кафедрой внутренних болезней: данных о системном заболевании нет. Консультирована фтизиатром, назначен пробный курс противотуберкулезной терапии — эффекта нет.



Рисунок 1 — Внешний вид пациентки Ж. (асимметрия лица за счет экзофтальма слева, инфильтрация и отек бокового ската носа слева и медиального угла глаза)

В июне 2008 г. состояние пациентки ухудшилось, появились боли в области левого глаза, асимметрия лица, небольшой экзофтальм слева, инфильтрация и отек бокового ската носа слева и медиального угла глаза (рисунок 1), дефект носовой перегородки, увеличение СОЭ до 46 мм/ч. Выполнено КТ-исследование ОНП: отмечается деструкция костной стенки полости носа слева, широкое сообщение полости носа с ВЧП слева, дефект носовой перегородки. Лобные, клиновидные и правая ВЧП воздушны. Затемнение средней плотности округлой формы в клетках решетчатого лабиринта слева. Не исключен грибковый характер поражения. В октябре 2008 г. выполнена эндоскопическая этмоидотомия слева. Клетки решетчатого лабиринта слева заполнены патологической тканью по типу грануляционной. Гистологическое заключение: ткань с хроническим воспалением и некротическими массами. В послеоперационном периоде интенсивная антибактериальная и антимикотическая терапия. Состояние пациентки стабилизировалось.

13.11.2008 г. повторная госпитализация в ГОКБ с прогрессирующей отечностью, инфильтрацией внутреннего угла глаза слева. СОЭ — 46 мм/ч, Hb — 107 г/л. КТ ОНП от 17.11.08 г. — инфильтрация мягких тканей, внутренней и прямой мышц OS. Биохимический анализ крови — норма, рентгенография органов грудной клетки — норма, УЗИ почек и печени — норма. Консультация офтальмолога: «Эпифора, рубцовое смещение нижнего века OS». 19.11.08 г. консультирована заслуженным врачом РФ, профессором кафедры оторинола-

рингологии Гомельского медуниверситета В. П. Ситниковым. Выставлен диагноз: «Гранулематоз Вегенера челюстно-лицевой области слева»; рекомендована срочная консультация ревматолога и профильное лечение. Консультирована областным ревматологом: данных о ГВ нет, для исключения новообразования направлена на консультацию к ЛОР-онкологу в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, где госпитализирована в отделение опухолей головы и шеи. 05.01.2009 г. проведена диагностическая орбитотомия слева с биопсией. Гистологическое заключение по решению консилиума: убедительных данных о ГВ и грибковом поражении нет. В послеоперационном периоде рана не заживала, образовался обширный дефект лица, появилась инфильтрация орбиты и экзофтальм справа (рисунок 2). Консультирована главным ревматологом МЗ РБ: убедительных данных о ГВ нет, анализ крови на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) — отрицательный. Назначен пробный курс гормонотерапии (преднизолон внутрь). В течение двух месяцев отмечено улучшение самочувствия, исчезли инфильтрация и экзофтальм орбиты справа, вялые грануляции в ране, нормализация лабораторных показателей крови (СОЭ — 12 мм/ч).

В октябре 2009 г. пересмотрены микропрепараты главным внештатным патологоанатомом: ткань с выраженным пролиферативно-экссудативным воспалением с васкулитами и некрозами, эозинофилией; изменения могут соответствовать хроническому воспалению

иммунного характера, нельзя исключить ГВ и другие васкулиты (рисунок 3). Повторно консультирована главным ревматологом: выставлен заключительный диагноз: «ГВ с поражением ВДП, локализованная форма». Рекомендовано продолжить гормонотерапию, добавить к лечению цитостатики (метотрексат). В настоящее время пациентка продолжает лечение, состояние стабилизировалось,

в полости носа рубцовая ткань, дефект перегородки носа, медиальной стенки левой ВЧП, положительная динамика лабораторных показателей (СОЭ — 17 мм/ч), при повторных обследованиях патологии со стороны внутренних органов не выявлено.

Планируется оперативное лечение по пластическому закрытию послеоперационного дефекта носоорбитальной области.



Рисунок 2 — Внешний вид пациентки Ж. после орбитотомии слева: послеоперационный дефект лица, остатки носовых раковин (обозначены стрелкой), перегородка носа, носоглотка

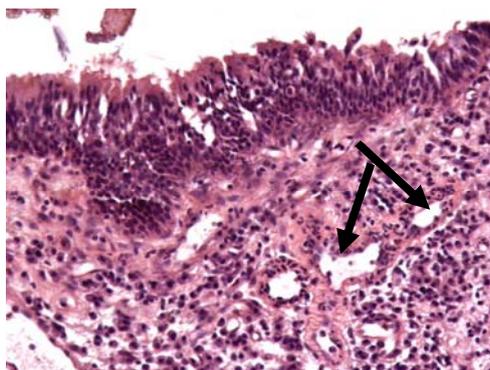


Рисунок 3 — Воспалительный инфильтрат (нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки) в собственной пластинке слизистой оболочки, васкулиты (указано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 200×

Особенностью представленного клинического случая является редкий вариант течения локализованной формы ГВ с относительно «благоприятным» течением без поражения внутренних органов, поэтому постановка диагноза была затруднена. Более того, даже после клинической постановки диагноза 19.11.2009 г. не удавалось его доказать еще на протяжении почти 1,5 лет. Заболевание протекало под маской хронического инвазивного микоза полости носа, ВЧП и решетчатого лабиринта, так как отмечался положительный эффект на фоне антимикотической терапии. Неоднократные хирургические вмешательства провоцировали прогрессирование заболевания.

В заключение следует отметить, что в 2/3 случаев ГВ манифестирует с поражения ЛОР-органов, поэтому большинство пациентов обращаются в первую очередь к оториноларингологу. Стоит помнить о разнообразии клинических вариантов ГВ. От ранней постановки диагноза и назначения адекватного лечения за-

висит дальнейшая судьба пациентов. Своевременная диагностика позволит избежать ненужных вмешательств, предотвратить тяжелые осложнения и стойкую нетрудоспособность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дайняк, Л. Б. Поражение верхних дыхательных путей и уха при ревматических заболеваниях / Л. Б. Дайняк, Р. А. Минчин, В. П. Быкова. — М.: Медицина, 1987.
2. Оториноларингология: национальное руководство / под ред. В. Т. Пальчуна. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 817–826.
3. Кривошеев, О. Г. Гранулематоз Вегенера и климат / О. Г. Кривошеев // [Электронный ресурс]. — 2009. — Режим доступа: <http://www.vasculitis.ru/index.php?type=special&area=1&p=articles&id=34>. — Дата доступа: 14.05.2010.
4. Оториноларингологические проявления гранулематоза Вегенера / А. М. Литвяков [и др.] // Здоровоохранение. — 2001. — № 1. — С. 56–58.
5. Patterns of presentation and diagnosis of patients with Wegener's granulomatosis: ENT aspects / I. A. Srouji [et al.] // The Journal of Laryngology & Otology. — 2007. — Vol. 121. — P. 653–658.
6. Наблюдение гранулематоза Вегенера / В. Г. Зенгер [и др.] // Вестник оториноларингологии [Электронный ресурс]. — 2007. — № 6. Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/oto/detail/382/5606/>. — Дата доступа: 20.05.2010
7. Комаров, В.Т. Клинические варианты гранулематоза Вегенера / В. Т. Комаров, А. Ю. Никишина // Клиническая медицина. — 2001. — Т. 79, № 2. — С. 66–68.

Поступила 02.06.2010

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».

22. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».