

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

№ 3 (25)
Июль-сентябрь 2010

Учредитель — учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Главный редактор Лызикив 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. Н. Беляковский (Гомель), И. А. Новикова (Гомель), В. Н. Бортновский (Гомель), Ю. П. Островский (Минск), Н. А. Васильков (Гомель), Э. С. Питкевич (Гомель), А. И. Грицук (Гомель), В. В. Потенко (Гомель), В. П. Дейкало (Витебск), В. П. Ситников (Гомель) — зам. главного редактора, З. А. Дундаров (Гомель), Н. Ф. Сорока (Минск), С. В. Жаворонок (Минск), А. Н. Стожаров (Минск), А. Л. Калинин (Гомель) — зам. главного редактора, А. Н. Окоороков (Витебск), С. И. Третьяк (Минск), И. А. Карпов (Минск), А. Н. Косинец (Витебск), С. В. Федорович (Минск), Ю. В. Крылов (Витебск), В. М. Лобанков (Гомель), В. Я. Латышева (Гомель), Т. М. Шаршакова (Гомель) — зам. главного редактора.

Редакционный совет: А. Амброзайтис (Вильнюс), И. И. Абабий (Кишинев), А. Ю. Барышников (Москва), Бенджамин Бонна (США), А. Е. Доросевич (Смоленск), А. И. Ковалев (Москва), Н. Комодо (Флоренция), А. И. Крюков (Москва), Я. Э. Кенигсберг (Минск), В. С. Новиков (Санкт-Петербург), 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 24.11.2010. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 18,37. Тираж 200 экз. Заказ 320.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

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

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2010

СОДЕРЖАНИЕ

СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<i>А. А. Литвин, А. А. Филатов, В. А. Ковалев, А. В. Прус, А. В. Юргель, Д. В. Анасович</i> Диагностика инфицированного панкреонекроза на основе анализа анизотропии КТ-изображений.....	7
<i>А. А. Лызигов</i> Выключение из кровотока различных сегментов глубоких вен нижних конечностей: исходы и прогноз.....	12
<i>А. В. Гомоляко, И. А. Новикова, А. П. Саливончик</i> Предиктивная значимость показателей иммунограммы в оценке эффективности иммуно- модулирующей терапии у больных хроническим рецидивирующим фурункулезом.....	16
<i>Е. И. Михайлова, Н. В. Филипенко</i> Дифференциальная диагностика органической и функциональной патологии кишечника на основе фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале.....	21
<i>В. М. Мицура</i> Качество жизни пациентов с хронической HCV-инфекцией.....	25
<i>О. Л. Палковский, Л. И. Новогран, А. В. Шеринев</i> Проблемы терапии нозокомиальной пневмонии, вызванной <i>P. aeruginosa</i> (обзор литературы).....	30
<i>С. С. Осочук, Г. Д. Коробов, О. А. Голюченко</i> Клинико-лабораторные критерии отнесения детей к диспансерной группе часто болеющих.....	36
<i>В. П. Сытый, А. А. Гончар, Ю. В. Сытый</i> Аденомы гипофиза: история, распространенность, клиника, диагностика, лечение.....	41
<i>Ю. И. Рожко, Л. Н. Марченко, Н. А. Ребенок, А. О. Кривун, Л. В. Дравица, Ю. Л. Белькевич, Т. В. Бобр, Ж. И. Ленкова, Д. П. Глушко</i> Нейроретинопротекторное действие кортексина и ретиналамина в терапии открытоугольной глаукомы.....	50
<i>Н. В. Бажкова, Н. И. Андрейчик, И. В. Вуевская, Ж. А. Чубуков</i> Анализ результатов ранней велоэргометрии у больных Q-инфарктом миокарда.....	55
<i>Э. А. Доценко, Д. П. Саливончик</i> Современная роль гипербарической оксигенации в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.....	58
<i>И. В. Пальцев, А. Л. Калинин, А. С. Прокопович</i> Лабораторные показатели крови у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом перегрузки железом.....	64
<i>Г. Д. Панасюк, Н. Г. Власова, С. Н. Никонович, Э. А. Надыров, А. В. Рожко</i> Структура заболеваний щитовидной железы у детей в зависимости от величины поглощенной дозы радионуклидов йода.....	68
<i>Я. Л. Навменова, Н. П. Шилова, И. Г. Савастеева, Т. В. Мохорт</i> Сахарный диабет и депрессивные расстройства (обзор литературы).....	71
<i>Ф. В. Багинский, Н. В. Галиновская, Н. Н. Усова, В. О. Демидова, В. Я. Латышева</i> Рассеянный склероз: современное состояние проблемы (обзор литературы).....	75
<i>В. В. Евсеенко, О. В. Шилова, И. В. Григорьева, О. И. Курс</i> Качество жизни больных психосоматическими расстройствами, проживающих на территориях, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС.....	81
<i>А. Ю. Крылов</i> Анализ структуры первично-множественных злокачественных новообразований при раке желудка в Витебской и Гомельской областях Республики Беларусь.....	84
<i>Л. А. Чунихин, Д. Н. Дроздов, Н. Г. Власова</i> Верификация реконструкции накопленных эффективных доз облучения населения Беларуси инструментальными методами оценки доз.....	89

В. М. Шимон, М. М. Гелета, А. А. Шерегий Тиреоидный статус и состав микроэлементов у пациентов с переломами диафиза костей голени (предварительное исследование)	94
А. А. Кабанова, И. О. Походенько-Чудакова Особенности клинических и этиологических характеристик у пациентов с одонтогенными флегмонами на современном этапе	99
Н. И. Миклис, А. Б. Юркевич, С. В. Григорьева, И. И. Бурак Эффективность раствора спиртового «Витасепт-СКЗ» для наружного применения	103
М. Ф. Курек Контурная пластика тела с использованием компьютерного моделирования	111
А. С. Бань, Г. М. Загородный Возможные ошибки при проведении анализа variability ритма сердца	119
М. В. Злотникова, И. А. Новикова Содержание церулоплазмينا в плазме крови при герпетической инфекции тяжелого течения	124

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

Э. Л. Мачкалян Изучение распространенности обширных дефектов коронок зубов в зависимости от определяющих их факторов	128
Е. Л. Малиновский, В. И. Николаев Коррекция кислотно-основного состояния применением мексидола и биофена в остром периоде экспериментальной политравмы	133

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

Ю. Е. Разводовский, О. Л. Дукорская, В. В. Дукорский Социальные и психопатологические корреляты парасуицида в Гомельской области	137
С. А. Столяров, П. С. Иванов Применение формулярной системы как способ оптимизации расходов центральной районной больницы	143

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

С. В. Шилько, Ю. Г. Кузьминский, В. В. Аничкин, М. В. Борисенко Возможности первичной диагностики сердечно-сосудистой системы на основе биомеханического анализа гемодинамики	148
--	-----

C O N T E N T S

ARTICLES AND REVIEWS

CLINICAL MEDICINE

<i>A. A. Litvin, A. A. Philatov, V. A. Kovalev, A. V. Prus, A. V. Yurgel, D. V. Anasovich</i> Diagnosis of infected pancreatic necrosis on the basis of the analysis of CT-images anisotropy.....	7
<i>A. A. Lyzikov</i> Exclusion of various segments of deep veins in lower extremities from blood flow: outcomes and prognosis	12
<i>A. V. Gomoliako, I. A. Novikova, A. P. Salivonchik</i> Predictive significance of immunogram indices in the estimation of immunomodulating therapy effectiveness in patients with chronic recurrent furunculosis	16
<i>E. I. Mikhailova, N. V. Filipenko</i> Differential diagnosis of organic and functional pathology of bowels on the basis of fecal lactoferrin and immunochemical hemocult test.....	21
<i>V. M. Mitsura</i> Life quality in patients with chronic HCV-infection.....	25
<i>O. L. Palkovsky, L. I. Novogran, A. V. Shershnirov</i> Problems of the therapy of nosocomial pneumonia caused by <i>P. aeruginosa</i> (literature review)	30
<i>S. S. Osochuk, G. D. Korobov, O. A. Goliuchenko</i> Clinical and laboratory criteria for labelling children to a supervision group of the frequently suffering with respiratory infections	36
<i>V. P. Syty, A. A. Gonchar, Yu. V. Syty</i> Pituitary adenomas: history, prevalence, clinics, diagnostics, treatment	41
<i>Yu. I. Rozhko, L. N. Marchenko, N. A. Rebenok, A. O. Krivun, L. V. Dravitsa, Yu. L. Belkevich, T. V. Bobr, Zh. I. Lenkova, D. P. Glushko</i> Neuroretinoprotective effect of cortecsin and retinalamin in the treatment of open-angle glaucoma.....	50
<i>N. V. Bazhkova, N. I. Andreichyk, I. V. Vuevskaya, Zh. A. Chubukov</i> Analysis of the results of early veloergometry in patients with myocardial Q -infarction.....	55
<i>E. A. Dotsenko, D. P. Salivonchik</i> Present-day role of hyperbaric oxygenation in the therapy of cardiovascular diseases	58
<i>I. V. Paltsev, A. L. Kalinin, A. S. Prokopovich</i> Laboratory indicators of blood in patients with iron overload syndrome suffering from chronic diffuse liver diseases	64
<i>G. D. Panasiuk, N. G. Vlasova, S. N. Nikonovich, E. A. Nadyrov, A. V. Rozhko</i> Structure of thyroid gland diseases in children depending on the magnitude of the absorbed dose of iodine radionuclides	68
<i>Ya. L. Navmenova, N. P. Shilova, I. G. Savasteeva, T. V. Mokhort</i> Diabetes mellitus and depression disorders.....	71
<i>F. V. Baginsky, N. V. Galinovskaya, N. N. Usova, V. O. Demidova, V. Ya. Latysheva</i> Multiple sclerosis: modern view on the problem (literature review)	75
<i>V. V. Yevseenko, O. V. Shilova, I. V. Grigorieva, O. V. Kurs</i> Life quality of patients with psychosomatic disorders living in the territories affected as a result of the Chernobyl accident.....	81
<i>A. Yu. Krylov</i> Analysis of the structure of initially-plural malignant neoplasms in stomach cancer in Vitebsk and Gomel regions of Belarus.....	84
<i>L. A. Chunikhin, D. N. Drozdov, N. G. Vlasova</i> Verification of reconstruction of the accumulated effective doses in the population of Belarus using instrumental methods of dose assessment	89

V. M. Shimon, M. M. Geleta, A. A. Sheregiy

Thyroid status and composition of microelements in patients with fractures of shank bones diaphysis (preliminary study).....94

A. A. Kabanova, I. O. Pokhodenko-Chudakova

Features of clinical and ethiological characteristics in patients with odontogenous phlegmons at the present stage99

N. I. Miklis, A. B. Yurkevich, S. V. Grigorieva, I. I. Burak

Efficiency of alcoholic solution «Vitasept-SkZ» for external application103

M. F. Kurek

Body contouring plasty using computer modeling.....111

A. S. Ban, G. M. Zagorodny

Possible mistakes in the analysis of heart rate variability119

M. V. Zlotnikova, I. A. Novikova

Concentration of ceruloplasmin in blood plasma of patients with severe herpes infection124

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

E. L. Machkalyan

Study of the prevalence of extensive teeth crowns defects depending on their determining factors128

E. L. Malinovsky, V. I. Nikolaev

Indicators of acid-base state at the background of the application of mexidol and biofen in acute period133

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

Yu. E. Razvodovsky, O. L. Dukorskaya, V. V. Dukorsky

Social and psychopathological correlates of parasuicide in Gomel region137

S. A. Stolyarov, P. S. Ivanov

Use of legal medicament list system as a way of costs optimization of the Central Regional Hospital143

NEW TECHNOLOGIES

S. V. Shilko, Yu. G. Kuzminsky, V. V. Anichkin, M. V. Borisenko

Potential of primary diagnostics of cardiovascular system on the basis of biomechanical analysis of hemodynamics148

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.37-002-073.756.8

**ДИАГНОСТИКА ИНФИЦИРОВАННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА
НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА АНИЗОТРОПИИ КТ-ИЗОБРАЖЕНИЙ****А. А. Литвин², А. А. Филатов², В. А. Ковалев¹, А. В. Прус³,
А. В. Юргель³, Д. В. Анасович⁴**¹Гомельский государственный медицинский университет²Гомельская областная клиническая больница³Объединенный институт проблем информатики НАН РБ⁴Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

Статья посвящена актуальной проблеме экстренной хирургии — диагностике инфицированного панкреонекроза. Авторы разработали и провели анализ клинической эффективности применения нового способа дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза: вычисления параметров анизотропии тканей на основе КТ-изображений. Разработанный способ анализа КТ-данных оказался достаточно точным для диагностики панкреатической инфекции.

Ключевые слова: острый панкреатит, инфицированный панкреонекроз, диагностика, КТ-изображения, анизотропия.

**DIAGNOSIS OF INFECTED PANCREATIC NECROSIS ON THE BASIS
ANALYSIS OF CT-IMAGES ANISOTROPY****A. A. Litvin², A. A. Philatov², V. A. Kovalev¹, A. V. Prus³,
A. V. Yurgel³, D. V. Anasovich⁴**¹Gomel State Medical University²Gomel Regional Clinical Hospital³United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences
of the Republic of Belarus⁴Gomel Regional Clinical Cardiologic Dispensary

The paper is dedicated to a vital topic of emergency surgery, diagnosis of infected pancreatic necrosis. The authors have developed and have analysed clinical efficiency of the new method of differential diagnosis of sterile and infected pancreatic necrosis using CT image data. The method is based on the quantitative estimation of the anisotropy features of pancreas texture. The developed method of CT-data analysis has proved to be sufficiently precise for the diagnosis of pancreatic infection.

Key words: acute pancreatitis, infected pancreatic necrosis, diagnosis, CT scan, anisotropy.

Введение

Ранняя диагностика инфицированного панкреонекроза представляет значительные трудности, диагностические ошибки при инфекционных осложнениях панкреонекроза достигают 40 % [1]. Учитывая, что панкреонекроз сопровождается развитием системной воспалительной реакции даже при отсутствии инфекции, а традиционно используемые клиничко-лабораторные показатели воспаления не являются специфичными и чувствительными для диагностики панкреатической инфекции, весьма актуальным является поиск новых эффективных методов дифференциального диагноза стерильного и инфицированного панкреонекроза (СПН, ИПН) [2, 3].

«Золотым стандартом» в диагностике панкреонекроза является компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием [4, 5]. Однако проведение КТ для верификации

ИПН в большинстве случаев оказывается неэффективным. Достоверным и единственным признаком панкреатической инфекции по данным КТ является симптом «пузырьков газа» в парапанкреатической клетчатке, который наблюдается лишь у 20 % всех пациентов с панкреатическими абсцессами и крайне редко у пациентов с инфицированным панкреонекрозом (1 %) [6].

Известно, что при переходе СПН в ИПН КТ-участок поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки может лишь изменять свои размеры в ту или иную сторону, практически не изменяя денситометрические показатели, находящиеся в пределах 20–30 Н (среднее между плотностью воды и плотностью мягких тканей) [7]. Иными словами, стандартный анализ и описание КТ-изображений при ориентировании на денситометрические показатели не позволяет точно дифференцировать

стерильный и инфицированный панкреонекроз. Другие специфические симптомы при выполнении КТ, которые указывали бы на различие зон стерильного и инфицированного панкреонекроза, отсутствуют [6].

Одним из новых и многообещающих методов компьютерной обработки и количественного анализа медицинских изображений является метод верификации анизотропии тканей [8]. Основанием для анализа КТ-изображений с помощью вычисления анизотропии тканей послужило предположение, что при ИПН в результате секвестрации и гнойного расплавления происходит нарушение локальной структуры ткани поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки. Мы впервые в международной медицинской практике применили метод анализа анизотропии КТ-изображений органов брюшной полости пациентов с ТОП с целью дифференциальной диагностики СПН и ИПН.

Цель

Разработать и оценить диагностические возможности нового метода компьютерного анализа КТ-изображений для верификации гнойно-септических осложнений тяжелого острого панкреатита.

Материал и метод

Дизайн исследования — ретро- и проспективное, нерандомизированное, обсервационное, одноцентровое. Нулевая гипотеза: применение разработанного способа дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза не позволяет идентифицировать гнойно-септические осложнения ТОП на основе анализа КТ-изображений. Задача исследования: разработка и оценка диагностических возможностей метода дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза.

Критерии включения: пациенты с тяжелым острым панкреатитом; возраст старше 18 лет; выполнение КТ-исследования органов брюшной полости с внутривенным контрастированием на компьютерном томографе «GE LightSpeed Pro 16» УГОКБ; обязательная точная верификация формы панкреонекроза (СПН или ИПН) в ближайшие сутки от момента выполнения КТ (тонко-игольная аспирационная биопсия, оперативное лечение и др.); отсутствие приступов тяжелого острого панкреатита в анамнезе. Критерии исключения: несоответствие критериям включения; отечная форма ОП, пациенты с тяжелым острым панкреатитом, ранее оперированные по поводу инфицированного панкреонекроза в других ЛПУ г. Гомеля и Гомельской области. Конечная точка — точность диагностики гнойно-септических осложнений панкреонекроза с помощью анализа анизотропии ткани поджелудочной железы и парапанкреа-

тической клетчатки по КТ-данным. Сроки исследования: август 2008 г. — апрель 2010 г.

Методика КТ-исследования заключалась в следующем: подготовка пациента начиналась с предварительного контрастирования органов желудочно-кишечного тракта по общепринятой схеме (пероральный прием 200–250 мл 3 % водорастворимого рентгеноконтрастного вещества вечером накануне исследования и такого же его количества непосредственно перед исследованием). КТ проводилась на компьютерном томографе «GE LightSpeed Pro 16» срезами 5 мм с шагом 5 мм. После получения нативных томограмм всем пациентам была выполнена дополнительная серия срезов после контрастного усиления путем внутривенного введения 40–60 мл 76 % раствора урографина или «Омнипака-300».

При анализе анизотропии тканей по данным КТ-изображений выделяются следующие три основных типа ориентационного строения текстур: 1) анизотропия однонаправленная, имеющая одно достаточно явное направление ориентации; 2) анизотропия многонаправленная, имеющая несколько явно выраженных направлений ориентации без очевидного доминирования какого-либо из них; 3) изотропная, не имеющая сколь-нибудь заметного направления в пространстве [8]. Известно, что анизотропия КТ-изображений текстур может быть количественно охарактеризована круговой диаграммой распределения ориентации градиентов типа «розы ветров». При этом вычислительная процедура состоит в равномерной разбивке окружности на секторы одинаковых размеров и подсчете круговой гистограммы, т. е. количество векторов градиентов, ориентация которых попадает в пределы каждого сектора.

Суть методики заключается в следующем. На КТ-изображениях вычисляется градиент яркости в окрестности каждого пикселя интересующей области. Минимальный размер окрестности составляет $3 \times 3 = 9$ пикселей. Величина градиента яркости выражает степень изменения яркости (уменьшения или увеличения) в пределах рассматриваемой окрестности. На основе градиента яркости каждого пикселя области интереса КТ-изображения вычисляются следующие статистические параметры градиента и параметры анизотропии:

1) экстремальный коэффициент анизотропии, определяемый как отношение максимального значения ориентационной гистограммы к минимальному (F1);

2) интегральный коэффициент анизотропии (F2), определяемый как глобальное среднеквадратичное отклонение значений частот распределения векторов градиентов по 12 возможным направлениям величиной $360/12 = 30$ граду-

сов каждый (среднее значение вычисляется по всем 12 направлениям);

3) коэффициент пространственной неоднородности анизотропии (F3), вычисляемый как локальное среднеквадратичное отклонение значений частот распределения векторов градиентов по тем же 12 направлениям, но измеряемое по отношению к соседним направлениям (т. е. среднее значение вычисляется только по двум соседним направлениям);

4) зернистость текстуры (G) — параметр, определяющий степень вариабельности яркости пикселей в пространстве и вычисляемый как среднее значение абсолютных величин локальных градиентов пикселей, участвующих в подсчете градиентов.

Программная реализация метода осуществлена специалистами Объединенного института проблем информатики НАН Беларуси В.А. Ковалёвым и А.В. Прусом (пакет программ «Texture prober v2.0», UIP, Belarus).

В соответствии с клиническими, морфологическими и бактериологическими данными выделены 2 группы пациентов. В 1 группу включены 16 пациентов с инфицированным панкреонекрозом. 2 группу составили 23 пациента со

стерильным панкреонекрозом (таблица 1). Диагноз тяжелого острого панкреатита устанавливали на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания, лабораторного исследования, включавшего определение активности панкреатических ферментов в крови (амилаза), моче (амилаза), перитонеальном экссудате, динамики гомеостатических показателей (лейкоциты крови, лейкоцитарный индекс интоксикации, гематокрит, глюкоза, билирубин, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, содержание натрия, калия, кальция, хлора), УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эзофагогастродуоденоскопии, по показаниям — экстренной диагностической лапароскопии, КТ. Верификация формы панкреонекроза (СПН или ИПН) проводилась на основании бактериологического исследования перитонеального экссудата и содержимого сальниковой сумки, полученных интраоперационно во время лапароскопии или лапаротомии, а также при тонко-игольной аспирации поджелудочной железы и (или) парапанкреатической клетчатки под УЗ-наведением.

Таблица 1 — Характеристика групп больных

Показатель	Группы больных	
	ИПН, n = 16	СПН, n = 23
Возраст, годы (Me [25-75%])	49 [46–52,5]	43 [28–49]
Пол, мужской/женский	14/2	16/7
ВМІ, кг/м ² (Me [25-75%])	28 [24–33]	29 [25–34]
Этиология панкреонекроза, n (%)		
— алкогольный	12 (75,0)	15 (65,2)
— билиарный	2 (12,5)	5 (21,8)
— идиопатический	2 (12,5)	3 (13,0)
Сроки выполнения КТ от начала заболевания, сутки (Me [25–75 %])	19 [17–22]	15 [13–17]*
Классификация E. Balthazar (1985) [9], n (%)	C – 1 (6,3) D – 7 (43,7) E – 8 (50,0)	C – 4 (17,4)* D – 14 (60,9) E – 5 (21,7)
КТ индекс тяжести ОП (по E. Balthazar (1990)) [10], баллы (Me [25–75 %])	8 [8–10]	6 [5–8]*
SAPS II при поступлении, баллы (Me [25–75 %])	20 [7–30,5]	12 [7–26]

* Достоверность различий между группами (p < 0,05), ВМІ – Body Mass Index

В нашем исследовании параметры F1, F2, F3 и G, по данным КТ-изображений, сравнивались в группах пациентов с инфицированным и стерильным панкреонекрозом. Точный клинический диагноз на момент выполнения КТ (СПН или ИПН) подтверждался во время последующего оперативного лечения и (или) тонко-игольной пункции парапанкреатической клетчатки. Методика анализа КТ-изображений была максимально стандартизирована. Работа с КТ-изображениями проводилась с помощью

программы для просмотра DICOM изображений «Centricity DICOM viewer», version 3.1. Использовались срезы, полученные в артериальную фазу болюсного введения контрастного вещества. КТ-данные анализировались на трех поперечных «срезах» с шагом 10 мм, в каждом изображении все параметры оценивались в четырех областях — головка, тело, хвост поджелудочной железы и парапанкреатическая клетчатка (ППК) (12 оцениваемых областей КТ поджелудочной железы).

Полученные данные обработали с помощью программы «Statistica» 6.1 с применением методов вариационной статистики. Результат выражали в виде медианы и 25–75 процентилей (Me [25–75 %]). Для сравнительного анализа независимых групп использовали тест Манна-Уитни с расчетом U-критерия. Различия между сравниваемыми величинами считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили на основе корреляционного коэффициента Спирмена. Для анализа связи между несколькими независимыми переменными (вышеуказанными F1, F2, F3, G) и зависимой бинарной переменной (СПН или ИПН) использован метод бинарной логистической регрессии. Для определения пороговых значений предполагаемых предикторов гнойно-септических осложнений панкреонекроза применяли построение ROC-кривой и ее анализ. Построение ROC-кривых осуществляли с помощью пакета программ MedCalc, версия 9.2.0.1.

Результаты исследования

Выявленные нами типичные значения параметров градиента яркости и параметров анизотропии для стерильного и инфицированного панкреонекроза приведены в таблице 2. При

стерильном панкреонекрозе преимущественно наблюдалась картина однонаправленной анизотропии, имеющей одно достаточно явное направление ориентации со следующими показателями — F1 = 2,40 [2,36–2,58], F2 = 4,35 [3,98–4,59], F3 = 7,71 [7,27–8,08], G = 34,5 [27,5–43,0] (Me [25–75 %]). Гистограмма анизотропии ткани поджелудочной железы при инфицированном панкреонекрозе преимущественно имела многонаправленный вид с несколькими явно выраженными направлениями, без очевидного доминирования какого-либо из них с показателями: F1 = 3,71 [3,32–4,47], F2 = 5,99 [5,68–6,99], F3 = 8,74 [8,32–10,19], G = 39,5 [38–48] (Me [25–75 %]).

Общие показатели F1, F2, F3, G, определяемые в 12 точках (3 поперечных среза в 4 областях — головка, тело, хвост, ППК), у пациентов с инфицированным панкреонекрозом достоверно отличались от показателей пациентов со СПН (F1 — $p < 0,0001$; F2 — $p < 0,0001$; F3 — $p < 0,0004$; G — $p < 0,006$). Необходимо также отметить, что степень изменения показателей анизотропии поджелудочной железы коррелировала с формой панкреонекроза (СПН или ИПН) ($r = 0,83$, $p < 0,0001$; $r = 0,82$, $p < 0,0001$; $r = 0,62$, $p = 0,0002$; $r = 0,50$, $p = 0,001$ соответственно).

Таблица 2 — Характеристика показателей анизотропии патологических участков поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки (ППК) по данным КТ-изображений

Показатель		Группы больных		p
		ИПН, n = 16	СПН, n = 23	
F1, ед., Me [25–75 %]	головка	3,55 [2,97–5,11]	2,36 [2,21–2,58]	$p < 0,0001$
	тело	3,64 [3,06–4,09]	2,28 [2,19–2,56]	$p < 0,0001$
	хвост	4,48 [3,96–4,78]	2,31 [2,20–2,58]	$p < 0,0001$
	ППК	3,61 [3,41–4,59]	2,29 [2,20–2,65]	$p < 0,0001$
F2, ед., Me [25–75 %]	головка	6,51 [4,61–6,90]	4,16 [3,75–4,47]	$p < 0,0003$
	тело	6,36 [5,00–7,09]	4,23 [3,91–4,68]	$p < 0,0001$
	хвост	7,25 [7,01–7,83]	4,37 [4,05–4,97]	$p < 0,0001$
	ППК	6,73 [5,39–7,54]	4,47 [4,21–4,87]	$p < 0,0002$
F3, ед., Me [25–75 %]	головка	9,22 [7,38–11,10]	7,06 [5,87–8,23]	$p < 0,002$
	тело	9,78 [8,23–10,14]	7,06 [6,20–7,81]	$p < 0,0003$
	хвост	10,95 [10,20–11,50]	7,65 [6,4–9,24]	$p < 0,0001$
	ППК	8,73 [7,76–10,46]	7,22 [5,71–8,13]	$p < 0,002$
G, ед., Me [25–75 %]	головка	45,5 [43,5–48]	36 [33–43]	$p < 0,0001$
	тело	42 [40–44]	36 [33–39]	$p < 0,0004$
	хвост	40,5 [36,5–44,5]	37 [30–42]	$p = 0,048$
	ППК	41,5 [38,5–44]	41 [32–44]	$p = 0,58$

Мы провели оценку предсказательной ценности показателей анизотропии и выбор их пороговых значений (порог отсечения — cut-off value) с использованием ROC-кривых. Предсказательную ценность каждого параметра оценивали по экспертной шкале значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve — AUC). При этом выявлены «отличные» предсказательные возможности показателей F1 и F2

(AUC = 0,980 и AUC = 0,978), «очень хорошие» — показателя F3 (AUC = 0,842), «хорошие» предсказательные возможности параметра G (AUC = 0,755) (рисунок 1).

Для обеспечения возможности применения полученной модели в практической работе мы определили пороговые значения, при которых достигается баланс специфичности и чувствительности используемых показателей. Установлено, что оп-

тимальным пороговым значением для параметра F1 как показателя инфицированного панкреонекроза является 3,27 ед. (87,5 % чувствительность и 100 % специфичность), для F2 — 4,73 ед. (чувствительность — 100 %, специфичность — 97,3 %), для F3 — 8,46 ед. (68,6 и 95,7 % соответственно) и

для G — 36 ед. (100 и 56,5 % соответственно) (таблица 3). При этом в случае выявленных значений F1, F2, F3, G выше пороговых диагностируется инфицированный панкреонекроз, а при F1, F2, F3, G ниже пороговых значений правомочен диагноз «стерильный панкреонекроз».

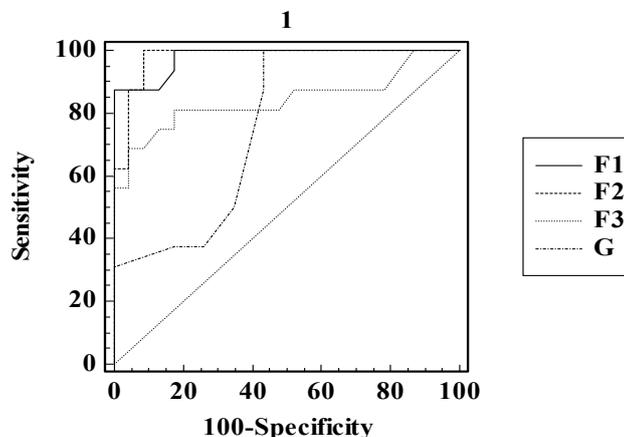


Рисунок 1 — ROC-кривые для показателей F1, F2, F3 и G

Таблица 3 — Показатели «порога отсечения» и диагностической ценности параметров анизотропии тканей поджелудочной железы и ППК

Параметры	Cut-off value (порог отсечения), ед.	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППЦ, %	ОПЦ, %
F1	3,27	87,5	100,0	100,0	92,0
F2	4,73	100,0	97,3	88,9	100,0
F3	8,46	68,6	95,7	91,7	81,5
G	36	100,0	56,5	61,5	100,0

Примечание: ППЦ — положительная предсказательная ценность, ОПЦ — отрицательная предсказательная ценность

Обсуждение

В настоящее время известны следующие группы рентгенологических признаков, встречающиеся при остром панкреатите [11]: 1) признаки, характеризующие состояние поджелудочной железы: увеличение ее размеров; сглаженность контуров; утрата четкости контуров; диффузное или очаговое снижение плотности паренхимы при нативном исследовании; диффузное или очаговое снижение накопления контрастного вещества после внутривенного контрастирования; 2) признаки, отражающие состояние клетчатки брюшной полости: уплотнение парапанкреатической клетчатки; уплотнение жировой клетчатки в других отделах брюшной полости — по ходу латеральных каналов (чаще — левого), паранефральной, в корне брыжейки тонкой и толстой кишок, в воротах селезенки, большого сальника, вокруг левого надпочечника; неоднородность инфильтрации жировой клетчатки; появление в инфильтрате пузырьков газа; 3) признаки, характеризующие состояние серозных оболочек: утол-

щение листков брюшины, расположенных в непосредственной близости к ПЖ (сальниковая сумка); утолщение листков брюшины по ходу латеральных каналов; утолщение почечных фасций; появление свободной жидкости в брюшной полости (в том числе в области утолщенных листков брюшины); скопление жидкости, отграниченное листками брюшины; наличие плеврального выпота.

Однако достоверных признаков, позволяющих идентифицировать СПН и ИПН, на вооружении врача-рентгенолога нет (кроме появления в инфильтрате пузырьков газа, встречающихся только в 1 % наблюдений). При инфицированном панкреонекрозе наблюдается лишь изменение размеров парапанкреатического инфильтрата в ту или иную сторону, практически не изменяются денситометрические показатели [6].

В настоящее время разрабатываются новые методы компьютерной обработки и количественного анализа медицинских изображений [12], одним из которых является метод ве-

рификации анизотропии тканей [8]. Основанием для анализа КТ-изображений с помощью вычисления анизотропии тканей послужило предположение, что при инфицированном панкреонекрозе в результате секвестрации и гнойного расплавления происходит нарушение локальной структуры ткани поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки.

Мы провели оценку предсказательной ценности параметров анизотропии для дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза. При этом выявлены достаточно хорошие диагностические возможности метода («отличные» предсказательные возможности показателей F1 и F2 (AUC = 0,980 и AUC = 0,978), «очень хорошие» — F3 (AUC = 0,842), «хорошие» предсказательные возможности параметра G (AUC = 0,755)). Нами установлены оптимальные пороговые значения параметров анизотропии для диагностики панкреатической инфекции (F1 > 3,27 ед. (87,5 % чувствительность и 100 % специфичность), F2 > 4,73 ед. (чувствительность — 100 %, специфичность — 97,3 %), F3 > 8,46 ед. (68,6 и 95,7 % соответственно) и G > 36 ед. (100 и 56,5 % соответственно)).

Таким образом, наши исследования и приведенные результаты продемонстрировали, что вычисление анизотропии тканей на основе анализа КТ-изображений позволяет выявить определенные изменения, возникающие в результате нарушения локальной структуры ткани поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки при секвестрации, гнойном расплавлении. Данный метод анализа КТ-изображений предоставляет врачу-рентгенологу новый инструмент количественной оценки возникших изменений в поджелудочной железе путем добавления к стандартной визуализации возможностей компьютерного анализа.

Выводы

Сравнение показателей анизотропии тканей поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки на основе анализа КТ-изображений выявило достоверные различия в группах пациентов со стерильным и инфицированным панкреонекрозом. Метод позволяет на основе анализа КТ-изображений проводить диагностику гнойно-септических осложнений тяжелого острого панкреатита. Для более точного определения информативности предлагаемого метода необходимы дальнейшие исследования на достаточном клиническом материале.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пугаев, А. В. Острый панкреатит / А. В. Пугаев, Е. Е. Ачкасов. — М.: Профиль, 2007. — 335 с.
2. Савельев, В. С. Панкреонекрозы / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — 264 с.
3. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care / J. Wemer [et al.] // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 426–436.
4. Кармазановский, Г. Г. Компьютерная томография поджелудочной железы и органов забрюшинного пространства / Г. Г. Кармазановский, В. Д. Федоров. — М.: Паганель, 2000. — 304 с.
5. Каган, И. И. Поджелудочная железа: микрохирургическая и компьютерно-томографическая анатомия / И. И. Каган, Л. М. Железнов. — М.: Медицина, 2004. — 152 с.
6. Choe, K. A. Imaging in pancreatic infection / K. A. Choe // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. — 2003. — Vol. 10, № 6. — P. 401–405.
7. Kim, D. H. Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis / D. H. Kim, P. J. Pickhardt // Surg. Clin. N. Am. — 2007. — Vol. 87. — P. 1341–1358.
8. Ковалев, В. А. Анализ текстуры трехмерных медицинских изображений / В. А. Ковалев. — Минск: Белорус. наука, 2008. — 263 с.
9. Acute pancreatitis: Prognostic value of CT / E. J. Balthazar [et al.] // Radiology. — 1985. — Vol. 156, № 3. — P. 767–772.
10. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis / E. J. Balthazar [et al.] // Radiology. — 1990. — Vol. 174. — P. 331–336.
11. Надточий, А. Г. Возможности компьютерной томографии в оценке тяжести течения и выявления осложнений острого панкреатита / А. Г. Надточий, Б. С. Брискин, Г. С. Рыбаков // Мед. визуализация. — 2001. — № 1. — С. 23–30.
12. Вычисление объемных характеристик изображений компьютерной томографии / А. М. Недзьведь [и др.] // Искусственный интеллект. — 2009. — № 3. — С. 582–586.

Поступила 23.08.2010

УДК 616.14-089:616.718]-089.17

ВЫКЛЮЧЕНИЕ ИЗ КРОВОТОКА РАЗЛИЧНЫХ СЕГМЕНТОВ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

А. А. Лызиков

Гомельский государственный медицинский университет

Статья посвящена изучению острых флеботромбозов. Целью исследования явилось определение исходов заболевания в зависимости от локализации и протяженности окклюзии различных сегментов глубоких вен нижних конечностей с целью прогнозирования возможности хирургического изъятия венозных сегментов различной локализации. В исследование были включены больные в количестве 91 человека, находившиеся в отделении хирургии сосудов учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический диспансер» (ГОККД) за период 2004–2005 гг., в их числе было 54 мужчины и 37 женщины в возрасте от 17 до 88 лет. Флеботромбоз диагностировался на основании клинических данных с обязательным проведением ультразвукового дуплексного сканирования. Исследование носит смешанный характер: отбор больных для включения в группы осуществлялся ретроспективно, дальнейшие наблюдения носили проспективный характер. Изучали клиническую картину в зависимости от уровня окклюзии. Проанализировали демографический состав больных. В статье описаны исходы острых окклюзий через 6 месяцев. Также изучены результаты применения стандартных схем лечения.

Ключевые слова: острый флеботромбоз, исходы лечения, стандартные схемы, демографический состав, уровни окклюзии.

EXCLUSION OF VARIOUS SEGMENTS OF DEEP VEINS IN LOWER EXTREMITIES FROM BLOOD FLOW: OUTCOMES AND PROGNOSIS

A. A. Lyzikov

Gomel State Medical University

The report is dedicated to the study of acute venous thrombosis. The aim of the research was to reveal the disease outcomes depending on the localization and length of occlusion of various segments of deep veins in lower extremities for determination of possibility of surgical harvesting of the veins. 91 patients treated at Gomel vascular surgery department from 2004 to 2005 were examined. There were 54 man and 37 woman aged from 17 to 88 years. The acute venous thrombosis has been diagnosed basing on clinical manifestations and essential ultrasonic control. The research is mixed in its character: patients selection was performed on retrospective basis and further observations were prospective. The clinical pattern of the disease was studied depending on occlusion level. Demographic characteristics were analyzed. In the article there is a description of the outcomes of acute occlusions after a half of year. Results of standard treatment are revealed.

Key words: acute venous thrombosis, treatment outcome, standard treatment, demographic pattern, occlusion level.

Введение

Патология венозного русла является наиболее часто встречающейся в практике сосудистого хирурга. Подавляющее большинство таких больных страдает поражением сосудов системы нижней полой вены. В этом бассейне, в свою очередь, максимальной распространенностью обладают поражения поверхностных вен. Наиболее частой патологией является варикозная болезнь. Однако при современном уровне развития медицинских знаний варикозную болезнь можно в большинстве случаев лечить на уровне компенсированного процесса. Таким образом, поражения поверхностных вен нижних конечностей в настоящее время являют собой проблему больше косметического и функционального характера, чем источника инвалидности. Другая картина складывается при поражении глубокого венозного русла нижних конечностей. Такие заболевания, как тромбозы глубоких вен нижних конечностей обладают рядом весьма неприятных особенностей: им свойственна низкая диагностическая достоверность — по разным источникам на уровне 60 %; они являются основной причиной тромбоэмболических окклюзий легочных артерий [1]; сопровождаются неполной реканализацией, что, в свою очередь, является причиной развития постфлебитического синдрома в различных клинических формах и степени функциональной компенсации [2]. Таким образом, тромботические окклюзии глубокого венозного русла нижних конечностей являются серьезной причиной инвалидности и даже смертности.

Традиционно больные с острым флеботромбозом глубоких вен нижних конечностей разделяются на две группы: с проксимальным тромбозом и дистальным флеботромбозом (голена). Проксимальный флеботромбоз, поражающий вены от подколенной и выше, связан с более чем трехкратно высоким риском ТЭЛА, чем при дистальном поражении [1]. Поскольку флеботромбоз глубоких вен обычно поражает сосуды на их протяжении, то возможно предположить,

что последствия перенесенного заболевания могут зависеть не только от уровня, но и от протяженности поражения. Таким образом, больные с тромбозом подколенной вены и протяженностью окклюзии 2–4 см могут рассчитывать на благоприятное течение заболевания, тогда как пациенты с феморальным или илеофеморальным тромбозом, распространяющимся от колена до уровня паховой связки или выше, могут иметь худший прогноз [3, 4, 5].

Исходя из этой информации, представляется логичным предпринять попытку прогнозирования вероятности развития и степени выраженности постфлебитического синдрома после перенесенного острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей в зависимости от уровня и протяженности поражения.

Острый флеботромбоз глубоких вен нижних конечностей является многофакторным заболеванием [7]. Поскольку основной целью исследования явилось определение исходов заболевания в зависимости от локализации и протяженности окклюзии различных сегментов глубоких вен нижних конечностей с целью прогнозирования возможности хирургического изъятия венозных сегментов различной локализации, то актуальным являлось исключение из исследования факторов невеннозного характера. Исходя из этой цели, ставились следующие задачи:

- обеспечить однородность исследуемых групп по половому и возрастному признакам;
- исключить возможное влияние выраженных факторов риска на развитие заболевания и его последствий;
- определить последствия развития острых тромботических окклюзий различных сегментов глубоких вен нижних конечностей.

Материал и метод

В исследование были включены больные в количестве 91 человека, находившиеся в отделении хирургии сосудов ГОККД за период 2004–2005 гг., в их числе было 54 мужчины и 37 женщин в возрасте от 17 до 88 лет. Флеботром-

боз диагностировался на основании клинических данных с обязательным проведением ультразвукового дуплексного сканирования. Исследование носит смешанный характер: отбор больных для включения в группы осуществлялся ретроспективно, дальнейшие наблюдения носили проспективный характер. Выделяли следующие группы больных:

По локализации:

1. Феморальный.
2. Илеофеморальный.
3. Голени.
4. Всей ноги.

Илеофеморальным флеботромбозом считали вовлечение сегментов нижней полой вены, общей и наружной подвздошной вен, общей бедренной и глубокой вены бедра.

Феморальным флеботромбозом считали поражение поверхностной бедренной вены.

Флеботромбозом голени считали поражение подколенной, малоберцовой и задней большеберцовой вен.

Флеботромбозом всей ноги считали тотальное поражение вышеуказанных сегментов.

Поскольку отбор больных производился ретроспективно, не представилась возможность изначального точного топического деления больных.

По распространенности выделяли:

1. Унилатеральный.
2. Билатеральный.

Острым считали флеботромбоз давностью до семи суток от начала заболевания.

Из исследования исключали больных:

- 1) с клинически массивными флеботромбозами (phlegmasia caerulea dolens, венозная ишемия нижней конечности);
- 2) подходящих для тромболитической терапии;
- 3) имеющих флоттирующие тромбы;
- 4) имеющих проявления тромбоэмболии легочных артерий;
- 5) с патологией систем гемостаза;
- 6) беременных.

Для оценки отдаленных последствий использовали клинические и ультразвуковые критерии.

Клиническими служили критерии NA ISCVS/SVS [6] с разделением по классам:

Класс 0 — никаких проявлений.

Класс 1 — телеангиоэктазии, ретикулярный варикоз.

Класс 2 — варикозные вены.

Класс 3 — отек без кожных изменений.

Класс 4 — гиперпигментация или липодерматосклероз.

Класс 5 — кожные изменения с зажившей язвой.

Класс 6 — кожные изменения с открытой язвой.

Для ультразвукового исследования глубоких вен нижних конечностей использовали аппарат Siemens G60S. Исследование производили в горизонтальном положении, для проксимальных сегментов использовали датчик 5 МГц и для дистальных сегментов — датчик 10 МГц. Все исследования производил один врач УЗД. Исследовались следующие сегменты: нижняя полая вена, наружная и общая подвздошные вены, общая бедренная вена, глубокая вена бедра, поверхностная вена бедра, подколенная вена, малоберцовая и задняя большеберцовая вены. Использовали В-режим и режим Доплера. Признаком клапанной несостоятельности считали ответ на пробу Вальсальвы и на внешнюю компрессию при наличии ретроградного кровотока более 2 секунд. Критерием для диагностики окклюзии являлось наличие эхопозитивного препятствия в просвете сосуда и отсутствие реакции на компрессию.

Использовали следующие ультразвуковые критерии (по NA ISCVS/SVS) [6]:

- 1) наличие нового некомпессируемого венозного сегмента;
- 2) более, чем на 4 мм увеличение вышележащей вены при изменении локализации предыдущего тромба;
- 3) увеличение протяженности непрокрашиваемого при УЗДС сегмента.

Результаты и обсуждение

Общая характеристика исследуемых больных приведена в таблице 1.

Таблица 1 — Общая характеристика исследуемых больных

Локализация поражения	Кол-во больных	Пол		Возраст, лет	Сторона поражения	
		муж.	жен.		правая	левая
Илеофеморальный	23	14 (60,9 %)	9 (39,1 %)	56,3 ± 17,2	14 (64,2 %)	9 (35,8 %)
Феморальный	37	23 (62 %)	14 (38 %)	60,2 ± 14,9	18 (48,6 %)	19 (51,4 %)
голени	26	14 (54 %)	12 (46 %)	51 ± 15,5	17 (65,4 %)	9 (34,6 %)
Всей ноги	5	3 (3,3 %)	2 (2,2 %)	66,1 ± 11,1	3 (3,3 %)	2 (2,2 %)
Всего	91	54 (59,3%)	37 (40,7 %)	—	52 (57,2 %)	39 (42,8 %)

Группа больных с илеофеморальным флеботромбозом (ИФТ) включала 23 человека. Средний возраст составил 56,3 ± 17,2 лет. В этой группе было 14 (60,9 %) мужчин и 9 (39,1 %) женщин. Правостороннее поражение встреча-

лось в 14 (60,9 %) случаях, в том числе у 9 (64,3 %) мужчин в возрасте 53,2 ± 21,2 лет и 5 (35,7 %) женщин в возрасте 55,6 ± 18,1 лет. Левостороннее поражение встречалось в 9 (39,1 %) случаях, в том числе у 5 (55,5 %)

мужчин в возрасте $54,6 \pm 15,6$ лет и 4 (44,5 %) женщин в возрасте $66,3 \pm 8,06$ лет.

Группа больных с феморальным флеботромбозом (ФФТ) включала 37 человек. Средний возраст составил $60,2 \pm 14,9$ лет. В этой группе было 23 (62 %) мужчины и 14 (38 %) женщин. Правостороннее поражение встречалось в 18 (48,6 %) случаях, в том числе у 11 (61,1 %) мужчин в возрасте $61,8 \pm 13,2$ лет и 7 (38,9 %) женщин в возрасте $53,9 \pm 16,3$ лет. Левостороннее поражение встречалось в 19 (51,4 %) случаях, в том числе у 13 (68,4 %) мужчин в возрасте $64,5 \pm 12$ лет и 6 (31,6 %) женщин в возрасте $58 \pm 20,9$ лет.

Группа больных с флеботромбозом голени (ФГ) включала 26 человек. Средний возраст составил $51 \pm 15,5$ лет. В этой группе было 14 (54 %) мужчин и 12 (46 %) женщин. Правостороннее поражение встречалось в 17 (65,4 %) случаях, в том числе у 9 (52,9 %) мужчин в возрасте $56,1 \pm 17,8$ лет и 8 (47,1 %) женщин в возрасте $47,25 \pm 11,87$ лет. Левостороннее поражение встречалось в 9 (34,6 %) случаях, в том числе у 6 (66,6 %) мужчин в возрасте $46,8 \pm 16,7$ лет и 3 (33,3 %) женщин в возрасте $54,33 \pm 18,82$ лет.

Группа больных с флеботромбозом всей ноги (ТФ) включала 5 человек. Средний возраст составил $66,1 \pm 11,1$ лет. В этой группе было 3 мужчин и 2 женщины. Правостороннее поражение встречалось в 3 случаях, левостороннее — в 2 случаях.

Достоверных различий в качественном составе групп по возрастному признаку не выявлено.

Отмечались следующие зависимости:

1. Наиболее часто в стационарном лечении нуждались больные с поражением глубоких вен бедра (40,66 %).

2. Больные наиболее молодого возраста подвержены поражению глубоких вен голени.

3. Илеофеморальные флеботромбозы и флеботромбозы голени чаще поражали правую конечность в отличие от феморального флеботромбоза.

4. Выраженных возрастных различий по заболеваемости острым илеофеморальным флеботромбозом у пациентов обоих полов нет.

5. Поражение глубоких вен бедра у женщин с увеличением возраста встречается реже, чем у мужчин.

6. Пик заболеваемости флеботромбозом голени у женщин приходится на 41–48 лет, у мужчин — на 57–64 года.

Клиническая характеристика исследуемых групп при первичной госпитализации

Клинические проявления выражались в наличии или отсутствии отека конечности (класс 3 или класс 0 соответственно). На этом этапе развития заболевания, учитывая малую длительность (до 3 суток) телеангиоэктазии, ретикулярный варикоз, варикозные вены, отек

без кожных изменений, гиперпигментация или липодеоматосклероз, кожные изменения с зажившей язвой, кожные изменения с открытой язвой отсутствовали.

Средний клинический класс при илеофеморальном флеботромбозе составил 2,23, причем у мужчин он был 2,14, у женщин — 2,33.

Средний клинический класс при феморальном флеботромбозе составил 1,64, причем у мужчин он был 1,56, у женщин — 1,71.

Средний клинический класс при флеботромбозе голени составил 1,96, причем у мужчин он был 1,92, у женщин — 2,00.

Средний клинический класс при тотальном флеботромбозе составил 3,0, причем у мужчин и у женщин он был одинаков.

При помощи критерия Уилкоксона выявили отсутствие различий в зависимости от пола и возраста ($W = 1,6$, $p = 0,1$).

Средний клинический класс при феморальном флеботромбозе был достоверно ниже, чем при поражениях других локализаций ($p = 0,048$, $F = 4,3$).

Проводимое лечение

В изучаемых группах проводилось консервативное лечение, которое включало следующие направления:

- компрессионную терапию;
- венотоники;
- антиагреганты;
- препараты, улучшающие микроциркуляцию;
- антикоагулянты.

Компрессионная терапия, венотоники и таблетированные формы антиагрегантов применялись у всех больных, или в 100 % случаев.

Средства, улучшающие микроциркуляцию, были представлены реополиглюкином и применялись следующим образом:

● при илеофеморальном флеботромбозе — в 73,9 % случаев;

● при феморальном флеботромбозе — в 85,2 % случаев;

● при флеботромбозе голени — в 80,8 % случаев;

● при флеботромбозе ноги — в 100 % случаев.

Частота назначения реополиглюкина достоверно зависела от клинического класса заболевания: $t = -15,5$, $p = 0,0005$.

Пентоксифиллин применяли:

● при илеофеморальном флеботромбозе — в 52,1 % случаев;

● при феморальном флеботромбозе — в 56,7 % случаев;

● при флеботромбозе голени — в 50 % случаев;

● при флеботромбозе ноги — в 40 % случаев.

Частота назначения пентоксифиллина достоверно зависела от клинического класса заболевания: $t = -12,4$, $p = 0,011$.

Мочегонные применяли:

- при илеофemorальном флеботромбозе — в 13 % случаев;
- при феморальном флеботромбозе — в 10,8 % случаев;
- при флеботромбозе ноги — в 80 % случаев;
- при флеботромбозе голени мочегонные не применяли.

Назначение мочегонных не зависело от клинического класса заболевания: $t = -1,32$, $p = 0,273$.

Гепарин применяли под контролем АЧТВ:

- при илеофemorальном флеботромбозе — в 34,8 % случаев;
- при феморальном флеботромбозе — в 24,3 % случаев;
- при флеботромбозе голени — в 7,7 % случаев;
- при флеботромбозе ноги — в 40 % случаев.

Частота назначения гепарина не зависела от клинического класса заболевания: $t = -3,5$, $p = 0,023$ при уровне значимости $p < 0,05$.

При илеофemorальном флеботромбозе гепаринсодержащие мази местно применяли в 60,9 % случаев.

Гепаринсодержащие мази применяли:

- при феморальном флеботромбозе — в 64,9 % случаев;
- при флеботромбозе голени — в 53,8 % случаев;
- при флеботромбозе ноги — в 60 % случаев.

Частота назначения гепаринсодержащих мазей достоверно зависела от клинического класса заболевания: $t = -24,4$, $p = 0,002$.

Клиническая характеристика групп через 6 месяцев

Группа больных с ИФТ включала 23 человека. Класс 0 встречался в 8,7 %. Класс 1 не встречался. Класс 2 составил 34,8 % случаев, класс 3 — 13 %, класс 4 — 39,1 %, класс 5 — 4,3 % случаев. Класс 6 не встречался.

Группа больных с ФФТ включала 37 человек. Класс 0 встречался в 37,7 %. Класс 1 не встречался. Класс 2 составил 5,4 % случаев, класс 3 — 54 %, класс 4 — 2,7 %. Классы 5 и 6 не встречались.

Группа больных с ФГ включала 26 человек. Класс 0 встречался в 7,7%. Класс 1 не встречался. Класс 2 составил 23,1 % случаев, класс 3 — 46,1 %, класс 4 — 23,1 %. Классы 5 и 6 не встречались.

Группа больных с тотальным поражением состояла из 5 человек. Из них классы 1–3 не встречались, класс 4 составил 20 %, класс 5 — 60 % и класс 6 — 20 % всех случаев в этой группе.

Выводы

1. Наиболее часто в стационарном лечении нуждались больные с поражением глубоких вен бедра (40,66 %).

2. Больные наиболее молодого возраста подвержены поражению глубоких вен голени.

3. Пик заболеваемости флеботромбозом голени у женщин приходится на 41–48 лет, у мужчин — на 57–64 года.

4. Применение гепарина хотя и выполнялось, но не оказывало воздействия на лабораторные показатели.

5. При развитии заболевания клинические проявления при феморальном флеботромбозе наименее выражены ($p = 0,048$).

6. Через 6 месяцев наиболее тяжелые последствия наблюдались при тотальном флеботромбозе.

7. Через 6 месяцев последствия илеофemorального флеботромбоза и флеботромбоза голени были схожими.

8. Через 6 месяцев наименее тяжелые последствия наблюдались при феморальном флеботромбозе ($p = 0,048$, $F = 4,3$).

9. Выключение из кровотока глубоких вен на бедре представляется наиболее безопасным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Haanson, P. O. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis / P. O. Haanson, J. Sorbo, H. Eriksson // Arch. Int. med. — 2000. — Vol. 160. — P. 769–774.
2. The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis / P. Prandoni [et al.] // Ann. Int. Med. — 1996. — Vol. 155. — P. 1–7.
3. Fibrinogen adsorption — a new treatment option for venous leg ulcer? / M. Stucker [et al.] // Vasa. — 2003. — Vol. 32, № 3. — P. 173–177.
4. Need for long-term anticoagulant treatment of symptomatic calf vein thrombosis / C. I. Lagerstedt [et al.] // Lancet. — 2005. — № 2. — P. 515–518.
5. Haemostatic factors and risk of varicose veins and chronic venous insufficiency: Edinburgh Vein Study / A. J. Lee [et al.] // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2000. — Vol. 11, № 8. — P. 775–781.
6. Porter, J. M. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. Reporting standards in chronic venous disease: an update / J. M. Porter, G. L. Moneta // J. Vasc. Surg. — 1995. — № 21. — P. 635–645.
7. Флебология: рук-во для врачей / В. С. Савельев [и др.]; под ред. В. С. Савельева. — М.: Медицина, 2001. — 664 с.

Поступила 30.07.2010

УДК 616.5–002.34:615.37

ПРЕДИКТИВНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОГРАММЫ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ФУРУНКУЛЕЗОМ

А. В. Гомоляко¹, И. А. Новикова¹, А. П. Саливончик²

¹Гомельский государственный медицинский университет

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

Проведена оценка значимости иммунологических показателей при прогнозировании эффективности иммуномодулирующего лечения у больных хроническим рецидивирующим фурункулезом. Установлено, что

предиктором благоприятного прогноза является снижение значений стимулированной продукции NO при нормальных показателях базального НСТ-теста и неизменном содержании CD3+16/56+-клеток. Предикторами неблагоприятного прогноза эффективности являются повышение значений базального НСТ-теста, снижение количества CD3+16/56+-лимфоцитов и способности нейтрофилов к стимулированной продукции NO.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий фурункулез, иммунограмма, прогноз.

PREDICTIVE SIGNIFICANCE OF IMMUNOGRAM INDICES IN THE ESTIMATION IMMUNOMODULATING THERAPY EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH CHRONIC RECURRENT FURUNCULOSIS

A. V. Gomoliako¹, I. A. Novikova¹, A. P. Salivonchik²

¹Gomel State Medical University

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

The significance of immunogram indices for prediction of immunomodulating therapy effectiveness in patients with chronic recurrent furunculosis has been evaluated. It has been ascertained that the predictors of favorable prognosis are a decrease of stimulated NO production levels at normal levels of basal NBT-test and unchanged concentration of CD3+16/56+-cells. The predictors of unfavorable prognosis of effectiveness are an increase of basal NBT-test levels, decrease of CD3+16/56+-lymphocytes concentration and of neutrophils ability for stimulated NO production.

Key words: chronic recurrent furunculosis, immunogram indices, prognosis.

Введение

Хронический рецидивирующий фурункулез (ХРФ) является одной из наиболее часто встречающихся форм пиодермии и характеризуется длительными, вялотекущими обострениями, толерантными к антибактериальной терапии [1]. Временная потеря трудоспособности больными и склонность к непрерывному рецидивированию ставят ХРФ в ранг социально значимой патологии.

В развитии и прогрессировании ХРФ важнейшее значение имеет нарушение нормального функционирования и взаимодействия различных звеньев иммунной системы, то есть ХРФ является клиническим проявлением вторичной иммунной недостаточности. Поэтому в комплекс лечения больных ХРФ рекомендуется включать иммуномодулирующие препараты [1–3]. В частности, используются такие иммуномодуляторы, как ликолипид и полиоксидоний. Данные синтетические препараты способны стимулировать функциональную активность фагоцитов за счет активации синтеза цитокинов, усиливать пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышать синтез специфических антител [4, 5].

Однако у части больных ХРФ какого-либо клинического улучшения состояния даже на фоне иммуномодулирующей терапии достигнуть не удается.

Известно, что иммунокоррекция должна проводиться под контролем иммунограммы [2]. Стандартная иммунограмма включает такие показатели, как содержание CD3+, CD3+4+, CD3+8+, CD19+, CD3-16/56+-лимфоцитов, иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), спонтанный и

стимулированный тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТб, НСТс), фагоцитарный индекс (ФИ). Однако исследования показали, что стандартная иммунограмма часто не изменена у больных ХРФ и не имеет положительной динамики в процессе иммунокоррекции, что значительно снижает ее информативность для контроля эффективности терапии [2, 6].

В предыдущих работах мы показали, что повышение клинической значимости иммунограммы может быть достигнуто за счет включения в перечень показателей так называемых «минорных» субпопуляций (CD3+16/56+, CD3+4+25+-клетки) [7, 8, 9], а также тестов оценки спонтанной и стимулированной NO-продуцирующей активности нейтрофилов (NOб, NOс) [10, 11].

Цель работы

Оценить значимость показателей расширенной иммунограммы в оценке прогноза эффективности иммуномодулирующего лечения у больных ХРФ.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 72 больных ХРФ в стадии ремиссии заболевания (21 мужчина и 51 женщина в возрасте от 18 до 48 лет). Продолжительность заболевания составляла от 2 до 10 лет с частотой рецидивирования 8 и более раз в год. У 49 обследованных лиц отмечалось непрерывно-рецидивирующее течение заболевания.

Пациенты ранее неоднократно получали консервативное (антибактериальные препараты) либо оперативное (вскрытие фурункулов) лечение, однако в связи с неэффективностью мероприятий были направлены в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной

медицины и экологии человека» (г. Гомель) для проведения иммунокорригирующей терапии.

В качестве иммуномодулирующих препаратов применяли ликопид сублингвально по ¼ таблетки (10 мг) 1 раз в день 2 раза в неделю в течение 5 недель или полиоксидоний ректально по 1 суппозиторию 6 мг 1 раз в сутки на ночь первые 3 дня ежедневно, а затем с интервалом 48 часов, 10 суппозиториями. Ранее пациенты иммуномодулирующего лечения не получали.

Больных наблюдали амбулаторно в течение 6 месяцев после завершения курса иммунокоррекции, а затем катamnестически было выделено 2 группы пациентов в зависимости от эффективности иммунокоррекции — с положительным эффектом лечения заболевания ($n = 37$, I группа) и отсутствием такового ($n = 35$, II группа). В группу больных с положительным эффектом включили лиц, у которых после курса иммунокоррекции отмечалось abortивное течение, быстрая регрессия имеющихся фурункулов; укорочение цикла развития последующих фурункулов; переход фурункулеза в остеофолликулит; исчезновение интоксикационного и болевого синдрома при последующих обострениях; удлинение сроков ремиссии по сравнению с исходной не менее, чем в два раза. Сюда же включили пациентов, у которых длительная ремиссия наступила после ряда быстро купирующихся обострений в ответ на прием ликопида. В остальных случаях пациентов относили к группе с отрицательным эффектом лечения заболевания. Различий между группами по полу, возрасту, давности ХРФ, наличию сопутствующих воспалительных заболеваний не было.

Лабораторное иммунологическое обследование проводилось при поступлении больного в отделение до назначения медикаментозной терапии, а у 12 пациентов — и после завершения курса иммунокоррекции (через 10–14 дней). Определяли абсолютное (абс.) и относительное (%) содержание популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлюориметрии [12]; IgA, IgM, IgG в сыворотке крови иммунотурбидиметрически [13]; ЦИК в сыворотке методом преципитации полиэтиленгликолем [14]; поглотительную активность нейтрофилов в реакции фагоцитоза *S. aureus*; супероксид-анион-продуцирующую функцию нейтрофилов в реакции базального и стимулированного *S. aureus* теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ_б, НСТ_с); базальную и стимулированную пирогеалом нитроксид-продуцирующую функцию лейкоцитов по накоплению нитрит-анионов в питательной среде клеточных культур в нашей модификации [10].

Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет из числа доноров Гомельской областной станции пе-

реливания крови, а также сотрудники Центра и студенты, которые по данным анкетирования, опроса и лабораторного обследования (общий и биохимический анализ крови) не имели клинико-лабораторных признаков иммунологической недостаточности и сопутствующих заболеваний. Различий по поло-возрастным показателям между контрольной группой и группой больных не выявлено.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов ввиду отсутствия согласия данных с нормальным распределением. Результаты выражали в виде Me (25 %; 75 %), где Me — медиана, 25 % — нижний квартиль, 75 % — верхний квартиль. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Прогностическую значимость иммунологических показателей оценивали с помощью дискриминантного анализа [15].

Результаты и обсуждение

Результаты иммунологического обследования больных ХРФ с различной эффективностью иммунокоррекции в сравнении с контрольной группой представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, исходные показатели иммунограмм пациентов с положительным эффектом иммунотерапии (I группа) характеризовались значимым повышением абсолютного количества CD3⁺ ($p_{abc} = 0,022$) и CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов ($p_{\%} = 0,044$; $p_{abc} = 0,016$), а также CD3⁺4⁺-клеток ($p_{abc} = 0,047$) в сравнении с группой здоровых лиц. В тестах оценки функциональной активности нейтрофилов отмечалось снижение показателей NO_c и ИС_{NO} (соответственно, $p = 0,002$ и $p < 0,001$), НСТ_с ($p = 0,001$) и ИРР ($p < 0,001$), а также повышение НСТ_б ($p = 0,005$).

У больных с отсутствием эффекта лечения (II группа) отмечалось значимое снижение числа CD3⁺16/56⁺-лимфоцитов ($p_{\%} < 0,001$; $p_{abc} = 0,001$) и содержания IgM ($p = 0,003$). Также выявлено снижение NO_c ($p = 0,034$), ИС_{NO} ($p < 0,001$), ФИ ($p = 0,007$) и ИРР ($p = 0,001$), повышение значений НСТ_б ($p < 0,001$) относительно здоровых лиц.

При сравнении показателей больных I и II групп установлены значимые отличия по содержанию CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов ($p_{\%} = 0,037$; $p_{abc} = 0,049$), CD3⁺16/56⁺-клеток ($p_{abc} = 0,041$), а также НСТ_б и НСТ_с ($p = 0,020$).

Таким образом, сравнительный анализ иммунограмм у больных ХРФ с различной чувствительностью к иммунокорригирующей терапии позволил выявить значимые различия по содержанию клеток минорных субпопуляций CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺16/56⁺ и значениям НСТ-теста. Поэтому мы предположили, что данные показатели иммунограмм могут иметь предиктивное значение в оценке эффективности иммуномодулирующей терапии при фурункулезе.

Таблица 1 — Исходные иммунологические показатели больных ХРФ с различным эффектом иммуномодулирующей терапии

Показатель	Контрольная группа (n = 40)	Положительный эффект лечения (I группа, n = 37)	Отсутствие эффекта лечения (II группа, n = 35)
CD3 ⁺ , %	71,3 (66,0; 75,0)	70,6 (67,3; 74,3)	71,4 (67,6; 74,7)
CD3 ⁺ , ×10 ⁹ /л	1,23 (1,00; 1,67)	1,50 (1,27; 1,78) [■]	1,29 (1,19; 1,71)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	1,5 (0,8; 2,3)	2,2 (1,1; 3,6) [■]	1,3 (0,7; 2,1)*
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,03 (0,02; 0,04)	0,05 (0,03; 0,07) [■]	0,02 (0,01; 0,06)*
CD3 ⁺ 4 ⁺ , %	42,0 (35,4; 46,6)	41,7 (36,8; 47,7)	45,1 (40,2; 50,2)
CD3 ⁺ 4 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,76 (0,61; 0,96)	0,87 (0,70; 1,10) [■]	0,82 (0,61; 1,22)
CD3 ⁺ 8 ⁺ , %	23,6 (20,8; 26,8)	22,6 (19,2; 26,8)	22,1 (18,5; 25,8)
CD3 ⁺ 8 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,43 (0,33; 0,58)	0,50 (0,41; 0,61)	0,42 (0,36; 0,50)
CD3 ⁺ 4 ⁺ 25 ⁺ , %	3,3 (2,3; 4,2)	3,3 (2,3; 4,9)	4,1 (2,0; 5,0)
CD3 ⁺ 4 ⁺ 25 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,04 (0,03; 0,05)	0,05 (0,04; 0,07)	0,05 (0,02; 0,08)
ИРИ	1,8 (1,4; 2,1)	1,9 (1,5; 2,4)	2,0 (1,6; 2,6)
CD19 ⁺ , %	10,5 (9,1; 12,4)	10,8 (8,4; 11,9)	10,1 (7,9; 13,6)
CD19 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,17 (0,15; 0,24)	0,21 (0,17; 0,26)	0,23 (0,13; 0,28)
CD3 ⁺ 16/56 ⁺ , %	13,4 (8,8; 17,1)	13,3 (9,7; 16,3)	12,8 (8,0; 17,1)
CD3 ⁺ 16/56 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,22 (0,15; 0,34)	0,26 (0,18; 0,37)	0,28 (0,12; 0,37)
CD3 ⁺ 16/56 ⁺ , %	3,5 (2,5; 5,8)	2,8 (1,5; 4,8)	2,0 (1,4; 2,8) [■]
CD3 ⁺ 16/56 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,07 (0,05; 0,11)	0,06 (0,04; 0,10)	0,04 (0,03; 0,06)* [■]
ЦИК, ед.	28 (12; 46)	38 (16; 56)	24 (18; 53)
IgG, г/л	12,53 (11,27; 14,43)	13,62 (11,93; 15,01)	12,71 (10,93; 15,67)
IgA, г/л	2,33 (1,70; 3,13)	2,13 (1,73; 2,85)	2,31 (1,77; 3,29)
IgM, г/л	1,67 (1,20; 2,18)	1,35 (0,98; 1,94)	1,23 (1,02; 1,56) [■]
NO _б , мкмоль/л	0,38 (0,24; 0,76)	0,34 (0,22; 0,48)	0,37 (0,30; 0,52)
NO _с , мкмоль/л	0,56 (0,40; 1,04)	0,31 (0,23; 0,48) [■]	0,37 (0,24; 0,65) [■]
НСТ _б , %	10,5 (8,0; 18,0)	17 (12; 28) [■]	24 (19; 34)* [■]
НСТ _с , %	57,0 (48,0; 62,0)	47 (38; 51) [■]	56 (41; 67)*
ФИ, %	73,0 (68,0; 77,5)	66 (61; 77)	64 (57; 73) [■]
ИРР, ед.	0,77 (0,73; 0,84)	0,64 (0,42; 0,73) [■]	0,52 (0,44; 0,67) [■]
ИС _{NO} , ед.	1,39 (1,21; 1,68)	0,86 (0,68; 1,25) [■]	0,88 (0,69; 1,33) [■]

Примечание. Данные представлены в виде Ме (25 %; 75 %); [■] различие значимо в сравнении с группой здоровых лиц; * различие значимо в сравнении с аналогичным показателем I группы.

Для проверки этого предположения мы провели пошаговый дискриминантный анализ показателей иммунограмм больных ХРФ. Как известно, данный анализ путем пошагового включения показателей в модель определяет те из них, которые вносят наибольший вклад в дискриминацию между заранее заданными группами и создают формальное правило отнесения нового пациента к той или иной ранее изученной группе [15]. Таким образом, этот метод может быть применен для решения задач прогнозирования эффективности лечения, а также для выявления наиболее информативных параметров иммунограмм, идентифицирующих две группы больных.

Мы провели пошаговое включение в модель тех показателей иммунограмм, по которым имелись различия между группами с различной чувствительностью к иммунотерапии (таблица 1), а также показателей, измененных относительно группы здоровых лиц (тесты функциональной активности нейтрофилов, относительное содержание CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺16/56⁺-клеток, а также IgM). Соотношение числа иммунологических показателей к количеству обследо-

ванных больных составило 7,0. Результаты дискриминантного анализа представлены в таблице 2.

Как видно из данных таблицы 2, в конечную модель вошли 6 показателей иммунограмм, из них лишь 3 — значимо дифференцируют две анализируемые группы по прогнозу эффективности лечения: НСТ_б, CD3⁺16/56⁺, NO_с. Общий процент корректно классифицированных наблюдений составил 70 %. Следует отметить, что включение в модель других показателей субпопуляционного состава лимфоцитов никак не влияло на результаты анализа.

Как известно, в дискриминантном анализе F-критерий показателя указывает на его статистическую значимость при дискриминировании двух групп и является мерой вклада отдельного показателя в предсказании членства в группе [15]. Поэтому мы использовали F-критерий для выбора показателей иммунограммы, наиболее информативных прогностически. Такими показателями были НСТ_б, CD3⁺16/56⁺, IgM и NO_с (перечислены в порядке убывания значимости в дискриминации), которые можно расценивать, как комплекс тестов, высокоинформативных для осуществления прогноза эффективности лечения ХРФ.

Таблица 2 — Итоги дискриминантного анализа иммунологических показателей больных ХРФ в зависимости от эффективности лечения заболевания

Показатель	Уилкса лямбда	Частная лямбда	F-исключения	Значимость
HCT ₆ , %	0,901	0,872	12,49	< 0,001
CD3 ⁺ 16/56 ⁺ , %	0,831	0,946	4,89	0,030
NO _c , мкмоль/л	0,824	0,953	4,18	0,044
IgM, г/л	0,815	0,964	3,15	0,079
NO _b , мкмоль/л	0,800	0,982	1,54	0,218
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	0,795	0,988	1,05	0,307

Таким образом, зная характер изменений центральных значений показателей иммунограмм у больных с различной эффективностью иммунотерапии и учитывая значимость дискриминирующих показателей, можно считать исходным лабораторным признаком благоприятного прогноза иммунокоррекции снижение значений NO_c при нормальных значениях HCT₆ и CD3⁺16/56⁺-клеток, а критериями неблагоприятного прогноза эффективности — повышение HCT₆, снижение количества CD3⁺16/56⁺-лимфоцитов и значений NO_c.

Согласно рекомендациям Лебедева К. А., эффект иммуномодулирующей терапии должен контролироваться исследованием показателей иммунного статуса в динамике лечения [2]. Поэтому далее мы провели сравнительный анализ установленных нами предиктивных показателей иммунограмм до и через 10–14 дней после завершения курса иммунокоррекции у 12 больных ХРФ в стадии ремиссии. Группа включала 3 мужчин, 9 женщин, средний возраст — 37 лет, с давностью заболевания 1–7 лет при непрерывно рецидивирующем течении заболевания.

При этом не было выявлено значимых различий между данными первичного и повторного обследования пациентов (критерий Вилкоксона). Это свидетельствует о том, что прогностически ценные показатели иммунограмм не изменяются при иммунокоррекции, следовательно, прогнозирование эффективности может проводиться и для больных, ранее принимавших иммуномодулирующие препараты.

Выводы

1. Иммунограммы больных ХРФ с положительным эффектом и отсутствием эффекта иммуномодулирующего лечения исходно отличались по относительному и абсолютному числу CD3⁺HLA-DR⁺-клеток, абсолютному количеству CD3⁺16/56⁺-лимфоцитов, значениям базального и стимулированного HCT-теста.

2. Для прогноза эффективности иммуномодулирующего лечения предиктивную значимость имеют следующие показатели иммунограмм: базальный HCT-тест, относительное количество CD3⁺16/56⁺-лимфоцитов, содержание IgM и уровень стимулированной продукции NO.

3. Исходным лабораторным признаком благоприятного прогноза иммуномодулирующего лечения ХРФ является снижение значений стимулированной продукции NO при нормальных показателях базального HCT-теста и неизменном содержании CD3⁺16/56⁺-клеток. Признаками неблагоприятного прогноза эффективности лечения являются повышение значений базального HCT-теста, снижение количества CD3⁺16/56⁺-лимфоцитов и способности нейтрофилов к стимулированной продукции NO.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Сетдикова, Н. Х.* Принципы диагностики и лечения хронического рецидивирующего фурункулеза / Н. Х. Сетдикова, К. С. Манько, Т. В. Латышева // Лечащий врач. — 2005. — № 6. — С. 44–47.
2. *Лебедев, К. А.* Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. — М.: Медицинская книга, 2003. — 443 с.
3. *Хаитов, Р. М.* Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. — 1999. — № 1. — С. 14–17.
4. Полиоксидоний — препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия / Р. В. Петров [и др.] // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 24–28.
5. *Сетдикова, Н. Х.* Комплексные механизмы развития хронического рецидивирующего фурункулеза и пути их коррекции / Н. Х. Сетдикова, Т. В. Латышева // Иммунология. — 2000. — № 3. — С. 48–50.
6. *Щербакова, О. А.* Галавит в комплексной терапии больных хроническим рецидивирующим фурункулезом с измененными показателями аффинности иммуноглобулинов / О. А. Щербакова, Т. В. Латышева, Н. Х. Сетдикова // Иммунология. — 2003. — № 4. — С. 245–249.
7. *Новикова, И. А.* Показатели иммунного статуса у больных хроническим рецидивирующим фурункулезом в стадии ремиссии / И. А. Новикова, А. В. Гомоляко // Медицинская иммунология. — 2010. — Т. 12, № 3. — С. 241–246.
8. *Гомоляко, А. В.* Иммунный статус у больных хроническим рецидивирующим фурункулезом / А. В. Гомоляко, И. А. Новикова, А. С. Прокопович // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. — 2010. — № 2. — С. 70–76.
9. *Новикова, И. А.* Пути оптимизации иммунологического тестирования в клинической практике / И. А. Новикова, А. В. Гомоляко, А. С. Прокопович // Медицина. — 2010. — № 1. — С. 47–48.
10. *Hamaliaka, A. V.* Nitric oxide production disorders in leukocytes of patients with recurrent furunculosis / A. V. Hamaliaka, I. A. Novikova // Biomedical Papers. — 2010. — Vol. 154, № 2. — P. 163–167.
11. *Гомоляко, А. В.* Комплексная оценка функциональной активности нейтрофилов у больных хроническим рецидивирующим фурункулезом / А. В. Гомоляко // Чернобыльские чтения — 2010: материалы респ. науч.-практ. конф., Гомель, 15–16 апр. 2010 г. — Гомель, 2010. — С. 109–111.
12. *Loken, M. R.* Flow cytometry as an analytical and preparative tool in immunology / M. R. Loken, A. M. Stall. — J. Immunol. Methods. — 1982. — Vol. 50. — P. 85.
13. Immunoglobulin M (IgM), Turbidimetry — Instruction to use // BioSystems S.A. products applications [Electronic resource]. — 2010. — Mode of access: <http://www.biosystems-sa.com/corpdocs/downer.aspx?arxiu=31072i.PDF&tipus=1>. — Date of access: 11.08.2010.
14. Комплексная лабораторная оценка иммунного статуса: учебно-методическое пособие для практических занятий с врачами клин. лаб. диагностики / И. А. Новикова [и др.]. — Витебск, 2003. — 39 с.
15. Электронный учебник по статистике [Электронный ресурс] / StatSoft, Inc., Москва. — 2001. — Режим доступа: <http://www.statsoft.ru/home/textbook/default.htm>. — Дата доступа: 01.11.2008.

УДК 616.34-003.235.215.-07
**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ
ПАТОЛОГИИ КИШЕЧНИКА НА ОСНОВЕ ФЕКАЛЬНОГО ЛАКТОФЕРРИНА
И ИММУНОХИМИЧЕСКОГО ТЕСТА НА СКРЫТУЮ КРОВЬ В КАЛЕ**

Е. И. Михайлова, Н. В. Филипенко

Гомельский государственный медицинский университет

Целью исследования явилась оценка возможности дифференциальной диагностики органической и функциональной патологии кишечника на основе комплексного сравнительного анализа диагностической значимости клинических признаков, представленных симптомами тревоги, скорости оседания эритроцитов, иммунохимического теста на скрытую кровь в кале и фекального лактоферрина. Было исследовано 90 больных с органической патологией кишечника (42 пациента с активным язвенным колитом и 48 больных колоректальным раком) и 46 пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Лактоферрин определяли в образцах кала, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом (ELISA) с использованием наборов ELISA TEST KIT Hycult Biotechnology (Netherlands). Точкой разделения определена концентрация маркера на уровне 15,25 мкг/г. Наличие гемоглобина в кале определялось с помощью иммунохимического теста на скрытую кровь в кале наборами фирмы «Biotech Atlantic, Inc.» (США). В дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника наиболее высокую диагностическую значимость показали фекальный лактоферрин ($0,931 \pm 0,021$) и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале ($0,922 \pm 0,0224$). Они превосходили по этому показателю симптомы тревоги ($p = 0,002$ и $p = 0,005$ соответственно) и скорость оседания эритроцитов ($p < 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно). Чувствительность фекального лактоферрина составила 85,56 % (95 % ДИ: 70,80–87,30), специфичность — 84,78 % (95 % ДИ: 71,10–93,60), иммунохимического теста на скрытую кровь в кале — 84,44 % (95 % ДИ: 75,30–91,20) и 100,00 % (95 % ДИ: 92,20–100,00) соответственно. Следовательно, фекальный лактоферрин и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале являлись чувствительными и специфическими маркерами в дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника.

Ключевые слова: язвенный колит, колоректальный рак, синдром раздраженного кишечника, фекальный лактоферрин, иммунохимический тест на скрытую кровь в кале, симптомы тревоги, скорость оседания эритроцитов.

**DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ORGANIC AND FUNCTIONAL PATHOLOGY
BOWELS ON THE BASIS OF FECAL LACTOFERRIN
AND IMMUNOCHEMICAL HEMOCULT TEST**

E. I. Mikhailova, N. V. Filipenko

Gomel State Medical University

The aim of the study was to assess the possibility of differential diagnosis of organic and functional bowels pathology in the comprehensive comparative analysis of the diagnostic value of clinical signs before the symptoms of anxiety, ESR, and immunochemical tests for fecal occult blood and fecal lactoferrin. 90 patients with organic pathology of intestines (42 patients with active ulcerative colitis and 48 patients with colorectal cancer) and 46 patients with irritable bowel syndrome have been examined. Lactoferrin was detected in stool samples taken from one defecation act, enzyme immunoassay (ELISA) using kits ELISA TEST KIT Hycult Biotechnology (Netherlands). The concentration of the marker at the level of 15,25 mg/g was defined with point of separation. The presence of hemoglobin in the feces was determined using immunochemical test for occult blood in the stool sets firm «Biotech Atlantic, Inc.» (U.S.). Fecal lactoferrin ($0,931 \pm 0,021$) and immunochemical tests for fecal occult blood ($0,922 \pm 0,0224$) showed the highest diagnostic utility in the differential diagnosis of organic and functional pathology of the intestines. They are ahead of the symptoms of anxiety ($p = 0,002$ and $p = 0,005$ respectively) and erythrocyte sedimentation rate ($p < 0,001$ and $p = 0,001$ respectively). The sensitivity of fecal lactoferrin was 85.56 % (95 % CI: 70,80–87,30), specificity — 84,78 % (95 % CI: 71,10–93,60), immunochemical test for occult blood in feces — 84,44 % (95 % CI: 75,30–91,20) and 100,00 % (95 % CI: 92,20–100,00), respectively. Consequently, fecal lactoferrin and immunochemical hemocult test were sensitive and specific markers in the differential diagnosis of organic and functional pathology of the intestines.

Key words: ulcerative colitis, colorectal cancer, irritable bowel syndrome, fecal lactoferrin, immunochemical hemocult test, symptoms of anxiety, erythrocyte sedimentation rate.

Введение

Диагностика заболеваний кишечника остается актуальной проблемой гастроэнтерологии, так как их распространенность в последние годы неуклонно возрастает. Принципиальное значение для выбора стратегии лечения имеет разграничение функциональной и органической патологии

кишечника (ОПК), что нередко затруднительно сделать по клиническим данным. Общепринятые лабораторные показатели являются недостаточно информативными и неспецифичными [1, 2].

Цель исследования

Оценка возможности дифференциальной диагностики органической и функциональной

патологии кишечника на основе комплексного сравнительного анализа диагностической значимости клинических признаков, представленных симптомами тревоги (СТ), скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале (ИХТ) и уровнем фекального лактоферрина (ФЛ).

Материал и метод исследования

Было исследовано 90 больных с органической патологией кишечника (42 пациента с активным язвенным колитом и 48 больных колоректальным раком) и 46 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Диагнозы выставлялись на основе клинических, лабораторных, эндоскопических и морфологических данных.

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 иммунохимического теста на скрытую кровь в кале наборами фирмы «Biotech Atlantic, Inc.» (США).

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 Колмогорова-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, по качественному (бинарному) признаку — двустороннего точного критерия Фишера. Для определения информативности метода строились характеристические кривые (ROC-кривые) с вычислением площади под кривой (ППК) и ошибки среднего (СО). В качестве диагностических характеристик использовались чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия положительного результата (ОППР), отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР), положительная прогностическая ценность (ППЦ) и отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ). Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении возможности дифференциальной диагностики органической и функциональной патологии кишечника на основе клинических проявлений заболеваний установлено, что симптомы тревоги присутствовали у 72 из 90 пациентов с органической патологией, у 9 из 46 больных синдромом раздраженного кишечника. Различия между группами были статистически достоверны ($p < 0,000001$).

ROC-кривая диагностической значимости симптомов тревоги в выявлении органической патологии кишечника представлена на рисунке 1.

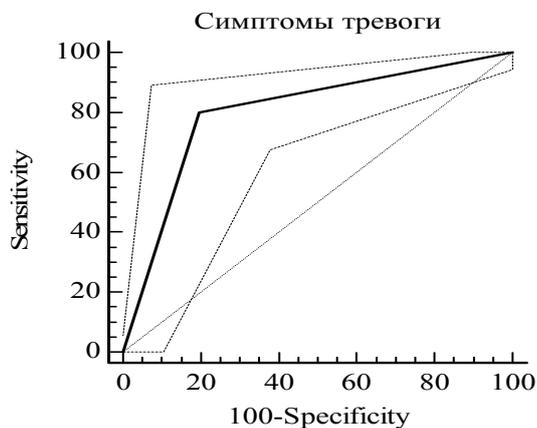


Рисунок 1 – Диагностическая значимость симптомов тревоги в выявлении органической патологии кишечника

ROC-анализ показал, что симптомы тревоги в диагностике органической патологии кишечника обладали умеренной диагностической значимостью с площадью под кривой на уровне $0,802 \pm 0,037$. Чувствительность маркера составила 80,00 % (95 % ДИ: 70,20–87,70), специфичность — 80,43 % (95 % ДИ: 66,10–90,60), ОППР — 4,09, ОПОР — 0,25, ППЦ — 88,90 %, ОПЦ — 67,30 %.

При изучении возможности диагностики органической патологии кишечника на основе иммунохимического теста на скрытую кровь в кале выявлено, что он оказался положительным у 76 из 90 пациентов с органической патологией, отрицательным — у всех 46 больных синдромом раздраженного кишечника. Различия между группами были статистически достоверны ($p < 0,000001$).

ROC-кривая диагностической значимости иммунохимического теста на скрытую кровь в кале представлена на рисунке 2.

ROC-анализ показал, что иммунохимический тест на скрытую кровь в кале обладал высокой диагностической значимостью в выявлении органической патологии кишечника с ППК на уровне $0,922 \pm 0,0224$. Чувствительность маркера составила 84,44 % (95 % ДИ: 75,30–91,20), специфичность — 100,00 % (95 % ДИ: 92,20–100,00), ОППР — (-), ОПОР — 0,16, ППЦ — 100,00 %, ОПЦ — 76,70 %.

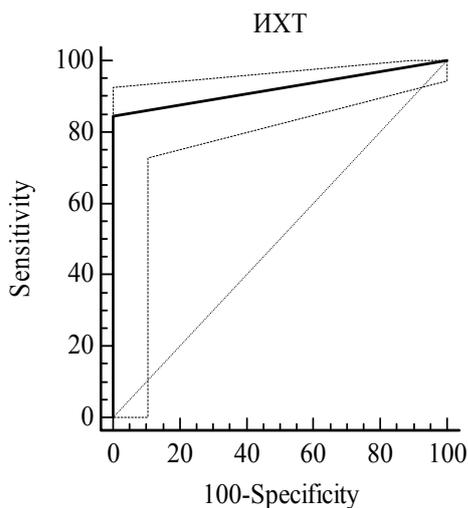


Рисунок 2 — Диагностическая значимость иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в выявлении органической патологии кишечника

При изучении возможности диагностики органической патологии кишечника на основе определения СОЭ выявлено, что маркер имел место у 61 из 90 пациентов с органической патологией, отсутствовал у 40 из 46 больных синдромом раздраженного кишечника. Различия между группами были статистически достоверны ($p < 0,000001$).

ROC-кривая диагностической значимости СОЭ в выявлении органической патологии кишечника представлена на рисунке 3.

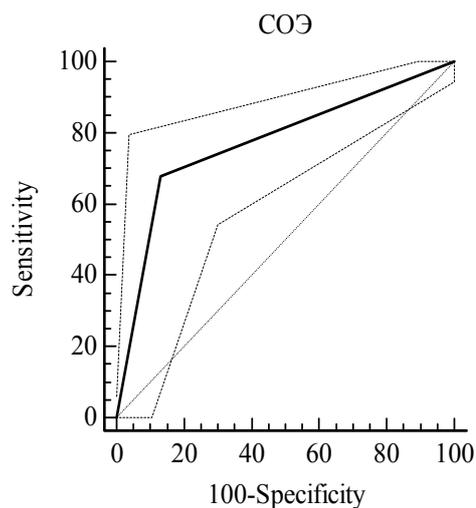


Рисунок 3 — Диагностическая значимость скорости оседания эритроцитов в выявлении органической патологии кишечника

Чувствительность этого маркера в выявлении органической патологии кишечника составила 67,78 % (95 % ДИ: 57,10–77,20), специфичность — 86,96 % (95 % ДИ: 73,70–95,00), ОППР — 5,20, ОПОР — 0,37, ППЦ — 91,00 %, ОПЦ — 58,00 % и ППК $0,774 \pm 0,0396$.

При изучении возможности диагностики органической патологии кишечника на основе фекального лактоферрина доказано, что медиана его значений для больных органической

патологией составила 32,9 мкг/г (95 % ДИ: 26,66–38,63), для пациентов с синдромом раздраженного кишечника — 3,26 мкг/г (95 % ДИ: 1,74–10,31). Различия между группами были статистически достоверны ($p < 0,0001$).

Медианы значений фекального лактоферрина у пациентов с органической патологией и синдромом раздраженного кишечника представлены на рисунке 4.

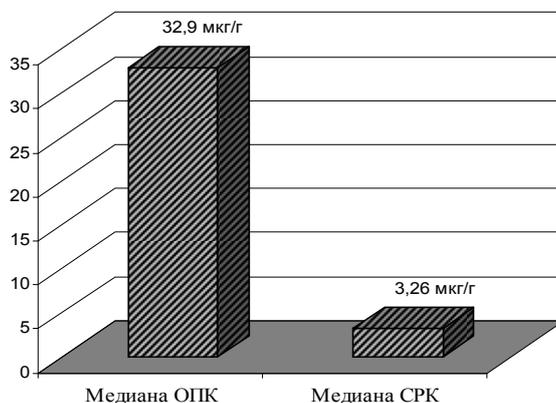


Рисунок 4 — Медианы значений фекального лактоферрина у пациентов с органической патологией и синдромом раздраженного кишечника

ROC-анализ показал, что тест на основе фекального лактоферрина в диагностике органической патологии кишечника обладал высокой диагностической значимостью с площадью под кривой на уровне $0,931 \pm 0,021$.

ROC-кривая диагностической значимости фекального лактоферрина в выявлении органической патологии кишечника представлена на рисунке 5.

Для анализа выбрана точка отсечения для фекального лактоферрина на уровне 15,25 мкг/г, как наиболее оптимально отражающая соот-

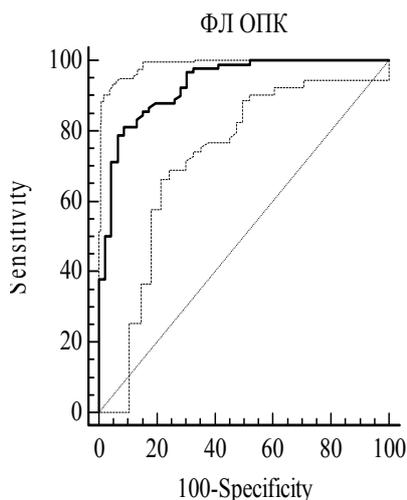


Рисунок 5 — Диагностическая значимость фекального лактоферрина в выявлении органической патологии кишечника

Чувствительность маркера составила 85,56 % (95 % ДИ: 76,60–92,10), специфичность — 84,78 % (95 % ДИ: 71,10–93,60), ОППР — 5,62, ОПОР — 0,17, ППЦ — 91,70 %, ОПЦ — 75,00 %.

При проведении сравнительного анализа диагностической значимости изученных маркеров в дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника путем сравнения ППК установлено, что фекальный лактоферрин и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале превосходили по диагностической значимости симптомы тревоги ($p = 0,0024$ и $p = 0,0055$ соответственно) и СОЭ ($p < 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно). По отношению к иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале диагностическая значимость фекального лактоферрина имела тенденцию к повышению, которая статистической значимости не достигла ($p = 0,763$). Между симптомами тревоги и СОЭ статистические достоверные различия по этому показателю не установлены ($p = 0,574$).

Проба на фекальный лактоферрин не имела статистически значимых различий в чувствительности по сравнению с симптомами тревоги ($p = 0,43$) и иммунохимическим тестом на

ношение чувствительности и специфичности. Положительная проба на основе определения маркера выявлена у 77 из 90 пациентов с органической патологией кишечника, отрицательная — у 40 из 46 больных синдромом раздраженного кишечника. Различия между группами были статистически достоверны ($p < 0,000001$).

Распределение уровней фекального лактоферрина у пациентов с органической патологией и синдромом раздраженного кишечника при точке разделения 15,25 мкг/г представлена на рисунке 6.

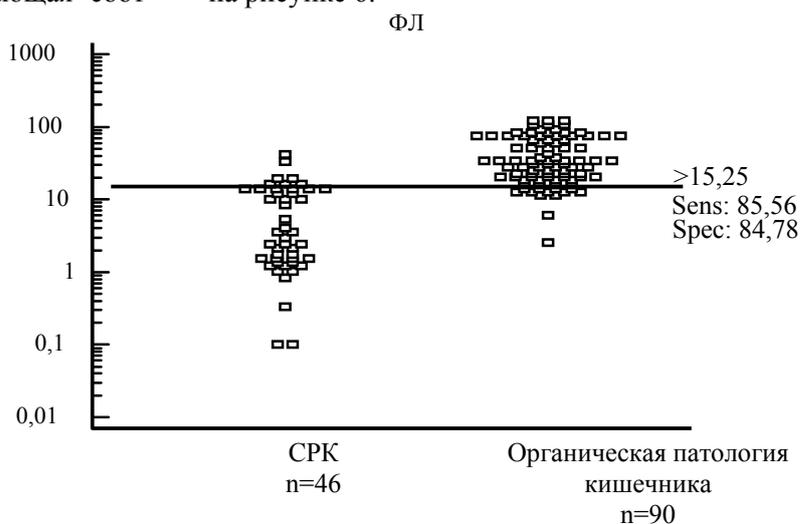


Рисунок 6 — Распределение уровней фекального лактоферрина у пациентов с органической патологией и синдромом раздраженного кишечника при точке разделения 15,25 мкг/г

скрытую кровь в кале ($p = 1,00$), но превосходила по этому показателю СОЭ ($p = 0,0077$). Симптомы тревоги не имели статистических различий в чувствительности по сравнению с СОЭ ($p = 0,089$). Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале не отличался от симптомов тревоги ($p = 0,56$), но превосходил по этому показателю СОЭ ($p = 0,0138$).

По специфичности фекальный лактоферрин не имел статистических различий по сравнению с симптомами тревоги ($p = 0,57$) и СОЭ ($p = 1,00$), но уступал по этому показателю иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале ($p = 0,026$). Специфичность иммунохимического теста на скрытую кровь в кале была выше по сравнению с симптомами тревоги ($p = 0,0025$) и СОЭ ($p = 0,026$). Симптомы тревоги по этому показателю не отличались от СОЭ ($p = 0,57$).

Таким образом, нами впервые проведена дифференциальная диагностика органической и функциональной патологии кишечника на основе комплексного сравнительного анализа диагностической значимости традиционных клинических и лабораторных маркеров этого заболевания — симптомов тревоги и СОЭ, а также иммунохимического теста на скрытую

кровь в кале и фекального лактоферрина. Установлено, что наиболее эффективными маркерами органической патологии кишечника являлись фекальный лактоферрин и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале. По диагностической значимости они превосходили ее традиционные маркеры: клинические проявления, представленные симптомами тревоги и СОЭ. Фекальный лактоферрин устойчив к протеолизу, циклам замораживания и оттаивания [3]. Маркеры просты, доступны и безопасны для пациента. Они могут в большинстве случаев избавить пациента от дорогостоящего, трудоемкого и небезопасного эндоскопического исследования, без которого в отсутствие видимых примесей крови в кале отличить органическую и функциональную патологию кишечника практически невозможно. В то же время дифференциальная диагностика между органической и функциональной патологией кишечника крайне необходима, так как эти заболевания имеют различные патофизиологические механизмы развития и отличаются по прогнозу. Если органические заболевания кишечника несут безусловную опасность для жизни пациента, требуют активного и длительного лечения, в том числе в ряде случаев и хирургического вмешательства, то синдром раздраженного кишечника имеет благоприятный прогноз, и больной зачастую нуждается лишь в ликвидации стресса и некоторых диетических ограничениях. Сокращение проводимых эндоскопических исследований, безусловно, приведет к положительному экономическому эффекту, так как боль в животе и расстройство стула, встречающиеся при органической и функциональной патологии кишечника, являются и наиболее распространенными причинами обращения пациентов за медицинской помощью.

Мы не нашли в литературных источниках результаты выявления фекального лактоферрина в дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника. Однако похожие результаты получили в своем исследовании Schorper A. M. с соавторами, которые доказали, что наиболее эффективными маркерами в дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний и синдрома раздраженного кишечника являлись

фекальные калпротектин и лактоферрин. Они превосходили по этому показателю иммунохимический тест на скрытую кровь в кале, С-реактивный белок и уровень лейкоцитов в периферической крови [4]. Авторы подтвердили полученные результаты в другом своем исследовании, показав эффективность тех же маркеров в дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний кишечника, инфекционного и ишемического колитов с синдромом раздраженного кишечника [5].

Обобщая представленные результаты исследования, можно сделать следующие **выводы**:

1. В дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника наиболее высокую диагностическую значимость показали фекальный лактоферрин ($0,931 \pm 0,021$) и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале ($0,922 \pm 0,0224$). Они превосходили по этому показателю симптомы тревоги ($p = 0,002$ и $p = 0,005$ соответственно) и СОЭ ($p < 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно).

2. Чувствительность фекального лактоферрина составила 85,56 % (95 % ДИ: 70,80–87,30), специфичность — 84,78 % (95 % ДИ: 71,10–93,60), иммунохимического теста на скрытую кровь в кале — 84,44 % (95 % ДИ: 75,30–91,20) и 100,00 % (95 % ДИ: 92,20–100,00) соответственно. Точка разделения для фекального лактоферрина соответствовала 15,25 мкг/г.

3. Фекальный лактоферрин имел тенденцию к повышению чувствительности по сравнению с иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ($p = 1,00$), но уступал ему по специфичности ($p = 0,026$).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Clinical, biological and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis / A. Bitton [et al.] // *Gastroenterology*. — 2001. — № 120. — P. 13–20.
2. Tibble, J. A. Fecal calprotectin as an index of intestinal inflammation / J. A. Tibble, I. Bjarnason // *Drugs Today (Barc)*. — 2001. — № 37. — P. 85–96.
3. Gisbert, J. P. Questions and answers on the role of fecal lactoferrin as a biological marker in inflammatory bowel disease / J. P. Gisbert, A. G. McNicholl, F. Comollon // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2009. — № 15 (11). — P. 1746–1754.
4. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies / A. M. Schoepfer [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2008. — № 14. — P. 32–39.
5. Accuracy of four fecal assays in the diagnosis of colitis / A. M. Schoepfer [et al.] // *Dis. Colon Rectum*. — 2007. — № 50. — P. 1697–1706.

Поступила 20.08.2010

УДК 616.36–002.2:613.7

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ НСВ-ИНФЕКЦИЕЙ

В. М. Мицура

Гомельский государственный медицинский университет

Были изучены показатели качества жизни с помощью анкеты SF-36 у 223 пациентов с хронической НСВ-инфекцией. Показатели качества жизни оценивались в зависимости от стадии заболевания (хронический гепатит или цирроз печени), пола, сроков с момента инфицирования, уровней АЛТ, злоупотребления алкоголем, а также в динамике интерферонотерапии.

Ключевые слова: хроническая НСВ-инфекция, качество жизни.

LIFE QUALITY IN PATIENTS WITH CHRONIC HCV-INFECTION

V. M. Mitsura

Gomel State Medical University

The indicators of life quality of 223 patients with chronic HCV-infection using SF-36 questionnaire were studied. The indicators of life quality were assessed depending on the disease stage (chronic hepatitis or liver cirrhosis), sex, terms of the infection, ALT levels, alcohol abuse, and in dynamics of interferon therapy.

Key words: chronic HCV-infection, life quality.

Введение

В настоящее время качество жизни (КЖ) больного является важным, а в ряде случаев — основным критерием определения эффективности лечения в клинических исследованиях. Качество жизни является дополнительной целью лечения пациентов при заболеваниях, ограничивающих продолжительность жизни [1]. Хронический вирусный гепатит С (ХГС) — распространенное заболевание, для которого характерно длительно малосимптомное течение и развитие в ряде случаев цирроза печени и первичного рака печени, сокращающих продолжительность жизни пациентов. Поэтому изучение качества жизни больных ХГС весьма актуально. В клинической практике для определения активности ХГС используется ряд суррогатных биохимических маркеров, прежде всего, уровень аланиновой аминотрансферазы (АЛТ), который не всегда коррелирует с морфологической активностью по данным гистологического исследования биоптатов печени [2, 3]. Качество жизни пациентов с постоянно нормальными уровнями АЛТ и повышенными значениями АЛТ не различается [4]. По сравнению со здоровыми лицами, у пациентов с ХГС показатели качества жизни снижаются, у них часто обнаруживается слабость и нарушение психики [3]. Знание о своем статусе инфицированности может также повлиять на снижение показателей качества жизни [5]. У женщин с ХГС зачастую показатели качества жизни ниже, чем у мужчин [6]. У пациентов, получавших лечение препаратами альфа-интерферона с достижением стойкого вирусологического ответа, качество жизни оказалось выше, чем у пролеченных пациентов, не ответивших на лечение [7, 8, 9]. В процессе лечения снижается тревожность и депрессия, особенно у пациентов, ответивших на терапию [9]. Пациенты, не получавшие противовирусное лечение, и пациенты, не ответившие на него на поздних сроках, имели сходный уровень качества жизни, превышающий таковой у больных, не ответивших на терапию интерфероном альфа [8]. Изучение качества жизни у пациентов с ХГС очень важно и для оценки фармакоэкономических показателей, включая и сравнение эффективности различных схем лечения [10].

Цель исследования

Изучить показатели качества жизни у больных ХГС в зависимости от стадии заболевания (хронический гепатит или цирроз печени), пола, сроков с момента инфицирования, уровнем АЛТ, злоупотребления алкоголем, а также в динамике интерферонотерапии.

Материал и метод

Обследовано 223 больных ХГС, находившихся на лечении в Гомельской областной инфекционной клинической больнице в 2008–2010 годах. Среди обследованных больных — 139 мужчин (62,3 %) и 84 женщины (37,7 %). Возраст больных колебался от 17 до 78 лет, средний — $43,5 \pm 1,3$ года. У 59 больных (26,5 %) ХГС был в стадии цирроза печени. Контрольную группу составили 50 человек (30 мужчин и 20 женщин), не имеющих хронических заболеваний печени, сопоставимых с основной группой по возрасту. Для изучения качества жизни применялся стандартный опросник SF-36. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование (PF), ролевая деятельность (RP), телесная боль (BP), общее здоровье (GH), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), эмоциональное состояние (RE) и психическое здоровье (MH). Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя: физическое благополучие (ФБ) и душевное благополучие (ДБ). Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы «Statistica», 6.0. Данные в таблицах представлены как Me (25–75 %), для сравнения применялся тест Манна-Уитни, учитывая непараметрическое распределение данных в большинстве шкал опросника. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели качества жизни оценивались у 50 лиц контрольной группы, а также у 164 пациентов с хроническим гепатитом С (группа ХГС) и у 59 пациентов в стадии цирроза печени (группа ЦПС). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели качества жизни в контрольной группе, у больных хроническим гепатитом С и циррозом печени С

Шкалы опросника	1. Контроль (n = 50)	2. ХГС (n = 164)	p1-2	3. ЦПС (n = 59)	p1-3	p2-3
1. PF	95 (85–100)	90 (75–95)	0,040	55 (40–75)	< 0,001	< 0,001
2. RP	75 (50–100)	50 (25–100)	0,068	0 (0–25)	< 0,001	< 0,001
3. BP	74 (52–100)	72 (51–100)	0,093	41 (31–51)	< 0,001	< 0,001
4. GH	64,5 (47–80)	50 (40–66)	< 0,001	40 (30–45)	< 0,001	< 0,001
5. VT	60 (45–75)	60 (45–70)	0,875	35 (25–55)	< 0,001	< 0,001
6. SF	75 (62,5–87,5)	75 (63–88)	0,950	63 (38–75)	0,002	< 0,001
7. RE	67 (0–100)	67 (33–100)	0,665	33 (0–67)	0,009	< 0,001
8. MH	68 (48–76)	64 (52–76)	0,677	52 (36–68)	0,001	< 0,001
ФБ	54,1 (50–56,7)	50,9 (46,3–55,2)	0,008	44,4 (41,2–48,7)	< 0,001	< 0,001
ДБ	47,1 (41,6–51,2)	46,7 (39,7–50,8)	0,790	41,3 (34,4–47,2)	0,001	< 0,001

У пациентов с ХГС качество жизни страдает умеренно. Большинство показателей по шкалам опросника были ниже, чем в контрольной группе, однако статистически значимое снижение показано лишь для двух шкал: физическое функционирование (PF) и общее здоровье (GH), а также интегральный показатель физического благополу-

чия (ФБ). У пациентов с циррозом печени отмечается статистически значимое снижение всех показателей как в сравнении с группой контроля, так и при сравнении с группой ХГС ($p < 0,01$).

Проведено сравнение показателей качества жизни отдельно у мужчин и женщин. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели качества жизни у больных ХГС и ЦПС мужчин и женщин

Шкалы опросника	Контроль (n = 50)	Муж. (n=139)	Жен. (n=84)	p (муж.–жен.)
1. PF	95 (85–100)	90 (70–95)*	70 (42,5–90)*	< 0,001
2. RP	75 (50–100)	50 (0–100)*	25 (0–62,5)*	0,002
3. BP	74 (52–100)	62 (41–84)*	51 (41–80)*	0,003
4. GH	64,5 (47–80)	47 (35–62)*	45 (35–60)*	0,698
5. VT	60 (45–75)	60 (40–70)	45 (35–60)*	< 0,001
6. SF	75 (62,5–87,5)	75 (50–88)	75 (50–88)	0,281
7. RE	67 (0–100)	67 (33–100)	33 (0–100)	0,002
8. MH	68 (48–76)	64 (48–76)	56 (44–68)*	< 0,001
ФБ	54,1 (50–56,7)	50,9 (45,6–55,1)*	47,2 (42,4–51,8)*	0,002
ДБ	47,1 (41,6–51,2)	46,9 (38,8–51,9)	43,8 (37,9–48,9)*	0,003

* $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы.

У женщин по сравнению с мужчинами были ниже все показатели физического и психического здоровья (за исключением общего здоровья и социального функционирования). Данные различия нельзя объяснить преобладанием среди женщин пациентов с ЦПС, т. к. доля пациентов с ЦП среди женщин (27,4 %) и среди мужчин (25,9 %) статистически значимо не отличалась ($\chi^2 = 0,06$, $p = 0,81$). У мужчин снижаются показатели только физического компонента здоровья, а женщины оценивали свое качество жизни ниже и в физическом, и в психологическом плане.

Далее сравнивались показатели качества жизни в зависимости от времени с момента инфицирования. Год инфицирования считался как начало употребления наркотиков; гемотрансфузии, или иные массивные инвазивные вмешательства; при выражении времени возможного инфицирования в виде диапазона за год инфицирования считалась середина диапазона. Из анализа исключены пациенты с циррозом печени. У 143 пациентов с ХГС было возможно определить стаж HCV-инфекции, они были разделены на 2 группы: стаж болезни до 10 лет включительно ($n = 57$) и более 10 лет ($n = 86$). Результаты сравнения приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Показатели качества жизни у больных ХГС в зависимости от сроков с момента инфицирования

Шкалы опросника	Стаж < 10 лет (n = 57)	Стаж > 10 лет (n = 86)	p
1. PF	95 (80–100)	90 (80–95)*	0,060
2. RP	50 (25–100)	50 (25–100)	0,553
3. BP	72 (51–100)	68 (41–100)*	0,186
4. GH	55 (45–67)*	50 (35–65)*	0,104
5. VT	60 (55–70)	60 (40–70)	0,128
6. SF	75 (63–100)	75 (63–88)	0,944
7. RE	67 (0–100)	67 (33–100)	0,497
8. MH	64 (56–76)	64 (52–76)	0,691
ФБ	52,8 (47,3–55,7)	50,6 (46,3–55,1)*	0,109
ДБ	47,0 (38,8–52,1)	47,1 (42,3–51,8)	0,366

* p < 0,05 в сравнении с показателями контрольной группы.

При небольших сроках от момента инфицирования (до 10 лет) показатели качества жизни практически не отличаются от контроля (за исключением более низких значений уровня общего здоровья у больных ХГС, $p = 0,04$). У лиц, инфицированных более 10 лет назад, снижаются показатели физического здоровья (физическое функционирование ($p = 0,022$), телесная боль ($p = 0,044$) и общее здоровье ($p < 0,001$)), а также показатель физического благополучия ($p = 0,006$) по сравнению с контрольной группой. Различия в шкалах качества жизни между лицами с меньшими и большими сроками с момента инфицирования не выявлены ($p > 0,06$). При детальном анализе установлено, что в группе пациентов со стажем инфекции до 10 лет было несколько меньше женщин (30 %), чем среди лиц со стажем 10 лет и более (57 %), различия статистически не значимы ($\chi^2 = 2,54$, $p = 0,111$). Как и следовало ожидать, в группе пациентов с меньшим стажем инфекции медиана возраста 30 (27–37) лет, а среди лиц с большим стажем инфекции преобладали лица более старшего возраста: 41 (36–51) год, различия статистически значимы ($p < 0,001$, тест Манна-Уитни). Можно считать, что снижение показателей физического здоровья у лиц с большим стажем инфекции отражает их более старший возраст и накопление сопутствующей патологии.

Проведено сравнение показателей качества жизни у больных ХГС в зависимости от уровней АЛТ как основного суррогатного маркера активности процесса. Из исследования были исключены пациенты с циррозом печени, т.к. они имеют сниженные показатели качества жизни (таблица 1) и зачастую нормальный уровень АЛТ. Пациенты с ХГС разделены на две группы: в одной уровни АЛТ не превышают 1,5 верхних границы нормы ($n = 42$), в другой — свыше 1,5 норм АЛТ ($n = 122$). При сравнении всех показателей значимых различий выявлено не было ($p > 0,06$), т. е. у больных ХГС с нормальными и повышенными уровнями АЛТ показатели качества жизни не различаются. Проведен корреляционный анализ по Спирмену значений АЛТ и показателей шкал КЖ. Статистически значимых корреляций не было выявлено ($p > 0,37$).

В группе пациентов с ХГС и ЦПС имелись лица с алкогольной зависимостью либо с выраженным злоупотреблением алкоголем ($n = 48$, 40 мужчин и 8 женщин). Группой контроля являлись 114 пациентов без пристрастия к алкоголю (53 мужчины и 61 женщина). Имеются явные несоответствия по полу в исследуемых группах ($\chi^2 = 18,75$, $p < 0,001$). Поэтому показатели качества жизни сравнивались в группах больных в соответствии с их полом. Так, результаты анализа КЖ у мужчин в зависимости от наличия злоупотребления алкоголем представлены на рисунке 1.

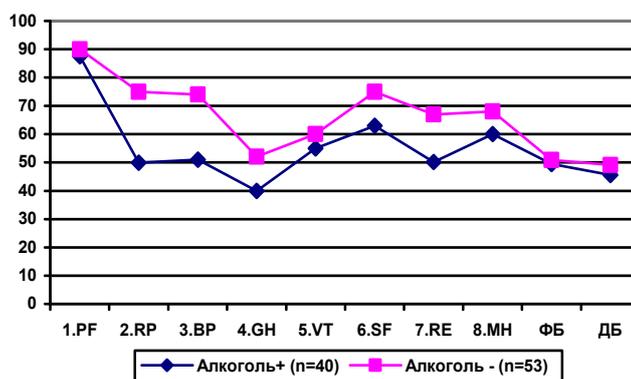


Рисунок 1 — Показатели качества жизни у мужчин в зависимости от наличия злоупотребления алкоголем

У мужчин, злоупотребляющих алкоголем, показатели КЖ по всем шкалам были ниже, чем у непьющих. Статистически значимые различия выявлены при сравнении телесной боли ($p = 0,001$), общего здоровья ($p = 0,009$), социального функционирования ($p = 0,041$), психического здоровья ($p = 0,011$) и интегрального показателя душевного благополучия ($p = 0,019$), тогда как показатель физического благополучия не различался в обеих группах ($p = 0,507$). У женщин отмечена та же тенденция в изменении показателей КЖ, однако из-за малого количества наблюдений в группе жен-

щин, злоупотребляющих алкоголем ($n = 8$), статистически значимые различия получены лишь для значений ДБ ($p = 0,022$), близкие к статистической значимости ($0,05 < p < 0,1$) значения эмоционального состояния ($p = 0,064$) и психического здоровья ($p = 0,10$). Таким образом, злоупотребление алкоголем, прежде всего, нарушает показатели психоэмоционального, а затем и физического здоровья.

Показатели качества жизни сравнивались в динамике у одних и тех же пациентов, получающих интерферонотерапию ($n = 21$). Для сравнения использован тест Вилкоксона (таблица 4).

Таблица 4 — Показатели качества жизни пациентов до получения интерферонотерапии и через 3 месяца лечения ($n = 21$)

Шкалы опросника	До ИФТ	3 мес. ИФТ	p
1. PF	95 (90–100)	90 (85–95)	0,058
2. RP	100 (25–100)	75 (50–100)	0,724
3. BP	100 (51–100)	100 (74–100)	0,450
4. GH	60 (50–72)	62 (55–72)	0,171
5. VT	60 (40–75)	65 (50–70)	0,938
6. SF	88 (63–100)	75 (63–88)	0,149
7. RE	100 (33–100)	100 (66,7–100)	0,097
8. MH	76 (52–80)	64 (52–80)	0,523
ФБ	55,1 (50,4–55,8)	54,1 (50,0–57,0)	0,590
ДБ	50,3 (37,5–53,5)	46,0 (38,9–53,9)	0,945

Не было выявлено существенных различий у пациентов с ХГС в динамике интерферонотерапии ($p > 0,05$). Через 3 месяца не ответили на лечение только 4 пациента, поэтому сравнение динамики показателей КЖ в группах ответивших и не ответивших на интерферонотерапию пациентов не проводилось. В дальнейшем планируется сравнить КЖ, увеличив количество наблюдаемых пациентов, и использовать в качестве критерия эффективности терапии вирусологический ответ к концу лечения или стойкий вирусологический ответ.

Заключение

Повышение показателей качества жизни является одной из целей лечения пациента с хроническим заболеванием. У больных ХГС, особенно на ранних сроках развития болезни (до 10 лет с момента инфицирования), качество жизни в целом не отличается от контрольной группы, на более поздних сроках снижаются параметры физического здоровья. У пациентов с циррозом печени снижены показатели и физического, и эмоционального здоровья как по сравнению с контрольной группой, так и с пациентами с ХГС. Интересным является факт, что у мужчин снижаются показатели физического компонента здоровья, а женщины оценивали свое качество жизни ниже и в физическом, и в психологическом плане. Это следует учитывать при определении тактики

лечения пациенток, проводя коррекцию психоэмоциональных нарушений. При стаже заболевания ХГС более 10 лет снижаются показатели физического компонента здоровья, вероятно, за счет более старшего возраста пациентов в этой группе. Уровень АЛТ как суррогатный маркер активности процесса не коррелирует с показателями качества жизни у пациентов с хроническим гепатитом С. Качество жизни у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, было ниже, чем у непьющих пациентов, в большей степени за счет психологического компонента здоровья. Не было выявлено существенных различий у пациентов с ХГС в динамике интерферонотерапии. Таким образом, изучение качества жизни у пациентов с ХГС помогает более правильно оценить состояние здоровья пациента и определить лечебную тактику.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова / Под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. — М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. — 320 с.
2. Является ли репликация вируса гепатита С маркером степени активности инфекционного процесса? По данным полимеразной цепной реакции и морфологического анализа биопсий печени / Г. И. Непомнящих [и др.] // Бюллетень эксперимент. биологии и медицины. — 2003. — Т. 135, № 3. — С. 343–348.
3. *Abdo, A. A. Hepatitis C and Poor Quality of Life: Is It The Virus or The Patient?* / A. A. Abdo // Saudi J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, № 3. — P. 109–113.
4. Impaired health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and persistently normal aminotransferase levels / M. von Wagner [et al.] // J. Viral Hepatitis. — 2006. — Vol. 13. — P. 828–834.

5. The Impact of Diagnosis of Hepatitis C Virus on Quality of Life / A. J. Rodger [et al.] // *Hepatology*. — 1999. — Vol. 30. — P. 1299–1301.
6. *Thein, H. H.* Quality of life of women living with hepatitis C / H.-H. Thein, P. S. Haber, G. J. Dore // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2003. — Vol. 18. — P. 1329–1331.
7. Impact of Hepatitis C on Health Related Quality of Life: A Systematic Review and Quantitative Assessment / B. M. R. Spiegel [et al.] // *Hepatology*. — 2005. — Vol. 41. — P. 790–800.
8. Therapy expectations and physical comorbidity affect quality of life in chronic hepatitis C virus infection / G. Taliani [et al.] // *J. Viral Hepatitis*. — 2007. — Vol. 14. — P. 875–882.
9. Effect of interferon- α treatment of chronic hepatitis C on health-related quality of life / C. M. Hunt [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. — 1997. — Vol. 42, № 12. — P. 2482–2486.
10. *Inoue, Y.* Medical economics — Hepatitis C virus infection and cost-effectiveness of Interferon therapy / Y. Inoue // *Hepatology Research*. — 2002. — Vol. 24. — P. 57–67.

Поступила 06.10.2010

УДК 616.24-002-022-08

**ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ,
ВЫЗВАННОЙ P. AERUGINOSA
(обзор литературы)**

О. Л. Палковский¹, Л. И. Новогран¹, А. В. Шершневу²

¹Гомельский государственный медицинский университет
²Рогачевская центральная районная больница

Микроорганизм *Pseudomonas aeruginosa* является частым возбудителем госпитальных инфекций, в первую очередь, в отделениях хирургического профиля и отделениях реанимации и интенсивной терапии. Проблема лечения такой инфекции состоит в чрезвычайно хорошей защите микроорганизма от действия антимикробных средств. В представленной обзорной статье рассматриваются как проблемы эпидемиологии синегнойной инфекции, так и вопросы повышения эффективности терапии, в первую очередь, нозокомиальных пневмоний, вызванных синегнойной палочкой.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, синегнойная инфекция, эффективность терапии, нозокомиальная пневмония.

**PROBLEMS OF THE THERAPY
OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA CAUSED BY P. AERUGINOSA
(literature review)**

O. L. Palkovsky¹, L. I. Novogran¹, A. V. Shershnev²

¹Gomel State Medical University
²Rogachiov Central Regional Hospital

Micro-organism *Pseudomonas aeruginosa* is a frequent causal organism of hospital infections, first of all, surgical departments, resuscitation and intensive and care units. The problem of treatment of this infection consists in extreme defence of mechanism of micro-organism against antimicrobials. In an introduced review article both problems of epidemiology of blue pus infection and issues of the increase of the therapy effectiveness, first of all, nosocomial pneumonias caused by blue pus bacillus, are considered.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, purpurocyanic infection, effectiveness of therapy, a nosocomial pneumonia.

Распространенность синегнойной инфекции в ОРИТ

Уникальные по своему масштабу и уровню организации как отечественные [1, 3, 4, 5], так и многоцентровые европейские исследования [1, 2, 6, 7, 8, 9] отмечают примерно одинаковую роль *P. aeruginosa* в качестве возбудителя госпитальных инфекций в ОРИТ, на долю которой приходится около 30 %. Между тем за средними показателями скрывается достаточно большой разброс данных. Так, в исследовании NPRS [7] частота инфекций, связанных с синегнойной палочкой, в некоторых отделениях доходила до 53,9 %.

Наиболее часто *P. aeruginosa* выступает в качестве возбудителя госпитальной инфекции

нижних дыхательных путей у пациентов, получающих искусственную респираторную поддержку. Аналогичные закономерности, за исключением ситуации с первичной бактериемией, прослеживались и в педиатрических ОРИТ, на что указывают результаты проспективного 6-летнего наблюдения (National Nosocomial Infection Surveillance), проводимого более чем в шестидесяти отделениях США [4, 8, 9]. В целом подробное рассмотрение результатов больших эпидемиологических исследований в отделениях интенсивной терапии позволяет сделать вывод, что частота развития синегнойной инфекции во многом определяется нозологической структурой пациентов, тяжестью их исходного состояния, распространенностью ин-

вазивных процедур, в частности, числом больных, нуждающихся в длительной респираторной поддержке, катетеризации мочевого пузыря или проведении длительной инфузионной терапии. X. Bertrand и соавт. [3] с помощью метода генотипирования штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из прямой кишки, полости носа, трахеи и очагов инфекции, определяли пути колонизации синегнойной палочкой пациентов ОРИТ. Ими установлено, что в 51,4 % случаев колонизация больных была связана с перекрестным переносом из экзогенных источников, а другая часть приходилась на проникновение бактерий из эндогенных локусов. Путь перекрестного переноса оказался более распространенным в хирургических ОРИТ — 68,4%, а частота колонизации нарастала по мере увеличения длительности пребывания в отделении и была значительно выше в университетских госпиталях, служащих клинической базой для обучения студентов и резидентов. Однако позднее эта же группа исследователей показала, что на колонизацию из экзогенных источников приходилось уже только 8% [6]. Главным эндогенным резервуаром *P. aeruginosa* и источником последующей колонизации легких служили верхние дыхательные пути. В этом заключается существенное отличие от колонизации легких энтеробактериями, где роль главного резервуара играет желудочно-кишечный тракт, а в качестве основного механизма выступает феномен повторных микроаспираций. Микроорганизмы рода *Pseudomonas* относятся к группе неферментирующих грамотрицательных бацилл. Они являются свободноживущими бактериями, чрезвычайно распространенными в окружающей среде, использующими в качестве источника энергии почти все природные органические соединения. Благодаря способности существовать во влажной среде псевдомонады контаминируют самые разнообразные растворы, в том числе и некоторые из дезинфектантов (фурацилин, риванол), а также медицинский инструментарий и оборудование, особенно в местах скопления жидкости. Облигатная аэробность этих микроорганизмов, имеющих мощную систему антиоксидантной защиты, делает их устойчивыми и к действию синглетного кислорода. Псевдомонады выделяют из раковин, кранов, посуды, респираторов, увлажнителей, влагосборников, кондиционеров. Следствием широкого распространения псевдомонад и в среде лечебных учреждений является колонизация ими слизистых и кожных покровов больных [1, 3].

Не только инфицированные, но колонизованные *P. aeruginosa* пациенты, длительно пребывающие в отделении, служат важным экзогенным источником колонизации других больных и возможного последующего развития инфекции. Так, если через неделю пребы-

вания в ОРИТ колонизовано/инфицировано 23,4 %, то через 2 нед. — уже 57,8 %. При этом на долю колонизации приходится до 74,2 % [6]. При проведении длительной ИВЛ к 8 суткам у 46 % больных регистрировалась колонизация нижних дыхательных путей синегнойной палочкой. Кроме того, оказалось, что часть пациентов (до 26,9 %) поступают в ОРИТ уже колонизованными синегнойной палочкой. Показано, что определенные ситуации повышают риск развития инфекций, вызванных *P. aeruginosa*: нахождение пациента в отделениях реанимации и интенсивной терапии, онкогематология; сопутствующая патология (муковисцидоз, бронхоэктазы, нейтропения, нозокомиальный менингит или абсцесс мозга после нейрохирургических операций), предварительный прием антибиотиков широкого спектра, глюкокортикоидов. Необходимо подчеркнуть, что ни возраст пациента, ни величина индексов тяжести состояния SAPS-II или APACHE-II, ни число органических дисфункций, ни число используемых антибиотиков самостоятельного влияния на этиологию пневмонии не оказывали. Определяющее значение имеет сочетание перечисленных факторов [5, 7, 8, 9].

Механизмы резистентности *P. aeruginosa*.

Вследствие наличия большого количества факторов вирулентности у *P. aeruginosa* инфекции, вызываемые этим микроорганизмом, потенциально более опасны, чем вызванные другими условно-патогенными бактериями. Вместе с тем болезнетворность синегнойной палочки реализуется лишь при встрече с ослабленным организмом, не способным оказать адекватное сопротивление возбудителю [3, 5, 6, 8, 9].

Уникальность микроорганизму придают множественные механизмы устойчивости к антимикробным средствам (рисунок 1):

- гиперпродукция хромосомных и плазмидных β -лактамаз;
- снижение проницаемости клеточной стенки для антимикробных средств;
- активное выведение лекарственного вещества из клетки;
- изменение структуры мишени действия.

Одним из важных факторов, определяющих спектр природной чувствительности (устойчивости) *P. aeruginosa* к антибиотикам, является строение ее внешней мембраны. Основным компонентом внешней мембраны как и у других грамотрицательных микроорганизмов является липополисахаридный слой, практически не проницаемый для экзогенных гидрофильных веществ (моно- и дисахаридов, аминокислот, коротких пептидов), транспорт которых внутрь бактериальной клетки осуществляется через пориновые каналы. Они представляют собой воронкообразные белковые структуры (пориновые белки), встроенные в липополисахаридный слой.

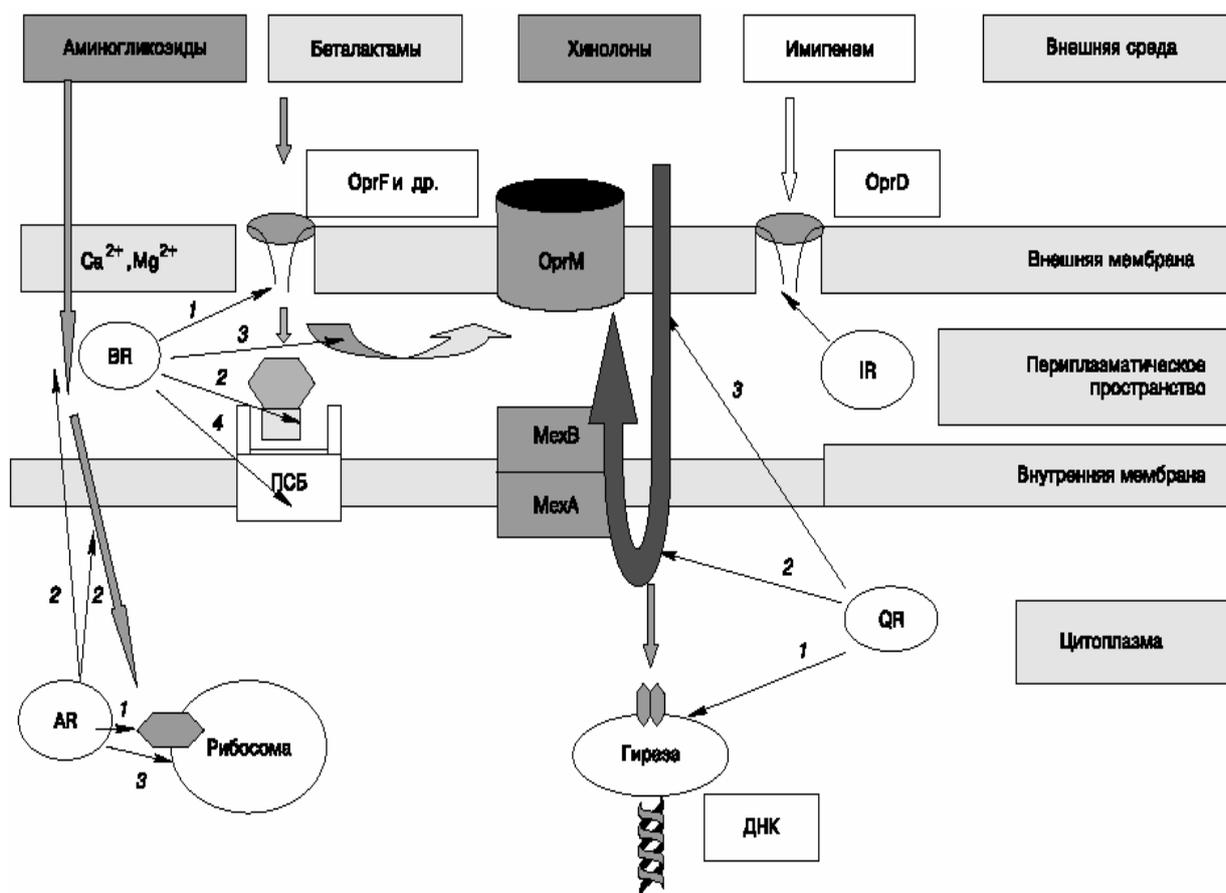


Рисунок 1 — Механизмы резистентности *P. aeruginosa*

Гидрофильными свойствами обладают бета-лактамы антибиотки, мишенью действия которых являются пенициллинсвязывающие белки (ПСБ), локализованные в цитоплазматической мембране. Следовательно, для проявления активности бета-лактамам необходимо, преодолев внешнюю мембрану, попасть в периплазматическое пространство. Основным пориновым белком, ответственным за транспорт бета-лактамов через внешнюю мембрану, является OprF. Определенную роль играют также белки OprC, OprE, OprB. У *P. aeruginosa* описан своеобразный пориновый белок — OprD, который используется только для транспорта карбапенемов.

На уровень активности бета-лактамов антибиотиков в отношении *P. aeruginosa* оказывает влияние способность этого микроорганизма к синтезу индуцибельных хромосомных бета-лактамаз. Указанные ферменты относятся к классу С, они разрушают все бета-лактамы, кроме карбапенемов и некоторых цефалоспоринов IV поколения, их активность не подавляется такими ингибиторами, как сульбактам, клавуланат, тазобактам. Синтез ферментов начинается после контакта с аминопенициллинами, цефалоспорины I–II поколений, карбапенемами. Карбоксипенициллины, уреидопе-

нициллины, цефалоспорины III поколения являются слабыми индукторами, но чувствительны к гидролизу этим ферментом. Кроме хромосомных бета-лактамаз, у *P. aeruginosa* описаны многочисленные и разнообразные плазмидные бета-лактамазы, относящиеся к трем основным классам: А, D, и В. Ферменты различаются по своему субстратному профилю (способности разрушать те или иные бета-лактамы) и по чувствительности к ингибиторам. Для практики важны следующие моменты: бета-лактамазы класса А угнетаются ингибиторами, класса D — устойчивы к ингибиторам. И те, и другие не способны разрушать карбапенемные антибиотики. Устойчивость *P. aeruginosa* к бета-лактамам антибиотикам, связанная с продукцией бета-лактамаз класса А (угнетаемых ингибиторами), встречается не часто, вследствие этого защищенные пенициллины (например, пиперациллин/тазобактам) имеют лишь незначительные преимущества в сравнении с незащищенными. Бета-лактамазы класса В (так называемые металлоэнзимы) встречаются редко (описаны практически только в Японии), однако они обладают крайне неблагоприятным свойством — способностью гидролизовать карбапенемы. Имеется единичное сообщение о выделении у бета-лактамазы группы SHV,

предположительно гидролизующей большинство беталактамов, включая меропенем, но не активной в отношении имипенема [5, 7, 8, 9].

Следующим механизмом резистентности является изменение структуры поринового канала (снижение проницаемости); активный выброс при участии белка OprM (efflux pump); модификация мишени действия ПСБ; резистентность к имипенему — изменение структуры поринового белка OprD. Этот механизм в большей степени поражает имипенем, чем меропенем, так как транспорт последнего может осуществляться и через другие пориновые белки. Именно высокой специфичностью белка OprD объясняются наблюдаемые на практике случаи избирательной устойчивости к имипенему при сохранении чувствительности к меропенему, а иногда и к другим беталактам. Устойчивость *P. aeruginosa* к аминогликозидам определяется тремя механизмами: модификация участка связывания рибосом с антибиотиками, снижение транспорта внутрь бактериальной клетки (нарушение проницаемости внутренней или внешней мембраны), ферментативная инактивация антибиотиков. Инактивация аминогликозидных антибиотиков осуществляется путем модификации их молекулы тремя группами ферментов: ацетилтрансферазами, фосфотрансферазами и нуклеотидилтрансферазами (присоединяют остаток адениловой кислоты). Гены перечисленных ферментов локализованы на плазмидах. Достаточно часто штаммы *P. aeruginosa* могут продуцировать одновременно несколько ферментов. Вследствие этого, оценив чувствительность к некоторым из аминогликозидных антибиотиков, прогнозировать уровень чувствительности к другим невозможно. Продукция ферментов обычно приводит к высокому уровню устойчивости; незначительное снижение уровня чувствительности *P. aeruginosa*, как правило, связано с нарушением транспорта аминогликозидов внутрь бактериальной клетки. Устойчивость к фторхинолонам определяется механизмом активного выброса (эффлюкс-эффект). Не менее важным механизмом устойчивости к фторхинолонам является модификация мишени действия этих препаратов. Мишенями действия хинолонов в бактериальной клетке являются два фермента, контролирующих пространственную организацию ДНК — ДНК-гираза (топоизомераза II) и топоизомераза IV. У грамотрицательных микроорганизмов основной мишенью является ДНК-гираза, а у грамположительных — топоизомераза IV [1, 6, 9]. Хинолоны ингибируют активность этих ферментов, связываясь с небольшим участком их молекул, называемым «хинолоновым карманом». При возникновении мутаций (аминокислотных за-

мен) в области «хинолонового кармана» на его участке, обозначаемом как «область, детерминирующая устойчивость к хинолонам», сродство препаратов к ферментам снижается, величина МПК препарата в отношении микроорганизма возрастает, то есть проявляется резистентность. Единичные мутации сопровождаются незначительным повышением МПК; чем больше мутаций накапливается у штамма, тем выше его устойчивость. Вполне реальной является также комбинация нескольких механизмов резистентности, например: модификация чувствительной мишени и усиление активного выброса [7, 8].

Из антибиотиков других групп определенное клиническое значение в лечении инфекций, вызываемых *P. aeruginosa*, может иметь полимиксин В. Механизм его действия связан с нарушением целостности внешней мембраны микроорганизма (действие по типу поверхностно-активных веществ). Достоверных случаев устойчивости *P. aeruginosa* к полимиксину В не описано [6, 9].

Резистентность *Pseudomonas aeruginosa* к антимикробным средствам

По результатам многоцентровых международных исследований мониторинга резистентности в ОПИТ (SENTRY, MYSTIC) для *P. aeruginosa* получены результаты резистентности штаммов к основным антисинегнойным средствам: к цефтазидиму — 12–44 % (в Гомельской области — до 43 %), к цефепиму — 3–55 %, к имипенему — 5–45 % (в ЛПУ Гомельской области — до 63 %), меропенему — 1,2–42 % (в Гомельской области — до 70 %), к амикацину — 0,5–33 % (в Гомельской области — до 83 %), к антисинегнойным пенициллинам — до 60 % (к тикарциллину/клавуланату в ЛПУ Гомельской области — до 87 %).

В госпитале Национального Университета Тайваня в период с 1 января по 31 декабря 2003 г. у 37 пациентов выделена панрезистентная *Pseudomonas aeruginosa* (PDRPA), то есть резистентная ко всем доступным антимикробным препаратам с антисинегнойной активностью, включая антисинегнойные пенициллины, цефтазидим, цефалоспорины IV поколения, азтреонам, карбапенемы, аминогликозиды и фторхинолоны. У 19 пациентов (51,4 %) имелась инфекция, вызванная PDRPA, в том числе пневмония — у 17 пациентов. Среди пациентов с инфекциями, вызванными PDRPA, отмечалась повышенная летальность (73,7 %). Средняя продолжительность жизни после выделения PDRPA составляла 19 дней. Большинство умерших пациентов до выделения PDRPA получали несколько длительных курсов антимикробных препаратов с антисинегнойной активностью.

Принципы антибактериальной терапии

Современные принципы лечения тяжелых и жизнеугрожающих бактериальных инфекций

подразумевают незамедлительное назначение антибактериальной терапии сразу после установления диагноза такой инфекции (или даже при обоснованном подозрении на ее наличие), причем лечение следует начинать с эмпирической терапии высокими дозами антибактериальных препаратов с широким спектром активности, перекрывающим всех наиболее вероятных возбудителей инфекции с учетом возможной антибиотикорезистентности. К относительно новым, активно исследуемым подходам к лечению тяжелых инфекций относятся: назначение антибиотиков с учетом их фармакокинетических и фармакодинамических характеристик; возможность использования монотерапии, а не комбинаций АБП; применение т. н. деэскалационной терапии на основании результатов микробиологического исследования; короткие курсы антибактериальной терапии [1, 4, 6].

Деэскалационный подход

Рациональное использование антибактериальных препаратов подразумевает соблюдение баланса между обязательным назначением адекватной стартовой терапии с момента установления диагноза инфекции (или даже при подозрении на ее присутствие) и необходимостью избегать неоправданного применения антибиотиков, приводящего к возникновению и распространению антибиотикорезистентности. Деэскалационный подход соответствует обеим указанным выше потребностям. Деэскалация предусматривает назначение наиболее активного антибактериального препарата с широким спектром активности в качестве стартовой терапии с последующей заменой его на препарат более узкого спектра (по результатам микробиологического исследования), сокращением продолжительности антибактериальной терапии на основании клинических и микробиологических данных. Клинические исследования с применением деэскалационного подхода показали, что коррекцию схемы терапии с заменой стартового препарата на антибактериальный препарат с более узким спектром активности обычно удается провести примерно у трети пациентов (возможность деэскалации достоверно ниже при инфекциях, вызванных резистентными микроорганизмами, особенно неферментирующими бактериями, например, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*). При этом уровень смертности у пациентов с деэскалацией терапии оказался ниже, чем у больных, которым продолжали проводить первоначальную схему лечения (18 против 43 %; $p < 0,05$) [5, 6, 8].

Учет фармакодинамических и фармакокинетических параметров

Принимая во внимание рост резистентности микроорганизмов и проблемы с разработкой и внедрением в практику принципиально новых антибиотиков, способных преодолеть

различные механизмы лекарственной устойчивости возбудителей, особое значение имеет максимально эффективное использование имеющихся препаратов. Для этой цели применяют подход, основанный на знании взаимоотношения фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) антибиотиков. Как известно, все антибактериальные средства по ФК/ФД параметрам можно разделить на две большие группы: 1) препараты, эффективность которых определяется отношением их уровня в очаге инфекции (пиковой концентрации (C_{max})) или площади под фармакокинетической кривой (AUC) к минимальной подавляющей концентрации (МПК) возбудителя (т. н. концентрационно-зависимые), — аминогликозиды и фторхинолоны; 2) антибиотики, эффективность которых зависит от времени поддержания их концентрации в очаге инфекции выше МПК причинного патогена (время-зависимые), — бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы).

На основании указанных особенностей ФД и ФК были разработаны новые подходы к дозированию антибиотиков при лечении тяжелых инфекций — максимально возможное увеличение дозы средств с концентрационно-зависимым действием (например, однократное введение всей суточной дозы аминогликозидов) и увеличение длительности воздействия время-зависимого средства путем пролонгированной или постоянной инфузии. Общепринятыми целевыми параметрами, обеспечивающими максимальную эффективность бактерицидного действия АБП, являются: для фторхинолонов — отношение ПФК к МПК > 125 , для бета-лактамов — время поддержания концентрации в очаге инфекции выше МПК возбудителя на протяжении 60, 50 и 40 % интервала дозирования для пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов соответственно [6, 8].

Проблемы диагностики и оценки эффективности терапии

Критерии диагноза нозокомиальной пневмонии (уровень доказательности А) [5, 6] представлены в таблице 1.

При использовании для диагностики пневмонии «золотого» стандарта (лихорадка, кашель, мокрота, лейкоцитоз, рентгенологически выявляемый инфильтрат) возможны ошибки по вполне объективным причинам: лихорадка может отсутствовать более чем в 14 % случаев, особенно на фоне иммунодефицитных состояний, кашель характерен лишь в 65 % случаев, мокрота чаще появляется в период разрешения, лейкоцитоз связан с реактивностью иммунной системы, в 20 % случаев встречаются рентгеннегативные пневмонии, отрицательные результаты при бактериологическом исследовании мокроты встречаются в 30–65 % всех случаев, проблема интерпретации результатов

анализа мокроты — разграничение колонизации и инфекции. При назначении антибактериальных средств необходимо учитывать содержание общего белка в сыворотке крови, так как его снижение до 50–55 г/л приведет к выраженному увеличению концентрации свободной (активной) фракции лекарственного веще-

ства. Это чревато повышением риска побочных эффектов и проявлением токсичности даже при использовании стандартных терапевтических доз. В подобных случаях (чаще дис- и гипогаммаглобулинемиях) оправдана коррекция содержания белковых фракций и (или) снижение дозы лекарственного средства.

Таблица 1 — Критерии диагноза нозокомиальной пневмонии (уровень доказательности А)

Достоверный диагноз	Рентгенологические признаки абсцесса. Получение культуры возбудителя при игольной биопсии легкого. Гистологическое подтверждение диагноза по материалам открытой биопсии ткани легкого (в том числе и при аутопсии) в сочетании с положительными результатами микробиологического исследования ткани легкого (> 104 колониеобразующих единиц в 1 г легочной ткани).
Вероятный диагноз	Определение возбудителя в мокроте, бронхоальвеолярный лаваж (полученные при минимальном риске контаминации дыхательных путей извне, т.е., как правило, забор материала защищенными щетками). Положительные результаты при исследовании гемокультуры в двух последовательных заборах, полученных с интервалом в 48 ч и после 48 ч с момента появления респираторной симптоматики. Выделение культуры возбудителя в плевральной жидкости. Наличие гистологической картины пневмонии в материалах открытой биопсии легкого или материалах аутопсии при сочетании с отрицательными результатами микробиологического исследования ткани легкого (<104 колониеобразующих единиц в 1 г легочной ткани).
Достоверное исключение диагноза	Материалы аутопсии, проводимой позже 3 сут с момента выставления предположительного диагноза пневмонии, не выявляют картины воспаления в легких. Выявление альтернативной этиологии в сочетании с отрицательными данными микробиологического исследования. Цитологическое выявление патологического процесса в ткани легкого, отличного от пневмонии, в сочетании с отрицательными данными микробиологического исследования.
Вероятное исключение диагноза	Выздоровление больного произошло в отсутствие антибиотикотерапии, при этом имеется альтернативная диагностическая концепция. Имеется альтернативный диагноз, объясняющий персистирование лихорадки и инфильтративных изменений в легких.

Оценка эффективности антибактериальной терапии в условиях стационара проводят через 48–72 ч (в тяжелых ситуациях возможно через 24 ч) от начала лечения. Быстрый ответ на антимикробную терапию — положительная динамика общесоматического статуса и признаки

разрешения инфильтрата через 1–2 дня лечения — больше свидетельствуют об остром химическом пневмоните.

Возможные причины неоправданного увеличения длительности антибактериальной терапии [1, 5] (таблица 2).

Таблица 2 — Причины увеличения длительности антибактериальной терапии

Стойкий субфебрилитет (температура тела в пределах 37,0–37,5)	При отсутствии других признаков бактериальной инфекции может быть проявлением неинфекционного воспаления, постинфекционной астении (вегетативной дисфункции), медикаментозной лихорадки*.
Сохранение остаточных изменений на рентгенограмме (инфильтрация, усиление рисунка)	Может сохраняться в течение 1–2 месяцев после перенесенной пневмонии.
Сухой кашель	Может сохраняться в течение 1–2 месяцев после перенесенной пневмонии, особенно у курящих пациентов с ХОБЛ.
Сохранение хрипов при аускультации	Сухие хрипы могут сохраняться в течение 3–4 недель и более после перенесенной пневмонии и отражают естественное течение заболевания (локальный пневмосклероз на месте фокуса воспаления).
Увеличение СОЭ	Неспецифический показатель, не является признаком бактериальной инфекции.
Сохраняющаяся слабость, потливость	Проявление постинфекционной астении.

* у 3–15 % пациентов, принимающих антибактериальные средства; развивается на 6–8 сутки от начала терапии; 39–40 °С, относительная брадикардия; разрешается через 36–72 ч от отмены препарата.

Выводы

1. Рациональная эмпирическая терапия нозокомиальной пневмонии, вызванной синегнойной палочкой, требует проведения микробиологических исследований, в т. ч. и резистентности госпитальных штаммов *P. aeruginosa*, в каждом учреждении здравоохранения, сталкивающимся с подобными проблемами.

2. К адекватной терапии можно отнести монотерапию карбапенемами, цефалоспорины III поколения, комбинированную терапию (кроме карбапенемов) с аминогликозидами (при определенной чувствительности возбудителя ко всем антибиотикам).

3. Важно учитывать возможность развития избирательной устойчивости к имипенему, а также перекрестной устойчивости меропенема с другими β-лактамами и фторхинолонами.

4. Антисинегнойные пенициллины (тикарциллин/клавуланат) являются препаратами резерва (рационально использовать после определения чувствительности возбудителя).

5. Антибактериальные средства с потенциально высокой антисинегнойной активностью (полмиксин В, дорипином, колистиметат натрия) или не используются широко в Республике Бела-

русь или не обладают на сегодняшний день преимуществами, доказанными рандомизированными клиническими исследованиями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Руднов, В. А. Современное клиническое значение синегнойной инфекции и возможности ее терапии у пациентов отделений реанимации / В. А. Руднов // Инфекции и антимикробная терапия. — 2002. — Т. 4, № 6. — С. 32–44.
2. Turner, P. J. The MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) programme / P. J. Turner // Int J. Antimicrob Chemother. — 1999. — № 13. — P. 117–125.
3. Яковлев, С. В. Современные проблемы антибактериальной терапии госпитальных инфекций: «горячие точки» резистентности / С. В. Яковлев // Хирургия. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 23–30.
4. Нозокомиальная пневмония: современные тенденции и проблемы / А. П. Зузова [и др.] // Пульмонология. — 2004. — Т. 6, № 1. — С. 17–26.
5. Диагностика и лечение пневмоний с позиций медицины доказательств / А. Г. Чучалин [и др.] // Consilium Medicum. — 2002. — Т. 4, № 12. — С. 28–34.
6. Руднов, В. А. Антибиотикотерапия госпитальных инфекций, вызванных *P. aeruginosa* / В. А. Руднов // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 7. — С. 22–31.
7. Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии / Л. С. Страчунский [и др.] // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 35–46.
8. Илюкевич, Г. В. Дезэскалация – новый подход в антибактериальной терапии тяжелых госпитальных инфекций / Г. В. Илюкевич // Медицинские новости. — 2004. — № 2. — С. 3–10.
9. Илюкевич, Г. В. Синегнойная инфекция: в новый век со старой проблемой / Г. В. Илюкевич // Медицинские новости. — 2004. — № 12. — С. 3–9.

Поступила 30.09.2010

УДК 616-058.86:616.9-058.86

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ОТНЕСЕНИЯ ДЕТЕЙ К ДИСПАНСЕРНОЙ ГРУППЕ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ

С. С. Осочук, Г. Д. Коробов, О. А. Голюченко

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Обследовано 25 эпизодически и 44 часто болеющих ребенка 3–7 лет в период отсутствия клинических признаков острой респираторной инфекции. Выявлено более высокое содержание кортизола, холестерина ЛПНП и более низкое содержание холестерина ЛПВП в группе часто болеющих детей. На основании математического анализа предложены клинико-лабораторные критерии отбора в диспансерную группу часто болеющих детей. Использование предлагаемых критериев даст возможность проведения ранней профилактики острых респираторных инфекций у детей 3–7 лет.

Ключевые слова: часто болеющие дети, кортизол, холестерол, диспансеризация.

CLINICAL AND LABORATORY CRITERIA FOR LABELLING CHILDREN TO A SUPERVISION GROUP OF THE FREQUENTLY SUFFERING WITH RESPIRATORY INFECTIONS

S. S. Osochuk, G. D. Korobov, O. A. Goliuchenko

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

25 occasionally and 44 frequently sicu children aged from 3 to 7 were examined in the period of the absence of clinical signs for acute respiratory infection. Higher content of cortisol, LDL cholesterol and lower maintenance of HDL cholesterol in group of the frequently sick ill children has been revealed. On the basis of the mathematical analysis clinical and laboratory criteria for labellino of children to the supervision group of the frequently suffering with respiratory infections have been suggested. The use of the suggested criteria will give a chance of the early prophylaxis of acute respiratory infections in children of 3–7.

Key words: children who are frequently ill with respiratory infections, cortisol, cholesterol, prophylactic medical examination.

Введение

Несмотря на достижения в здравоохранении, высокий уровень заболеваемости детского

населения острыми респираторными инфекциями (ОРИ) продолжает оставаться актуальным в Республике Беларусь [1, 2]. Эпидемио-

логическими исследованиями установлено, что основная доля в структуре заболеваемости принадлежит группе часто болеющих детей (ЧБД). Работами школы академика В. Д. Белякова установлено, что именно они первыми включаются в эпидемический процесс гриппа, адено- и риновирусных инфекций, других острых инфекционных заболеваний, участвуя, таким образом, в отборе наиболее вирулентных штаммов возбудителя [3]. Поэтому лиц, предрасположенных к воздушно-капельным инфекциям, следует считать контингентом повышенного эпидемиологического риска. Ранняя изоляция и санация таких детей наряду с иммунизацией в организованных коллективах является наиболее действенным профилактическим мероприятием, позволяющим прерывать циркуляцию возбудителя в самом начале эпидемического подъема [4].

В свою очередь диспансеризация детей, предрасположенных к частым заболеваниям ОРИ, является основой индивидуальной профилактики их заболеваемости. До настоящего времени отбор детей для включения в группу часто болеющих проводится по критериям, разработанным В. Ю. Альбицким и А. А. Барановым, которые основаны на анализе частоты заболеваний ОРИ в течение года [5]. Такой подход хотя и является достаточно объективным, все же не обеспечивает выполнение принципа заблаговременности, поскольку не позволяет осуществить отбор детей в группу часто болеющих до их вовлечения в эпидемиологический процесс. Учитывая важность проблемы, многие исследования были посвящены поиску характерных для ЧБД изменений метаболизма [6, 7]. Однако полученные данные носят разноречивый характер.

Проведенные нами исследования показали, что для часто болеющих детей характерно увеличение содержания кортизола разной степени выраженности в сочетании с изменениями липидтранспортной системы (ЛТС) крови, свойственными гиперкортицизму [8]. Учитывая широкий спектр действия глюкокортикоидов на обмен веществ и состояние иммунной системы [9], на наш взгляд, ключевым патогенетическим звеном в повышенной восприимчивости к ОРИ является увеличение продукции кортизола разной степени выраженности. Длительное, даже незначительное увеличение продукции глюкокортикоидов способно привести к изменениям в ЛТС, поддерживающим высокую активность синтеза кортизола и, таким образом, замыкающим порочный круг, в котором вторично, с различной степенью выраженности модифицируется состояние иммунной системы. До настоящего времени не определены границы изменений содержания кортизола и состояния ЛТС крови у клиниче-

ски здоровых детей 3–7 лет, отнесенных к часто и эпизодически болеющим по критериям В. Ю. Альбицкого. В связи с этим целью настоящей работы было обследование здоровых детей 3–7 лет и обоснование клинико-лабораторных критериев отбора в группы часто или эпизодически болеющих.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Сформировать репрезентативные выборки часто и эпизодически болеющих детей в возрасте 3–7 лет.

2. Провести поперечные эпидемиологические исследования содержания кортизола и состояния ЛТС крови.

3. Разработать математические многофакторные модели зависимостей изученных параметров в группах часто и эпизодически болеющих детей.

4. Предложить и обосновать клинико-лабораторные критерии отнесения к группам часто и эпизодически болеющих детей.

Материал и метод

Исследование проводилось в выборке из числа организованных детей г. Витебска. В качестве критериев отбора (критерии включения) детей в выборку были приняты следующие признаки:

1. Выборка формировалась методом случайных чисел из детей в возрасте от 3 до 7 лет.

2. Стаж посещения детских дошкольных учреждений не менее одного месяца.

3. Период документированного наблюдения участковым педиатром не менее одного года.

4. Отсутствие любых хронических заболеваний.

В группу эпизодически болеющих включены дети, болевшие ОРИ менее 4 раз за 12 предшествующих исследованию месяцев. В группу часто болеющих включены дети, у которых документально подтверждено 5 и более заболеваний ОРИ за тот же период.

Критерием исключения из выборки явилось наличие острых воспалительных процессов за период менее 2 недель до обследования. Всего в исследование было отобрано 69 детей, из них 25 — эпизодически и 44 — часто болеющих.

Кровь для анализа забирали в утренние часы (7⁰⁰–8³⁰ часов), не ранее, чем через 12 часов после последнего приема пищи и для образования сгустка выдерживали в холодильнике при температуре +4 °С. Сыворотку получали двукратным центрифугированием в рефрижераторной центрифуге РС-6 при скорости вращения ротора 1500 и 3000 оборотов в минуту. Полученную сыворотку расфасовывали в пластиковые пробирки и до обработки (2–4 недели) хранили в морозильной камере при температуре –60 °С. Содержание кортизола определяли с использованием радиоиммунных наборов УП «Хозрасчетное опытное производство Института биоорганической

химии» НАН Беларуси. Концентрацию общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триацилглицеридов (ТГ) определяли с использованием наборов фирмы Кормей-ДиАна (СП Беларусь-Польша). Содержание холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) рассчитывали по В. Rifting [9]. Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) рассчитывали по разнице концентрации ОХС и суммы ХС ЛПВП и ХС ЛПНП.

Полученные данные проверялись на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Хи-квадрат Пирсона.

Расчетные значения обоих критериев свидетельствуют, что характер распределения всех параметров близок к нормальному. Это позво-

лило в дальнейшем использовать как параметрические, так и непараметрические методы статистического анализа. Расчеты велись с помощью ППП «Statistica» 6.0, в частности, были использованы модули «основные статистики», «многомерные исследовательские методы — кластерный и дискриминантный анализы».

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных проводился в несколько этапов. На первом этапе сравнивались средние значения параметров и их стандартные ошибки в обеих группах наблюдения (таблица 1).

Как видно из таблицы, достоверные отличия имели показатели ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, а также кортизола.

Детальный анализ средних значений по группам наблюдения представлен в таблице 2.

Таблица 1 — Оценка средних параметров изученных показателей в группах эпизодически и часто болеющих детей

Variable	T-tests; Grouping: группа наблюдения Group 1: ЭБД Group 2: ЧБД								
	Mean 1	Mean 2	t-value	df	p	Valid N 1	Valid N 2	Std.Dev. 1	Std.Dev. 2
ХС	4,3	5,2	-2,90	67	0,005	25	44	1,1	1,2
ХСЛПВП	1,4	1,3	2,27	67	0,026	25	44	0,3	0,3
ХСЛПНП	2,5	3,5	-3,45	67	0,001	25	44	1,1	1,2
ХСЛПОНП	0,4	0,4	-1,38	67	0,173	25	44	0,1	0,2
ТГ	0,8	0,9	-1,37	67	0,175	25	44	0,3	0,4
Кортизол	434,0	518,7	-2,19	37	0,035	15	24	102,9	125,6

Таблица 2 — Детальный анализ липидных фракций холестерина и кортизола в группах эпизодически и часто болеющих детей

Variable	Descriptive Statistics группа: Эпизодически болеющие дети								
	Valid N	Mean	Confidence -95,0 %	Confidence +95,0 %	Median	Lower Quartile	Upper Quartile	Percentile 2,5	Percentile 97,5
ХС	25	4,3	3,9	4,8	4,2	3,5	4,8	3,0	7,8
ХСЛПВП	25	1,4	1,3	1,6	1,4	1,2	1,6	0,9	2,0
ХСЛПНП	25	2,5	2,1	3,0	2,2	2,0	2,7	1,3	6,0
ХСЛПОНП	25	0,4	0,3	0,4	0,3	0,3	0,4	0,2	0,7
ТГ	25	0,8	0,7	0,9	0,7	0,7	1,0	0,4	1,5
Кортизол	15	434,0	377,1	491,0	411,7	331,4	544,9	280,4	572,2
Variable	Descriptive Statistics группа: Часто болеющие дети								
	Valid N	Mean	Confidence -95,0 %	Confidence +95,0 %	Median	Lower Quartile	Upper Quartile	Percentile 2,5	Percentile 97,5
ХС	44	5,2	4,8	5,6	5,2	4,3	5,7	3,5	7,2
ХСЛПВП	44	1,3	1,2	1,4	1,2	1,0	1,5	0,8	1,8
ХСЛПНП	44	3,5	3,1	3,8	3,5	2,7	4,0	1,8	5,1
ХСЛПОНП	44	0,4	0,4	0,5	0,4	0,3	0,5	0,3	0,9
ТГ	44	0,9	0,8	1,1	0,8	0,7	1,1	0,6	2,0
Кортизол	24	518,7	465,7	571,8	533,6	412,1	628,0	308,5	747,9

Детальный анализ липидных фракций холестерина и кортизола в группах эпизодически и часто болеющих детей показал, что, несмотря на

статистически достоверные различия, практически все параметры с учетом 50 % квартиля и отклонения в три сигмы (2,5–97,5 перцентиль)

имели зоны перекрытия. Кроме того, при оценке индивидуальных значений установлена значительная вариабельность изученных показателей, причем в ряде случаев отклонения от средних у одних и тех же детей имели разные знаки. Это, в свою очередь, потребовало проведения много-

факторного анализа. В качестве такового использован кластерный анализ по методу Варда с Манхэттенской метрикой [11].

Как в группе эпизодически, так и в группе часто болеющих детей четко выявляются три кластера (рисунок 1).

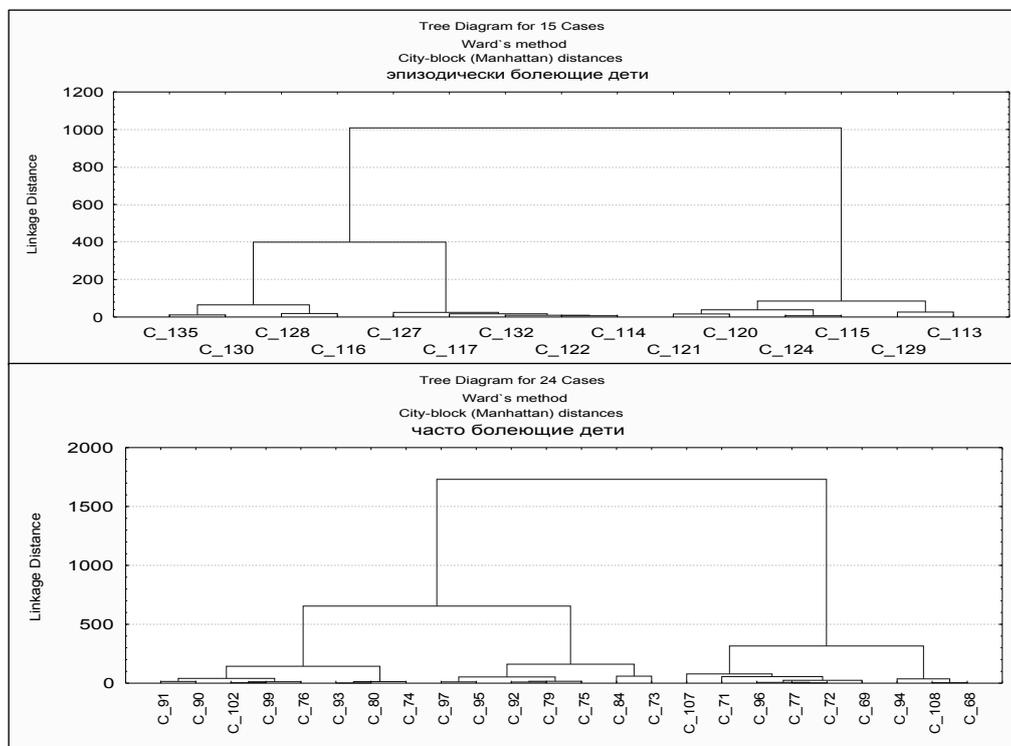


Рисунок 1 — Дерево классификации детей по содержанию фракций холестерина и кортизола в сыворотке крови в группе эпизодически и часто болеющих детей (кластерный анализ)

Наличие явно выраженной гетерогенности среди как эпизодически, так и часто болеющих детей не позволяют использовать критерии для классификации по указанным группам, осно-

ванные на попарном сравнении средних значений показателей липидтранспортной системы и кортизола, о чем свидетельствуют данные, представленные в таблицах 3 и 4.

Таблица 3 — Описательные статистики по кластерам в группе эпизодически болеющих детей

Показатели	1-й кластер		2-й кластер		3-й кластер	
	среднее	ст. ошибка	среднее	ст. ошибка	среднее	ст. ошибка
ХС	4,5	0,90	5,3	1,43	3,8	0,69
ХСЛПВП	1,5	0,31	1,4	0,17	1,5	0,44
ХСЛПНП	2,5	0,90	3,4	1,49	2,0	0,51
ХСЛПОНП	0,4	0,13	0,4	0,14	0,3	0,06
ТГ	0,9	0,28	1,0	0,31	0,6	0,12
кортизол	408,0	9,17	543,0	25,00	303,2	23,14

Таблица 4 — Описательные статистики по кластерам в группе часто болеющих детей

Показатели	1-й кластер		2-й кластер		3-й кластер	
	среднее	ст. ошибка	среднее	ст. ошибка	среднее	ст. ошибка
ХС	5,8	0,44	5,3	1,13	5,2	1,05
ХСЛПВП	1,2	0,23	1,2	0,28	1,3	0,45
ХСЛПНП	4,0	0,47	3,6	1,02	3,4	0,86
ХСЛПОНП	0,6	0,17	0,5	0,30	0,4	0,12
ТГ	1,2	0,37	1,1	0,66	0,9	0,25
кортизол	534,3	18,8	544,5	25,9	381,6	52,2

С целью выбора наиболее информативных и взаимодополняющих параметров на следующем этапе был проведен дискриминантный анализ. По его результатам удалось классифицировать с высокой степенью надежности 82,1 % исследуемых объектов (группа ЭБД — 73,3 %, группа ЧБД — 87,5 %). Статистическая ошибка расчетной мо-

дели оказалась значительно ниже требуемых 5 % и составила 0,007 при F-критерии 4,7371. В модель вошли такие параметры, как ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и кортизол (таблица 5). Другие показатели по значению лямбда Уилкса в модель не вошли, так как при их учете толерантность (насыщаемость модели) практически не увеличивалась.

Таблица 5 — Статистическое обоснование классификационной модели разделения на группы ЭБД и ЧБД по параметрам липидтранспортной системы и кортизола

N = 39	Discriminant Function Analysis Summary Step 3, N of vars in model: 3; Grouping: группа наблюдения (2 grps) Wilks' Lambda: ,71122 approx. F (3,35) = 4,7371 p < ,0071					
	Wilk' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,35)	p-level	Toler.	1-Toler (R-Sqr.)
ХСЛПНП	0,756039	0,940716	2,205696	0,146454	0,862304	0,137696
ХСЛПВП	0,779354	0,912574	3,353064	0,075604	0,926689	0,073311
Кортизол	0,756540	0,940093	2,230375	0,144282	0,899579	0,100421

Классификационная функция при этом имела вид:

$$ИП_{ЧБД} = 4,0356 \times ХСЛПНП + 15,0623 \times ХСЛПВП + 0,0247 \times \text{кортизол} - 23,5522;$$

$$ИП_{ЭБД} = 3,4036 \times ХСЛПНП + 17,4452 \times ХСЛПВП + 0,0195 \times \text{кортизол} - 22,6992;$$

где ИП_{ЧБД} и ИП_{ЭБД} — интегральные показатели для исследуемых групп.

Отнесение детей к группе ЧБД проводится путем сравнения полученных значений интегральных значений кортизола, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП по формулам дискриминантного анализа.

Пример расчета:

Ребенок Г-к Саша, 5 лет, содержание ХСЛПНП = 2,3 ммоль/л, ХСЛПВП = 1,8 ммоль/л, кортизола = 331,4 нмоль/л. Интегральные по-

казатели ЭБД > ЧБД (22,9056 > 21,294). Диагноз — группа эпизодически болеющих детей.

Ребенок Н-ва Виолетта, 6 лет, содержание ХСЛПНП = 5,1 ммоль/л, ХСЛПВП = 1,0 ммоль/л, кортизола = 371,4 нмоль/л. Интегральные показатели ЭБД < ЧБД (19,34414 < 21,26749). Диагноз — группа часто болеющих детей.

После получения формул дискриминантного анализа было проведено апостериорное перераспределение объектов по группам ЭБД и ЧБД. Те дети, которые по формулам дискриминантного анализа перешли в другую группу, были исключены из последующего этапа определения уровней информационно значимых показателей для расчета эталонных средних значений. Вновь полученные расчетные значения представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Критерии отнесения детей к группам эпизодически и часто болеющих по показателям содержания кортизола, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП

Показатели	Группа эпизодически болеющих детей	Группа часто болеющих детей
ХС-ЛПВП, ммоль/л	более 1,3	менее 1,3
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,9÷2,4	более 3,2
Кортизол, нмоль/л	339,4÷472,7	более 481,1

Данная таблица может служить ориентиром для априорного отнесения детей к группе повышенного риска, при этом требуется, чтобы у них все показатели соответствовали одной из групп.

При содержании ХС-ЛПНП в интервале 2,5÷3,1 ммоль/л и кортизола в интервале 472,8÷481,0 детей следует относить к группе повышенного риска по ОРИ и их необходимо обследовать повторно, но не ранее чем через 2 недели.

Более точная классификация может быть проведена по вышеприведенным формулам дискриминантного анализа.

Заключение

Таким образом, математический анализ показателей метаболизма клинически здоровых детей, отнесенных по критериям В. Ю. Альбицкого к группам часто и эпизодически болеющих детей, позволяет сделать следующие **выводы:**

1. Часто болеющие дети в период отсутствия клинических признаков ОРИ отличаются от эпизодически болеющих более высоким содержанием кортизола, ХС-ЛПНП и более низким содержанием ХС-ЛПВП, что подтверждает возможность предлагаемой концепции пато-

генетического механизма повышенной восприимчивости к ОРИ у часто болеющих детей.

2. Оценка интегральных показателей, рассчитанных по формулам дискриминантного анализа и апостериорного перераспределения объектов по группам ЭБД и ЧБД на основе содержания кортизола, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП, может быть использована для включения детей в диспансерную группу часто болеющих еще до заболевания, что даст возможность ранней профилактики ОРИ.

3. Предлагаемый метод также пригоден для мониторинга адекватности профилактических действий у детей в интерморбидный период, уже отнесенных к группе часто болеющих по критериям В. Ю. Альбицкого и А. А. Баранова.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Заболеваемость, инвалидность и смертность подростков Беларуси: Аналитический обзор / Н. Н. Пилипевич [и др.] // *Вопр. информ. здравоохран.* — 2004. — № 2. — С. 12–16.
2. Кулакова, Е. В. Медицинская активность семей, имеющих детей, посещающих городские дошкольные образовательные учреждения / Е. В. Кулакова, Е. С. Богомоллова // *С. науч.*

трудов. *Здоровье и окружающая среда.* Вып. 12. — Минск, 2008. — С. 578–581.

3. Селиванов, А. А. Экология аденовирусов человека / А. А. Селиванов // *Вестн. АМН СССР.* — 1983. — № 5. — С. 40–44.

4. Беляков, В. Д. Проблема саморегуляции эпидемического процесса в развитии эпидемического процесса / В. Д. Беляков // *Вестн. АМН СССР.* — 1977. — № 2. — С. 57–65.

5. Альбицкий, В. Ю. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления / В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов. — Саратов, 1986. — 180 с.

6. Вахитов, Х. М. Повторные острые респираторные заболевания как фактор риска развития дислипидемий у детей / Х. М. Вахитов, О. И. Пикуза // *Педиатрия.* — № 5. — 2004. — С. 35–37.

7. Кокорева, С. П. Иммунологические и биохимические изменения у детей с частыми респираторными инфекциями / С. П. Кокорева, Н. П. Куприна, Л. В. Семенченко // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2008. — № 4. — С. 28–31.

8. Особенности функционирования эндокринной, иммунной и липидтранспортной системы детей, часто болеющих респираторными инфекциями / С. С. Осочук [и др.] // «Современные проблемы инфекционной патологии человека». Сборник международной научно-практической конференции. — Минск, 2009. — С. 512–516.

9. Регуляция и модуляция иммунологического ответа / Н. А. Добротина [и др.] // *Вестник Нижегородского университета им. Лобачевского.* — 2007. — № 5. — С. 62–64.

10. Rifting, B. Typing of hipolipoproteinemia / B. Rifting // *Atherosclerosis.* — 1970. — Vol. 11. — P. 545–546.

11. Боровиков, В. П. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. П. Боровиков. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.

Поступила 31.08.2010

УДК 616.432-006]-036.1-07-08

АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА: ИСТОРИЯ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

В. П. Сытый¹, А. А. Гончар², Ю. В. Сытый³

¹Белорусский государственный педагогический университет им. Максима Танка, г. Минск

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

³5-я городская клиническая больница, г. Минск

В статье представлены данные об истории, распространенности, клинике, диагностике и лечении различных типов аденом гипофиза. Приведены современные классификации аденом гипофиза, МРТ семиотика аденом и осложнений (апоплексия гипофиза).

Ключевые слова: аденома гипофиза, пролактинома, соматотропинома, тиреотропинома, апоплексия гипофиза, КТ, МРТ, трансфеноидальный доступ.

PITUITARY ADENOMAS: HISTORY, SPREAD, CLINICS, DIAGNOSTICS, TREATMENT

V. P. Syty¹, A. A. Gonchar², Yu. V. Syty³

¹Belarusian State Pedagogic University named after Maxim Tank, Minsk

²Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

³5th City Clinical Hospital, Minsk

In article there are data about history, spread, clinics, diagnostics and treatment of various types of pituitary adenomas. Modern classifications of pituitary adenomas, MPI semiotics of adenomas and complications (pituitary apoplexy) have been given.

Key words: pituitary adenoma, prolactinoma, somatotropinoma, pituitary apoplexy, CT, MRI, transsphenoidal approach.

Первое морфологическое описание строения гипофиза, которое сделал П. И. Перемежко, относится к 1867 г. Он показал, что в гипофизе имеется корковый слой (передняя доля), полость мозгового придатка и белый мозговид-

ный слой (задняя доля). В последующие годы была изучена функция, регулирующая деятельность периферических желез внутренней секреции, меланостимулирующего гормона, липотропина, вазопрессина, окситоцина [1].

Функции гипофиза изучал P. Marie, в 1886 г. он опубликовал свои наблюдения над больными акромегалией и обзор пяти предыдущих публикаций. Через три года V. Horsley провел первую транскраниальную операцию на гипофизе, но описал ее лишь в 1906 г., так как успешное проведение операции было омрачено поздним ее осложнением. Первый трансфеноидальный доступ в 1907 г. использовал H. Schloffer, ориентируясь в топической диагностике по боковой рентгенограмме основания черепа. К сожалению, он не имел возможности оценить размеры опухоли, и оперированный пациент умер через 2 месяца от острой внутричерепной гипертензии. Несмотря на это печальное событие, трансфеноидальная хирургия гипофиза развивалась, и заметный вклад в ее развитие внесли O. Chiari, A. B. Kanavel, A. E. Halstead, H. Cushing, N. Dott. С 1919 г. для более четкой визуализации аденом гипофиза начали использовать пневмоэнцефалографию. В 1950-х гг. интерес к трансфеноидальной хирургии усилился. С появлением кортизона и антибиотиков показатели смертности и долгосрочной выживаемости улучшились. Интраоперационная визуализация в виде флюороскопии в реальном времени стала революционной для хирургии гипофиза. Воздух при люмбальной пункции или контрастный раствор вводили прямо в зону гипофиза для контроля за удалением опухоли. Хирургическое лечение аденом гипофиза развивалось по различным направлениям, и в 1965 г. J. Hardy для проведения тотальной аденомэктомии гипофиза впервые использовал микроскоп. G. Guiot в 1963 г. для оптимизации контроля за ходом операции при сублябиальной трансфеноидальной хирургии применил эндоскопию. H. B. Griffith и R. Veerapen в 1987 г. использовали эндоназальный трансфеноидальный доступ и тем самым определили дальнейшее развитие эндоскопической хирургии гипофиза.

Рентгеноскопия и рентгенография были основными методами визуализации аденом гипофиза до 1970-х гг, когда стали возможны компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), которые позволили визуализировать гипофиз и более четко планировать операцию. Впоследствии появились методики интраоперационных исследований КТ, МРТ и ультрасонографии.

В романе М. А. Булгакова «Собачье сердце», как мы помним, профессор Ф. Ф. Преображенский пересадил гипофиз от человека собаке. Прототипом профессора в реальной жизни был петербургский врач С. А. Воронов, однако в 20-х гг. прошлого века он занимался не гипофизарной хирургией, а пересадкой яичек и яичников шимпанзе людям с целью омолаживающего эф-

фекта. Вторым прототипом Преображенского был дядя Булгакова, известный в Москве врач, профессор Н. М. Покровский, однако нет сведений, что он производил операции на гипофизе.

Применение установки «гамма-нож» для радиохирургического лечения интракраниальных объемных образований в 2007 г. позволило вывести проблему лечения аденом гипофиза на новый уровень. В Республике Беларусь первый опыт стереотаксической радиохирουργии аденом гипофиза относится к 2007 г. [26].

Эпидемиология. После глиом и менингиом аденомы гипофиза занимают третье место по частоте заболеваемости среди всех интракраниальных опухолей [16]. Гормонально активные аденомы гипофиза выявляют в 20 случаях среди 1 млн. населения, а неактивные — в 70–90 случаях на 1 млн. населения. По данным белорусских авторов, в результате анализа биопсийного материала, массовая доля аденом гипофиза среди всех интракраниальных опухолей в 1991–1995 гг. составляла 6 %, а в 2003–2005 гг. снизилась до 4,37 %. При этом аденома гипофиза чаще встречалась у женщин 20–30 и 50–60 лет [15]. По данным других авторов, частота встречаемости данной патологии среди первичных опухолей ЦНС составляет от 7,3 до 18 % и обнаруживается чаще у лиц молодого и среднего возраста — от 20 до 50 лет. Согласно публикации 2005 г., в Санкт-Петербурге распространенность первичных аденом гипофиза составила 0,78 на 100 тыс. населения. Гипофизарных опухолей было выявлено 114 (12,2 %) из 915 случаев первичных опухолей ЦНС, в том числе у мужчин — 40 (35 %), у женщин — 74 (65 %) [28]. В республике Татарстан из 1558 больных первичными опухолями ЦНС аденомы гипофиза составили 5,9 %, заболеваемость аденомами на 100 тыс. населения составила 0,24 случая, 0,19 — среди мужчин и 0,29 — среди женщин. Мужчин, больных данной патологией, было 34 (37 %), женщин — 58 (63 %) [3]. Несколько иное гендерное соотношение описывается среди больных гигантскими аденомами. Такие аденомы встречаются чаще у мужчин (в 1,4–4 раза), но есть данные и об отсутствии различий в частоте наблюдений инвазивных гигантских аденом гипофиза между мужчинами и женщинами и отмечающие, что у лиц моложе 50 лет инвазивный рост аденом встречается в 3 раза чаще [7]. Оценка прижизненной распространенности асимптоматических аденом гипофиза, проведенная у 100 добровольцев (70 женщин и 30 мужчин) с помощью магнитно-резонансной томографии с контрастированием гадолинием, показала, что среди здоровых добровольцев обоего пола они встречаются примерно в 10 % случаев (7 женщин и 30 мужчин), варьируя от 3 до 6 мм в диаметре.

Аналогичное исследование, выполненное среди здоровых женщин репродуктивного возраста с помощью высокоразрешающей компьютерной томографии (перекрывающиеся срезы толщиной 1,5 мм), показало такую же частоту встречаемости подобных аномалий гипофиза [25]. Среди аденом гипофиза наибольший удельный вес занимают пролактиномы и гормонально неактивные опухоли гипофиза. СТГ, АКТГ и ТТГ-продуцирующие опухоли встречаются значительно реже [27].

Классификация. Среди первичных опухолей мозга более четверти представлены злокачественными формами, однако в классификации TNM опухоли головного и спинного мозга не представлены, более того, не существует классификации (подобной TNM), которая могла бы упорядочить опухоли центральной нервной системы (ЦНС) и сделать простой и доступной их систематизацию. Утвержденная ВОЗ в 2001 г. классификация опухолей ЦНС основана на гистологических характеристиках новообразований и свободна от общепризнанных онкологических принципов [24].

Опухоли гипофиза формируются из любой аденогипофизарной клетки. Такие опухоли имеют большое морфологическое, гормональное и клиническое разнообразие. Длительный период времени опухоли передней доли гипофиза подразделялись на аденомы с их вариантами и рак. Однако позже было доказано, что опухоли этой локализации, обладающие морфологией аденокарциномы, могут иметь клинически доброкачественное течение и, напротив, гистологически доброкачественные могут протекать агрессивно, с выраженной инвазией, быстрым ростом и высокой склонностью к рецидивированию. Выявлена отчетливая корреляция между инвазивностью и размером аденом гипофиза. Другие авторы также отмечают нередкий инфильтративный характер роста, несмотря на

доброкачественный гистологический характер и метастазирование аденом гипофиза [7].

По гормональной активности аденомы гипофиза подразделяются на гормонально активные (ГА) и гормонально неактивные (НАГ).

По данным электронно-микроскопического исследования [19], гормонально неактивные аденомы гипофиза делят на:

- 0-клеточные;
- недифференцированные;
- онкоцитомы;
- неклассифицированные.

Гормональноактивные аденомы могут вырабатывать несколько гормонов, но клинически не проявляться. Если же количество какого-либо гормона намного выше нормальных показателей, то развивается соответствующий клинический синдром. Аденомы гипофиза по гистологическому критерию [16] разделяются на:

- пролактиномы (ПРЛ-секретирующие);
- соматотропиномы (СТГ-продуцирующие);
- тиреотропиномы (ТТГ-продуцирующие);
- аденокортикотропиномы (АКТГ-продуцирующие);
- гонадотропин-продуцирующие;
- плюригормональные.

По размеру аденомы гипофиза могут быть микроаденомами (их размер не превышает 10 мм) или макроаденомами (более 10 мм). В НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН большими называют опухоли гипофиза, размеры которых составляют от 35 до 60 мм, гигантскими считают аденомы, у которых хотя бы один размер составляет 60 мм и более [7]. Другие авторы называют гигантскими аденомы, которые выступают над *jugum sphenoidale* более чем на 20 мм, независимо от объема интраселлярной части [25].

В таблице 1 представлена классификация Gilbert H. Daniels и Joseph B. Martin опухолей гипофиза по размерам.

Таблица 1 — Аденомы гипофиза

I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
Размеры < 10 мм > опухоли в диаметре (микроаденомы)	> 10 мм > (макроаденомы)	> 10 мм (макроаденомы, увеличивающие «турецкое седло»)	Макроаденомы, разрушающие «турецкое седло»
Гипопитуитаризм — нет	Выражен	Выражен	Выражен

По топическому расположению и распространению аденомы разделяют на следующие виды: с эндоселлярным ростом, с экстраселлярным ростом (около 50 % всех опухолей), с супраселлярным ростом, с параселлярным ростом, с ретроселлярным ростом, с антеселлярным ростом, с инфраселлярным ростом.

Клиническая картина. Особенностью аденом гипофиза является то, что они наиболее часто на-

блюдаются у лиц молодого и трудоспособного возраста и нередко приводят к инвалидизации пациентов. Среди клинических симптомов аденом гипофиза встречаются: снижение остроты зрения, слепота, аменорея, нарушения фертильности и либидо у женщин и мужчин, головные боли, вегетативные кризы, гипофизарная недостаточность и др.

Гормонально неактивные аденомы гипофиза. В опытах на клеточных культурах пока-

зано, что изолированные клетки клинически не функционирующих опухолей гипофиза способны освобождать в среду в небольшом количестве несколько гормонов, в том числе лютеинизирующий, фолликулостимулирующий гормоны, α -субъединицу гликопротеиновых гормонов, а также пролактин и гормон роста. Мультигормональный характер секреторной активности этих клеток свидетельствует об их слабой морфофункциональной дифференцировке [12]. Ко времени возникновения первых симптомов заболевания больные чаще достигают среднего возраста; у больных старших возрастных групп заболевание начинается со зрительных и (или) неврологических нарушений, у женщин до 50 лет и мужчин до 55 лет, как правило, — с половых нарушений: у женщин — с внезапной аменореи или нарушения менструального цикла, у мужчин — с нарушения половой функции (снижения либидо, потенции); чаще половые нарушения предшествуют зрительным, которые присоединяются в сроки от нескольких месяцев до 2–3 лет. Основные жалобы у больных НАГ на момент установления диагноза можно объединить в 4 основные группы: зрительные (снижение остроты зрения, ограничение полей зрения, слепота, двоение в глазах, жжение в глазных яблоках, слезотечение); половые (отсутствие менструаций, нарушение менструального цикла у женщин, нарушение половой функции у мужчин); неврологические (головные боли, головокружение, нарушение сна, снижение памяти); жалобы общего характера (слабость, утомляемость, жажда, сонливость, вегетативные кризы, увеличение или снижение массы тела). Описанные жалобы можно объяснить иными гормональными нарушениями, возникшими вследствие неактивной аденомы гипофиза [7, 19].

У 75 % всех пациентов имеется недостаточность выработки тропных гормонов гипофиза. Из них гипотиреозидизм встречается у 30 %, адrenaловая недостаточность у 25 % пациентов.

Гипогонадизм проявляется снижением либидо, бесплодием, эректильной дисфункцией у мужчин, аменореей и бесплодием у женщин. Гипотиреозидизм проявляется головной болью, депрессией, снижением ментальных функций, увеличением массы тела, запорами. Дефицит гормона роста у взрослых пациентов характеризуется снижением общей сопротивляемости, ожирением, снижением минеральной плотности костей с повышенным риском переломов, тревожностью, беспокойством, частой сменой настроения. АКТГ-недостаточность проявляется общей слабостью, утомляемостью, анорексией, миалгией, артралгией, гастроинтестинальным синдромом, ортостатическими проявлениями [35].

Группой японских ученых [29] проводилось наблюдение над 42 пациентами с НАГ без клинических проявлений. Аденомы были случайными находками при МРТ. Между размером опухоли, возрастом пациентов, наличием интраопухолевых кист и опухолевым ростом при НАГ корреляция отсутствует. В течение 4 лет у всех пациентов размер опухоли увеличился на 40 %, а симптомы болезни появились у 20 %. В течение пятилетних исследований апоплексия развилась у 9,5 % пациентов и проявилась сильной головной болью, зрительными нарушениями и (или) острым началом гипопитуитаризма. При МРТ были обнаружены геморрагические инфаркты опухоли. Установлено, что МРТ-исследования способны предсказать гистопатологические проявления апоплексии гипофиза в большинстве случаев и способствовать более легкому клиническому течению и улучшению исходов при геморрагических инфарктах/геморрагиях [37].

Гормонально активные аденомы гипофиза. Составляют 75 % случаев аденом гипофиза и при избыточной секреции того или иного гормона в кровь приводят к развитию соответствующего клинического синдрома [14].

Пролактинома — это наиболее частый вид функционирующих аденом гипофиза, встречается у 30 % женщин с галактореей и аменореей [10]. У мужчин пролактиномы встречаются значительно реже. Пролактиномы составляют около 28 % случаев аденом гипофиза. Соотношение мужчин и женщин среди установленных случаев пролактином составляет 1:18,5 [27]. Пролактинсекретирующая опухоль гипофиза проявляется определенными клиническими симптомами: аменореей и бесплодием у женщин, импотенцией и бесплодием у мужчин [21]. У мужчин на первое место выходят: снижение либидо и потенции, бесплодие по причине олигоспермии и остеопения. Редкими проявлениями пролактином у мужчин являются гинекомастия и галакторея [7, 14].

Соматотропинома характеризуется повышенным уровнем соматотропного гормона в крови. Такая аденома вызывает акромегалию в виде прогрессирующего характерного изменения внешности. При этом увеличиваются кисти рук, стопы, укрупняются черты лица, увеличивается язык (что может вызывать обструкцию верхних дыхательных путей, синдром «ночного апноэ»). При возникших метаболических нарушениях возможны сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе. Соматотропиномы могут приводить к бивентрикулярной гипертрофии миокарда, аритмии, артериальной гипертензии, эндотелиальной дисфункции с развитием сердечной недостаточности [32].

Тиреотропиномы составляют 2 % среди всех аденом гипофиза. Около 48 % пациентов с этими аденомами имеют в анамнезе клинические проявления гипертиреоза. Основными клиническими проявлениями при тиреотропиномах являются: гипертиреозидизм, головная боль и дефекты полей зрения. Тиреотоксикоз представлен в виде следующих симптомов: тахикардия, тремор, повышение температуры тела, экзофтальм и диарея. Кроме тиреотропного гормона эти аденомы часто выделяют α -субъединицу, соматотропин, пролактин и реже — адренкортикотропный гормон и лютеинизирующий/фолликулостимулирующий гормон. Тиреотропиномы сложны для диагностики, чаще это плюригормональные макроаденомы, имеющие разнообразные клинические проявления [36].

Кортикотропинома вызывает вторичный адреналовый гиперкортицизм, известный как болезнь Кушинга. Это состояние проявляется выраженными клиническими симптомами и высокой смертностью за счет гиперкортизолемии в результате повышенного уровня АКТГ, в 80 % случаев это вызвано аденомой гипофиза, в 10 % — адреналовыми нарушениями и остальные 10 % вызваны вторичной эктопической секрецией АКТГ. Клиническая картина данных опухолей связана с гиперсекрецией адренкортикотропного гормона и проявляется ожирением по кушинговидному типу (лунообразное лицо, скопление жировой ткани по задней поверхности шеи и над ключицами), истончением кожи с экхимозами и красно-бардовыми стриями на туловище, мышечной дистрофией, миопатией, остеопорозом, кифозом, патологическими переломами, катарактой и сахарным диабетом. Вследствие иммунологических нарушений возможны увеличение частоты грибковых поражений, акне, более долгие заживления ран. Вследствие развития гормональных нарушений у мужчин характерны снижение либидо, эректильная дисфункция, олигоспермия. Частыми проявлениями у женщин являются олиго- или аменорея, гирсутизм и акне [33].

Особенности гигантских аденом гипофиза. По данным российских исследователей [24], которыми было проанализировано 205 случаев гигантских инвазивных АГ, чаще всего гигантская опухоль инвазировала зрительные нервы и хиазму — 80,5 % случаев (эти структуры полностью находились в массе опухоли у 4 больных), дно III желудочка — 63,4 %, медиальную стенку кавернозного синуса — 59 % и передние отделы виллизиева круга — 19 %, лобную и височную доли — 10 %. Редко отмечался рост аденомы в ротоглотку (2 %), орбиту (2 %) и заднюю черепную ямку (4 %). Вростание АГ в желудочки мозга (главным образом III) встречается редко — в 5,4 % случаев. Гораздо чаще наблюдается грубая компрессия их верхним по-

люсом опухоли с инвазией лишь в дно III желудочка. В случаях распространения опухоли в кавернозные синусы могут возникнуть глазодвигательные нарушения, в медиальные отделы височной доли — судорожный синдром. При супраселлярном росте возможен «эффект стебля гипофиза»: компрессия стебля гипофиза, нарушение гипоталамической регуляции секреции пролактина и, как следствие, вторичная гиперпролактинемия. При массивном супраселлярном росте бывает окклюзионная гидроцефалия.

Головная боль возникает при вовлечении в процесс твердой мозговой оболочки и раздражении нервных окончаний вследствие растяжения диафрагмы «турецкого седла». Для группы инвазивных гигантских аденом гипофиза характерны сложности хирургического удаления, большая летальность, высокая частота рецидивов [7].

Диагностика. Нейроофтальмологическое обследование. Нарушения зрительных функций характерны для гигантских аденом гипофиза и выявляются практически у всех пациентов при наличии супраселлярного роста опухоли. В первую очередь, это хиазмальный синдром в виде битемпоральной гемианопсии со снижением остроты зрения или без снижения остроты зрения. В поздней стадии может возникнуть атрофия зрительных нервов, гипертензионная симптоматика в виде застоя дисков зрительных нервов. Хиазмальный синдром классифицируется в соответствии с системой комплексной оценки [18].

- Начальный хиазмальный синдром (легкая степень нарушений) характеризуется незначительным снижением остроты зрения до 0,9–0,8 и начальными дефектами в поле зрения (гемианопсия в височных половинах на белый цвет и дефектами в височных половинах на красный и зеленый цвета).

- При негрубом хиазмальном синдроме (средняя степень нарушений) отмечалось снижение остроты зрения от 0,7 до 0,3 и выявлялись дефекты в поле зрения в виде сужения границ от 30 до 50 %, а также наличие скотом.

- В основу грубого хиазмального синдрома (тяжелая степень нарушений) легло состояние остроты зрения от 0,2 до слепоты в сочетании с битемпоральной гемианопсией (полной или почти полной) с сужением полей в видящих носовых половинах.

Выделяют симметричный и асимметричный хиазмальный синдром в зависимости от наличия или отсутствия различий остроты зрения и картины полей зрения правого и левого глаза. В случаях, когда изменения зрительных функций носят асимметричный характер, стадию зрительных расстройств оценивают по худшему глазу.

Неврологическое обследование является необходимым при подозрении на аденому гипофиза. К симптомам неврологического характера относятся головные боли «оболочечного» характера, психопатологические нарушения

(корсаковский синдром, расстройство сознания, эмоционально-личностные расстройства), эпилептический синдром, двоение в результате пареза глазодвигательного нерва, при сдавлении ствола мозга — возможно нарушение глотания.

Лабораторная диагностика необходима для определения гормональной активности опухоли гипофиза, для постановки диагноза и последующего контроля за проводимым лечением. Исследование проводится на предмет определения в сыворотке крови гормонов гипофиза и периферических эндокринных желез: пролактина (ПРЛ), соматотропина (СТГ), адренокортикотропина (АКТГ), лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ), тиреотропного (ТТГ) гормонов, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), кортизола, тироксина, тестостерона, эстрадиола. При этом необходимо иметь в виду, что концентрация некоторых гормонов в сыворотке крови непостоянна и имеет волнообразный (ПРЛ) или эпизодический (СТГ) характер. Значительная часть аденом гипофиза секретируют два или даже три гипофизарных гормона. Часто определяется сочетание повышенного уровня пролактина и гормона роста или пролактина и тиротропного гормона в сыворотке крови [11].

Пролактинома проявляется увеличением концентрации пролактина в сыворотке крови (нормальный уровень пролактина у мужчин < 15 нг/мл, у женщин < 20 нг/мл). Повышение уровня пролактина ≥ 30 нг/мл может сопровождаться клиническими симптомами без выявления аденомы (идиопатическая гиперпролактинемия). Аденома гипофиза, как правило, визуализируется при повышении пролактина > 100 нг/мл, а чаще — при значительном повышении ≥ 300 нг/мл. Определение уровня пролактина в сыворотке крови часто проводится только одной формой с молекулярной массой 23 кДа, в то время как у женщин без типичного симптомокомплекса (аменорея, галакторея) чаще секретируется высокомолекулярный пролактин с молекулярной массой 100 кДа [9].

Для кортикотропином характерно повышение концентрации кортизола в плазме с потерей циркадных (суточных) изменений, недостаточное подавление выработки кортизола при проведении теста с низкой дозой дексаметазона (1 мг дексаметазона в 23.00; уровень кортизола плазмы в 8.00 > 40 мкг/л) и повышение суточной экскреции кортизола с мочой (> 100 мкг/сут) [16].

О соматотропином может свидетельствовать повышение уровня СТГ в плазме более 10 нг/мл. Диагноз подтверждается подавляющим тестом с глюкозой (100 г глюкозы per os не может снизить уровень СТГ ниже 5 нг/мл в течение 60 мин). При акромегалии концентрация соматомедина С повышена. В 90 % случаев при МРТ и (или) КТ-обследовании диагностируется аденома [13].

Лучевая диагностика. Визуализация аденом гипофиза основана на определении размеров гипофиза, величины «турецкого седла», структуры гипофиза, состояния стенок «турецкого седла» и окружающих тканей [22]. Для уменьшения ошибочной диагностики краниография обязательно должна предшествовать КТ или МРТ. КТ или МРТ необходимо осуществлять, применяя методику «усиления», а в трудных диагностических случаях КТ или МРТ следует проводить в динамике.

Краниография помогает определить размеры и состояние стенок «турецкого седла» (структуры, толщины, двухконтурности, распространенности изменений). Большие аденомы гипофиза, вызывая значительное увеличение размеров, расширение входа в «турецкое седло» истончение и укорочение клиновидных отростков, углубление дна, выпрямление, разрушение спинки «седла», как правило, не представляют диагностических трудностей. При этом удается не только выявить аденомы гипофиза, но и определить характер и направление роста. В случаях микроаденом гипофиза размеры «турецкого седла» оказываются нормальными, на верхней границе нормы или незначительно увеличенными. Ранними симптомами развития опухоли являются локальное истончение или остеопороз стенок «турецкого седла», неровность участка внутреннего контура костной стенки «турецкого седла» [8].

МРТ является ведущим методом диагностики аденом гипофиза. Существует способ определения объема гипофиза, применяемый в рентгеновской и магнитно-резонансной томографии, основанный на измерении трех его параметров: длины, или переднезаднего размера, ширины (латеральный размер) и высоты — краниокаудальный размер. В медицинскую практику он вошел под названием способа Di-Chiro-Nelson:

$$V = 1/2H \times W \times L,$$

где V — объем гипофиза в мм³, H — высота гипофиза в мм, W — ширина в мм, L — длина гипофиза в мм.

Таблица 2 — Нормальные размеры гипофиза на МРТ [14]

	Размер	Величина
A	Переднезадний	0,7–1,2 см
B	Верхненижний	0,6–0,9 см
C	Справа налево	0,7–1,0 см
D	Объем (A×D×C×π/6)	0,28–0,41 см ³

Основным недостатком метода Di-Chigo-Nelson является приближенная оценка объема гипофиза, поскольку исходно предполагается, что гипофиз имеет форму фасоли или цилиндра с закругленными краями. Однако, как показывает практика, размеры, форма и положение «турецкого седла» и гипофиза, то есть его объем, могут сильно варьировать. Физиологическая погрешность при этом может составлять от 30 до 50 %. Для более точного определения объема гипофиза разработана более сложная и трудоемкая методика, отражающая сумму объемов пластов или сечений. МРТ позволяет различить гипофиз, его стебель, инфундибулярную ямку III желудочка, малейшие изменения структуры и размеров гипофиза, наличие кистозного компонента опухоли, отдельные кисты, кистозное перерождение гипофиза. При МРТ хорошо выявляются экстраселлярный рост, кистозные участки опухоли (гипоинтенсивные и слегка гиперинтенсивные зоны), некроз (T2-гипоинтенсивные участки), кровоизлияния в опухоль (на T2-взвешенных изображениях участки кровоизлияний гиперинтенсивные по сравнению с тканью). При магнитно-резонансной томографии с внутривенным усилением ткань опухоли гипофиза, как правило, не накапливает контрастное вещество (в отличие от аденогипофиза) и выглядит как образование с гипо- или изоинтенсивным сигналом. При этом стебель гипофиза отклоняется в сторону, противоположную опухоли. МРТ четко выявляет супраселлярные структуры, состояние гипофиза при так называемом «пустом» «турецком седле». Выявляется взаимоотношение опухоли с желудочками мозга, медиобазальными отделами лобных и височных долей, зрительными нервами, хиазмой, сонными артериями, передней артерией мозга, кавернозным синусом. Для дифференциальной диагностики аденом гипофиза и артериальных аневризм проводится МРТ-ангиография [2]. В настоящее время применяются такие возможности визуализации как интраоперационное МРТ, при этом может использоваться как высокопольный мобильный томограф (1,5 тесла), так и компактный магнитно-резонансный томограф (0,15 тесла).

При МРТ нельзя отличить различные гормонально активные аденомы друг от друга и от гормонально неактивных, в то же время гипоинтенсивные очаги и асимметрия гипофиза могут быть вариантом нормы. Таким образом, МРТ не может быть скрининг-методом при исследовании гипофиза. Показаниями к МРТ могут быть подтверждение клинического подозрения на опухоль гипофиза и оценка ее распространения. Подавляющее большинство авторов считают МРТ методом первого ряда в исследовании макроаденом и других парасел-

лярных процессов. Неоспоримыми преимуществами данного метода являются:

- 1) отсутствие артефактов от костей;
- 2) полипроекционность срезов;
- 3) возможность динамического МР-контроля эффективности лечения;
- 4) большие возможности в дифференциации параселлярных структур;
- 5) отсутствие ионизирующих излучений;
- 6) гораздо меньшую непереносимость парамагнетиков, чем рентгеноконтрастных веществ.

Компьютерная томография несколько уступает магнитно-резонансной в качестве диагностики микроаденом гипофиза за счет артефактов от костей в селлярной области. КТ-исследование при аденомах гипофиза выявляет увеличение размеров и деструкцию стенок «турецкого седла», увеличение гипофиза, изменения структуры и денситометрических параметров гипофиза, а также распространенности изменений. Для диагностики микроаденом используют методику «усиления» изображения, достаточно убедительным следует считать увеличение денситометрических показателей не менее чем на 10–15 единиц Хаунсфилда. Минимальная величина выявляемых аденом гипофиза при этой методике составляет 3 мм. КТ-диагностика макроаденом затруднений не вызывает. С помощью компьютерной томографии проводят дифференциальную диагностику аденом гипофиза с образованиями, содержащими кальцинаты или гиперостозы. Использование спиральной КТ с болюсным введением контрастного вещества по сосудистой программе позволяет изучать сосудистую сеть селлярной и параселлярной области. При нативных КТ и МРТ-исследованиях аденом гипофиза с супраселлярным ростом для дифференциальной диагностики с артериальными аневризмами супраселлярной области показана дигитальная субтракционная ангиография сосудов головного мозга или СКТ/МРТ ангиография.

Лечение. Необходимо помнить, что большинство пациентов должны лечиться в специализированных медицинских центрах под наблюдением как эндокринолога, так и нейрохирурга. Возможность медикаментозного лечения пролактином появилась в 1968 г. после создания Fluckiger E. и Wagner H. первого препарата агониста дофамина (бромкриптин) — полусинтетического алкалоида спорыньи [30].

Основными препаратами для лечения пролактином и гиперпролактинемического синдрома является бромкриптин (парлодел) и каберголин, эти препараты активно влияют на кругооборот дофамина и норадреналина в центральной нервной системе (ЦНС), уменьшают выделение серотонина. В связи со стимулирующим действием на дофаминовые рецепто-

ры гипоталамуса бромкриптин оказывает характерное тормозящее влияние на секрецию гормонов передней доли гипофиза, особенно пролактина и соматотропина. Эндогенный дофамин является физиологическим ингибитором секреции этих гормонов. Синтеза пролактина бромкриптин не нарушает. Бромкриптин способствует инволюции опухолей различных размеров, уменьшает секрецию пролактина. Многими авторами доказана эффективность применения этого препарата для лечения пролактином различных размеров и положительные результаты при предоперационной терапии.

Операция показана пациентам, для которых применяемая доза бромкриптина недостаточна, а увеличение ее из-за побочных эффектов невозможно. После субтотального удаления опухоли проводится облучение [7, 14].

При малосимптомном течении соматотропином у пациентов пожилого возраста показана лекарственная терапия препаратами, аналогами соматостатина (октреотид) и антагонистами СТГ рецепторов (пегвизомант). Во всех остальных случаях показано оперативное вмешательство, особенно эффективное при микроаденомах. Излечение в таких случаях наблюдают более чем у 50 % пациентов. При сохраняющейся после операции высокой концентрации соматотропного гормона, рецидиве опухоли или после лучевой терапии показано продолжение лекарственной терапии. При наличии противопоказаний к оперативному вмешательству проводят лекарственную и (или) лучевую терапию [4].

При тиреотропиномах основным методом лечения является хирургическое лечение. Медикаментозная терапия ограничивается поддержанием нормального уровня гормонов после операции [17]. Методом выбора при болезни Кушинга является хирургическое удаление аденомы гипофиза. При микроаденомах эффективность хирургического лечения достигает 70–90 %, при макроаденомах — 50–60 %. Лучевая терапия применяется для лечения кортикотропином как дополнение к оперативному лечению, так и для первично-лучевого лечения. Целью медикаментозного лечения кортикотропином является нормализация уровня гормонов коры надпочечников в крови, что достигается применением препаратов, ингибирующих продукцию кортизола. Также проводится симптоматическое лечение, направленное на коррекцию нарушений белкового и углеводного обмена, нормализацию уровня артериального давления, лечение сердечной недостаточности. В некоторых случаях проводится также удаление надпочечников (билатеральная адреналэктомия) [5].

Гонадотропиномы подвергаются хирургическому лечению при выраженных клинических проявлениях.

Хирургическое лечение аденомы гипофиза.

Предоперационная подготовка направлена на лечение эндокринных отклонений для минимизации возможных осложнений, так как резервы гипофиза снижены. В настоящее время хирургическое лечение опухолей гипофиза осуществляется основными доступами: трансназосфеноидальным (трансназальным, трансфеноидальным); транскраниальным (интрадуральным и экстрадуральным); используются эти доступы в качестве двух последовательных этапов. Трансфеноидальные хирургические вмешательства являются методом выбора при лечении аденом гипофиза. Транскраниальный метод используется при невозможности применения трансфеноидального. Трансфеноидальный доступ делится на микрохирургический (с использованием микроскопа) и эндоскопический. Применяется также методика микроскопического удаления аденом гипофиза со вспомогательным эндоскопическим контролем. Используя такие преимущества эндоскопии, как мощное освещение, феномен эндомикроскопии и наличие бокового обзора, возможно интраоперационно точно определить границы аденомы, а также оценить локализацию и размеры оставшихся неудаленных фрагментов опухоли. Боковой обзор эндоскопа позволяет удалить опухоль с оптимальной стороны, избежать травматизации церебральных структур, содержимого кавернозных синусов. При наличии интраоперационной ликвореи возможно верифицировать и купировать ее.

Все варианты расширенных доступов можно разделить на основные четыре [17].

- Передний — расширение дефекта в дне «турецкого седла» производят в сторону бугорка «турецкого седла» и площадки основной кости.
- Латеральный — расширение дефекта в дне «седла» производят в сторону передней стенки одного или двух кавернозных синусов.
- Задний — расширение дефекта в дне «седла» производят в сторону ската.
- Смешанный — расширение дефекта в дне «седла» производят в двух или трех направлениях.

Лучевая терапия для лечения аденом гипофиза — вспомогательный метод. Основными установками в данный момент являются: гамма-нож, линейный ускоритель, кибер-нож и протонный ускоритель. Гамма-нож — установка для стереотаксической радиохирургии патологий головного мозга. Источниками ионизирующего излучения в гамма-ноже являются 201 источник ^{60}Co с начальной активностью около 30 Ки (1.1 ТБк) каждый. Гамма-нож считается «золотым стандартом» в радиохирургии и, соответственно, на него распространяются все ее ограничения: малые размеры патологического очага, отсроченность результата. Преимущества:

одномоментность (по сравнению с радиотерапией), отсутствие хирургических рисков, высокая степень конформности.

Альтернативной для установки гамма-нож является икс-нож (XKnife) — современный медицинский линейный ускоритель, оснащенный дополнительным оборудованием, обеспечивающим его совместное использование со стереотаксическими рамками.

Кибер-нож (CyberKnife) — высокоточная радиохирургическая система, используемая для лечения злокачественных и доброкачественных опухолей по всему телу с субмиллиметровой точностью.

Особенностью этого метода является применение робота-манипулятора, на котором устанавливается ускоритель. Во время процедуры с использованием кибер-ножа пациент удобно лежит на процедурном столе с автоматическим позиционированием. Анестезия не требуется, поскольку процедура безболезненная (в отличие от гамма-ножа, где голова фиксируется шипами) и неинвазивная. Обычно пациент может покинуть медицинское учреждение сразу по окончании процедуры.

Протонная терапия является новым, многообещающим методом. Очень необычна его способность фокусироваться на опухоль и уничтожать ее, причем как близко к коже человека, так и на любой глубине тела. Окружающие ткани получают минимальный урон. Так как практически вся радиационная доза выделяется в ткани на последних миллиметрах пробега частиц (этот максимум называют Брегговским пиком), то из-за меньшей дозовой нагрузки на здоровые ткани протоны создают гораздо меньше побочных радиационных эффектов, чем при обычной радиационной терапии [34].

В заключение следует подчеркнуть, что в диагностике и лечении аденом гипофиза достигнут очень высокий уровень. Однако остается довольно много вопросов как с лабораторной, так и с лучевой диагностикой, а отсутствие идеального метода лечения является стимулом к совершенствованию применяемых и поиску новых методов лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гипофиз / А. И. Абрикосов [и др.] // БМЭ. — 2006. — Т. 6. — С. 39–69.
2. Изменения головного мозга при болезни Иценко-Кушинга, выявляемые методом магнитно-резонансной томографии / Е. В. Аверкиева [и др.] // Медицинская визуализация. — 2006. — № 2. — С. 89–93.
3. Алексеев, А. Г. Первичные опухоли центральной нервной системы в республике Татарстан (клиническая эпидемиология и организация медицинской помощи) / А. Г. Алексеев, В. И. Данилов // Вопросы нейрохирургии. — 2006. — № 3. — С. 34–39.
4. Аметов, А. С. Акромегалия: современные подходы к диагностике и медикаментозной терапии / А. С. Аметов, Е. В. Доскина // Фарматека. — 2006. — № 3. — С. 90–96.
5. Арапова, С. Д. Болезнь Иценко-Кушинга / С. Д. Арапова, Е. И. Марова // Лечащий врач. — 2003. — № 10. — С. 4–7.
6. Арапова, С. Д. Клинические варианты различных форм гиперкортицизма (диагностика, дифференциальная диагностика, лечение) / С. Д. Арапова, Е. И. Марова // Врач. — 2005. — № 3. — С. 11–16.
7. Выбор тактики лечения гигантских пролактинсекретирующих аденом гипофиза / Л. И. Астафьева [и др.] // Вопросы нейрохирургии. — 2009. — № 2. — С. 23–29.
8. Ахадов, Т. А. Магнитно-резонансная томография головного мозга при опухолях / Т. А. Ахадов. — М.: Наука, 2003.
9. Бабичев, В. Н. Рецепторы половых гормонов в пролактиномах гипофиза у больных разного пола / В. Н. Бабичев, Е. И. Марова // Проблемы эндокринологии. — 2007. — Т. 53, № 1. — С. 42–46.
10. Беляков, В. Д. Эпидемиология / В. Д. Беляков, Р. Х. Яфаев. — М. 1989. — С. 34–38.
11. Бескровный, С. В. Динамика уровня пролактина в крови женщин на протяжении менструального цикла / С. В. Бескровный // Журнал акушерства и женских болезней: научно-практический журнал. — 2005. — Т. 54, № 3. — С. 42–44.
12. Мультигормональная секреторная активность клеток клинически не функционирующих опухолей гипофиза IN VITRO и влияние на нее тиролиберина / А. А. Булатов [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 1999. — Т. 45, № 1. — С. 40.
13. Вакс, В. В. Диагностика и лечение акромегалии / В. В. Вакс // Лечащий врач. — 2004. — № 6. — С. 8–14.
14. Дедов, И. И. Болезни органов эндокринной системы. Руководство для врачей / И. И. Дедов, М. И. Балаболкин, Е. И. Марова. — М.: Медицина, 2000. — С. 74–80.
15. Жукова, Т. В. Частота и локализация интракраниальных опухолей в биопсийном материале у взрослых / Т. В. Жукова, М. К. Недзьведь // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии. — 2008. — Вып. 11. — С. 47–51.
16. Журавлев, В. А. Современные подходы к диагностике и лечению аденом гипофиза и других образований хиазмально-селлярной области. ARS medica / В. А. Журавлев, Ю. Г. Шанько // Искусство медицины. — 2009. — № 3. — С. 81–87.
17. Расширенные эндоскопические эндоназальные трансфеноидальные доступы в хирургии основания черепа / П. Л. Калинин [и др.] // Вопросы нейрохирургии. — 2008. — № 4. — С. 47–49.
18. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение / Б. А. Кадашев [и др.]; под ред. Б. А. Кадашева. — М.: Тверь. — 2007. — С. 46–79.
19. Клинические и морфологические особенности «неактивных» аденом гипофиза: ретроспективный анализ 95 случаев / С. Ю. Касумова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 6. — С. 26–30.
20. Определение объема гипофиза по данным сагиттальных срезов при низкопольной магнитно-резонансной томографии / П. И. Лукьяненко [и др.] // Медицинская визуализация. — 2007. — № 3. — С. 29–36.
21. Мельниченко, Г. А. Гиперпролактинемический гипогонадизм. (Классификация, клиника, лечение): дис. ... канд. мед. наук / Г. А. Мельниченко. — М, 1990.
22. Михайлов, А. Н. Энциклопедия технической рентгенологии / А. Н. Михайлов. — Минск: БелМАПО, 2007. — 64–68.
23. Некоторые особенности хирургического лечения гигантских инвазивных аденом гипофиза / В. Е. Олюшин [и др.] // Неврологический вестник. — 2007. — Т. 39, № 2. — С. 23–27.
24. Олюшин, В. Е. Современный классификационный подход к опухолям центральной нервной системы / В. Е. Олюшин, А. Ю. Улитин, Д. Е. Мацко // Вопросы нейрохирургии. — 2008. — № 2. — С. 45–49.
25. Серебрянский, О. Ю. Современные представления о генезе пролактинсекретирующих аденом гипофиза / О. Ю. Серебрянский, Г. А. Мельниченко, Т. И. Романцева // Проблемы эндокринологии. — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 30–41.
26. Первый опыт стереотаксической радиохирургии аденом гипофиза в Республике Беларусь / Е. Л. Слобина [и др.] // Онкологический журнал. — 2007. — № 5. — С. 45–49.
27. Сытый, Ю. В. Пролактиномы: анатомо-физиологические аспекты, клиника, диагностика / Ю. В. Сытый // Рецепт. — 2010. — № 2. — С. 94–100.
28. Улитин, А. Ю. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга в Санкт-Петербурге / А. Ю. Улитин, В. Е. Олюшин, И. В. Поляков // Вопросы нейрохирургии. — 2005. — № 1. — С. 6–12.
29. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination / K. Arita [et al.] // J. Neurosurg. — 2006. — Vol. 104, № 6. — P. 884–891.
30. Fluckiger, E. 2-Br-alpha-ergokryptin: influence on fertility and lactation in the rat / E. Fluckiger, H. R. Wagner // Experientia. — 1968. — Vol. 24, № 11. — P. 1130–1131.
31. Gandhi, C. D. Historical movements in transsphenoidal surgery / C. D. Gandhi, K. D. Post // Neurosurg. Focus. — 2001. — Vol. 11, № 4. — P. 1–4.

32. Acromegaly, diabetes insipidus, and visual loss caused by metastatic growth hormone — releasing hormone-producing malignant pancreatic endocrine tumor in the pituitary gland / Sh. Genka [et al.] // Journal of Neurosurgery. — 1995. — Vol. 83, № 4. — P. 719–723.

33. Gross, B. A. Diagnostic approach to Cushing disease / B. A. Gross, S. A. Mindea, A. J. Pick // Neurosurg Focus. — 2007. — Vol. 23, № 3.

34. Gamma Knife surgery for invasive pituitary macroadenoma / M. Kim [et al.] // J. Neurosurg. — 2006. — Vol. 105. — P. 26–30.

35. Prabhakar, V. K. B. Etiology, diagnoses, and management of hypopituitarism in adult life / V. K. B. Prabhakar, S. M. Shalet // Postgrad. Med. J. — 2006. — Vol. 82. — P. 259–266.

36. Sanno, N. Long-term surgical outcome in 16 patients with thyrotropin pituitary adenoma / N. Sanno, A. Teramoto, R. Y. Osamura // J. Neurosurg. — 2000. — Vol. 93. — P. 194–200.

37. Pituitary apoplexy: correlation between magnetic resonance imaging and histopathological results / P. L. Semple [et al.] // J. Neurosurg. — 2008. — Vol. 108. — P. 909–915.

Поступила 24.09.2010

УДК 617.7 – 007.681 – 089.168.6: 616 – 003.93

НЕЙРОРЕТИНОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОРТЕКСИНА И РЕТИНАЛАМИНА В ТЕРАПИИ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Ю. И. Рожко¹, Л. Н. Марченко¹, Н. А. Ребенко², А. О. Кривун¹, Л. В. Дравица³,
Ю. Л. Белькевич³, Т. В. Бобр¹, Ж. И. Ленкова², Д. П. Глушко²

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

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

³Гомельский государственный медицинский университет

Проведено исследование 39 пациентов с открытоугольной глаукомой I–III стадии для определения нейроретинотекторного действия препаратов «Ретиналамин» и «Кортексин». Терапия состояла из парабулбарных инъекций ретиналамина и внутримышечных инъекций кортексина. Срок наблюдения составил 6 месяцев. Объективными морфометрическими и электрофизиологическими методами установлено, что при применении препаратов увеличивается толщина слоя нервных волокон сетчатки, площадь нейроретинального пояса, амплитуда и латентность а- и в-волн электроретинограммы. Профиль эффективности, безопасности и переносимости препаратов позволяет предполагать, что они хорошо подходят как средства первого ряда для различных терапевтических модальностей при глаукоме.

Ключевые слова: нейроретинотекция, кортексин, ретиналамин, глаукома

NEURORETINOPROTECTIVE EFFECT OF CORTECSIN AND RETINALAMIN TREATMENT OF OPEN-ANGLE GLAUCOMA

Yu. I. Razhko¹, L. N. Marchenko¹, N. A. Rebenok², A. O. Krivun¹, L. V. Dravitsa³,
Yu. L. Belkevich³, T. V. Bobr¹, Zh. I. Lenkova², D. P. Glushko²

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

²Belarussian State Medical University, Minsk

³Gomel State Medical University

39 patients with open-angle glaucoma of I–III stages were recruited into the research aimed at the definition of neuroprotective effect of Cortecsin and Retinalamin preparations. The period the consisted of parabolbar injections of Retinalamin and intramuscular injections of Cortecsin. The time of observation was 6 months. The morphometric and electrophysiological methods have confirmed that the thickness of nerve fibers layer of retina, the area of neuroretinal zonule, the amplituden and latency of a- and b-waves of electroretinogram increase and the diameter of excavation decreases. The profile of effectiveness, safety and tolerance for the preparations allows assuming that they are right as means of the first row for various therapeutic modalities in patients with glaucoma.

Key words: neuroretinoprotection, Cortecsin, Retinalamin, glaucoma.

Согласно современным представлениям о патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), основной клинической характеристикой заболевания является наличие глаукомной оптиконеуропатии. Следствием постановки диагноза ПОУГ должно быть принятие решения о назначении адекватной нейропротекторной терапии (НПТ). Значительное расширение спектра НПТ лекарствами нового поколения различных фармакологических групп и фиксированных комбинаций препаратов обусловили удлинение периода медикаментозной терапии у большого процента больных с ПОУГ.

До недавнего времени в нашей стране препаратами первой линии выбора в лечении глаукомы были антиоксиданты, средства антиэксайтотоксического действия, блокаторы Са-каналов. Появление на фармакологическом рынке РФ пептидных препаратов («Кортексин» и «Ретиналамин») расширило возможности НПТ.

Кортексин обладает тропным действием в отношении коры головного мозга и регулирует процессы метаболизма нейромедиаторов и перекисного окисления в коре, зрительном нерве и нейронах сетчатки. Ретиналамин уменьшает деструктивные изменения в пигментном эпителии сет-

чатки, модулирует активность клеточных элементов сетчатки, улучшает эффективность функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, стимулирует фибринолитическую активность крови и оказывает иммуномодулирующее влияние [1, 2].

Действие цитомединов осуществляется через специфические рецепторы, расположенные на поверхности клетки. После экзогенного введения полипептидов происходит выброс эндогенных регуляторных пептидов, для которых введенный пептид является индуктором. Эффект пептидного каркаса приводит к пролонгированию эффекта цитомединов, который сохраняется даже после полного разрушения первоначального индуктора [3].

Цель исследования

Определение нейроретинопротекторного действия ретиналамина и кортексина у пациентов с ПОУГ I–III стадии.

Материал и методы

Дизайн исследования. В ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» в 2009 г. в исследование рекрутировано 39 пациентов с ПОУГ I–III стадии (78 глаз) в возрасте от 40 до 56 лет (48; 42–53), из них 13 женщин (33,3 %) и 26 мужчин (66,7 %). Больным НПТ не проводилась в течение минимум 3 мес. При диагностике в глазах одного пациента разных стадий ПОУГ их относили в соответствующие группы.

Критерии включения пациентов в исследование:

- верифицированный диагноз ПОУГ;
- нормализованное внутриглазное давление (ВГД);
- рефракция не выше $\pm 5,0$ дптр;
- наличие письменного согласия больного на участие в клиническом исследовании;

Критерии исключения:

- диабетическая ретинопатия;
- оптиконеуропатии неглаукомного генеза;
- возрастная макулярная дистрофия;
- выраженная патология хрусталика;
- наличие тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- аллергические реакции на исследуемые препараты.

Методы исследования: визометрия, авторефрактометрия, тонография, статическая автоматическая периметрия (САП), оптическая когерентная томография (ОКТ), сканирующая лазерная поляриметрия (СЛП), электроретинография (ЭРГ).

Повторные исследования проводили на 10 день применения препаратов и через 1, 3 и 6 месяцев после завершения курса лечения.

Схема терапии. Всем больным проведена стандартная схема терапии, которая состояла из 10 билатеральных парабульбарных инъекций ретиналамина в дозе 5 мг и 10 внутримышечных инъекций кортексина в дозе 10 мг («ГЕРОФАРМ», Россия).

Корректность данной схемы лечения продиктована В. Н. Алексеевым с соавт., которые изучали влияние пептидов на глаукомный процесс как в эксперименте, так и в клинике. В их исследовании приняли участие 120 больных ПОУГ I–III стадии, разделенных на 3 группы: 1 группа получала парабульбарные инъекции ретиналамина и внутримышечные инъекции кортексина, 2 группа — ретиналамин в субтенонново пространство, 3 группа — кортексин в субтенонново пространство. Авторы пришли к выводу, что максимальный эффект зарегистрирован при комбинированном лечении, положительный длительный результат получен даже при III стадии ПОУГ [4].

Исследование Ю. В. Налобновой с соавт. по изучению эффективности ретиналамина при глаукоме, проведенное в соответствии с международными требованиями с использованием слепого плацебо-контролируемого метода, при анализе полученных результатов показало положительную динамику зрительных функций только в группе больных, которым вводился ретиналамин. В группе контроля клинически значимых изменений отмечено не было [5]. Выводы авторов позволили нам не использовать контрольную группу.

Оценку результатов лечения проводили в зависимости от:

- выраженности нейроретинопротекторного действия;
- длительности сохранения клинического эффекта;
- наличия местного и общего побочного действия.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы «Statistica», 8.0. Для сравнения результатов лечения на различных сроках наблюдения использовался критерий Вилкоксона. Параметры представлены в формате медианы (Me), нижнего и верхнего квартиля (Q25–Q75). Различия между показателями расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинико-демографическая характеристика в трех группах представлена в таблице 1. Из нее видно, что средний возраст больных с далеко зашедшей стадией глаукомы был выше в среднем на 9 лет в сравнении с пациентами с I стадией ($p < 0,001$), что соответствует прогрессирующему течению заболевания.

Группы были сопоставимы по рефракции и ВГД. Результаты ОКТ и СЛП соответствовали стадии глаукомы. Диаметр диска во всех группах обследованных не отличался. Отношение экскавация/диск (Э/Д) увеличивалось с повышением стадии заболевания от 0,30 до 0,71. Площадь нейроретинопротекторного пояса (НРП) была наименьшей (0,80 мм²) в глазах с III стадией глаукомы.

Таблица 1 — Клинико-демографическая характеристика пациентов (Ме)

Показатель	Стадия ПОУГ		
	I, n = 19	II, n = 51	III, n = 8
Возраст, лет	45,00	49,00	54,00
Острота зрения, ед.	1,00	0,80	0,30
Рефракция, (\pm) дптр	0,75	0,25	1,00
P_0 , мм рт. ст.	17,25	16,35	16,15
C , мм ³ /мин/мм рт. ст.	0,22	0,23	0,20
Диаметр диска, мм	1,99	1,83	2,00
Диаметр экскавации, мм	0,52	0,82	1,50
Площадь диска, мм ²	2,29	2,28	2,30
Площадь экскавации, мм ²	0,60	1,07	1,30
Площадь НРП, мм ²	2,10	0,92	0,80
Э/Д по вертикали	0,34	0,58	0,71
СНВС верх, мкм	100,50	73,25	65,30
СНВС низ, мкм	96,40	71,75	62,25
СНВС висок, мкм	82,40	79,50	60,25
СНВС нос, мкм	91,50	78,00	59,00
СНВС по кругу, мкм	69,45	60,95	50,20
СНВС верх 120°, мкм	70,40	63,65	51,90
СНВС низ 120°, мкм	71,30	67,30	56,10

Толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), измеренная ОКТ, была наибольшей в верхнем квадранте при I стадии и наименьшей — в назальном при III стадии. СНВС, измеренный СЛП, отличался от данных предыдущего метода из-за разных областей сканирования и варьировал в среднем от 50,20 мкм при III до 69,45 мкм при I стадии ПОУГ. При тонографии, проведенной до и сразу после курса лечения, отмечено снижение истинного ВГД (P_0) во всех группах в среднем на 0,81 мм рт. ст. за счет увеличения коэффициента легкости оттока (C). При II стадии ПОУГ P_0 уменьшилось до 14,10 мм рт. ст., изменение находилось на уровне тенденции статистической значимости ($Z = 1,83$, $p = 0,067$). Поскольку в процессе исследования местный гипотензивный режим не менялся, то теоретически улучшение гидродинамики можно связать с комплексным воздействием препаратов на метаболические процессы.

Отмечена положительная динамика остроты зрения с коррекцией в трех группах. В глазах с I стадией глаукомы показатель был максимальным и через 6 месяцев наблюдения. В глазах с III стадией через 3 месяца после курса лечения визус был выше исходного на 31,1 % (0,39 единиц). Динамика показателя при II стадии ПОУГ показана на рисунке 1, где видно, что острота зрения значимо повысилась к концу курса лечения — до 0,9 ($p=0,018$) и оставалась стабильно высокой в течение 6 месяцев.

Оценены морфометрические параметры диска зрительного нерва на фоне НПП. Диаметр диска служил контролем для дислокации референтных точек для конгруэнтных во времени измерений. Отмечена тенденция к уменьше-

нию диаметра экскавации в глазах с I и III стадией. При II стадии глаукомы он снизился на 9,8 % до 0,74 мм к 30 дню наблюдения ($p = 0,033$), и изменение оставалось значимым после 6 мес. ($p = 0,048$). Соотношение Э/Д не имело выраженной динамики ($p > 0,05$).

Увеличение площади НРП не достигло значимого уровня при начальной и далеко зашедшей стадии. Однако, как видно на рисунке 2, при развитой стадии глаукомы НРП стал увеличиваться в конце курса лечения, достигая максимума к 1 месяцу и волнообразно снижаясь к 6 мес. наблюдения. На 10 день НПП при II стадии зафиксировано максимальное увеличение верхнего квартильного интервала и Q_{75} . Через месяц после лечения площадь НРП была выше исходной на 19,6 % и составила 1,10 мм² ($p = 0,027$).

Наибольший интерес представляла динамика толщины СНВС в перипапиллярной области, измеренная двумя методами. Так, при I стадии документировано ее увеличение в 13 глазах (68,4 %), но оно не было значимым. Только к 3 мес. наблюдения установлено увеличение СНВС в назальном квадранте (до 98,4 мкм) на уровне тенденции статистической значимости ($p = 0,067$), сохраняющееся на протяжении 6 месяцев. В глазах со II стадией ПОУГ ОКТ зафиксировано повышение толщины СНВС на 10–30 день НПП во всех квадрантах, однако по показателю медианы результат не был пролонгированным (рисунок 3).

В свою очередь, область СНВС, сканированная СЛП, показала значимое увеличение толщины слоя нервных волокон при развитой стадии заболевания, начиная с 3 месяца наблюдения ($p = 0,026$).

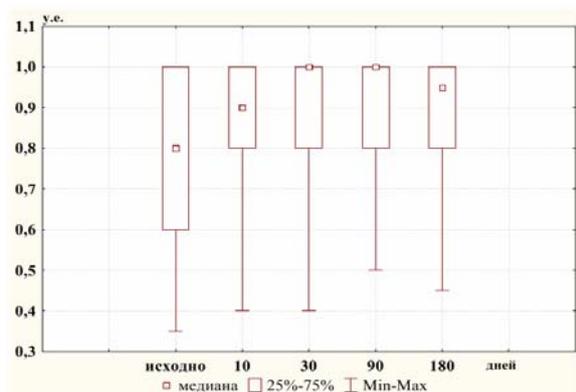


Рисунок 1 — Значение остроты зрения при развитой стадии ПОУГ

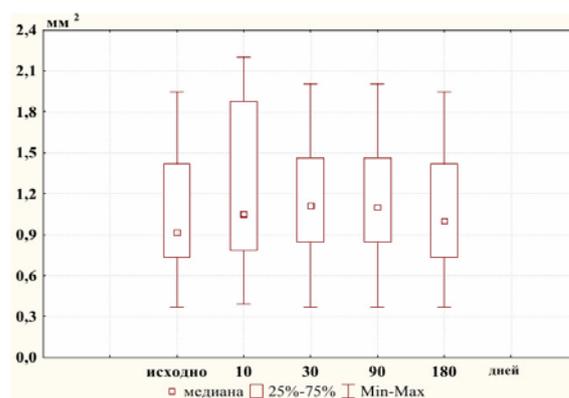


Рисунок 2 — Площадь НРП при развитой стадии ПОУГ

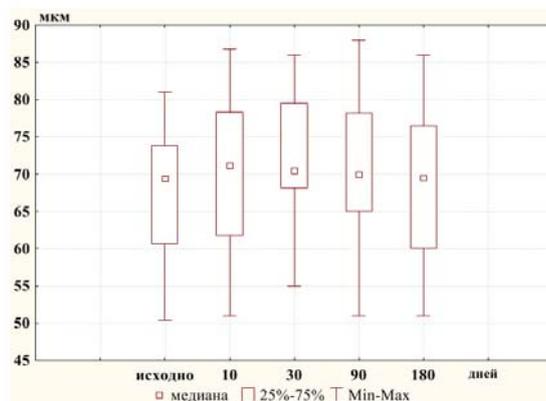


Рисунок 3 — Средняя толщина СНВС при развитой стадии ПОУГ

В 3 (37,5 %) глазах при далеко зашедшей стадии глаукомы отмечено уменьшение средней толщины СНВС к концу срока наблюдения. Некоторое ухудшение показателей при III стадии свидетельствует, что процесс апоптоза запущен. Необходимо начинать НПТ на ранних стадиях заболевания.

Регистрация общей ЭРГ выполнялась по принципам и стандартам, рекомендуемым Международным обществом клинических электрофизиологов зрения (ISCEV). Исходные данные представлены в таблице 2, из которой следует, что средние показатели находились в пределах возрастной нормы.

Таблица 2 — Исходные показатели общей ЭРГ (Me)

Показатель	Стадия ПОУГ		
	I, n = 19	II, n = 51	III, n = 8
a1, латентность, мс	16,70	16,60	12,00
a2, латентность, мс	23,00	22,60	18,00
b1, латентность, мс	32,75	34,30	31,20
b2, латентность, мс	37,35	37,40	35,30
a1, амплитуда, мкВ	13,35	12,85	13,45
a2, амплитуда, мкВ	10,10	9,66	11,43

Анализ ЭРГ во всех группах во время исследования выявил полиморфность данных. Показатели электроретинограммы не были патологическими, это объясняется тем, что при заболеваниях зрительного нерва ЭРГ, как правило, нормальна. Однако отмечаются случаи ретроградного вовлечения ретинальных ней-

ронов в патологический процесс в сетчатке. В нашем исследовании данный феномен отмечен в 2 (25,0 %) глазах с III стадией глаукомы.

В результате проведенной НПТ увеличилась функциональная активность всех слоев сетчатки, в большей степени фоторецепторов. При начальной стадии глаукомы увеличение

амплитудных показателей не превышало 1–7 %, что свидетельствует об отсутствии нарушений синаптической передачи в патогенезе заболевания на этой стадии. Следует отметить, что улучшение показателей происходило как сразу после курса лечения, так и в течение первых месяцев.

Максимальное улучшение электрофизиологических показателей было выявлено в глазах с развитой стадией. В 4 (50,0 %) глазах с далеко зашедшей стадией глаукомы было ус-

тановлено улучшение амплитудных показателей, при этом следует отметить, что показатели латентности практически не изменились.

На рисунке 4 показана динамика латентности a1-волны, связанной с активностью фотопической системы, и a2-волны, связанной с активностью скотопической системы сетчатки, при всех стадиях ПОУГ. Отмечается максимальное повышение показателей в течение месяца после НПТ.

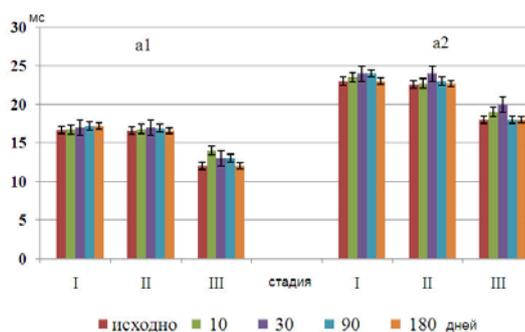


Рисунок 4 — Латентность a-волны при I–III стадиях ПОУГ

Латентность b1-волны при развитой стадии заболевания до лечения — 34,30 мс, после курса лечения она увеличилась на 8,6% и составила 37,25 мс ($p = 0,046$), через 1 месяц после лечения она была выше исходной на 10,1 % и составила 37,76 мс ($p = 0,034$). Через 3 месяца показатель в среднем вернулся к исходному уровню (до 33,95 мс).

При II стадии ПОУГ амплитуда a1-волны до лечения составила 12,85 мкВ, через месяц после лечения она увеличилась на 9,1 % и составила 14,00 мкВ, через 3 месяца она была выше исходной на 7,3 % — 13,79 мкВ ($p < 0,05$).

В 8 (10,3 %) глазах на разных сроках наблюдения диагностировано снижение показателей b-волн, однако не всегда угнетение b-волны отражает органические нарушения в сетчатке. Это связано с тем, что фоторецепторы имеют синаптические окончания не на одной, а на нескольких биполярных клетках. Нарушение процессов пространственной суммации в сетчатке, даже при отсутствии в ней выраженных органических изменений, неизбежно отражается на амплитудных параметрах ЭРГ, что приводит к изменению соотношения амплитуд a- и b- волн в общей ЭРГ [9]. Следует отметить, что в нашем исследовании соотношения волн не менялись на всех сроках наблюдения.

Улучшение данных ЭРГ при всех стадиях ПОУГ было стабильным в течение 3 месяцев в 33 (41,3 %) глазах и в 10 (12,8 %) глазах — в течение 6 мес., что свидетельствует о продолжительности нейроретинопротекторного воздействия кортексина и ретиналамина.

По результатам САП установлено уменьшение площади скотом и улучшение светочувствительности сетчатки к концу курса лечения при всех стадиях глаукомы.

Особое внимание уделяли местной переносимости и наличию побочных эффектов при применении ретиналамина и кортексина. Лишь у одной пациентки отмечалась местная реакция на парабульбарное введение препарата в виде отека век, который исчезал в течение суток самопроизвольно, что позволило не отказываться от схемы лечения. Описанная в литературных источниках возможность болевых ощущений, нарастающих с последующими инъекциями, не зафиксирована ни в одном случае [6, 7].

Общих побочных явлений при применении препаратов не наблюдали. Напротив, больные отмечали нормализацию слуха, памяти и сна, при мигрени наступала длительная ремиссия.

Из 39 пациентов 31 (79,5 %) завершили 6-месячное исследование. После 3 месяца 4 человека исключены из анализа данных, т. к. прошли повторный курс НПТ. По разным причинам 4 человека не являлись в назначенное для обследования время.

Итак, объективными морфометрическими и электрофизиологическими исследованиями подтверждено, что пептидные препараты «Кортексин» и «Ретиналамин» обладают нейроретинопротекторным действием: увеличивается толщина СНВС, площадь НРП, амплитуда и латентность a- и b-волн.

Субъективный метод определения остроты зрения показал наилучшие положительные ре-

зультаты как при начальной, так и при развитой и далеко зашедшей стадиях глаукомы. Здесь не только влияние человеческого фактора. Эти данные доказывают, что глаукома — это нейродегенеративное заболевание не только зрительного нерва, но и всего зрительного анализатора. Помимо повреждения ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) ПОУГ также воздействует на постретинальные структуры, включая латеральные колленчатые тела, таламус и первичную зрительную кору [8, 9]. Объективными методами нами был изучен офтальмологический статус. Вместе с тем значительная часть аксонов ГКС располагается вне глаза, формируя зрительный нерв, хиазму и оптический тракт.

Таким образом, проведенное исследование показало, что включение ретиналамина и кортексина в лечение ПОУГ оказывает благоприятное действие на выраженность нейрооптикопатии, способствует стабилизации зрительных функций. Установлена безопасность и хорошая переносимость ретиналамина и кортексина при лечении у пациентов с ПОУГ, отсутствие у них побочных эффектов.

Ретиналамин и кортексин в исследовании проявили себя как эффективный медикаментозный комплекс для использования больными с ПОУГ. Профиль эффективности, безопасности и переносимости препаратов указывает, что они хорошо подходят как средства первого ряда для различных терапевтических модальностей при первичной глаукоме. Объединение нескольких средств различного механизма действия в единую лечебную схему позволяет добиться лучшего терапевтического результата.

Заключение

Проведенное исследование свидетельствует, что включение кортексина и ретиналамина в комплекс лечебных мероприятий при ПОУГ влияет на темпы развития глаукомной оптико-нейропатии с частичным восстановлением функции зрительного анализатора, что подтверждается результатами визометрии, САП, ОКТ, СЛП и ЭРГ.

Ретиналамин и кортексин хорошо переносятся пациентами и безопасны в применении. Препараты в использованных дозировках (5 и 10 мг соответственно) не оказывают отрицательного влияния на общее функциональное состояние организма.

Применение ретиналамина и кортексина в комплексной терапии открытоугольной глаукомы является патогенетически обоснованной лечебной технологией, поскольку схема лечения сочетает свойства двух цитомединов различного происхождения. Использование в качестве нейроретинопротекторов пептидных препаратов обеспечивает выраженный и пролонгированный результат и не препятствует применению других лечебных и реабилитационных средств.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Нероев, В. В.* Пептиды в нейропротекторной терапии больных первичной открытоугольной глаукомой с нормализованным офтальмотонусом / В. В. Нероев, В. П. Еричев, Д. Н. Ловпаче // Ретиналамин. Нейропротекция в офтальмологии / под ред. И. Б. Максимова, В. В. Нероева. — СПб.: Наука, 2007. — С. 32–37.
2. Сравнительная оценка нейропротекторного действия пептидных биорегуляторов у пациентов с различными стадиями ПОУГ / В. П. Еричев [и др.] // Глаукома. — 2005. — № 1. — С. 18–24.
3. *Хавинсон, В. Х.* Пептидные биорегуляторы в офтальмологии / В. Х. Хавинсон, С. В. Трофимова. — СПб., 2004. — 48 с.
4. Нейропротекция при ПОУГ / В. Н. Алексеев [и др.] // Глаукома: теории, тенденции, технологии: материалы VI Международ. конф., Москва, 5 декабря 2008 г. / редкол.: А.П. Нестеров [и др.]. — М., 2008. — С. 31–45.
5. Применение цитомединов в офтальмологии / Ю. В. Набонова [и др.] // Клини. офтальм. — 2003. — № 2. — С. 176–178.
6. *Шамшинова, А. М.* Клиническая физиология зрения / А. М. Шамшинова. — М., 2006. — 956 с.
7. Оценка нейропротекторного действия ретиналамина в лечении больных с первичной открытоугольной глаукомой / Ю. С. Астахов [и др.] // Ретиналамин. Нейропротекция в офтальмологии / под ред. И. Б. Максимова, В. В. Нероева. — СПб.: Наука, 2007. — С. 38–46.
8. *Марченко, Л. Н.* Нейропротекция при заболеваниях сетчатки и зрительного нерва / Л. Н. Марченко. — Минск: УП ИВЦ Минфина, 2003. — 363 с.
9. Нейровизуализационные паттерны головного мозга при глаукоме / А. С. Федюлов [и др.] // Офтальмология в Беларуси. — 2010. — № 1. — С. 75–83.

Поступила 13.09.2010

УДК 612.766.1:616.127-005.8

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ РАННЕЙ ВЕЛОЭРГОМЕТРИИ У БОЛЬНЫХ Q-ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Н. В. Бажкова¹, Н. И. Андрейчик¹, И. В. Вуевская², Ж. А. Чубуков²

¹Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ

²Гомельский государственный медицинский университет

Представлены результаты велоэргометрии 125 пациентов с инфарктом миокарда с зубцом Q, из которых у 73,6% выявлены осложнения. Показано, что наиболее распространенной неблагоприятной реакцией на нагрузку является ишемия. Установлена статистически значимая зависимость возникновения признаков индуцируемой ишемии от мощности нагрузки и степени снижения насосной функции левого желудочка.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, велоэргометрия, мощность нагрузки, ишемия.

ANALYSIS OF THE RESULTS OF EARLY VELOERGOMETRY IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL Q-INFARCTION

N. V. Bazhkova¹, N. I. Andrejchik¹, I. V. Vuevskaja², Z. A. Chubukov²

¹Gomel Regional Clinical Hospital for Disabled Great Patriotic War Veterans

²Gomel State Medical University

In the article there are results of veloer geometry of 125 patients with myocardial infarction, 73,6 % of which revealed complications. It has been proved that the most widespread unfavorable reaction to load is ischemia. The statistically significant, dependence of the occurrence of the induced ischemia signs on the load and on the extent of the decrease of pumping ability of left ventricle has been determined.

Key words: infarct, exercise tolerance tests, capacity of loading, an ischemia.

Введение

В основе реабилитационных мероприятий больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) в условиях стационара лежит применение индивидуальных программ, способствующих их ускоренной адаптации к физическим и психоэмоциональным нагрузкам. Разработка таких программ невозможна без применения безопасных и информативных методов исследования, к которым относится ранняя велоэргометрия (ВЭМ) [1]. Американской Ассоциацией Сердца нагрузочные пробы рекомендованы на 5–13 день от начала ОИМ в связи с отработанной в США технологией ранней выписки больных из стационара на 5–8 день болезни [2].

По результатам ВЭМ оценивают адекватность медикаментозной терапии и необходимость использования других диагностических и лечебных мероприятий, функциональные возможности пациентов с целью определения объема двигательной активности после выписки из стационара, степень их трудоспособности, физические тренировки в рамках реабилитационных программ, риск — старификацию и прогноз. Установлено, что у пациентов с инфарктом миокарда неблагоприятными в отношении годичной выживаемости являются: неспособность выполнить ранний субмаксимальный тест из-за отсутствия повышения или снижения систолического АД на фоне нагрузки, стенокардии или индуцированной нагрузкой депрессии сегмента ST при малой мощности нагрузки [3]. Частота, характер и прогностическая значимость критериев ВЭМ зависят от локализации поражения. У больных передним инфарктом миокарда наиболее частым признаком заболевания является подъем сегмента ST, часто в сочетании с болью и неадекватным приростом АД. Для нижнего инфаркта миокарда характерны снижение сегмента ST, реже боль [4].

Цель исследования

Проанализировать характер осложнений, выявляемых при проведении ВЭМ у больных Q-инфарктом миокарда с учетом нагрузки, возраста и локализации инфаркта.

Материал и метод исследования

В исследование включено 125 пациентов в возрасте от 27 до 68 лет, которым в отделении функциональной диагностики Гомельского областного клинического госпиталя ИОВ (ГОКГ ИОВ) в 2009 г. была проведена велоэргометрия. Критериями включения в исследование явилась клиническая картина острого инфаркта миокарда с формированием патологического зубца Q на ЭКГ передней и задне-нижней локализации. Перед проведением ранних тестов осуществлялась эхокардиография (ЭхоКГ) размера левого желудочка, фракции выброса с целью исключения острой или подострой аневризмы левого желудочка. ВЭМ проводилась после второй недели от начала острого инфаркта миокарда по общепринятой методике на фоне антиангинальной терапии [5].

ВЭМ осуществлялась на компьютерном комплексе, состоявшем из электрокардиографа (блок универсальный АТА-2 электрокардиоизмерительный М-32 ЭК-2 Уникард, Беларусь) и велоэргометра (№ 32-В1, Беларусь). В ходе теста проводились мониторинг ЭКГ в 3 отведениях, ежеминутная регистрация АД, запись ЭКГ в 12 отведениях на 1 и 3 минутах теста. Начальная нагрузка составляла 25 Вт, она увеличивалась на 25 Вт каждые 3 мин. В конце теста оформляли протокол, состоящий из трендов ЧСС, систолического АД, динамики сегмента ST по 12 отведениям.

На основе полученных результатов исследования была разработана электронная база данных, статистически обработанная с использованием пакета прикладного программного обеспечения «Statsoft USA Statistica v.8.0». Для статистической обработки использовались непараметрические методы и критерии в связи с тем, что распределение большинства изучаемых признаков отличалось от нормального. Для анализа статистической значимости различий между двумя независимыми группами применяли критерий Манна-Уитни, между тремя и более — критерий Крускалла-Уоллиса и медианный тест. Анализ частот в таблицах сопряженности производился с использованием критерия χ^2 и точного двустороннего кри-

терия Фишера. Для выявления ассоциаций показателей проводился корреляционный анализ с использованием непараметрического критерия тау Кендалла (τ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $51,4 \pm 0,7$ лет. В зависимости от пола и возраста были сформированы группы, представленные в таблице 1.

Таблица 1 — Возрастно-половая характеристика пациентов

Возраст	Пол			
	муж.		жен.	
	абс.	%	абс.	%
20–29	1	0,8	—	—
30–39	8	6,4	—	—
40–49	34	27,2	1	0,8
50–59	57	45,6	4	3,2
60–69	18	14,4	2	1,6
Итого	118	94,4	7	5,6

Программу первой степени выполнили 112 (89,6 %) пациентов. В целом частота развития осложнений на первой степени была статистически значимо ниже, чем на других степенях ($p = 0,024$), что составило 10,4 %. Неблагоприятные реакции на нагрузку данной мощности чаще возникали у лиц в возрасте 60 лет и старше ($\chi^2 = 8,156$, $df = 3$, $p = 0,042$). Экстрасистолия, которая у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда ассоциируется с повышенным риском последующих неблагоприятных кардиальных событий, при нагрузке 25 Вт развивалась статистически значимо чаще, чем на других степенях ($\chi^2 = 10,153$, $df = 3$, $p = 0,017$). Также чаще развивались приступы стенокардии ($\chi^2 = 8,691$, $df = 3$, $p = 0,034$) — 4 из 9 случаев, что позволяет отнести данных больных в группу с повышенным риском повторного ИМ. Клинические критерии прекращения ВЭМ на данной степени регистрировались чаще у женщин, чем у мужчин ($p = 0,024$).

Программу второй степени выполнили 69 пациентов, что составляет 61,6 % от числа успешно выполнивших программу первой степени. На второй степени частота осложнений статистически значимо нарастает до 38,4 % ($p < 0,001$). При нагрузке 50 Вт клинические критерии прекращения ВЭМ чаще регистрировались у женщин ($p = 0,019$). На второй степени участники исследования чаще ($\chi^2 = 9,402$, $df = 3$, $p = 0,024$) предъявляли жалобы на чрезмерную усталость: в 16,2% случаев. По другим параметрам статистически значимых различий не выявлено.

При увеличении нагрузки до 75 Вт частота осложнений увеличилась до 52,2 %, статистически значимых различий по этому параметру

В каждой возрастной группе были выделены подгруппы в зависимости от локализации инфаркта. Статистически значимых межгрупповых различий по характеру выявленных осложнений ВЭМ не выявлено.

Полностью программу нагрузок выполнили 33 (26,4 %) пациента. Из-за развития осложнений выполнение нагрузочного теста прекратили на первой степени 13 (10,4 %) пациентов, на второй — 43 (34,4 %), на третьей — 36 (28,8 %).

относительно предыдущей степени не выявлено. Среди клинических критериев прекращения ВЭМ чаще, чем на предыдущих степенях ($\chi^2 = 7,82464$, $df = 3$, $p = 0,049$) встречалось отсутствие повышения систолического артериального давления. Данная реакция была выявлена у 25 пациентов, что составило 20 % от всех участников исследования. При нагрузке 50 Вт данное осложнение развилось у 11 (9,8 %) пациентов, при нагрузке 75 Вт — у 14 (20,2 %) пациентов. Систолическое давление должно повышаться соответственно возрастающей динамической работе (как результат повышения МОК). Нормальным ответом систолического АД на нагрузку у пациентов с инфарктом миокарда считается повышение САД на 30 мм рт. ст. от исходного значения. Падение систолического давления на фоне нагрузки ниже исходного уровня (ниже уровня АД, зарегистрированного в покое) ассоциируется с повышенным риском у лиц с перенесенным инфарктом миокарда или миокардиальной ишемией. У пациентов с Q-инфарктом миокарда (в отличие от не Q-инфаркта миокарда) неблагоприятным для прогноза является неспособность достигнуть систолического АД более чем 110 мм рт. ст.

Нагрузочную программу выполнили 33 пациента — 47,8 % из участников исследования, успешно выполнивших нагрузки предыдущих степеней.

Анализ электрографических и клинических критериев прекращения ВЭМ показал, что в 34 случаях регистрировались ишемические изменения на ЭКГ. В 25 случаях — отсутствие повышения систолического артериального давления, в 11 — усталость, в 10 — чрезмерное повышение систолического артериаль-

ного давления, в 10 — сильная одышка, в 9 — боль в области сердца, в 8 — достигнута возрастная субмаксимальная ЧСС для больных, перенесших инфаркт миокарда, в 5 — экстрасистолия, в 1 — снижение систолического артериального давления. У 20 (16 %) пациентов проявилось более одного осложнения.

Ишемия являлась наиболее распространенным осложнением и была выявлена у 34 пациентов, что составило 27,2 % от всех обследуемых. У 3 (2,4 %) больных ишемия появилась при нагрузке 25 Вт, у 15 (13,4 %) — при нагрузке в 50 Вт и у 16 (23,1 %) — при нагрузке 75 Вт. Была выявлена слабая, статистически значимая положительная ассоциация ($\tau = 0,150$, $p = 0,033$) возникновения признаков ишемии и мощности нагрузки. Появление ишемических изменений на малых мощностях нагрузки является признаком плохого прогноза и вероятного многососудистого поражения. Стойкая ST-депрессия на отдыхе также предполагает тяжелую форму ИБС. Вероятность и тяжесть ИБС непосредственно связана с глубиной ST-депрессии и ее длительности (чем больше депрессия и чем дольше она держится, тем более серьезная и тяжелая форма ИБС). При анализе ассоциации ишемии с другими осложнениями в большинстве случаев выявлялись слабые обратные взаимосвязи, которые можно истолковать двояко: ишемия развивалась бессимптомно либо значительная часть осложнений не сопровождалась объективными признаками ишемии. Не исключено и то и другое одновременно.

Заключение

Таким образом, предварительные результаты данного исследования свидетельствуют, что тесты с физической нагрузкой удачно сочетают возможности многосторонней оценки со-

стояния сердечно-сосудистой системы, в том числе позволяют косвенно судить о степени снижения насосной функции левого желудочка по следующим показателям: общая продолжительность теста, максимальная величина нагрузки, пороговая частота сердечных сокращений. Снижение насосной функции левого желудочка может быть обусловлено наличием значительно рубцового поля или отражает возникновение массивной ишемии миокарда при стенозировании основного ствола левой коронарной артерии.

Наши наблюдения показали: в случае выявления при проведении ранней велоэргометрии любых признаков сердечной недостаточности, синусовой тахикардии, ишемической депрессии ST целесообразно направить пациента на коронароангиографию с целью решения вопроса об оперативном лечении ИБС.

Вышеизложенное свидетельствует о высоких требованиях к оценке состояния больного, перенесшего инфаркт миокарда, и необходимости индивидуального подхода при оказании реабилитационной помощи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Альхимович, В. М. Проблема выбора сроков ранней велоэргометрии у больных инфарктом миокарда / В. М. Альхимович, В. Н. Калач, Т. С. Губич // *Здравоохранение Беларуси*. — 1998. — № 4. — С. 43–44.
2. Antman, E. M. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) / E. M. Antman, D. T. Anbe, P. W. Armstrong // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 118–126.
3. Тавровская, Т. В. Велоэргометрия / Т. В. Тавровская. — СПб.: Наука, 2007. — 208 с.
4. Прогностическое значение раннего нагрузочного теста у больных острым инфарктом миокарда / Г. А. Газарян [и др.] // *Кардиология*. — 1995. — № 3. — С. 51–54.
5. Применение проб с физической нагрузкой в кардиологии. Методические рекомендации / Т. М. Домницкая [и др.]; под редакцией Б. А. Сидоренко. — М.: Медицина, 2002. — 30 с.

Поступила 30.06.2010

УДК 616.1-08:615.835.3

СОВРЕМЕННАЯ РОЛЬ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ В ТЕРАПИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Э. А. Доценко¹, Д. П. Саливончик²

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

²Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

Использование ГБО в остром периоде инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии позволило уменьшить число умерших с 9,6 % (90 пациентов) в контрольной группе до 2,9 % (8 пациентов) в основной группе ($p = 0,001$), при отсутствии статистически достоверных результатов эффективности ГБО у пациентов со стабильной стенокардией в 2-летнем проспективном рандомизированном исследовании ($p > 0,05$).

Ключевые слова: гипербарическая оксигенация, инфаркт миокарда, смертность, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия напряжения.

PRESENT-DAY ROLE OF HYPERBARIC OXYGENATION IN THE THERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASES

E. A. Dotsenko¹, D. P. Salivonchyk²

¹Belarusian State Medical University

²Gomel Regional Clinical Cardial Dispensary, Minsk

The application of the HBO in the acute period of myocardial infarction and unstable angina allowed to decrease in-patients mortality and decrease mortality from 9,6 % (90 patients) in reference group to 2,9 % (8 patients), in test group ($p = 0,001$), but there are not result in stable angina patients in the 2-year random research, $p > 0,05$.

Key words: hyperbaric oxygenation, myocardial infarction, mortality rate, unstable angina, stable exertional angina.

Ведение

Смертность от заболеваний сердечно-сосудистой патологии обусловлена в большом проценте случаев ишемической болезнью сердца (ИБС), что определяет актуальность дальнейших исследований в аспекте лечения и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы и, в первую очередь, при инфаркте миокарда (ИМ), нестабильной стенокардии (НС) и стабильной стенокардии напряжения (ССН) [1, 3, 6, 11, 15, 17, 19].

Современная терапия в остром периоде ИМ и острого коронарного синдрома (ОКС) предопределяет активную тактику по открытию затромбированной, патологически суженной атеросклеротическим процессом коронарной артерии посредством использования тромболитических лекарственных средств при раннем поступлении пациента в клинику. Принятие Правительством Республики Беларусь программы «Демографическая безопасность» на 2005–2010 гг. позволило открыть необходимое количество интервенционных лабораторий, позволяющих, опираясь на результаты международных исследований, использовать современные методики по раскрытию пораженной коронарной артерии, установке устройств, разжимающих стенозированные участки (стенты), и позволяющие увеличить выживаемость пациентов с острой коронарной патологией. Возможности кардиохирургических отделений на современном этапе позволяют выполнять вмешательства наивысшей сложности на открытом сердце в виде аорто- и маммарокоронарного шунтирования на мировом уровне при уже развившемся ИМ либо возникновении осложнений последнего [3, 6, 11, 12, 15, 17, 19].

Однако оказание помощи вышеуказанными современными методами хирургического вмешательства приносит максимальный результат при поступлении пациента на 1 сутки от начала сердечно-сосудистой катастрофы, является высокочрезвычайным, требует участия большого количества специалистов высокой квалификации [1, 3, 8, 10, 12].

Поиск патогенетически оправданных методик, которые могли бы снизить проявления данной болезни, продолжается постоянно, поэтому клиницисты нуждаются в «универсальном» средстве, которое бы воздействовало максимально быстро и устраняло основной патогенетический фактор — кислородное голодание миокарда. В этом плане использование ГБО в комплексной терапии ИМ открывает большие перспективы [2, 4, 7].

Цель работы

Оценить результаты применения ГБО в режиме «малых» доз у больных острыми и хроническими формами ИБС.

Материал и метод

Организовано 2-летнее открытое рандомизированное исследование. Критерии включения в исследование: верифицированный на основании биохимических, клинических и электрокардиографических признаков диагноз ИБС (ИМ [16], НС (ИВ – ИШВ по Браунвальду), ССН ФК II–III [9, 14]; наличие ИМ не менее 2-часовой давности; возраст > 30 и < 90 лет; информированное согласие на участие в исследовании.

Случайным образом пациенты набраны в 2 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, $n = 938$, 696 мужчин и 242 женщины), получающая протокольную терапию по вышеуказанным нозологиям ИБС. Средний возраст составил $56,5 \pm 10,4$ и $57,4 \pm 10,7$ года в основной и контрольной группах соответственно, ($p > 0,05$). Количество проведенных коронароангиографий (КАГ) в среднем составило около 40 % в обеих группах. Частота реваскуляризации (ТЛТ, баллонная ангиопластика, стентирование (ЧКВ), АКШ) в обеих группах достоверно не различались, $p > 0,05$. В среднем у 65 % в обеих группах сопутствующим диагнозом являлась артериальная гипертензия (АГ), в 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) [4, 7]. ГБО-терапию в среднем начинали на $4,5 \pm 0,1$ день заболевания в отделении ГБО. В кабинете ГБО отделения анестезиологии и реанимации лечение «малыми» дозами гипероксии начинали на $15,3 \pm 0,8$ часа ангинозного приступа, курс лечения состоял из 6 сеансов по одному ежедневно. Срок наблюдения за пациентами обеих групп составил 2 года.

Группы были однородны не только по социально-демографическим, но и по клиническим характеристикам: так, в 1 и 2 группах, соответственно, Q-ИМ составил 72,6 и 71,7 %, передне-распространенная локализация ИМ отмечена у 48,2 и 47,2 % больных; тромболитический проведен в 64 и 66 % случаев соответственно. Статистический анализ проводился с помощью математической программы «Statistica», 11,5.

Результаты и их обсуждение

В исследовании исходно приняли участие 1245 пациентов. В процессе наблюдения было 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 ССН, преимущественно, II–III функциональных классов.

Выбор метода ревазуляризации производился на основании данных клинической картины, КАГ, возможностей клиники согласно протоколу диагностики и лечения. Экстренная реперфузия проводилась 3 способами: фармакологическим — с помощью ТЛТ, интервенционным — раскрытие инфарктсвязанной артерии (ИСА) посредством проведения ЧКВ, хирургическим — восстановление кровотока с помощью АКШ. Экстренное АКШ при остром ИМ в настоящее время имеет ограниченные показания и используется редко [3, 6]. В настоящее время не вызывает сомнения, что всем больным ИМ с подъемом ST (ИМпST) на ЭКГ в течение 12 часов должны быть проведены экстренная ЧКВ и стентирование

ИСА [1, 3, 6, 10, 11]. Однако, по данным статистики, даже в Западной Европе в реальной жизни такой уровень кардиологической помощи получают лишь около 20 % больных острым ИМ [10, 17, 19]. В клиниках, где невозможно круглосуточное проведение ЧКВ, для достижения реперфузии ИСА используется ТЛТ. Проведение ТЛТ остается важным в сохранении жизни пациентов, поступающих с предположительным диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС) или установленным ИМпST, особенно в первые часы заболевания [1, 3, 11].

В таблице 1 представлены данные о пациентах в зависимости от вида ИМ и способа проведения ревазуляризации миокарда.

Таблица 1 — Распределение пациентов с ИМ в зависимости от способа проведения ревазуляризации миокарда (n, P ± p)

Способ проведения ревазуляризации	Основная группа, Q-ИМ	Контрольная группа, Q-ИМ	Основная группа, без-Q-ИМ	Контрольная группа, без-Q-ИМ	Всего, n
ТЛТ	26	62	2	3	93
ЧКВ	17	17	9	16	59
АКШ	22	33	9	18	82
Ревазуляризовано	65 (77,0 ± 0,05)	112 (75,0 ± 0,04)	20 (23,0 ± 0,05)	37 (25,0 ± 0,04)	234
Не ревазуляризовано	52 (75,4 ± 0,05)	153 (69,5 ± 0,03)	17 (24,6 ± 0,05)	67 (30,5 ± 0,03)	289

Примечания: 1) Способ проведения ревазуляризации (ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрезкожное коронарное вмешательство, АКШ — аорто-коронарное шунтирование); 2) n — число пациентов; 3) P ± p — доля и средняя ошибка доли.

Анализ данных таблицы 1 свидетельствует о сходной доле проведенной ревазуляризации миокарда у пациентов с Q-ИМ (77,0 и 75,0 %) и без-Q-ИМ (23 и 25%) в основной и контрольной группах среди всех пациентов с ИМ, подвергшихся ревазуляризации. Данные о распределении пациентов с НС и ССН в зависимости от способа проведения ревазуляризации представлены в таблице 2.

Нами был проведен анализ доли пациентов с такими нозологиями ИБС, как ССН и НС по

данным, приведенным в таблице 2. В основной группе ЧКВ и АКШ были выполнены 19 пациентам со ССН (35,2 %), еще 35 пациентов были пролечены медикаментозно. Аналогичные данные получены и при анализе частоты ревазуляризации в контрольной группе. Так, ревазуляризация была проведена 109 пациентам (в нескольких случаях ЧКВ и АКШ выполнялись одному и тому же больному), что составило 37,1 % и сопоставимо с долей проведенной ревазуляризации в основной группе (p > 0,05).

Таблица 2 — Распределение пациентов с НС и ССН в зависимости от способа проведения ревазуляризации миокарда (n, P ± p)

Группы		Основная группа	Контрольная группа	Всего, n
ССН	ЧКВ	6 (31,6 ± 0,1)	30 (26,5 ± 0,04)	36
	АКШ	13 (68,4 ± 0,1)	83 (73,5 ± 0,04)	96
	P	19 (35,2 ± 0,06)	113 (37,1 ± 0,03)	132
ССН	Без P	35 (64,8 ± 0,06)	185 (62,9 ± 0,04)	220
Всего ССН		54	294	348
НС	ЧКВ	4 (17,4 ± 0,08)	26 (36,6 ± 0,06)	30
	АКШ	19 (82,6 ± 0,08)	45 (65,4 ± 0,06)	64
	P	23 (28,0 ± 0,05)	71 (24,6 ± 0,03)	94
НС	Без P	54 (72 ± 0,05)	214 (75,4 ± 0,03)	268
Всего		75	284	359

Примечания: 1) ССН — стабильная стенокардия напряжения, НС — нестабильная стенокардия, P — ревазуляризация (ЧКВ — чрезкожное коронарное вмешательство, АКШ — аорто-коронарное шунтирование), без P — без ревазуляризации; 2) n — число пациентов; 3) P ± p — доля и средняя ошибка доли.

При терапии НС в основной группе доля пациентов с проведенной реваскуляризацией составила 28 % (пролечен 21 пациент), в контрольной группе 24,6 % (пролечено 70 пациентов) ($p > 0,05$). В среднем у 30 % пациентов с НС и ССН была произведена реваскуляризация миокарда, 70 % получали протокольную терапию без восстановления кровотока по ИСА.

Таким образом, сформированные группы являются идентичными по признаку способа реваскуляризации и могут быть проанализированы с позиций достижения первичных конечных точек (ПКТ) исследования (частота развития повторного ИМ (ПИМ), анализ уровня летальности и смертности пациентов). Данные анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Распределение пациентов в зависимости от вида ИМ, способа проведения реваскуляризации и развития ПКТ (n, P ± p)

Нозологические единицы ИБС	Число летальных случаев	Число умерших пациентов	Общее число фатальных случаев	Частота ПИМ	Достижение ПКТ
Q-ИМ + P ¹ (n = 57)	0	2 (3,5 ± 0,02)	2 (3,5 ± 0,02)	9 (15,8 ± 0,05)	11 (19,3 ± 0,05)
Q-ИМ + P ² (n = 105)	4 (3,8 ± 0,02)	7 (6,7 ± 0,02)	11 (10,5 ± 0,03)	11 (10,5 ± 0,03)	22 (21,0 ± 0,04)
Без-Q-ИМ + P ¹ (n = 17)	0	0	0	3 (17,6 ± 0,09)	3 (17,6 ± 0,09)
Без-Q-ИМ + P ² (n = 35)	2 (5,7 ± 0,04)	1 (2,9 ± 0,03)	3 (8,6 ± 0,05)	4 (11,4 ± 0,05)	7 (20,0 ± 0,07)
ИМ + P ¹ (n = 74)	0	2 (2,7 ± 0,02)	2 (2,7 ± 0,02)	12 (16,2 ± 0,04)	14 (18,9 ± 0,05)
ИМ + P ² (n = 140)	6 (4,3 ± 0,02)	8 (5,7 ± 0,02)	14 (10,0 ± 0,03)	15 (10,7 ± 0,03)	29 (20,7 ± 0,03)
Q-ИМ – P ¹ (n = 52)	1 (1,9 ± 0,02)	3 (2,7 ± 0,02)	4 (7,7 ± 0,04)	2 (3,8 ± 0,03)	6* (11,5 ± 0,04)
Q-ИМ – P ² (n = 153)	14 (9,2 ± 0,02)	13 (8,5 ± 0,02)	27 (17,6 ± 0,03)	13 (8,5 ± 0,02)	40 (26,1 ± 0,03)
Без-Q-ИМ – P ¹ (n = 17)	0	0	0	2 (11,8 ± 0,08)	2 (11,8 ± 0,08)
Без-Q-ИМ – P ² (n = 67)	0	6 (9,0 ± 0,03)	6 (9,0 ± 0,03)	6 (9,0 ± 0,03)	12 (17,9 ± 0,05)
ИМ – P ¹ (n = 69)	1 (1,4 ± 0,01)	3 (4,3 ± 0,03)	4* (5,8 ± 0,03)	4 (5,8 ± 0,03)	8* (11,6 ± 0,04)
ИМ – P ² (n = 220)	14 (6,4 ± 0,02)	19 (8,6 ± 0,02)	33 (15,0 ± 0,02)	19 (8,6 ± 0,02)	52 (23,6 ± 0,03)

Примечания: 1) ¹ основная группа, ² контрольная группа; 2) Q — крупноочаговый, без-Q — мелкоочаговый, ИМ — инфаркт миокарда, ПИМ — повторный ИМ, ПКТ — первичная конечная точка, +P — реваскуляризация, –P — отсутствие реваскуляризации; 3) n — число пациентов; 4) P ± p — доля и средняя ошибка доли; 5) * статистическая достоверность различий между 1 и 2 группами, $p < 0,05$.

Обращает на себя внимание (таблица 3) отсутствие числа летальных исходов у реваскуляризованных пациентов в основной группе с Q и без-Q-ИМ и низкий процент числа умерших больных в основной группе (3,5 %) при тенденции к большей частоте летальности и смертности в контрольной группе (10,5 %), $p = 0,07$. При объединении летальных случаев и числа умерших с Q и без-Q-ИМ зарегистрировано 2 таких случая в основной группе (2,7 %) при 14 случаях в контрольной группе (10,0 %), $p = 0,055$. Доли пациентов, достигших ПКТ, среди больных с проведенной реваскуляризацией миокарда оказались статистически сопоставимыми (18,9 % — в основной, 20,7 % — в контрольной группах, $p > 0,05$).

Как и предполагалось, среди пациентов без осуществления реваскуляризации миокарда общая частота смертельных исходов у пациентов с Q-ИМ оказалась более значимой в контрольной группе (27 пациентов, 17,6 %) по сравнению с основной группой (4 пациента, 7,7 %), $p = 0,05$. Кроме того, у пациентов с Q-ИМ без проведенной реваскуляризации миокарда использование лечебной гипероксии в режиме «малых» доз позволило уменьшить частоту развития ПИМ в основной группе (2 случая, 3,8 %) в сравнении с контрольной

группой (13 случаев, 8,5 %), $p < 0,05$. Также использование ГБО позволило уменьшить частоту развития ПКТ с 26,1 % (40 случаев) в контрольной группе до 11,5 % (6 случаев) в основной группе, $p < 0,05$. В целом использование ГБО при ИМ позволило уменьшить частоту достижения ПКТ в контрольной группе с 23,6 % (52 случая) до 11,6 % (8 случаев) ($p < 0,05$). У пациентов без-Q-ИМ статистически достоверных данных влияния ГБО на выживаемость не получено, $p > 0,05$. Важными для анализа нам представляются также данные о достижении ПКТ пациентами ССН и НС (таблица 4).

В целом, исходя из данных таблицы 4, статистически достоверных различий в частоте достижения ПКТ среди пациентов со ССН, получивших реваскуляризацию миокарда и не получивших таковой, не наблюдалось. Однако доля умерших пациентов со ССН составила 4,6 % (5 случаев) в контрольной группе при отсутствии таковой в основной группе, $p > 0,05$. Среди больных без проведения реваскуляризации миокарда достоверности различия между группами в выживаемости пациентов также не обнаружено: 10,3 % (19 случаев) в контрольной группе, 5,7 % (2 случая) в основной, $p = 0,6$. Аналогичные изменения были зафиксированы и при анализе

частоты достижения ПКТ. Использование ГБО не влияло на выживаемость пациентов основной группы при ССН вне зависимости от проведения реваскуляризации миокарда. При анализе результатов использования лечебной гипероксии при НС получены иные, чем при ССН результаты. Использование гипероксии в режиме «малых» доз у пациентов с НС и не проведенной реваскуляризацией миокарда способствовало увеличению выживаемости пациентов с 91,6 % (18 случаев) в контроль-

ной группе до 100 % в основной, $p = 0,027$. При анализе частоты развития ПКТ наблюдалась аналогичная картина: использование ГБО позволяло снизить частоту неблагоприятных событий с 12,1 % (26 случаев) в контрольной группе до 1,9 % (1 случай) в основной группе, $p = 0,025$.

Анализ эффективности применения ГБО в зависимости от наличия либо отсутствия реваскуляризации при объединении данных по всем нозологиям представлен в таблице 5.

Таблица 4 — Распределение пациентов в зависимости от нозологии и развития ПКТ (n, P ± p)

Нозологические единицы ИБС	Число летальных случаев	Число умерших пациентов	Общее число фатальных исходов	Частота ПИМ	Достижение ПКТ
ССН+ P ¹ (n = 19)	0	0	0	1 (5,3 ± 0,05)	1 (5,3 ± 0,05)
ССН + P ² (n = 109)	4 (3,7 ± 0,02)	1 (0,9 ± 0,01)	5 (4,6 ± 0,02)	4 (3,7 ± 0,02)	9 (8,3 ± 0,03)
ССН – P ¹ (n = 35)	0	2 (5,7 ± 0,04)	2 (5,7 ± 0,04)	0	2 (5,7 ± 0,04)
ССН – P ² (n = 185)	6 (3,2 ± 0,01)	13 (7,0 ± 0,02)	19(10,3 ± 0,02)	3 (1,6 ± 0,01)	22(11,9 ± 0,02)
НС + P ¹ (n = 21)	0	0	0	0	0
НС + P ² (n = 70)	0	1 (1,4 ± 0,01)	1 (1,4 ± 0,01)	2 (2,9 ± 0,02)	3 (4,3 ± 0,02)
НС – P ¹ (n = 54)	0	0	0*	1 (1,9 ± 0,02)	1* (1,9 ± 0,02)
НС – P ² (n = 214)	6 (2,8 ± 0,01)	12 (5,6 ± 0,02)	18 (8,4 ± 0,02)	8 (3,7 ± 0,01)	26(12,1 ± 0,02)
Всего (n = 707)	16	29	45	19	63

Примечания: 1) ¹ основная группа, ² контрольная группа, ССН — стабильная стенокардия напряжения, НС — нестабильная стенокардия; 2) +P — реваскуляризация, –P — отсутствие реваскуляризации; 3) n — число пациентов; 4) P ± p — доля и средняя ошибка доли; 5) * — статистическая достоверность различий между 1 и 2 группами, $p < 0,05$.

Таблица 5 — Распределение пациентов в зависимости от реваскуляризации миокарда и клинических исходов (n, P ± p)

Группы	Число летальных случаев	Число умерших пациентов	Общее число смертельных исходов
Основная + P (n = 113)	0	2 (1,8±0,01)	2 (1,8 ± 0,01)
Контрольная + P (n = 319)	10 (3,1 ± 0,01)	10 (3,1±0,01)	20 (6,3 ± 0,01)
Основная – P (n = 159)	1 (0,6 ± 0,02)*	5 (3,1±0,01)*	6 (3,7 ± 0,01)*
Контрольная – P (n = 619)	26 (4,2 ± 0,01)	44 (7,1±0,01)	70 (11,3 ± 0,01)
Всего	37	61	98

Примечания: 1) +P — реваскуляризация миокарда, –P — отсутствие реваскуляризации; 2) n — число пациентов; 3) P ± p — доля и средняя ошибка доли; 4) * — статистическая достоверность различий между 1 и 2 группами, $p < 0,05$.

Проведение реваскуляризации в обеих группах представляется важнейшим аспектом, позволяющим значимо увеличить выживаемость пациентов с ИБС. Так, в основной группе доля умерших пациентов с проведенной реваскуляризацией миокарда составила 1,8 % (2 случая) при 6,3 % (20 случаях) в контрольной группе, $p = 0,06$ (тенденция).

Использование лечебной гипероксии в режиме «малых» доз позволило статистически достоверно уменьшить летальность с 4,2 % (26 случаев) до 0,6 % (1 случай), смертность — с 7,1 % (44 случая) до 3,1 % (5 случаев) и объединенный показатель смертности пациентов — с

11,3 % (70 случаев) до 3,8 % (6 случаев) в контрольной и основной группах соответственно, $p < 0,001$. Данный факт позволяет рассматривать применение ГБО как дополнительный метод лечения пациентов с острыми формами ИБС именно в тех ситуациях, когда реваскуляризация по каким-то причинам невозможна либо отсрочена. В целом без учета фактора реваскуляризации миокарда отмечено увеличение выживаемости у пациентов с ИБС при использовании лечебной гипероксии в режиме «малых» доз с 90,4 % (90 пациентов) в контрольной группе до 97,1 % (8 пациентов) в основной группе, $p = 0,001$. Данные представлены на рисунке 1.

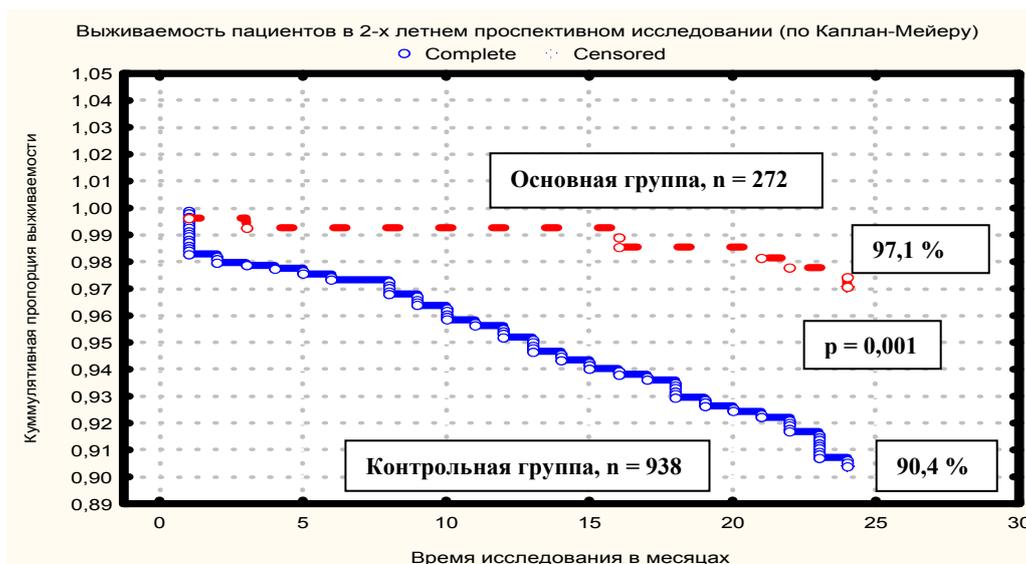


Рисунок 1 — Выживаемость пациентов с ИБС в течение 2-летнего исследования

Заключение

Позитивные исходы в основной группе связаны с многогранным воздействием гипербарического кислорода на организм в целом. Наиболее доказан эффект купирования гипоксии. 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 [4, 5, 7]. Основной вклад в смертность внесли пациенты с перенесенным Q-ИМ: 6 пациентов, или 5,5 % в основной группе, 38 пациентов, или 14,7 % в контрольной группе ($p = 0,014$), что согласуется с данными регистров ИМ европейских стран, США, Китая [11, 13, 19]. У пациентов без-Q-ИМ в основной группе отмечена 100 % выживаемость при 91,2 % — в контрольной группе, $p > 0,05$.

Полученные нами результаты свидетельствуют об эффективности применения ГБО в терапии острых форм ИБС [4, 7]. Купирование ишемического субстрата и реканализация КА позволяют значимо снизить риск запуска фатальных аритмий и снизить летальность у пациентов с нестабильной атеросклеротической бляшкой [1, 3, 11, 19]. Таким образом, применение ГБО при ИБС предопределяет снижение числа случаев летальности, смертности.

Выводы

1. Использование ГБО у пациентов с ИБС позволило снизить показатель смертности с 9,6 % (90 пациентов) в контрольной группе до 2,9 % (8 пациентов) в основной группе в течение 2 лет наблюдения, $p = 0,001$.

Использование ГБО в режиме «малых» доз гипероксии достоверно снижает частоту фаталь-

ных исходов у пациентов с Q-ИМ и ИС и не дает статистически достоверных положительных результатов при терапии стабильных форм ИБС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беленков, Ю. Н. Кардиология. Национальное руководство / Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганов. — М.: Геотар-Медиа, 2008. — 1232 с.
2. Гипербарическая медицина: практическое руководство / под ред. Д. Матье; пер. с англ. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. — 720 с.
3. Клиническая кардиология. Руководство для врачей: практ. пособие / В. В. Горбачёв [и др.] / Под ред. В. В. Горбачёва. — Минск: Книжный дом, 2007. — 864 с.
4. 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.
5. Никулина, Н. А. Влияние гипербарической оксигенации на динамику электрокардиографических показателей при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс / Н. А. Никулина, Д. П. Саливончик / Вопросы гипербарической медицины. — 2010. — № 1–2. — С. 38–39.
6. Островский, Ю. П. Хирургия сердца / Ю. П. Островский. — М.: Мед. лит. — 576 с.
7. Саливончик, Д. П. Гипербарическая оксигенация при остром коронарном синдроме: современные предпосылки / Д. П. Саливончик // Проблемы здоровья и экологии. — 2009. — № 1. — С. 35–42.
8. A two-decades (1975–1995) long experience in incidence, in-hospital and long term case-fatality rates of acute myocardial infarction: a community-wide perspective / R. J. Goldberg [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 33. — P. 1533–1539.
9. Braunwald, E. Unstable angina: a classification / E. Braunwald // Circulation. — 1989. — Vol. 80. — P. 410–414.
10. Capewell, S. What explains declining coronary mortality? Lessons and warnings / S. Capewell // Heart. — 2008. — Vol. 94. — P. 1105–1108.
11. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease / H. Tunstall-Pedoe [et al.] // Lancet. — 1999. — Vol. 353. — P. 1547–1557.
12. Explaining the Decline in Coronary Heart Disease Mortality in Finland between 1982 and 1997 / T. Laatikainen [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 2005. — Vol. 162(8). — P. 764–773.
13. Explaining the Increase in Coronary Heart Disease Mortality in Beijing Between 1984 and 1999 / J. Critchey [et al.] // Circulation. — 2004. — Vol. 110. — P. 1236–1244.
14. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force of the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology / Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 1334–1381.
15. Hedlund, E. Acute myocardial infarction incidence in immigrants to Sweden. Country of birth, time since immigration, and

time trends over 20 years / E. Hedlund, A. Lange, N. Hammer // Eur. J. Epidemiol. — 2007. — Vol. 22. — P. 493–503.

16. Myocardial Infarction Redefined - A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction / J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — P. 959–1062.

17. Over 20 000 avoidable coronary deaths in England and Wales in 2000: the failure to give effective treatments to many eli-

gible patients / S. Capewell [et al.] // Heart. — 2006. — Vol. 92. — P. 521–523.

18. Reduced between-hospital variation in short term survival after acute myocardial infarction: the result of improved cardiac care? / N. F. Murphy [et al.] // Heart. — 2005. — Vol. 91. — P. 726–730.

19. Trends in case-fatality in 117,718 patients admitted with acute myocardial infarction in Scotland / S. Capewell [et al.] // Eur. Heart J. — 2000. — № 21. — P. 1833–1840.

Поступила 06.09.2010

УДК 616.36-036.12-008.6:546.72]:616.15-074

**ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФFUЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ
С СИНДРОМОМ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ**

И. В. Пальцев¹, А. Л. Калинин¹, А. С. Прокопович²

¹Гомельский государственный медицинский университет

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

Изучены лабораторные признаки синдрома перегрузки железом у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Выявлено, что для пациентов с данным синдромом характерна более высокая активность печеночных ферментов, отражающих наличие синдрома холестаза. Частым (50%) признаком синдрома перегрузки железом является низкое содержание гемоглобина в эритроцитах в сочетании с нормальным уровнем гемоглобина крови.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, синдром перегрузки железом.

**LABORATORY INDICATORS OF BLOOD IN PATIENTS WITH IRON OVERLOAD
SYNDROME SUFFERING FROM CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES**

I. V. Paltsev¹, A. L. Kalinin¹, A. S. Procopovich²

¹Gomel State Medical University

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

Laboratory signs of iron overload syndrome in patients with chronic diffuse liver diseases have been studied. It has been revealed, that patients with this syndrome have higher levels of hepatic enzymes activity reflecting the presence of the syndrome of cholestasis. A frequent (50 %) sign of iron overload syndrome is low content of haemoglobin in eritrosites with the combination of a normal level of blood haemoglobin.

Key words: chronic diffuse liver diseases, iron overload syndrome.

Введение

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) продолжают оставаться весьма актуальной медицинской проблемой во всем мире. Продолжает расти заболеваемость и смертность больных от данной патологии, что обуславливает необходимость раннего выявления и своевременного адекватного лечения и профилактики развития и прогрессирования болезней печени [1, 2]. В настоящее время достоверно известно, что ведущими этиологическими факторами данной патологии являются вирусы гепатитов и алкоголь [3, 4]. Однако нередко практические врачи сталкиваются с трудностями в постановке диагноза ввиду отсутствия явных причин развития заболевания. В связи с этим следует обращать внимание на возможность возникновения болезней накопления, поскольку печень, участвующая во всех

обменных процессах в организме, является одним из наиболее часто поражаемых органов. Одним из возможных вариантов нарушений обмена веществ может быть перегрузка организма железом, возникающая вследствие врожденных или приобретенных нарушений метаболизма железа [5].

Железо относится к тем микроэлементам, биологические функции которых изучены наиболее полно. Биологическая ценность железа определяется многогранностью его функций, незаменимостью другими металлами в сложных биохимических процессах, активным участием в клеточном дыхании, обеспечивающем нормальное функционирование тканей и организма человека. Ценным его свойством является способность легко окисляться и восстанавливаться, образовывать сложные соединения со значительно отличающимися биохими-

ческими свойствами, непосредственно участвовать в реакциях электронного транспорта.

Железо, находящееся в организме человека, можно разделить на две группы: клеточное и внеклеточное [6].

Ферритин и гемосидерин — запасные соединения железа в клетке, находящиеся, главным образом, в ретикулоэндотелиальной системе печени, селезенки и костного мозга. Приблизительно одна треть резервного железа организма человека, преимущественно в виде ферритина, падает на долю печени. Запасы железа могут быть при необходимости мобилизованы для нужд организма.

Известно, что гепатоциты и купферовские клетки печени участвуют в создании резервного железа, причем в нормальной печени большая часть его обнаружена в гепатоцитах в виде ферритина. Ферритин выполняет в организме двойственную функцию. Он запасает в клетках растворимое железо, которое при необходимости может быть легко задействовано для синтеза различных веществ. В то же время ферритин защищает организм от токсического действия ионов металлов. Гемосидерин является вторым запасным соединением железа в клетке и содержит значительно больше железа, чем ферритин.

Во внеклеточных жидкостях железо находится в связанном состоянии — в виде железобелковых комплексов. Концентрация его в плазме широко варьирует, у здорового человека составляет 8,8–28,8 мкмоль/л с достаточно большими суточными колебаниями, достигающими 7,2 мкмоль/л. Общее содержание железа во всем объеме циркулирующей плазмы у взрослого человека составляет 3–4 мг. Уровень железа в плазме крови зависит от ряда факторов: взаимоотношения процессов разрушения и образования эритроцитов, состояния запасного фонда железа в желудочно-кишечном тракте.

Железосвязывающий белок трансферрин содержится в небольшом количестве в плазме крови (1,8–3,82 г/л). Общая железосвязывающая способность плазмы, практически характеризующаяся концентрацией трансферрина, колеблется от 44,8 до 80,6 мкмоль/л. Синтезируется трансферрин преимущественно в паренхиматозных клетках печени. Кроме транспортной, трансферрин обладает защитной функцией — предохраняет ткани организма от токсического действия железа.

Наиболее точным показателем запасов железа в организме является процент насыщения трансферрина железом (норма — 20–45 %). Увеличение этого показателя свыше 45 % является признаком повышенного содержания железа в организме.

Нарушение метаболизма железа при дефекте работы белков, регулирующих его об-

мен, могут приводить к развитию синдрома перегрузки железом (СПЖ). Он может как самостоятельно вызывать патологию печени, так и способствовать прогрессированию уже имеющихся ХДЗП [7], так как избыток железа вызывает токсическое повреждение паренхиматозных органов. Это определяет большую актуальность и значимость оценки риска развития и своевременного выявления синдрома перегрузки железом.

Цель работы

Оценить лабораторные показатели у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом перегрузки организма железом.

Материал и метод

Нами было проведено обследование пациентов с хроническими диффузными болезнями печени на базе поликлинического отделения Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека (РНПЦРМиЭЧ). Клиническое исследование включало сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование гепатобилиарной системы. Всего обследовано 32 человека с хроническими гепатитами различной этиологии минимальной и слабовыраженной активности, из них 22 — мужчины и 10 — женщины.

В комплексный план обследования пациентов входил биохимический анализ крови. Оценивались уровни общего и прямого билирубина, общего белка, глюкозы, холестерина, триглицеридов, мочевины, креатинина, тимоловой пробы, церрулоплазмينا, С-реактивного протеина, активность аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы, глутаминовой транспептидазы.

Из инструментальных исследований оценивались ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастроуденоскопия, радиоизотопное сканирование печени с Tl^{99} . Диагноз выставлялся в соответствии с критериями классификации, принятой на международном съезде гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994).

Общий анализ крови проводился с использованием автоматического гематологического анализатора Sell-Din 3700. Оценивался уровень гемоглобина, количество эритроцитов, а также эритроцитарные индексы (MCV, MCH, MCHC):

- MCV — средний объем эритроцита в фемтолитрах (фл) (норма 80–99 фл).

- MCH — среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах (норма 27–34 пг). Следует отметить, что MCH — более объективный показатель, чем цветовой показатель, который не отражает синтез гемоглобина и его содержание в эритроците, а во многом зависит от объема клетки.

- MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците (норма 33–37 %), отражает степень насыщения эритроцита гемоглобином.

В лабораторное обследование пациентов были включены показатели метаболизма железа: общее железо сыворотки крови, общая железосвязывающая способность сыворотки крови, ферритин, трансферрин, высчитывался индекс насыщения трансферрина. Анализ проводился на биохимическом анализаторе Architect 8000.

Полученные результаты обрабатывались статистическими методами с помощью программ «Microsoft Excel» и «Statistica», 6.0. Сравнение групп проводилось с помощью критерия Манна-Уитни, долей – точного критерия Фишера.

Результаты и их обсуждение

Все обследованные пациенты были разделены на две группы. В 1 группу вошло 12 больных (37,5 %) с СПЖ, у которых было выявлено по-

вышение процента насыщения железом трансферрина (наиболее достоверный признак синдрома перегрузки железом), уровней сывороточного железа и ферритина. 2 группа — 20 пациентов с нормальными показателями метаболизма железа (без СПЖ). Средний возраст больных в обеих группах значимо не различался (1 группа — $46,67 \pm 4,3$, 2 группа — $49,7 \pm 3,1$, $p = 0,273$).

Средние уровни сывороточного железа, ферритина и индекса насыщения трансферрина у пациентов обеих групп имел статистически значимые различия. Сравнительный анализ показателей представлен в таблице 1.

Отдельно проанализированы показатели обмена железа у пациентов 1 группы (рисунок 1).

Таблица 1 — Показатели обмена железа у пациентов с ХДЗП

Показатель	1 группа	2 группа
Сывороточное железо, мкмоль/л	$27,24 \pm 3,13$	$17,27 \pm 1,3$ * $p = 0,0098$
Ферритин, мкг/л	$366 \pm 49,9$	$93,67 \pm 16,3$ * $p = 0,0001$
ОЖСС, мкмоль/л	$55,14 \pm 5,99$	$65,51 \pm 2,95$
Трансферрин, г/л	$2,57 \pm 0,19$	$2,95 \pm 0,19$
% насыщения трансферрина	$49,44 \pm 7,06$	$30,13 \pm 2,98$ * $p = 0,01$



Рисунок 1 — Показатели обмена железа у больных 1 группы

Изолированное повышение сывороточного железа (более $28,8$ мкмоль/л) выявлено в 25 % случаев. У 33,3 % больных отмечалось сочетанное повышение уровней железа и ферритина, у 41,7 % пациентов определялся только высокий уровень сывороточного ферритина (более 250 мкг/л), в то время как содержание железа в крови оставалось в пределах нормы.

Функциональное состояние печени и активность воспалительного процесса в ней отражают клинико-лабораторные синдромы, в первую очередь, синдромы цитолиза и холестаза. У пациентов обеих групп оценивались уровни билирубина и активность аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (как проявление синдрома цитолиза). Показатели уровней глутаминовой транспептидазы и щелочной фосфа-

тазы отражали наличие синдрома холестаза. Полученные данные представлены в таблице 2.

Как видно из данных, приведенных в таблице 2, у пациентов с наличием СПЖ выявлена более высокая активность глутаминовой транспептидазы, отражающей наличие синдрома холестаза, что может свидетельствовать о более тяжелом поражении органа, возможно связанном с токсическим действием избытка железа.

Поскольку одной из основных функций железа является транспорт кислорода, гемовое железо является одним из основных пулов железа в организме. Поэтому изменение метаболизма железа может отражаться на характеристиках эритроцитов пациентов. Основные показатели, определенные с помощью автоматического гематологического анализатора, представлены в таблице 3.

Таблица 2 — Показатели синдромов цитолиза и холестаза у больных ХДЗП

Показатель	1 группа	2 группа	p
Гаммаглутамилтранспептидаза, Ед	313 ± 142	76,3 ± 18,2	0,008
Аланиновая трансаминаза, Ед	70,7 ± 23,2	51,2 ± 11,97	0,32
Аспарагиновая трансаминаза, Ед	62,9 ± 24,6	46,7 ± 8,57	0,46
Щелочная фосфатаза, Ед	241 ± 97,2	193 ± 81,3	0,29
Общий билирубин, мкмоль/л	25,7 ± 3,6	28,4 ± 7,2	0,25

Таблица 3 — Основные показатели «красной» крови пациентов

Показатель	1 группа	2 группа	p
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,71 ± 0,2	4,74 ± 0,1	0,25
Гемоглобин, г/л	154,3 ± 4,7	139,6 ± 2,9	0,025
MCV, фл	87,2 ± 1,5	85,3 ± 2,96	0,43
MCH, пг	29,45 ± 0,7	30,26 ± 0,58	0,18
MCHC, %	33,8 ± 0,51	34,2 ± 0,29	0,19

Уровни эритроцитов у больных обеих групп практически не различались. Гемоглобин был достоверно выше у пациентов 1 группы.

При оценке эритроцитарных индексов было обнаружено, что среднее содержание гемогло-

бина в эритроцитах у 6 (50 %) пациентов 1 группы было ниже нормы, в то время как у больных 2 группы частота снижения этого показателя составила 20 % (n = 4), различие было статистически значимым (p = 0,0455) (рисунок 2).

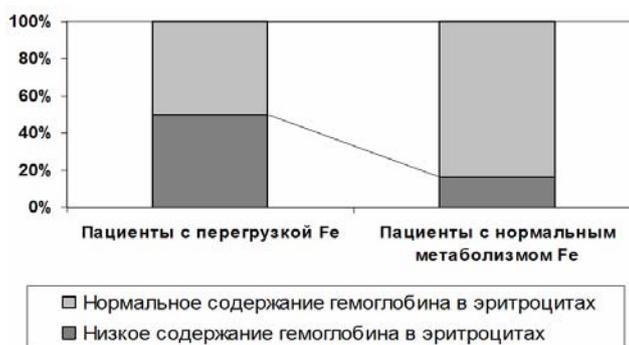


Рисунок 2 — Частота выявления низкого содержания гемоглобина в эритроцитах

Заключение

В результате проведенных исследований выявлено, что у пациентов с хроническими диффузными болезнями печени синдром перегрузки железом имеет достаточно широкое распространение — 37,5 % от общего числа обследованных больных. Для данной патологии характерна более высокая активность глутаминовой транспептидазы, отражающей наличие синдрома холестаза, что может быть свидетельством того, что СПЖ утяжеляет течение хронических заболеваний печени.

Низкое содержание гемоглобина в эритроцитах в сочетании с нормальным уровнем гемоглобина крови является частым (50 %) признаком синдрома перегрузки железом. Полученные нами результаты соответствуют литературным данным, согласно которым низкое содержание гемоглобина в эритроцитах характерно для больных с гемохроматозом. Такое сочетание может быть использовано как скрининговый метод отбора пациентов для дальнейшего обследования, поскольку определение параметров

метаболизма железа достаточно дорого и недоступно для большинства лечебных учреждений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Еремина, Е. Ю. Факторы прогрессирования хронических гепатитов и циррозов печени / Е. Ю. Еремина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2008. — № 6. — С. 101–106.
- Маммаев, С. Н. Клинико-эпидемиологические особенности вируса гепатита С / С. Н. Маммаев, А. М. Абдуллаева, Ш. Р. Рамазанов // 13-я Российская конференция «Гепатология сегодня». Материалы конференции. — М., 2008. — С. 32.
- Хазанов, А. И. Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени / А. И. Хазанов, С. В. Плюшин, С. А. Белянин // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — № 1. — С. 43–52.
- Миронов, Т. К. Особенности клинического течения хронических гепатитов смешанной вирусной (HBV+HCV) этиологии / Т. К. Миронов, Р. И. Одинаев, М. И. Сатарова // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — № 5. — С. 44–48.
- Богущ, Л. С. Алгоритм диагностики нарушений обмена железа у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / Л. С. Богущ // Проблемы экологии и здоровья — 2008. — № 3. — С. 142–148.
- Диагностическое значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике / С. П. Щербинина [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2005. — Т. 50, № 5. — С. 23–28.
- Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокринов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С / Л. М. Самоходская [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — № 2. — С. 50–56.

Поступила 26.06.2010

УДК 616.441-053.2(476.2)-071
**СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ВЕЛИЧИНЫ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ РАДИОНУКЛИДОВ ЙОДА**

**Г. Д. Панасюк, Н. Г. Власова, С. Н. Никонович,
Э. А. Надыров, А. В. Рожко**

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

Проведен эпидемиологический анализ заболеваний щитовидной железы в зависимости от величины поглощенной дозы ^{131}I у детей Гомельской области. Дети в различные возрастные периоды жизни, а также с разными нозологическими формами тиреоидной патологии характеризуются различной поглощенной дозой ^{131}I на щитовидную железу.

Ключевые слова: дети, радионуклиды йода, рак щитовидной железы, узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит, авария на Чернобыльской АЭС.

**STRUCTURE OF THYROID GLAND DISEASES IN CHILDREN DEPENDING
ON THE MAGNITUDE OF THE ABSORBED DOSE OF IODINE RADIONUCLIDES**

**G. D. Panasiuk, N. G. Vlasova, S. N. Nikonovich,
E. A. Nadyrov, A. V. Rozhko**

Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The epidemiological analysis of diseases of thyroid gland, depending on the magnitude of the absorbed dose of ^{131}I in children of Gomel region has been carried out. Children in different age periods of life, and also with different nosological forms of thyroid pathology are characterized by the varying absorbed dose of ^{131}I to the thyroid gland.

Key words: children, radionuclides of iodine, thyroid cancer, nodular goiter, Chernobyl accident, autoimmune thyroiditis.

Введение

Последние десятилетия характеризуются ростом патологии щитовидной железы (ЩЖ). Болезни ЩЖ занимают второе ранговое место по распространенности среди всей эндокринной патологии, при этом 40–50 % из них составляют узловые образования. Анализ данных официальной статистики Республики Беларусь за 1992–2007 гг. выявил ряд тенденций в формировании тиреоидной патологии. Заболеваемость узловыми формами зоба детей Гомельской области с 1986 по 1999 гг. возросла с 1,76 до 64,0 на 100 тыс. детского населения. В последующие годы наметилась небольшая тенденция к снижению заболеваемости. В настоящее время отмечается рост заболеваемости узловым зобом у подростков в Гомельской области по сравнению со среднереспубликанским уровнем, при этом заболеваемость узловой патологией ЩЖ с 2005 по 2007 гг. выросла с 118,4 до 157,4 на 100 тыс. подростков [1–3].

Одним из основных источников облучения населения в результате Чернобыльской катастрофы был ^{131}I и короткоживущие изотопы, воздействию которых подверглось практически все население РБ. При этом более 30 % детей в возрасте до 2 лет получили дозы выше 1 Гр [4]. Известно, что воздействие на тиреоидные клетки радиоактивного йода при достижении

определенного уровня доз может приводить к развитию гипотироза, аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и новообразований ЩЖ [5–7].

Начиная с 1990 г. в республике прослеживается рост заболеваемости раком ЩЖ, особенно среди детей Гомельской области, подвергшихся облучению в первые месяцы после аварии [8, 9]. Пик заболеваемости раком ЩЖ у детей (до 14 лет на момент аварии) в Беларуси был отмечен в 1995 г. Позже заболеваемость стала снижаться и после 2001 г. вернулась к спорадическому уровню [3]. Рак ЩЖ среди подвергшихся воздействию ^{131}I в детском возрасте признан основным радиационным эффектом аварии, что подтверждено данными многих национальных и международных исследований [10]. Известно, что воздействие радионуклидов йода на ЩЖ может приводить к развитию АИТ, что связано с повреждением сосудов, межфолликулярной стромы и фолликулярного эпителия. В результате деструктивных процессов развиваются аутоиммунные реакции на продукты распада тканей ЩЖ. По данным М. М. Kaplan et al., воздействие на ЩЖ в дозе ~ 600 мГр может способствовать развитию аутоиммунных процессов [11]. Исходя из вышеизложенного, особый интерес представляет изучение возрастных особенностей различных форм патологии ЩЖ у детей, подвергшихся воздействию радионуклидов йода.

Цель исследования

Изучить возрастные особенности формирования нозологических форм тиропатологии ЩЖ в зависимости от уровня облучения ^{131}I ЩЖ на момент аварии на Чернобыльской АЭС.

Материалы и методы

Исходным материалом для анализа оценки структуры тиреоидной патологии явились результаты исследований, выполненных в рамках двух международных проектов по изучению медицинских последствий аварии на ЧАЭС: «Чернобыль-Сасакава» (Белорусско-Японский) и БелАм (Белорусско-Американский). В анализ были включены лица в возрасте от 0 до 15 лет на момент Чернобыльской аварии, проживавшие на территории Гомельской области.

Для определения величин поглощенных доз ЩЖ была использована инструкция по применению «Определение поглощенных доз облучения ЩЖ жителей населенных пунктов Республики Беларусь», 2008 г. [12]. Все случаи патологии ЩЖ были разделены на три группы соответственно средней величине поглощенной дозы ЩЖ. В первую группу были включены дети, у которых величина средней поглощенной дозы ^{131}I составила до 0,2 Гр (низкодозовая) на ЩЖ, вторую — в интервале от 0,21 до 1,0 Гр (среднедозовая), третью — более 1,0 Гр (высокодозовая).

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica», 6.0. Для сравнения количественных признаков в зависимых выборках использовали тест Манна-Уитни. Для сравнения качественных бинарных признаков в зависимых выборках применяли критерий χ^2 . Результаты обработки данных представлены в виде: Ме — медиана, 1-й и 3-й квартили. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Всего проанализировано 535 случаев патологии ЩЖ аутоиммунного и неиммунного генеза. Узловой зоб составил 244 (45,6 %) случая, АИТ — 196 (36,6 %) и рак — 95 (17,8 %) случаев. Соотношение мальчиков и девочек — 1:2,24, в том числе по нозологиям: рак — 1:2,8, узловой зоб — 1:1,5, АИТ — 1:4,9 случаев. Медиана возраста среди пациентов на момент аварии составила 4,0 (2,1; 6,1) года: в том числе при раке — 2,2 (1,2; 3,7) года, узловым зобом — 4,9 (2,7; 6,5) года и АИТ — 4,4 (2,7; 5,8) года.

Оценка поглощенной дозы ^{131}I ЩЖ лиц с разными формами патологии ЩЖ, проживавших в Гомельской области, представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение поглощенных доз ^{131}I ЩЖ у детей с тиреоидной патологией в зависимости от места проживания

Район проживания	Нозологическая форма			Σ n = 535
	АИТ (n = 196)	узловой зоб (n = 244)	рак (n = 95)	
Брагинский	0,66 (0,49; 2,57)	1,48 (0,94; 2,21)	1,18 (0,75; 2,19)	1,18 (0,68; 2,2)
Буда-Кошелевский	0,32 (0,21; 0,63)	0,21 (0,15; 0,34)	0,24 (0,22; 0,53)	0,24 (0,21; 0,39)
Ветковский	0,46 (0,29; 0,54)	0,57 (0,37; 0,73)	0,57 (0,57; 0,57)	0,50 (0,29; 0,63)
Гомельский	0,10 (0,06; 0,16)	0,10 (0,08; 0,18)	0,13 (0,08; 0,16)	0,10 (0,07; 0,17)
Добрушский	0,11 (0,10; 0,20)	0,12 (0,08; 0,19)	0,13 (0,12; 0,15)	0,12 (0,10; 0,19)
Ельский	0,27 (0,25; 0,27)	0	0	0,27 (0,25; 0,27)
Жлобинский	0,27 (0,27; 0,27)	0,27 (0,20; 0,27)	0,28 (0,28; 0,28)	0,27 (0,27; 0,27)
Калинковичский	0,26 (0,25; 0,55)	0	0,18 (0,13; 0,23)	0,25 (0,23; 0,26)
Кормянский	0,19 (0,19; 0,19)	0,37 (0,30; 0,39)	0,34 (0,34; 0,34)	0,35 (0,24; 0,38)
Лельчицкий	0,13 (0,13; 0,26)	0,30	0	0,19 (0,13; 0,28)
Лоевский	0,54 (0,33; 0,71)	0,46 (0,34; 0,84)	2,04 (0,50; 2,04)	0,54 (0,33; 0,84)
Мозырский	0,14 (0,14; 0,14)	0,14 (0,14; 0,14)	0,14 (0,11; 0,14)	0,14 (0,14; 0,14)
Наровлянский	0,33 (0,33; 0,33)	0	1,73 (1,42; 3,45)	1,58 (0,88; 2,59)
Петриковский	0,21 (0,19; 0,24)	0	0	0,21 (0,19; 0,24)
Речицкий	0,86 (0,86; 1,02)	0,87 (0,87; 1,10)	1,03 (0,77; 1,10)	0,87 (0,86; 1,10)
Рогачевский	0,33 (0,23; 0,38)	0,24 (0,15; 0,47)	0,15 (0,15; 0,15)	0,24 (0,15; 0,38)
Хойникский	0,26 (0,26; 0,52)	2,24 (0,52; 2,47)	1,38 (0,52; 3,44)	1,54 (0,52; 2,47)
г. Светлогорск	0	0,27 (0,27; 0,27)	0	0,27 (0,27; 0,27)
г. Гомель	0,16 (0,16; 0,16)	0,16 (0,16; 0,16)	0,16 (0,16; 0,16)	0,16 (0,16; 0,16)
Гомельская область	0,16 (0,14; 0,22)	0,16 (0,10; 0,32)	0,23 (0,16; 1,03)	0,16 (0,13; 0,33)

Анализ по месту проживания детей с патологией ЩЖ (таблица 1) показал, что у пациентов с узловыми образованиями, раком и

АИТ наибольшая величина поглощенной дозы радиоактивных изотопов ^{131}I ЩЖ отмечалась в Хойникском, Наровлянском и Брагинском рай-

онах — 1,5 (0,5; 2,5), 1,6 (0,9; 2,6) и 1,2 (0,7; 2,2) Гр соответственно, наименьшая в Гомельском — 0,1 (0,1; 0,2), Добрушском — 0,1 (0,1; 0,2), Мозырском — 0,1 (0,1; 0,1) Гр районах и в г. Гомеле — 0,2 (0,2; 0,2) Гр. Таким образом, нозологические формы тиреоидной патологии по величине поглощенной дозы ^{131}I ЩЖ в Хойникском и Брагинском районах распределились следующим образом: узловая форма зоба —

2,2 (0,5; 2,5) и 1,5 (0,9; 2,2) Гр, рак — 1,4 (0,5; 3,4) и 1,2 (0,8; 2,2) Гр и АИТ — 0,3 (0,3; 0,5) и 0,7 (0,5; 2,6) Гр соответственно.

Известно, что ЩЖ у детей характеризуется определенной радиочувствительностью в различные возрастные периоды жизни. Распределение различных нозологических форм патологии ЩЖ у детей в зависимости от возраста на момент аварии представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение пациентов с патологией ЩЖ в зависимости от возраста на момент аварии

№	Возрастные группы, (лет)	Нозологические формы		
		АИТ n (%)	узловой зоб n (%)	рак n (%)
1	0–1	26 (47,27)	15 (27,27)	14 (25,46)
2	1–2	11 (15,49)	31 (43,66)	29 (40,84)
3	2–7	142 (40,92)	156 (44,96)	49 (14,12)
4	7–12	17 (27,41)	42 (67,74)	3 (4,84)
Уровень значимости (χ^2 , p-level)				
$P_{1,2}$		0,000	0,058	0,071
$P_{1,3}$		0,375	0,013	0,037
$P_{1,4}$		0,026	0,000	0,002
$P_{2,3}$		0,000	0,841	0,000
$P_{2,4}$		0,092	0,005	0,000
$P_{3,4}$		0,445	0,000	0,043

Как следует из представленных в таблице 2 данных, самой многочисленной группой оказались дети, возраст которых на момент аварии составил 2–7 лет — 64,9 % (347/535) случаев. В данной возрастной группе (347) лидирующее положение заняли неиммунные заболевания: узловой зоб — 45,0 % (156) и рак — 14,1 % (49) случаев, далее следует иммунная патология — АИТ, составив 40,9 % (142) случаев. Количество детей с заболеваниями ЩЖ в остальных возрастных группах 0–1, 1–2 и 7–12 лет было практически одинаково и находилось в диапазоне от 10,3 до 13,3 % случаев соответственно.

Согласно современным представлениям различные уровни дозового воздействия могут вызывать патологию, индуцирующую различные нозологические формы тиреоидных заболеваний [6]. Таким образом, наиболее веским доказательством влияния ионизирующей радиации на развитие патологии ЩЖ является обнаружение между ними дозозависимых отношений. С этой точки зрения большой интерес представляла нозологическая структура патологии ЩЖ в зависимости от величины поглощенной дозы радионуклидов йода. Распределение аутоиммунных и неиммунных заболеваний ЩЖ по дозовым группам представлено в таблице 3.

Таблица 3 — Распределение нозологических форм тиреоидной патологии по дозовым группам

Нозология	Дозовые группы		
	I, n = 336 (%)	II, n = 143 (%)	III, n = 56 (%)
1. Рак	45 (13,40)	26 (18,18)	24 (42,86)
2. Узловые образования	148 (44,05)	70 (48,95)	26 (46,43)
3. АИТ	143 (42,55)	47 (32,87)	6 (10,71)

Анализ представленных в таблице 3 данных показал, что низкодозовая группа (I) оказалась самой многочисленной по общей численности пациентов, составив 62,8 % случаев, самой малочисленной — третья группа наблюдения (III) — 10,5 % и промежуточное положение заняли пациенты II группы — 26,7 % случаев. Во всех дозовых группах по частоте встречаемости узловые образования занимали лидирующее положение, составив в I группе 44,1 %, во II группе — 49,0 % и в III — 46,4 % случаев.

При этом частота встречаемости РЩЖ увеличивалась от низкодозовой (13,4 % случаев) к высокодозовой группе (42,9 % случаев), обратная тенденция отмечалась при АИТ: уменьшение частоты встречаемости от 42,6 до 10,7 % случаев. В высокодозовой группе преобладали РЩЖ (42,9 %) и узловые образования (46,4 %),

а в низко- и среднедозовых группах — узловые образования (44,1 и 49,0 % соответственно) и АИТ (42,6 и 32,9 % случаев соответственно).

Выводы

1. Максимальная поглощенная доза ^{131}I ЩЖ у детей с узловыми формами зоба регистрировалась в Хойникском районе, у пациентов с раком ЩЖ — в Лоевском районе и аутоиммунным тиреоидитом — в Речицком районе.

2. В структуре заболевших преобладали дети в возрастном интервале 2–7 лет. При этом в данной возрастной группе отмечались самые высокие частоты встречаемости всех нозологических форм патологии ЩЖ (узлового зоба, аутоиммунного тиреоидита и рака ЩЖ).

3. Во всех дозовых группах по частоте встречаемости узловые образования занимали лидирующее положение. В каждой дозовой группе среди всех нозологических форм патологии ЩЖ частота встречаемости рака ЩЖ увеличивалась от низкодозовой к высокодозовой группе, обратная тенденция отмечалась при аутоиммунном тиреоидите.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Оптимальный диагностический комплекс в хирургическом лечении фолликулярных аденом щитовидной железы / П. С. Ветшев,

[и др.] // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — 1999. — № 2. — С. 89–93.

2. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives / L. Hegedus [et al.] // *Endocr. Rev.* — 2003. — Vol. 24, № 1. — P. 102–132.

3. Внедрение научных разработок в клиническую практику / Ю. Е. Демидчик [и др.] // 17 лет после чернобыля: проблемы и решения / сб. науч. ст. / МЗРБ / под. ред. В. Е. Шевчука [и др.]. — Минск, 2003. — С. 17–18.

4. Thyroid nodules in the population living around Chernobyl / F. A. Mettler [et al.] // *JAMA.* — 1992. — Vol. 288. — P. 616–619.

5. Париков, Е. М. Патогенез радиационно-индуцированного рака ЩЖ у детей, пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС / Е. М. Париков // *Международный журнал радиационной медицины.* — 1999. — Vol. 3–4. — С. 67–75.

6. Retrospective and prospective study of radiation induced thyroid disease / L. S. De Groot [et al.] // *Am. J. Med.* — 1983. — Vol. 74. — P. 852–862.

7. Thyroid hyperfunction after exposure to fallout from a hydrogen bomb / P. Larsen [et al.] // *JAMA.* — 1982. — Vol. 247. — P. 1571–1575.

8. Thyroid cancer in children after the Chernobyl accident: Clinical and epidemiological evaluation of 251 cases in the Republic of Belarus / E. P. Demidchik [et al.] // In: Nagasaki S, ed. *Nagasaki Symposium on Chernobyl: Update and Future.* Amsterdam: Elsevier. — Nagasaki, 1994. — P. 21–30.

9. Childhood thyroid cancer since accident at Chernobyl / V. A. Stsyzhko [et al.] // *BJM.* — 1995. — Vol. 310. — P. 801.

10. A population — based case — control study of thyroid cancer / E. Ron [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1987. — Vol. 79. — P. 1–12.

11. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans / I. Okayasu [et al.] // *Cancer.* — 1995. — Vol. 76, № 11. — P. 2312–2318.

12. Определение поглощенных доз облучения щитовидной железы жителей населенных пунктов Республики Беларусь / Инструкция по применению, утв. МЗ РБ 03.10.2008, рег. № 048-0508.

Поступила 30.09.2010

УДК 616.379:616.89-008.454

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ДЕПРЕССИВНЫЕ РАСТРОЙСТВА (обзор литературы)

Я. Л. Навменова¹, Н. П. Шилова², И. Г. Савастеева², Т. В. Мохорт³

¹Гомельский государственный медицинский университет

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

³Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

В данной статье проведен анализ публикаций, посвященных распространенности депрессивных состояний при сахарном диабете и методов их оценки. Он показал, что распространенность депрессивных состояний при сахарном диабете превышает популяционные показатели и составляет в среднем 26,3%.

Ключевые слова: депрессивные состояния, сахарный диабет, методы оценки.

DIABETES MELLITUS AND DEPRESSION DISORDERS (literature review)

Ya. L. Navmenova¹, N. P. Shylova², I. G. Sevasteeva², T. V. Mokhort³

¹Gomel State Medical University

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

³Belarusian State Medical University, Minsk

In the article there is a review of the publications dedicated to the prevalence of in depression states diabetes mellitus and to the methods of their assessment. It has shown that the prevalence of depression states in diabetes mellitus exceeds population indices and makes up in general 26,3 %.

Key words: depression states, diabetes mellitus, estimation methods.

Введение

Проблема адекватного лечения сахарного диабета, определенного Всемирной организа-

цией здравоохранения как «неинфекционная эпидемия» XXI века, тесно сопряжена с адекватностью оценки своего состояния пациентом

и его способностью активно участвовать в лечении. По медико-социальной значимости сахарный диабет занимает 3 место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Количество больных сахарным диабетом в мире составляет более 100 млн. человек. Это число каждый год увеличивается на 5–7 %, а каждые 12–15 лет удваивается. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2025 г. ожидается увеличение числа больных сахарным диабетом до 300 млн. человек. В настоящее время сахарный диабет является четвертой по значимости причиной смертности и главной причиной слепоты во всех странах мира.

Исходя из необходимости включения пациента в процесс лечения, принципиальное значение имеет состояние психического здоровья пациента. Данные литературных источников свидетельствуют о том, что распространенность депрессивных состояний при сахарном диабете значительно выше показателей распространенности других психических расстройств у больных сахарным диабетом [1]. Депрессия — это психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением с негативной, пессимистической оценкой себя, своего положения в окружающей действительности, своего прошлого и будущего [1]. В течение многих лет прямая связь между сахарным диабетом и депрессиями относилась к разряду сомнительных явлений. В последние годы внимание специалистов к этой проблеме активизировалось. Это обусловлено полученными данными по распространенности данной патологии при сахарном диабете, а также пониманием необходимости вмешательства в тактику лечения, так как депрессивный пациент не в состоянии проводить адекватный домашний мониторинг своего состояния и коррекцию лечения, что приведет к ухудшению компенсации, развитию сосудистых осложнений, инвалидизации и преждевременной смертности.

Цель работы

Анализ публикаций, посвященных распространенности депрессивных состояний при сахарном диабете и методам их оценки.

В настоящее время существуют две основные гипотезы возникновения депрессий у больных сахарным диабетом: в результате биохимических изменений, свойственных основному заболеванию; в результате действия психосоциальных и психологических факторов, определяющих развитие диабета [2].

В пользу первой гипотезы говорит факт наличия временной связи между началом, обострениями и ремиссиями основного заболевания и расстройствами настроения [2, 3]. Выраженная депрессия может иметь место и на протяжении всего заболевания. Более того, разви-

тие депрессии может на много лет опережать установление диагноза сахарного диабета типа 2 [3], увеличивать риск его развития. Значительная напряженность депрессивного аффекта может являться пусковым фактором в развитии первых клинических симптомов диабета, при этом, когда в клинической картине начинает доминировать соматическая патология, выраженность депрессии несколько снижается. В этом случае психогенный и соматогенный факторы поочередно выступают то в виде причины, то в виде следствия, формируя психогенно-соматогенный или психосоматический цикл [3].

В большинстве исследований для изучения депрессивных состояний у больных сахарным диабетом использовались эпидемиологический, патогенетический или психологический подходы. Так, установлено, что распространенность депрессий у больных сахарным диабетом составляет в среднем 26,3% [3]. Показано наличие общих патогенетических факторов, связывающих депрессивные состояния с сахарным диабетом: гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [4–6], гипоксия тканей [7], генетические аберрации [8–9] и аутоиммунные процессы [10]. Предпринимаются попытки рассмотреть депрессивные состояния у больных сахарным диабетом в качестве психологических реакций, возникновение которых обусловлено социальными последствиями заболевания [11].

Исследования, опубликованные в журнале «Diabetes Care», базирующиеся на наблюдении за 4154 пациентами с СД 2 в течение 3 лет, свидетельствуют, что пациенты с сочетанием СД 1 типа и депрессивных состояний имеют значительно более высокий риск смерти, чем только с СД 2 [12]. Определено, что 354 участника имели незначительные проявления депрессии и 497 участников были классифицированы как имеющие большие проявления депрессии в начале исследования. Более высокий риск депрессии был выявлен у лиц без образования, в более молодом возрасте, у женщин. У пациентов с депрессивными состояниями частота выявления осложнений оказалась более высокой, они чаще курили, имели избыточную массу тела или ожирение [12].

Кроме того, некоторые авторы считают, что депрессия может являться фактором, повышающим риск развития СД 2 типа [13]. Патогенетическое обоснование увеличения риска СД неоднозначно. В состоянии депрессии человек часто устраняется от активной жизни и становится физически менее активным, у него может развиваться повышенный аппетит, что приводит к быстрой прибавке в весе и ожирению, которые являются факторами инсулинорезистентности и риска СД 2 типа. Но даже при исключении избыточного веса и других

известных факторов риска все равно депрессия удваивает риск СД. В частности, при депрессии изменения в гормональном профиле (в первую очередь, гиперкортизолемиа) способствуют повышению инсулинорезистентности. Избыток кортизола, характеризующий депрессивные состояния, может быть фоном, на котором развивается сахарный диабет, так как гиперкортизолемиа является причиной висцерального ожирения и снижения чувствительности к инсулину. В США при обследовании 4 681 человека было выявлено, что увеличенный риск СД сопутствует любой форме депрессии — от единичных эпизодов до прогрессирующей хронической. В то же время существуют работы, свидетельствующие о том, что депрессия может быть реакцией на СД и жизненные ограничения, обусловленные этим заболеванием [13].

Несомненное значение в развитии депрессии имеет длительность диабета и наличие его осложнений [14, 15]. М. Ю. Дробижев, проведя оценку распространенности психических расстройств в общемедицинской сети и потребности в психо-фармакотерапии, установил, что депрессивные состояния (нозогенные и другие реактивные депрессии и дистимия), в патогенезе которых в значительной мере соучаствуют ситуационные, психогенные и иные экзогенные факторы, встречаются у больных сахарным диабетом типов 1 и 2. В то же время эндогенные депрессии, связанные с факторами наследственной подверженности, значимо чаще выявляются у пациентов с сахарным диабетом типа 1, манифестация которого также ассоциируется с генетической предрасположенностью, что подтверждает гипотезу о генетической сопряженности депрессий и сахарного диабета [15]. N. Robinson, обследовав больных сахарным диабетом типа 1 и 2 из разных этнических групп, пришел к выводу, что на глубину и длительность депрессии не влияют национальность, пол, социальное происхождение и длительность основного заболевания; но значимыми являются тип диабета, семейное положение и количество социальных контактов [16]. В противоположность ему М. Kovacs указывает на половые различия: по его данным, молодые женщины, страдающие сахарным диабетом типа 1, в 9 раз больше подвержены депрессии, чем мужчины [17].

Перспективные наблюдения показали, что в течение 10 лет после начала СД у 48% молодых людей развиваются психические расстройства, которые ассоциируются с неблагоприятным исходом заболевания. Длительные наблюдения за подростками позволили установить, что отклонения в поведении больных — фактор риска повторных госпитализаций. Взаимосвязь этих событий можно объяснить тем, что

при психическом стрессе, особенно депрессии, повышается уровень контринсулярных гормонов (кортизола, катехоламинов, глюкагона, гормона роста), которые приводят к декомпенсации метаболического контроля, что определяет причины выявления в ряде исследований повышения частоты развития осложнений диабета, в том числе, поражение сердца, нервной системы и глаз [18].

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что наличие депрессии у больного СД является значимым и независимым неблагоприятным фактором развития и прогрессирования микрососудистых осложнений [19].

По результатам некоторых клинических исследований возможно судить о том, что депрессии принимают значительное участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом как 1, так и 2 типов [20, 21]. Наличие сопутствующей сахарному диабету депрессии препятствует адаптации больного, негативно влияет на комплаенс, ухудшает выполнение лечебных рекомендаций, в том числе касающихся соблюдения диеты, приема сахароснижающих препаратов и (или) осуществления инсулинотерапии, проведения самоконтроля значимых клинических параметров. Так, было отмечено, что больные с сахарным диабетом 2 типа и депрессией пропускают прием таблетированных препаратов. Больные на инсулинотерапии реже проводят самоконтроль гликемии и чаще пропускают инъекции инсулина. При этом степень несоответствия лечебным рекомендациям коррелирует с тяжестью депрессивного расстройства [20].

В целях ранней диагностики расстройств депрессивного спектра широко используются специальные шкалы, позволяющие выявлять и лечить депрессию уже на ранних этапах ее развития. В последние годы приобрели популярность оценочные (рейтинговые) шкалы, с помощью которых специалисты в области психического здоровья оценивают пациентов по целому комплексу поведенческих и психологических шкал и их комбинациям («индексам»). Для верификации депрессий и оценки особенностей отношения пациентов к лечению может быть использована Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (ГШТД). Она состоит из 14 утверждений, образующих две подшкалы: «тревоги» и «депрессии». ГШТД проверена на выборке пациентов с различными хроническими соматическими заболеваниями, с высокой точностью позволяет выявлять тревожные и депрессивные состояния, проста и удобна в применении [22].

Для диагностики и терапии депрессии также часто используются следующие шкалы: Гамильтона (HAM-D), оценки депрессии Бека, оценки депрессии Монтгомери — Асберг (MARDS), шкала депрессивной самооценки Цунга, Нью-Кастловская

шкала оценки эндогенной и реактивной депрессии (NEDRS).

Результаты анализа данных литературных источников свидетельствуют о том, что распространенность депрессий по данным различных авторов колеблется в достаточно широком диапазоне: от 3,8 до 60,7 % [1, 14–16, 23–26]. Столь значительный разброс показателей может быть обусловлен различиями в методах, применяемых для диагностики аффективной патологии. Так, в исследованиях, в которых использовались опросники (шкалы) для выявления депрессий у больных сахарным диабетом, распространенность депрессий наиболее высока и достигает в среднем 31,0 % [23–26]. Исследования, в которых проводилась диагностическая оценка депрессии с применением клинических методов оценки у больных сахарным диабетом, показали достаточно неоднозначные результаты. В этих исследованиях показатель выявления депрессии у больных сахарным диабетом оказывается значительно ниже и составляет в среднем 20,8 % [27–29].

Очевидна также зависимость между числом больных сахарным диабетом и распространенностью депрессий в исследуемой выборке. Эта зависимость носит обратный характер: чем больше обследованных пациентов, тем ниже рассматриваемый показатель. Вплоть до настоящего времени остается неясным вопрос о сопряженности депрессий с двумя основными типами сахарного диабета. Выяснено, что средняя распространенность аффективных (депрессивных) расстройств у больных сахарным диабетом типа 1 и 2 составляет 26,4 и 25,2 % соответственно [25].

Своевременная диагностика депрессий в диабетологии вплоть до настоящего времени остается важной медицинской проблемой. Реалистичность этого утверждения подтверждают результаты ряда работ, свидетельствующие, с одной стороны, о высокой распространенности депрессивных состояний у рассматриваемого контингента пациентов, а с другой — о чрезвычайной редкости случаев их своевременного распознавания.

В последние годы опубликованы результаты многочисленных исследований по оценке качества жизни при СД в сочетании с депрессией. Полученные результаты свидетельствуют о существенном снижении качества жизни при развитии депрессивного состояния. Очевидно, что соматические проблемы могут инициировать снижение качества жизни и развитие депрессии, однако полученные результаты свидетельствуют о корреляции выраженности депрессивных расстройств и снижения качества жизни.

Заключение

Результаты проведенного обзора литературы свидетельствуют о том, что депрессив-

ные расстройства являются частой психической патологией, выявляемой у больных сахарным диабетом. Распространенность депрессивных состояний у больных сахарным диабетом составляет в среднем 26,3 %. Этот показатель значительно превышает соответствующие популяционные данные (5–10 %).

Показатель распространенности депрессивных состояний у больных сахарным диабетом значительно превышает показатели иных психических расстройств.

Средняя распространенность депрессивных расстройств у больных сахарным диабетом типа 1 и 2 составляет 26,4 и 25,2 % соответственно.

Сопутствующие депрессивные расстройства препятствуют достижению и поддержанию длительной компенсации сахарного диабета и ухудшают его прогноз. Недооценка влияния депрессий на течение сахарного диабета, отсутствие своевременной диагностики и психофармакотерапии приводят к снижению качества диабетологической помощи.

Диагностическая оценка депрессивных состояний может осуществляться как с помощью специальных клинических методов диагностики, так и с помощью специальных оценочных шкал. Оценочные шкалы могут быть использованы преимущественно для осуществления скрининга больных с депрессивными расстройствами. Крайне высокие показатели депрессивных расстройств у больных сахарным диабетом могут частично быть обусловлены их гипердиагностикой, отчасти связанной с включением в психометрические шкалы соматических симптомов тревоги и депрессии. Ведение больных сахарным диабетом с сопутствующими депрессивными расстройствами должно осуществляться в обязательном сотрудничестве с психиатрами.

Несмотря на активное изучение распространенности депрессий при СД, проблема далека от своего разрешения. До настоящего времени не определено, что является первичным, особенно при развитии СД 2 типа: диабет или депрессия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смулевич, А. Б. Депрессии в общемедицинской практике / А. Б. Смулевич. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000. — 256 с.
2. Елфимова, Е. В. Сахарный диабет и психика: этиопатогенетические взаимосвязи / Е. В. Елфимова, М. А. Елфимов // Заместитель главного врача. — 2003. — № 3. — С. 66–70.
3. Сахарный диабет и депрессивные расстройства / М. Б. Андиферов [и др.] // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 27. — С. 1480–1483.
4. Abnormal results of dexamethasone suppression test in non-depressed patients with diabetes mellitus / M. S. Hudson [et al.] // *Am J Psychiatry*. — 1984. — № 41. — P. 1086–1089.
5. Ettigi, P. G. Psychoneuroendocrinology of affective disorders an overview / P. G. Ettigi, G. M. Brown // *Am J Psychiatry*. — 1977. — № 134. — P. 493–501.
6. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression / E. A. Young, [et al.] // *Arch Gen Psychiatry*. — 1991. — № 48. — P. 693–699.
7. Faas, S. The genes influencing the susceptibility to IDDM in humans / S. Faas, M. Trucco // *Am J Psychiatry*. — 1994. — № 17. — P. 477–475.

8. *Todd, J. A.* A practical approach to identification of susceptibility genes for IDDM / J. A. Todd, S. C. Bain // *Diabet Care.* — 1992. — Vol. 41, № 7. — P. 1029–1034.
9. *Spielman, R. S.* Test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus / R. S. Spielman, R. E. McGinnis, W. J. Ewens // *Am J Hum Genet.* — 1993. — № 52. — P. 506–511.
10. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology and treatment / D. L. Musselman [et al.] // *Psychosom Med.* — 2003. — № 54. — P. 317–329.
11. *Miyaoka, Y.* Impact of sociodemographic and diabetes-related characteristics on depressive state among non-insulin-dependent diabetic patients / Y. Miyaoka, H. Miyaoka, T. Motomiya // *Psychosom Med.* — 1997. — № 51. — P. 203–206.
12. Depression and advanced complications of diabetes / E. H. B. Lin [et al.] // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33, № 2. — P. 264–269.
13. *Talbot, F.* A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? / F. Talbot, A. Nouwen // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23, № 10. — P. 1556–1562.
14. *Коркина, М. В.* Сахарный диабет и депрессия / М. В. Коркина, Е. В. Елфимова // *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова.* — 2003. — № 12. — С. 66–70.
15. *Дробижев, М. Ю.* Распространенность психических расстройств в общемедицинской сети и потребность в психофармакотерапии / М. Ю. Дробижев // *Психиатрия и психофармакотерапия.* — 2002. — № 5. — С. 175–180.
16. *Robinson, N.* Depression and diabetes / N. Robinson, J. H. Fuller, S. P. Edmeades // *Diabet Med.* — 1988. — Vol. 5 (3). — P. 268–274.
17. *Kovacs, M.* Criterion and predictive validity of the diagnosis of adjustment disorder: a prospective study of youths with new-onset insulin-dependent diabetes mellitus / M. Kovacs, M. H. Pollock // *Am J Psychiat.* — 1995. — Vol. 152. — P. 523–528.
18. Psychiatric morbidity in young adults with insulin-dependent diabetes mellitus / R. Mayou [et al.] // *Psychol Med.* — 1991. — Vol. 21, № 3. — P. 639–645.
19. Micro-angiopathic and psychological risk in children and adolescents with type 1 diabetes / G. Vila [et al.] // *Presse Med.* — 2002. — № 31. — P. 151–157.
20. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature / P. J. Lustman [et al.] // *Diabet Care.* — 2000. — Vol. 23, № 7. — P. 934–942.
21. *Talbot, F.* A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? / F. Talbot, A. Nouwen // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23, № 10. — P. 1556–1562.
22. *Андрющенко, А. В.* Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике / А. В. Андрющенко, М. Ю. Дробижев, А. В. Добровольский // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* — 2003. — № 5. — С. 66–70.
23. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study / W. W. Eaton [et al.] // *Diabetes Care.* — 1996. — Vol. 19, № 10. — P. 1097–1102.
24. Six-month and lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with diabetes mellitus / F. de Mont-Marin [et al.] // *Eur. Psychiat.* — 1995. — № 10. — P. 245–249.
25. Elevated Frequency of Diabetes Mellitus in Hospitalized Manic-Depressive Patients / F. Cassidy [et al.] // *Am J Psychiatry.* — 1999. — Vol. 156. — P. 1417–1420.
26. Psychiatric morbidity in young adults with insulin-dependent diabetes mellitus / R. Mayou [et al.] // *Psychol Med.* — 1991. — Vol. 21, № 3. — P. 639–645.
27. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes / R. J. Anderson [et al.] // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24, № 10. — P. 1069–1078.
28. Glycemic control and major depression in patients with Type 1 and Type 2 diabetes mellitus / M. De Groot [et al.] // *Psychosom Med.* — 1999. — № 46. — P. 425–435.
29. Symptoms of depression in patients with Type 2 diabetes mellitus / I. J. Leedom [et al.] // *Psychosom Med.* — 1989. — № 51. — P. 251–256.

Поступила 27.09.2010

УДК 616.832-004.2

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (обзор литературы)

Ф. В. Багинский¹, Н. В. Галиновская², Н. Н. Усова²,
В. О. Демидова¹, В. Я. Латышева²

¹Гомельская областная клиническая больница

²Гомельский государственный медицинский университет

Статья представляет собой обзор литературы по проблеме этиологии, патогенеза, клинической картины и лечения рассеянного склероза по современным представлениям.

Ключевые слова: рассеянный склероз, этиология, патогенез, лечение.

MULTIPLE SCLEROSIS: MODERN VIEW ON THE PROBLEM (literature review)

F. V. Bahinski¹, N. V. Galinovskaja², N. N. Usova²,
V. O. Demidova¹, V. Ja. Latysheva²

¹Gomel Regional Clinical Hospital

²Gomel State Medical University

This article is the references review of modern representations about problems of etiologic, pathogenesis, clinical displays and treatment of multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, etiologic, pathogenesis, treatment.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы неясной этиологии, которое может возникнуть в любом возрасте, но наиболее часто наблюдается в молодом и среднем (15–40 лет). Болезнь протекает с обострениями (экзацербациями) и ремиссиями либо имеет первично- или вторично-прогрессирующее течение,

неизменно приводя к стойкой инвалидности, нарушению профессионального функционирования и потере социальной активности [1].

РС — одно из наиболее распространенных заболеваний: на сегодняшний день в мире насчитывается около 3 млн. больных. В большей степени болезнь регистрируется среди лиц бе-

лого населения с определенной зональностью: РС редко встречается в Японии, Корее, Китае, наиболее характерен для Европы. Чаще болеют женщины, и заболевание у них начинается в среднем на 1–2 года раньше, чем у мужчин. Однако у мужчин преобладает более неблагоприятная, прогрессирующая форма течения [2, 3].

В настоящее время общепринятым является мнение, что РС — мультифакторное заболевание. В происхождении болезни имеют значение вирусная инфекция, генетическая предрасположенность, влияние географического фактора и состояние всех систем организма [4, 5, 6].

Большинство авторов относят РС к вирусобусловленным заболеваниям на основании выявления высоких титров вирусных антител в крови и в цереброспинальной жидкости больных, причем наиболее постоянно определяются высокие титры противокоревых антител [7, 8, 9]. Еще в 1906 г. Марбургом после описания острой формы РС, а впоследствии другими авторами, изучающими острый рассеянный энцефаломиелит, высказывались предположения о его инфекционном генезе. Ряд авторов установили связь РС с вирусом Эпштейн-Барр, основываясь на эпидемиологических исследованиях и выявлении повышенных титров антител к EBV в крови и ликворе. Было доказано наличие участков антигенной мимикрии с основным белком миелина (ОБМ) в пентапептиде данного вируса [10, 11].

Наиболее важными на сегодняшний день считаются работы по определению роли генетических нарушений в развитии РС. Это обосновано более частым выявлением антигенов A3, B7, DW2, DR2 у пациентов с РС по сравнению со здоровыми лицами. Предполагается, что для возникновения заболевания необходимо наличие определенных сочетаний антигенов тканевой гистосовместимости в одной хромосоме и некоего гена чувствительности к РС [12].

Результаты проведенных эпидемиологических исследований позволили выделить зоны, характеризующиеся высокой, умеренной и низкой частотой распространения РС, что свидетельствует о вкладе географического фактора в развитие заболевания [13]. В течение последних десятилетий активно обсуждается роль в патогенезе РС пониженного содержания в естественных природных средах — почве и воде — кобальта, меди, цинка, йода, марганца. На территории бывшего СССР к таким регионам относили Белоруссию, Эстонию, Литву, распространенность РС в которых была довольно высокой [14, 15].

Дополнительными факторами риска развития РС считаются хронические интоксикации органическими растворителями (бензином, тяжелыми металлами и другими токсичными веществами), преобладание в рационе животных белков и жиров.

Исследования по определению этиологического фактора продолжаются.

В настоящее время пересмотрена концепция патогенеза РС, согласно которой деструкция нервной ткани обусловлена не только аутоиммунной демиелинизацией и олигодендропатией, но и диффузными процессами нейродегенерации [16, 17]. Следуя данной парадигме, патологический процесс при РС начинается с развития аутоиммунного воспаления, которое проходит несколько взаимосвязанных стадий:

- активация аутореактивных лимфоцитов в периферической крови;
- прохождение Т-клеток через гематоэнцефалический барьер;
- иммунное воспаление в ткани мозга.

Морфологическое исследование очагов при РС указывает на ключевую роль Т-клеток в возникновении иммунного воспаления. В норме в организме человека содержится небольшое количество (до 10 %) аутореактивных Т-клеток, которые находятся в состоянии иммунологической асинергии. Активация этих клеток происходит на периферии при взаимодействии с неизвестным антигеном по нескольким предполагаемым механизмам:

- по типу молекулярной мимикрии;
- взаимодействию с суперантигеном;
- двойственной экспрессии Т-клеточного рецептора лимфоцита.

Наиболее разработанной на сегодняшний день является концепция молекулярной мимикрии, где в роли антигена предполагается участие вирусных белков, подобных структурным аутоантигенам нервных клеток. Белками, против которых направлен аутоиммунный процесс при РС, считаются ОБМ, миелин-олигодендротарный гликопротеин и миелин-ассоциированный гликопротеин.

В условиях развития иммунопатологического процесса антигены, связанные с молекулами главного комплекса гистосовместимости второго класса на мембране антигенпрезентирующих клеток (в качестве которых чаще всего выступают периваскулярные макрофаги и микроглия), распознаются CD4⁺ Т-клетками с образованием тримолекулярного комплекса. Данные события на периферии приводят к активации аутореактивного клона Т-клеток, что сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1, интерферона- γ . Это в свою очередь сопровождается стимуляцией экспрессии молекул адгезии (молекул адгезии сосудистых клеток, молекул межклеточной адгезии, селектинов) на эндотелии сосудов мозга, что способствует проникновению Т-клеток через гематоэнцефалический барьер.

Процесс миграции клеток иммунной системы осуществляется путем диапедеза в ре-

зультате модификации цитокинами межклеточных контактов ГЭБ, а также за счет стимуляции миграции хемокинами, вырабатываемыми активированными макрофагами и глияльными клетками. В результате развивается первичное аутоиммунное воспаление, в ходе которого освобождаются новые аутоантигены, возникают измененные аутоантигены, что приводит к расширению эпитопов — состояние, когда аутоиммунный процесс запускается одним антигеном, а в ходе его развития в процесс включаются новые антигены.

Активированные Т-клетки, макрофаги, микроглия продолжают продуцировать провоспалительные цитокины, что поддерживает иммунное воспаление центральной нервной системы (ЦНС).

В ходе повреждения миелина и олигодендроцитов нарастает уровень воспалительных медиаторов — активных форм кислорода, оксида азота, различных протеаз, глутамата, эксайтотоксинов, что приводит к дальнейшему повреждению ЦНС. Активация Т-клеточного иммунитета изменяет процесс дифференцировки В-клеток и сопровождается выработкой аутоантител к миелину и олигодендроцитам, активацией комплемента.

На сегодняшний день считается, что именно отсутствием апоптоза клона аутореактивных Т-клеток при РС можно объяснить хронизацию аутоиммунного процесса.

Клиническая гетерогенность заболевания во многом определяется неоднотипностью процесса демиелинизации. Морфологически было выделено 4 варианта демиелинизации белого вещества ЦНС при РС. Общим для всех вариантов течения была Т-клеточная инфильтрация.

При первых двух типах патологического процесса основной мишенью служит миелиновая оболочка, в двух других наблюдается первичное повреждение олигодендроцитов [18].

Первый тип демиелинизации — Т-клеточно-макрофагассоциированный. Характер изменений сходен с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом, вызванным ОБМ. Морфологически в срезах наблюдается Т-клеточная инфильтрация мозговой ткани.

Второй тип — антителоиндуцированный, при котором основную роль в процессе повреждения миелина играют иммуноглобулины и комплемент вследствие активации В-клеточной системы. Второй вариант сходен с предыдущим.

Третий тип — относится к дистальной олигодендропатии, при которой первично прогрессирует дистальная дегенерация, апоптоз олигодендроцитов и полная потеря МАГ в составе олигодендроцитов.

Четвертый тип — характерен для пациентов с первично прогрессивным РС и характеризуется первичной олигодендроцитарной

дегенерацией с минимально выраженными признаками иммунного воспаления.

Особое значение имеет тот факт, что у каждого пациента определяются очаги только одного типа демиелинизации. При этом ряд авторов не исключает возможность смены типа демиелинизации в процессе заболевания.

Кроме процессов демиелинизации у пациентов с РС выявляется и обратный процесс — спонтанная ремиелинизация, которая является постоянным морфологическим признаком ранних стадий заболевания [19].

Выявлены также существенные отличия состояния иммунной системы у больных с РС различных возрастных групп: так, у детей с РС, особенно перенесших ветряную оспу и часто болеющих ангиной, отмечалось преобладание активности интерферона- γ , в то время как у взрослых больных отмечался усиленный синтез противовоспалительного интерлейкина-4, что свидетельствует о существенных различиях механизма развития РС в зависимости от возраста пациентов.

Исследования последних лет выявили изменение активности гидролитических ферментов, которые участвуют в деструкции миелина, особенно при экзацербации болезни. Установлено также нарушение перекисного окисления липидов при отсутствии малонового диальдегида и снижении диэтильных конъюгатов [20]. При РС нарушается также белковый обмен, что проявляется изменением состава миелиновых оболочек. В результате надпочечниковой недостаточности у пациентов изменяется водно-солевой и углеводный обмен.

В клинической картине РС различают следующие варианты [21, 22]:

- ремиттирующий;
- первично прогрессирующий;
- вторично прогрессирующий;
- прогрессивно-ремиттирующий.

Кроме того, выделяют доброкачественные формы РС, которые характеризуются редкими обострениями без остаточного неврологического дефекта или с минимальным неврологическим дефицитом.

Клиническая картина этой патологии привлекает внимание исследователей в связи с особенностями течения, которые характеризуются внезапными обострениями и ремиссиями. К настоящему моменту разработаны и широко используются в клинике диагностические критерии заболевания, по которым можно установить «достоверный» и «вероятный» РС. Все имеющиеся критерии акцентированы на диссоциации очагов во времени и пространстве. Вместе с тем следует отметить, что до сих пор не разработаны общепринятые лабораторные методы идентификации демиелинизирующего процесса.

Классическая триада признаков, характерная для РС, предложенная Шарко (нистагм, скандированная речь, интенционное дрожание), встречается только в 20 % случаев.

Наиболее частыми симптомами РС являются:

1. *Поражение черепных нервов.* При этом чаще страдают зрительный, глазодвигательный, отводящий и вестибулярный черепной нерв. Параличи глазных мышц и оптические нарушения носят переходящий характер, и их появление часто знаменует начало заболевания.

В качестве наиболее раннего синдрома описан ретробульбарный неврит. При этом больного могут беспокоить снижение остроты зрения, центральные и периферические скотомы, центрическое сужение полей зрения, особенно цветового, увеличение слепого пятна. При осмотре офтальмологом в качестве раннего признака РС может выявляться побледнение височной половины дисков зрительных нервов.

Нередки поражения вестибулярного нерва в начальных стадиях заболевания, которые проявляются приступами головокружения, рвотой и нистагмом. Поражения других черепных нервов встречаются сравнительно редко.

2. *Изменение чувствительности.* Границы сенсорных нарушений у пациентов РС часто бывают нечеткими, изменчивыми и не строго локализованными. Субъективные проявления разнообразны, сводятся к различным дизестезиям и парестезиям (онемение конечностей, ползание мурашек, чувство куртки и корсета в области туловища и зуд).

3. *Двигательные и рефлекторные нарушения.* Экзацербация при РС наиболее драматично проявляется спастическими парезами. Гипотония в сочетании с сухожильно-надкостничной гиперрефлексией и патологическими знаками — основной синдром клинической картины РС.

4. *Координаторные расстройства* занимают важное место в клинической картине. К ним относятся атактические явления в конечностях с асинергией и дисметрией, интенционное дрожание, скандированная речь.

5. *Нарушение сфинктеров.* Среди тазовых расстройств наиболее часто наблюдаются запоры. Пузырные нарушения проявляются задержкой мочеиспускания, императивными позывами или недержанием мочи. Также может быть нарушение половой функции.

6. *Нарушение вегетативных функций, трофики, внутренних и эндокринных органов.* В настоящее время РС считается системным заболеванием. У больных с РС часто наблюдаются нарушения функций других внутренних органов, желез внутренней секреции, периферических сосудов, нарушение вегетативной обеспеченности организма.

7. *Психопатологические нарушения при РС.* В настоящее время общепризнанной являет-

ся точка зрения о дебюте РС с психопатологических нарушений. Зачастую больные не осознают свой дефект, а медицинский персонал относит проявления неспецифического психологического дисбаланса на счет других патологических изменений. Психологические нарушения чаще проявляются в виде выраженной эмоциональной неустойчивости, резкой раздражительности, плаксивости, эйфории, снижении памяти.

8. *Изменения лабораторных показателей.* Не являются специфическими. Общеклинические анализы, как правило, не выявляют каких-либо изменений. В спинномозговой жидкости отмечается повышенное содержание олигоклональных антител к компонентам миелина [23].

В связи с недостаточностью знаний об этиологии и патогенезе РС пока остается открытым вопрос и о лечении этого заболевания.

Несмотря на отсутствие специфических средств воздействия на демиелинизирующий процесс, пациенты с РС нуждаются в активном лечении. Целью комплексной терапии является максимально долгое сохранение пациента в профессиональной деятельности, его социальной активности или способности к самообслуживанию.

Лечение РС условно можно разделить на две группы: лечение обострения и предупреждение экзацербаций иммуномодулирующей терапией.

Наиболее часто используемыми препаратами в лечении обострения являются глюкокортикостероиды (ГКС), целесообразность применения которых доказана практикой. Такая терапия является патогенетической, так как ГКС подавляют активность аутоиммунной реакции. В тяжелых случаях комбинация ГКС с цитостатиками ускоряет наступление ремиссии [24].

Не исключается также прямое нейрофизиологическое влияние ГКС на баланс электролитов в мозге, что резко и быстро сказывается на скорости проведения нервного импульса. Концентрация гормона в организме при атаке РС должна достигать достаточно высокого уровня, поэтому наибольшее распространение введения препарата получили схемы так называемой «пульс-терапии». Стандартно применяется *метилпреднизолон (солу-медрол)* в дозе 1000 мг внутривенно капельно в количестве 3–7 инфузий.

Часто используется синтетический аналог адреналинкортикотропного гормона — *синактен-депо тетракозактид* в форме ацетата (β 1-24-кортико-тропин), который применяется внутримышечно по схеме: по 1,0 мл 3 дня подряд, затем через 2 дня на третий (на курс 10 инъекций). Улучшение наступает в течение первых 3–5 дней после начала лечения.

На данный момент в качестве патогенетического лечения РС также одобрен ряд препаратов иммуномодуляторов, изменяющих естественное течение заболевания. Существует не-

сколько групп модулирующего действия: препараты интерферона- β , глатирамера ацетат (копаксон), цитотоксические препараты с иммуносупрессивными свойствами (митоксантрон) и препараты моноклональных антител к различным эпитопам иммунцитов (натализумаб, алемтузумаб, ритуксимаб и даклизумаб).

Механизм действия интерферонов- β при РС продолжает активно изучаться. В настоящее время считается, что этот препарат снижает продукцию провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерферона- γ , замедляет пролиферацию Т-клеток, стимулирует выработку противовоспалительных цитокинов — интерлейкина-10 (ИЛ-10) и трансформирующего фактора роста β -1. Усиление продукции ИЛ-10, резко снижающего активность демиелинизирующего процесса, используется как один из биологических показателей при оценке эффектов препарата [25, 26].

Иммуномодулирующая терапия интерферонами- β способствует замедлению прогрессирования атрофических изменений в головном мозге по сравнению с плацебо на 45–55 %.

Для лечения ремиттирующего РС можно использовать все три препарата интерферона- β : *бетаферон* (интерферон- β -1b), *ребиф* (интерферон- β -1a) и *авонекс* (интерферон- β -1a). *Бетаферон* применяется в дозе 250 мкг (8 ММЕ) подкожно, через день, *ребиф* — в двух дозировках — 22 мкг (6 ММЕ) и 44 мкг (12 ММЕ) 3 раза в неделю, подкожно. *Авонекс* вводится внутримышечно 1 раз в неделю в дозе 30 мкг (6 ММЕ), что является преимуществом с точки зрения пациента [26]. Для лечения вторично прогрессирующего РС применяются преимущественно *бетаферон* и *ребиф* в дозе 44 мкг [27].

В настоящее время в мире препаратами первой линии для патогенетической превентивной терапии РС остаются *β -интерфероны* (*бетаферон*, *ребиф*) и Копаксон. Мультицентровыми плацебоконтролируемыми исследованиями доказана эффективность длительного применения такого лечения, существенным недостатком которого является высокая стоимость, что сокращает его доступность [28].

Известный неинтерфероновый препарат в терапии РС — это *глатирамера ацетат*, обладающий несколькими механизмами действия. Препарат представляет смесь синтетических полипептидов, состоящих из 4 аминокислот, используется для лечения ремиттирующего РС. Один из таких механизмов заключается в активации синтеза Т-хелперов 2 типа, проникающих через ГЭБ в ЦНС, уменьшающие воспаление.

Митоксантрон, разработанный в семидесятые годы двадцатого столетия в качестве антинеопластического средства, обладает как иммуносупрессивными, так и иммуномодулиру-

ющими свойствами. Механизм действия митоксантрона заключается в том, что он вызывает одно- или двучечечные разрывы дезоксирибонуклеиновой кислоты, нарушает репарацию ее путем подавления топоизомеразы-II, а также сопровождается иммуносупрессивным эффектом, влияя на пролиферирующие, в особенности на В-, Т-клетки и макрофаги. Препарат показан в качестве терапии первой линии для лечения пациентов со злокачественным, вторично прогрессирующим течением заболевания. Целесообразно ежемесячное введение митоксантрона в дозе 20 мг внутривенно, капельно, на протяжении 6 месяцев, возможно — периодически в комбинации с 1 г метилпреднизолона внутривенно капельно [6].

Натализумаб — селективный ингибитор молекул адгезии и антагонист α -4-интегринов, является новым препаратом, применяемым для лечения пациентов с активным ремиттирующим течением РС. Связываясь с α -4-интегринами, которые высокоэкспрессированы на поверхности лейкоцитов (за исключение нейтрофилов), препарат предотвращает их способность взаимодействовать с молекулами адгезии и остеопонтином, что является необходимым условием прикрепления лейкоцитов к поверхности эндотелия [6, 29].

К репаративным средствам относят нейротропные, специфические ингибиторы металлопротеиназ, блокаторы калиевых каналов, однако ни одно из них не обладает доказанной клинической эффективностью, потому используются как дополнительные средства терапии при РС.

Препараты, не зарегистрированные для лечения РС (проходят клинические исследования) [6]:

- препараты моноклональных антител (алемтузумаб, даклизумаб, ритуксимаб). *Алемтузумаб* — моноклональные антитела к поверхностному рецептору лимфоцитов, стимулирует повреждение Т- и В-клеток, естественных киллеров. Анти-CD-антитело (ритуксимаб) — моноклональные антитела к поверхностному рецептору В-клеток;

- иммуносупрессоры (терифлуноид, кладрибин);

- противовоспалительные препараты (лаквинимод, финголимод, диметилфумарат или BG-00012);

- комбинации зарегистрированных средств для лечения РС.

Эти препараты позволяют выбирать не только метод введения, но и механизм действия препарата.

Кладрибин — аналог пуринового нуклеотида, действие которого направлено против определенных популяций лимфоцитов, что снижает их количество в крови. По данным исследований кладрибина для парентерального введения в дозах 0,7–2,8 мг/кг при ремиттирующем РС и вторично прогрессирующем

РС, лечение приводит к снижению числа и объема новых очагов, частоты обострений и темпов прогрессирования инвалидности.

Терифлуномид — модифицированная форма лефлуномида, которая находится на стадии III фазы клинических исследований при ремитирующем РС и вторично прогрессирующем РС с обострениями. Ее эффективность и безопасность продемонстрированы в фазе исследования II [30].

Финголимод (FTY720) — первый модулятор рецептора сфингозин-1-фосфата, который в 6-месячном исследовании II фазы, по данным нейровизуализации, показал эффективность в отношении снижения частоты обострений и активности заболевания на 50 % [30].

Лаквиномид — новый иммуномодулирующий препарат, подавляющий воспаление, демиелинизацию и повреждение аксонов при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите, что может свидетельствовать о его противовоспалительных и нейропротективных свойствах. Компания TEVA завершила исследование препарата III фазы, в котором была показана эффективность дозы 0,6 мг. Установлено, что у человека доза 0,6 мг 1 раз в день *per os*, по данным нейровизуализации, значительно (на 40 %) снижает активность заболевания в сравнении с плацебо [30].

Многие авторы сообщают об эффективности *плазмафереза* как при лечении эксацербаций, так и в числе превентивных методов терапии, оказывающих положительное влияние на течение РС. Особенно важно, что этот метод лечения в основном доступен в Республике Беларусь и может применяться как на областном, так и на городском уровне, сочетая медикаментозные препараты и другие методы лечения [21]. В настоящее время проводится внедрение метода трансплантации стволовых клеток в случае прогрессирующего течения заболевания у людей молодого возраста.

Большое значение при РС имеет симптоматическая терапия, цель которой воздействие на различные проявления заболевания (спастичность, нарушение мочеиспускания и другие). Для этого используются медикаментозные средства, электростимуляция и хирургические методы лечения.

Таким образом, в результате проведенного обзора литературы нами была показана гетерогенность патоморфологической картины РС. Эти особенности отражаются в выраженной гетерогенности клинических проявлений заболевания, которые не позволяют определить как достаточно патогномоничные критерии диагностики, так и единую схему терапии больных. По нашему мнению, состояние системы знаний о рассеянном склерозе в настоящее время требует проведения дальнейших исследований на современном техническом уровне.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гусев, Е. И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е. И. Гусев, И. А. Завалишин, А. Н. Бойко. — М.: Миклош, 2004. — 540 с.
2. John, H. Noseworthy. Multiple sclerosis / H. John // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 938–952.
3. Compston, A. Multiple sclerosis / A. Compston, A. Coles // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 1221–1231.
4. Sawcer, S. The complex genetic of multiple sclerosis: pitfalls and prospects / S. Sawcer // Brain — 2008. — Vol. 131. — P. 3118–3131.
5. Multiple sclerosis — a response-to-damage model / B. A. Hart [et al.] // Trends Mol. Med. — 2009. — Vol. 15. — P. 235–244.
6. Рассеянный склероз: патогенез, диагностика, дифференциальный диагноз и лечение / Т. Л. Демина [и др.] // Consilium medicum. — 2008. — № 1. — С. 61–68.
7. Schneider, R. Neuronal degeneration in a viral model of multiple sclerosis / R. Schneider // J. Neurosci. — 2009. — Vol. 29. — P. 153–154.
8. Хулуп, Г. Я. Клиническая и лабораторная диагностика рассеянного склероза / Г. Я. Хулуп, Н. Ф. Филиппович. — Минск: БелМАПО. — 2005. — 180 с.
9. Multiple sclerosis incidence in the era of measles-mumps-rubella mass vaccinations / C. Ahlgren [et al.] // Acta Neurol Scand. — 2009. — Vol. 119. — P. 313–320.
10. Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis / J. D. Lijnnemann [et al.] // Ann Neurol. — 2010. — Vol. 67 (2). — P. 159–169.
11. Intrathecal immune responses to EBV in early MS / E. Jaquière [et al.] // Eur J Immunol. — 2010. — Vol. 40. — P. 878–887.
12. A high-resolution HLA and SNP haplotype map for disease association studies in the extended human MHC. / P. I W de Bakker [et al.] // Nat Genet. — 2006. — Vol. 38, № 10. — P. 1166–1172.
13. Koutsouraki, E. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review / E. Koutsouraki, V. Costa, S. Baloyannis // Int Rev Psychiatry. — 2010. — Vol. 22. — P. 2–13.
14. Dietary patterns in clinical subtypes of multiple sclerosis: an exploratory study / G. Ramsaransing [et al.] // Nutrition J. — 2009. — Vol. 8. — P. 36–41.
15. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity / Y. Shapira [et al.] // J Autoimmun. — 2010. — Vol. 34. — P. 168–177.
16. Шмидт, Т. Е. Воспаление и нейродегенерация при рассеянном склерозе / Т. Е. Шмидт // Неврол журн. — 2006. — № 3. — С. 46–51.
17. Ehlers, S. Infection, inflammation, and chronic diseases: consequences of a modern lifestyle / S. Ehlers, S. H. Kaufmann // Trends Immunol. — 2010. — Vol. 31 (5). — P. 184–90.
18. Smith, A. B. Imaging evaluation of demyelinating processes of the central nervous system / A. B. Smith, J. G. Smirniotopoulos // Postgrad Med J. — 2010. — Vol. 86. — P. 218–229.
19. Chari, D. M. Remyelination in multiple sclerosis / D. M. Chari // Int Rev Neurobiol. — 2007. — Vol. 79. — P. 589–620.
20. Oxidative stress in serum and peripheral blood leukocytes in patients with different disease courses of multiple sclerosis / M. Koch [et al.] // J Neurol. — 2006. — Vol. 253 (4). — P. 483–487.
21. Рассеянный склероз: диагностика и лечение / С. А. Лихачев [и др.] // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. — 2009. — № 1. — С. 18–31.
22. Fadil, H. Differential diagnosis of multiple sclerosis. / H. Fadil, R. E. Kelley, E. Gonzalez-Toledo // Int Rev Neurobiol. — 2007. — Vol. 79. — P. 393–422.
23. Huang, D. Advances in the immune pathogenesis and treatment of multiple sclerosis / D. Huang, A. Rae-Grant // Cent Nerv Syst Agents Med Chem. — 2009. — Vol. 9 (1). — P. 20–31.
24. Treatment of multiple sclerosis in children and adolescents. / N. L. Kuntz [et al.] // Expert Opin Pharmacother. — 2010. — Vol. 11 (4). — P. 505–520.
25. Betaferon in the treatment of multiple sclerosis / M. Vidović [et al.] // Acta Clin Croat. — 2009. — Vol. 48 (4). — P. 419–421.
26. Vosoughi, R. Therapy of MS / R. Vosoughi, M. S. Freedman // Clin Neurol Neurosurg. — 2010. — Vol. 112 (5). — P. 365–385.
27. Lim, S. Y. Current and future disease-modifying therapies in multiple sclerosis / S. Y. Lim, C. S. Constantinescu // Int J Clin Pract. — 2010. — Vol. 64. — P. 637–650.
28. Economic impact of multiple sclerosis disease-modifying drugs in an employed population: direct and indirect costs. / G. Howard [et al.] // Curr Med Res Opin. — 2009. — Vol. 25. — P. 869–877.
29. Bielekova, B. Monoclonal antibodies in MS: mechanisms of action / B. Bielekova, B. L. Becker // Neurology. — 2010. — Vol. 74, № 1. — P. 31–40.
30. Emerging oral drugs for multiple sclerosis / C. Gasperini [et al.] // Expert Opin Emerg Drugs. — 2008. — Vol. 13 (3). — P. 465–477.

УДК 616.89-036.8:614.876

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИЯХ, ПОСТРАДАВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС**В. В. Евсеенко¹, О. В. Шилова², И. В. Григорьева², О. И. Курс¹****¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г.Гомель****²Гомельский государственный медицинский университет**

В статье приведены результаты изучения качества жизни, а также уровней тревоги и депрессии у пациентов с психосоматическими расстройствами (артериальной гипертензией и связанными со стрессом расстройствами) после аварии на Чернобыльской АЭС. Дана оценка качества жизни, показано, что уровень функционирования их ниже, чем в контрольной группе. Разработаны предложения по улучшению качества медицинской помощи данному контингенту.

Ключевые слова: психосоматические заболевания, качество жизни, артериальная гипертензия, депрессия, тревога, социальное функционирование

LIFE QUALITY OF PATIENTS WITH PSYCHOSOMATIC DISORDERS LIVING IN THE TERRITORIES AFFECTED AS A RESULT OF THE CHERNOBYL ACCIDENT**V. V. Yauseyenko¹, O. V. Shylova², I. V. Grigoreiva², O. V. Kurs¹****¹Republican Research Centre for Radiation****²Medicine and Human Ecology, Gomel****Gomel State Medical University**

In the article there are the results of studying of life quality as well as the levels of anxiety and depression in patients with psychosomatic disorders (arterial hypertension and disorders connected with stress) who were affected as a result of the Chernobyl accident. It was shown that their level of functioning is less than that of the control group. The suggestions on the improvement of quality of the medical aid for these people were developed.

Key words: psychosomatic disorders, life quality, arterial hypertension, anxiety, depression, social functioning.

Введение

Одна из важных задач медицинской науки в отдаленный период после аварии на Чернобыльской АЭС — оценить влияние ее последствий на психоэмоциональное состояние людей и разработать профилактические мероприятия по их минимизации. В основе роста заболеваемости пострадавшего от Чернобыльской аварии населения лежит комплекс неблагоприятных поставарийных факторов, многие годы влияющих на их здоровье, прежде всего, психическое.

В отдаленном периоде после катастрофы все меньше роль биологических воздействий, однако остается актуальным психологический стресс сложной структуры, который характеризуется отсутствием сенсорного восприятия опасности радиационного воздействия, ожиданием отсроченных эффектов для здоровья в будущем. Возможность возникновения отдаленных и генетических последствий облучения становится мощным пролонгированным психотравмирующим фактором, приводящим к формированию синдрома «негарантированного или безнадёжного будущего» [1, 2]. Нарушения адаптивных способностей организма вследствие дистресса приводят к различным организменным

нарушениям, в том числе к психосоматическим заболеваниям (артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца и др.). При этом прогрессивность течения расстройств обуславливается не столько дозой облучения, сколько характером комплексного воздействия неблагоприятных стрессорных факторов [3, 4].

Многолетний опыт оказания помощи лицам, подвергшимся повышенному радиационному воздействию, показал высокий уровень связанных со стрессом и психосоматических расстройств [3–5]. Однако выявляемость данной группы психической патологии и, соответственно, специализированная медицинская помощь больным остается недостаточной. Это приводит к значительным трудовым потерям, ухудшению качества жизни и возрастанию уровня конфликтности данной категории людей.

В поле зрения врачей чаще всего оказываются физические показатели, лабораторные и инструментальные данные, описывающие соматическое состояние больного. Информация о психологических и социальных проблемах, появившихся в жизни человека в связи с болезнью, как правило, мало доступна врачам. Одним из новых критериев оценки эффективности оказания

медицинской помощи пациентам, получивших распространение в последние годы, является изучение их качества жизни (КЖ) [6–10].

КЖ, по определению ВОЗ, — это характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, основанная на его субъективном восприятии [8].

Современное исследование КЖ в медицине является важным ориентиром, позволяющим лечащему врачу применять личностно-ориентированный взгляд на проблему болезни. Комплексный подход к оценке здоровья населения с учетом субъективной удовлетворенности различными сторонами жизни, в т. ч. связанными с радиационным загрязнением, позволит улучшить диагностику и качество медицинской помощи данному контингенту.

Цель исследования

Оценить КЖ и проведение сравнительного анализа психосоматической патологии у пациентов, проживающих на территориях, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС в Республике Беларусь, и практически здоровых лиц.

Материал и метод

Проведено исследование КЖ, уровней тревоги и депрессии у 240 пациентов, проживающих на территориях, контролируемых после аварии на Чернобыльской АЭС. Объектом исследования были 120 пациентов (основная группа) с психосоматическими расстройствами (артериальная гипертензия I–III ст., сочетающаяся с невротическими, связанными со стрессом и соматоформными расстройствами). Контрольная группа формировалась методом направленного отбора по критериям включения из числа лиц, не имеющих психосоматических расстройств и признаков артериальной гипертензии. Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту, полу, социально-экономическому положению, находились под наблюдением в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ».

В исследование не включены пациенты с эндогенными психическими расстройствами, страдающие органическими заболеваниями головного мозга, алкоголизмом, сахарным диабетом I типа, тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями и принимающие психотропные препараты.

Критерии включения:

- наличие заболевания в личном анамнезе (шифры I10, F40-48, F54 согласно диагностическим критериям МКБ-10);
- проживание на территории Гомельской области Республики Беларусь с момента аварии на Чернобыльской АЭС (26.04.1986 г.);
- диспансерное наблюдение в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»;
- возраст пациентов от 19 до 60 лет;
- согласие пациента и готовность к сотрудничеству при проведении экспериментально-психологического обследования.

Основная группа включала 45 (37,5 %) мужчин и 75 (62,5 %) женщин. Средний возраст исследуемых составил $42,27 \pm 0,73$ года, что соответствует трудоспособному возрасту.

Группа сравнения составила 120 человек, у которых в ходе обследования не выявлено психосоматической патологии и признаков артериальной гипертензии: 50 (41,7 %) мужчин и 70 (58,3 %) женщин. Средний возраст исследуемых составил $43,51 \pm 1,49$ года, что соответствует трудоспособному возрасту. Для детального изучения группы были разделены по следующим возрастным подгруппам: молодой возраст — 19–36 лет, средний возраст — 37–50 лет и зрелый возраст — 51–60 лет.

Методы исследования

В ходе исследования применялись такие методы: стандартный клинико-диагностический индивидуально-психологический, анкетного опроса и прикладной статистики. Оценка КЖ проводилась с использованием опросника NAIF [9]. Оценивались следующие показатели: физическая мобильность, эмоциональное состояние, сексуальная функция, социальный статус, познавательные возможности и экономическое состояние.

При обработке данных показатели переводились в проценты: у человека с сохраненными функциями, довольного всеми сторонами своей жизни интегральный показатель КЖ равен 100 % или приближается к этому уровню. Незначительным считалось снижение КЖ до 75 %, умеренным — до 50 %, значительным — до 25 %. Для анкетного опроса была использована «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS) (Hospital Anxiety and Depression Scale) [10].

Результаты исследований обработаны с применением пакета прикладного программного обеспечения «Statistica» 6.0. Анализ и оценку уровня статистической значимости межгрупповых различий изучаемых параметров проводили с использованием непараметрических методов статистической обработки, т. к. данные не подчинялись закону нормального распределения (по W-критерию Шапиро-Уилка). Дальнейший сравнительный анализ между двумя независимыми группами проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Различия между группами по статистическим показателям считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Был проведен сравнительный анализ результатов обследования основной и контрольной групп по всем параметрам КЖ. Интегральный показатель КЖ обследованных основной группы составил $54,69 \pm 1,08$, контрольной группы — $60,61 \pm 1,25$.

В результате анализа данных установлено статистически значимое различие между группами практически по всем показателям ($p < 0,001$), за исключением социального фактора (таблица 1).

Таблица 1 — Параметры КЖ основной и контрольных групп

Категории качества жизни	Основная группа (n = 120)	Контрольная группа (n = 120)	p
Физическая мобильность	53,29 ± 1,44	63,47 ± 1,4	< 0,001
Эмоциональное состояние	45,45 ± 2,25	62,05 ± 1,89	< 0,001
Сексуальная функция	55,12 ± 1,47	59,23 ± 1,73	< 0,05
Социальные функции	63,81 ± 0,96	63,31 ± 1,22	—
Познавательная функция	55,86 ± 1,73	43,31 ± 1,31	< 0,001
Экономическое положение	57,38 ± 2,88	37,5 ± 2,35	< 0,001
Интегральный показатель	54,69 ± 1,08	60,61 ± 1,25	< 0,001

Качество жизни больных с АГ достоверно ниже по сравнению с практически здоровыми лицами, что обусловлено как наличием хронического заболевания, так и проживанием на загрязненных территориях. Анализ сравнительных данных женщин основной и контрольной групп выявил статистически значимые различия по 4 шкалам: эмоциональное состояние, физическая мобильность, познавательная функция и экономическое положение ($p < 0,005$). Интегральный показатель КЖ в контрольной группе был достоверно выше. Пациенты основной группы свое состояние по познавательной функции и экономическому положению оценивали значительно выше, чем включенные в контрольную. Полученные результаты совпадают с имеющимися литературными данными о повышенном уровне тревожности и высоком уровне притязаний у лиц с артериальной гипертонией на фоне конфликта между лидерскими тенденциями, желанием руководить и неспособностью или невозможностью это осуществить [11]. Значимых различий по шкалам социального статуса и сексуального функционирования между группами не выявлено.

Анализ параметров КЖ мужчин основной и контрольной групп выявил статистически значимые различия также по 4 шкалам: эмоциональное состояние, физическая мобильность, познавательная функция и экономическое положение ($p < 0,005$). Мужчины в основной группе оценивали познавательные функции и экономическое положение гораздо выше, чем в контрольной группе. Статистически значимых различий по шкалам социального статуса и сексуального функционирования между группами не выявлено.

При сравнении параметров КЖ в различных возрастных группах наибольшие отличия выявлены в показателях экономического положения, эмоционального состояния, физической мобильности, сексуального функционирования ($p < 0,005$). Следует отметить тенденцию увеличения данных параметров в возрастной группе от 37 до 50 лет ($p < 0,005$).

Показатель физической мобильности в подгруппах молодого и среднего возраста по-

степенно снижался, но к 50 годам у лиц контрольной группы физическая мобильность незначительно увеличивалась, в то время как лица основной группы данного возраста считают себя физически более слабыми ($p < 0,001$), что обусловлено заболеванием.

Результаты экспериментально-психологического исследования КЖ свидетельствуют о наличии в основной группе исследуемых неудовлетворенности практически по всем показателям, за исключением социального функционирования и сексуальной функции.

Анализ результатов исследования уровней тревоги и депрессии у пациентов основной группы выявил высокую распространенность клинически выраженных тревоги и депрессии (41,1 и 40,2 % соответственно). Доля пациентов с клинически выраженной тревогой выше (41,1 %), чем доля пациентов с низким уровнем тревоги. В то же время доля пациентов с нормальными показателями уровня депрессии выше, чем доля пациентов с клинически выраженной депрессией.

В подгруппе женщин основной группы чаще — у 44,3 % пациентов отмечалась клинически выраженная тревога и у 31,4 % — субклинически выраженная депрессия. В подгруппе мужчин доля пациентов с субклинически выраженной тревогой составила 25,3 и 20,1 % — с субклинически выраженной депрессией.

Женщин с клинически выраженной тревогой и депрессией больше по сравнению с мужчинами ($p < 0,001$). Среди мужчин чаще встречались лица с нормальным уровнем тревоги и депрессии (30,2 и 38,2 % соответственно), чем среди женщин (18,4 и 30,1 % соответственно).

Анализ анкетных данных показал, что у пациентов внутренняя картина болезни характеризовалась наличием связи состояния здоровья с последствиями пострадиационного стресса. Существующие при этом внутренняя напряженность, повышенная тревожность, расстройства сна, неспособностью самостоятельно откорректировать колебания артериального давления усугубляли субъективную неудовлетворенность жизнью.

Исследования последних лет не выявили специфических черт в клинической картине и особенностях течения наиболее распростра-

ненных психических и психосоматических расстройств у пострадавших от радиационного воздействия, отличающихся от сходных нозологий в обычной популяции больных. При этом ряд симптомов, таких как соматизация, тревога и инсомния, сексуальная дисфункция, депрессия могут связываться в сознании больного с последствиями радиационного воздействия. Получение таких данных возможно только в результате углубленного клинико-психологического обследования, нацеленного на их выявление и коррекцию.

Выводы

1. Качество жизни больных с психосоматической патологией, проживающих на загрязненных территориях, по большинству показателей ниже по сравнению с практически здоровыми лицами, состоящими на учете как жители загрязненных территорий. Однако пациенты контрольной группы оценивали свои познавательные функции и экономическое положение ниже, что свидетельствует об их субъективном неблагополучии.

2. Снижение КЖ пациентов с психосоматическими расстройствами сопровождается повышением уровней тревоги и депрессии, что в большей мере зависит от степени субъективного дистресса, обусловленного, в т. ч. отношением к

проживанию на загрязненных территориях, чем от длительности и тяжести заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Демичев, Д. К. Чернобыльская катастрофа: государственно-правовой механизм преодоления последствий / Д. К. Демичев // Юстиция Беларуси. — 2008. — № 2. — С. 7–12; № 3. — С. 7–11.
2. Баранов, Н. П. Оценка экстремальных ситуаций (к проблеме критериев) / Н. П. Баранов // Социально-психологическая реабилитация населения, пострадавшего от экологических и техногенных катастроф: VII Международ. конф., 30 мая – 2 июня 2007 г. — Минск, 2007. — С. 32.
3. Анискин, Д. Б. Психологический стресс и соматические расстройства / Д. Б. Анискин. — М.: Links, 2004. — С. 156.
4. Линец, Ю. П. Роль психосоматического подхода в превентивной медицине и качестве жизни. Исследование качества жизни в медицине / Ю. П. Линец, В. П. Косинский // Материалы конф. 4–6 июня 2000 г. — СПб.: Питер, 2000. — С. 82–84.
5. Любан-Плоцца, Б. Психосоматические расстройства в общей медицинской практике / Б. Любан-Плоцца, В. Пельдингер, Ф. Крегер. — СПб., 2000. — С. 167.
6. Беляева, Л. А. Уровень и качество жизни. Проблемы измерения и интерпретации / Л. А. Беляева // Социологические исследования. — 2009. — № 1. — С. 32–41.
7. Bowling, A. Measuring Disease: a review of disease-specific quality of life measurement scales / A. Bowling. — Open University Press: Philadelphia, 1996. — 374 p.
8. World Health Organization. Quality of life group. What is it Quality of life? Wid. Hth. Forum. — 1996. — Vol. 1. — P. 29.
9. Пушкарев, А. Л. Методика оценки качества жизни больных и инвалидов: метод. рекомендации / А. Л. Пушкарев, Н. Г. Аринчина. — Минск: БНИИЭТИН, 2002. — 16 с.
10. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // Acta Psychiatr Scand. — 1983. — Vol. 67(6). — Vol. 361–370.
11. Бова, А. А. Классификация, диагностика и лечение артериальной гипертензии: пособие для врачей / А. А. Бова. — 2-е изд. — Минск: Асобны, 2006. — С. 62.

Поступила 24.09.2010

УДК [616.33-006.6+616-006.6](476.2+476.5):616-036.22

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА В ВИТЕБСКОЙ И ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТЯХ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

А. Ю. Крылов

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Проведено исследование структуры заболеваемости первично-множественных злокачественных опухолей, одной из которых явился рак желудка. Проведенное исследование показало, что структура заболеваемости ПМЗН в Гомельской и Витебской области в целом была примерно одинакова. Наиболее часто РЖ сочетался со злокачественными новообразованиями кожи, ободочной кишки, легких, молочной железы. Различия в сочетаниях злокачественных опухолей отдельных локализаций наиболее вероятно отражают возрастно-половые особенности в изучаемых регионах.

Ключевые слова: рак желудка, первично-множественные опухоли, заболеваемость.

ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF INITIALLY-PLURAL MALIGNANT NEOPLASMS IN STOMACH CANCER IN VITEBSK AND GOMEL REGIONS OF BELARUS

A. Yu. Krylov

Belarusian Medical Academy of Post-graduate Education, Minsk

The structure study of initially-plural malignant neoplasm incidence was performed, one of which was the stomach cancer. The performed study has shown that incidence structure of initially-plural malignant neoplasms in Gomel and Vitebsk regions on the whole was approximately the same. Most often the stomach cancer was combined with malignant neoplasms of skin, colon, lungs, mammary gland. Differences in combinations of malignant neoplasms of separate localizations most possibly reflect age-gender peculiarities in the studied regions.

Key words: stomach cancer, initially-plural tumors, incidence.

Введение

Рак желудка (РЖ) — одна из наиболее распространенных в мире локализацией злокачественных новообразований. На протяжении последних лет определяется снижение заболеваемости раком желудка в большинстве стран, однако несмотря на это он продолжает занимать ведущие места в структуре онкологической заболеваемости и смертности вследствие поздней диагностики. В то же время в ряде исследований последних лет показано, что во всём мире отмечается увеличение количества случаев первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН), в том числе ассоциированных с раком желудка [1].

Известно, что авария на Чернобыльской АЭС в 1986 г. явилась одной из крупнейших техногенных катастроф. За прошедшие после аварии годы до конца не решены вопросы оценки отдаленных последствий воздействия радиационного фактора на биологические системы. До настоящего времени остается открытым вопрос оценки влияния малых доз радиации на эпидемиологические, морфологические особенности злокачественных новообразований у лиц, проживающих на территориях, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС. В сравнительных морфоэпидемиологических исследованиях частоты, возрастной и половой структуры, соотношения гистологических типов рака желудка в регионах экологического неблагополучия (Гомельская область) и «условно чистых» территориях (Витебская область) не установлено существенных различий.

В обеих областях наблюдается тенденция к снижению заболеваемости раком желудка как у мужчин, так и у женщин. [2].

Известно, что у членов «раковых семей» ПМЗН встречаются чаще, чем в популяции. Считается, что в случаях с ПМЗН имеет место нестабильность генной структуры [3, 4]. На наш взгляд, проведение сравнительного анализа структуры ПМЗН при РЖ в регионах, в различной степени пострадавших от последствий аварии на ЧАЭС, могло бы уточнить роль радиационного фактора в развитии и морфогенезе полинеоплазий.

Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ структуры полинеоплазий у пациентов с РЖ, проживающих на территории Витебской и Гомельской областей.

Материал и метод

Структура заболеваемости ПМЗН при РЖ анализировалась по данным республиканского канцер-регистра. Всего было проанализировано 749 случаев в Витебской области и 712 случаев — в Гомельской области за период 1991–2007 гг.

Значимость различий показателей первичной заболеваемости проведена с использованием непараметрического критерия χ^2 . Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 6.0 [5].

Результаты собственного исследования

Сведения о сочетании РЖ с другими злокачественными опухолями (синхронные и метастатические поражения) в Витебской и Гомельской областях Республики Беларусь представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Структура полинеоплазии при раке желудка в Витебской и Гомельской областях Республики Беларусь в 1991–2007 гг.

МКБ-10 ICD-10	Локализация второй опухоли	Число опухолей, Витебская область		Число опухолей, Гомельская область		χ^2	p
		абс.	%	абс.	%		
C00	Губа	24	3,2	28	3,9	0,56	0,452
C15	Пищевод	16	2,1	28	3,9	4,03	0,044
C16	Желудок	7	0,9	19	2,7	5,33	0,021
C18	Ободочная кишка	49	6,5	57	8,0	1,16	0,281
C19-C21	Прямая кишка	31	4,1	38	5,3	1,16	0,280
C32	Гортань	14	1,9	16	2,2	0,26	0,610
C33-C34	Легкие	72	9,6	50	7,0	3,20	0,073
C40-C41	Кости	0	0	0	0	—	—
C44	Кожа	172	22,9	182	25,6	1,34	0,246
C50	Молочная железа	63	8,4	47	6,6	1,72	0,190
C53	Шейка матки	22	2,9	24	3,4	0,22	0,635
C54	Тело матки	28	3,7	19	2,7	1,34	0,246
C56	Яичники	14	1,9	12	1,7	0,07	0,790
C61	Простата	47	6,3	47	6,6	0,06	0,799
C64	Почка	35	4,7	23	3,2	1,99	0,158
C67	Мочевой пузырь	30	4,0	31	4,4	0,11	0,739
C73	Щитов, железа	13	1,7	8	1,1	0,58	0,445
C81	Б-нь Ходжкина	6	0,8	5	0,8	0,01	0,932
C82-C85	Неходжкинские лимфомы	9	1,2	6	0,9	0,18	0,674
C88-C90	Множ, миелома	3	0,4	1	0,1	0,20	0,652
C91-C95	Лейкозы	18	2,4	11	1,5	1,38	0,239
	Прочие	76	10,4	60	8,4	1,28	0,258
C00-C96	Все локализации	749	100,0	712	100,0	—	—

При изучении сочетания РЖ с другими злокачественными новообразованиями в Витебской области установлено, что наиболее часто он сочетался со злокачественными новообразованиями кожи, что составило 22,9 % (172 случая), легких 9,6 % (72 случая), молочной железы 8,4 % (63 случая) и ободочной кишки 6,5 % (49 случаев). Следует отметить, что сочетания с опухолями костной ткани выявлено не было. Реже всего РЖ сочетался с множественной миеломой 0,4 % (3 случая), болезнью Ходжкина 0,8 % (6 случаев), неходжкинскими лимфомами 1,2% (9 случаев), раком гортани 1,9 % (14 случаев).

При изучении сочетания РЖ с другими злокачественными новообразованиями в Гомельской области установлено, что структура заболеваемости в целом соответствовала Витебской области: наиболее часто он сочетался со злокачественными новообразованиями кожи, что составило 25,3 % (182 случая), ободочной кишки — 7,9 % (57 случаев), легких — 7,0 % (50 слу-

чев), молочной железы — 6,5 % (47 случаев). Следует отметить, что сочетания с опухолями костной ткани выявлено не было. Реже всего РЖ сочетался с множественной миеломой — 0,1 % (1 случай), болезнью Ходжкина — 0,8 % (5 случаев), неходжкинскими лимфомами — 0,9 % (6 случаев).

Статистически значимые различия отмечены при сочетании РЖ с раком пищевода. В Гомельской области больше, чем в Витебской число случаев рака пищевода — 3,9 % (28 случаев) и 2,1 % (16 случаев) соответственно ($p = 0,04$) и РЖ — 2,7 % (19 случаев) и 0,9 % (7 случаев) соответственно ($p = 0,021$). По остальным сочетаниям статистически значимых различий не наблюдалось. Таким образом, структура полинеоплазии при РЖ в этих регионах приблизительно одинакова.

Структура полинеоплазий, где РЖ был первой опухолью, в Витебской и Гомельской областях Республики Беларусь в 1991–2007 гг. представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Структура полинеоплазий, где РЖ был первой опухолью, в Витебской и Гомельской областях Республики Беларусь в 1991–2007 гг.

МКБ-10 ICD-10	Локализация второй опухоли	Число опухолей, Витебская область		Число опухолей, Гомельская область		χ^2	p
		абс.	%	абс.	%		
C00	Губа	1	0,4	4	1,3	0,69	0,405
C15	Пищевод	12	4,3	22	7,4	2,53	0,111
C16	Желудок	4	1,4	16	5,4	5,62	0,018
C18	Ободочная кишка	32	11,4	28	9,4	0,62	0,432
C19-C21	Прямая кишка	17	6,0	24	8,0	0,88	0,347
C32	Гортань	4	1,4	6	2,0	0,05	0,821
C33-C34	Легкие	48	17,0	37	12,4	2,51	0,112
C40-C41	Кости	0	0	0	0	—	—
C44	Кожа	26	9,3	54	18,1	9,55	0,002
C50	Молочная железа	14	5,0	14	4,7	0,03	0,873
C53	Шейка матки	3	1,1	3	1,0	0,11	0,738
C54	Тело матки	2	0,7	2	0,7	0,19	0,660
C56	Яичники	4	1,4	2	0,7	0,24	0,626
C61	Простата	27	9,6	27	9,0	0,05	0,820
C64	Почка	21	7,5	12	4,0	3,20	0,738
C67	Мочевой пузырь	11	3,9	16	5,4	0,69	0,406
C73	Щитов, железа	5	1,8	2	0,7	0,70	0,401
C81	Б-нь Ходжкина	0	0	0	0	—	—
C82-C85	Неходжк, лимфомы	4	1,4	2	0,7	0,24	0,626
C88-C90	Множ, миелома	2	0,7	1	0,3	0,00	0,959
C91-C95	Лейкозы	12	4,3	3	1,0	4,88	0,027
	Прочие	32	11,4	23	7,8	2,27	0,132
C00-C96	Все локализации	281	100,0	298	100,0	—	—

В 1991–2007 гг. в Витебской области выявлено 281 случай ПМЗН. Наиболее часто первичный РЖ сочетался с опухолями легких — 17,0 % (48 случаев), ободочной кишки — 11,4 % (32 случая), простаты — 9,6 % (27 случаев), кожи — 9,3 % (26 случаев), почек — 7,5 % (21 случай). В Гомельской области выявлено

298 случаев, наиболее часто просматривалось сочетание с опухолями кожи — 18,1 % (54 случая), легких — 12,4 % (37 случаев), ободочной кишки — 9,4 % (28 случаев), простаты — 9,0 % (27 случаев), прямой кишки — 8,0 % (24 случая).

Статистически значимые различия отмечены при сочетании РЖ с раком кожи. В Го-

мельской области больше, чем в Витебской число случаев рака кожи — 18,1 % (54 случая) и 9,3 % (26 случаев) соответственно ($p = 0,002$) и РЖ — 5,4 % (16 случаев) и 1,4 % (4 случая) соответственно ($p = 0,018$), а лейкозами наоборот: больше в Витебской — 4,3 % (12 случаев), чем в Гомельской — 1,0 % (3 случая) ($p = 0,027$). По остальным сочетаниям статистически значимых различий не наблюдалось. Таким образом, структура полинеоплазии при РЖ в этих регионах приблизительно одинакова.

По данным республиканского канцер-регистра, в 1991–2007 гг. в Витебской области выявлено 124 случая ПМЗН, где РЖ был первой опухолью при метасинхронных поражениях. Установлено, что в Витебской области наиболее часто он сочетался со злокачественными новообразованиями легких, что составило 17,7 % (22 случая), простаты — 12,1 % (15 случаев), кожи — 8,9 % (11 случаев), ободочной кишки — 8,1 % (10 случаев). Следует отметить, что сочетаний с опухолями костной ткани и болезнью Ходжкина выявлено не было. Реже всего РЖ сочетался с новообразованиями губы — 0,8 % (1 случай), тела матки — 0,8 % (1 случай), яичников — 0,8 % (1 случай), множественной миеломой — 1,6 % (2 случая), неходжкинскими лимфомами — 1,6 % (2 случая), лейкозами — 1,6 %, (2 случая), раком шейки матки — 1,6 %, (2 случая).

В Гомельской области выявлено 162 случая заболевания, наиболее часто он сочетался со злокачественными новообразованиями кожи — 24,1 % (39 случаев), легких — 12,4 % (20 случаев), предстательной железы — 8,7 % (14 случаев), мочевого пузыря — 8,0 % (14 случаев). Следует отметить, что сочетаний с опухолями яичников, костной ткани, неходжкинскими лимфомами и болезнью Ходжкина выявлено не было. Реже всего РЖ сочетался с новообразованиями тела матки — 1,2 % (2 случая), щитовидной железы — 0,6 % (1 случай), множественной миеломой — 0,6 % (1 случай), лейкозами — 1,2 % (2 случая), раком шейки матки — 0,6 % (1 случай), раком губы — 1,3 % (4 случая).

Статистически значимые различия отмечены при сочетании РЖ с раком кожи, число случаев которого больше в Гомельской области по сравнению с Витебской — 24,1 % (39 случаев) и 8,9 % (11 случаев) соответственно ($p < 0,008$). По остальным сочетаниям статистически значимых различий не наблюдалось.

За период 1991–2007 гг. в Витебской и Гомельской областях выявлено 159 и 143 случая ПМЗО соответственно, где РЖ был первой опухолью при синхронных поражениях. В случаях синхронного поражения в Витебской области он сочетался чаще со следующими новообразованиями: легкие — 16,4 % (26 случаев), ободочная кишка — 13,8 % (22 случая),

почки — 10,7 % (17 случаев), кожа — 9,4 % (15 случаев). В Гомельской области в случаях синхронного поражения он сочетался с опухолями ободочной кишки — 13,3 % (19 случаев), прямой кишки — 11,9 % (17 случаев), легких — 11,9 % (17 случаев), пищевода — 11,2 % (16 случаев).

В Витебской области реже всего РЖ сочетался с новообразованиями тела матки — 0,6 % (1 случай), шейки матки — 0,6 % (1 случай), раком гортани — 0,6 % (1 случай), неходжкинскими лимфомами — 1,4 %, (2 случая), раком яичников — 1,9 % (3 случая). Реже всего в Гомельской области РЖ сочетался с новообразованиями щитовидной железы — 0,7 % (1 случай), лейкозами — 0,7 % (1 случай), раком гортани — 1,4 % (2 случая), раком шейки матки 1,4 % (2 случая), раком яичников — 1,4 % (2 случая), неходжкинскими лимфомами — 1,4 % (2 случая).

Статистически значимые различия отмечены при сочетании РЖ с лейкозами — 6,3 % (10 случаев) в Витебской области и 0,7 % (1 случай) в Гомельской ($p = 0,022$). По остальным сочетаниям в зависимости от локализаций опухолей статистически значимых различий не наблюдалось.

По данным республиканского канцер-регистра в 1991–2007 гг. в Витебской области выявлено 468 случаев ПМЗН, где РЖ был второй опухолью. Так, наиболее часто в качестве второй опухоли РЖ сочетался со злокачественными новообразованиями кожи — 31,2 % (146 случаев), молочной железы — 10,4 % (49 случаев), тела матки — 5,6 % (26 случаев), легких — 5,1 % (24 случая). Следует отметить, что сочетания с опухолями костной ткани выявлено не было. Реже всего РЖ сочетался с множественной миеломой — 10,2 % (1 случай), неходжкинскими лимфомами — 1,1 % (5 случаев), лейкозами — 1,3 % (6 случаев).

При изучении сочетания РЖ, где он был второй опухолью, с другими злокачественными новообразованиями в Гомельской области выявлено 414 случаев. Установлено, что наиболее часто он сочетался со злокачественными новообразованиями кожи, что составило 30,9 % (128 случаев), молочной железы — 8,0 % (33 случая), ободочной кишки — 7,0 % (29 случаев), шейки матки — 5,1 % (21 случай). Сочетаний с опухолями костной ткани и множественной миеломой выявлено не было. Реже всего РЖ сочетался с болезнью Ходжкина — 1,2 % (5 случаев), неходжкинскими лимфомами — 1,0 % (4 случая), раком щитовидной железы — 1,5 % (6 случаев) и пищевода — 1,5 % (6 случаев).

Статистически значимые различия отмечены при сочетании РЖ с раком ободочной кишки, число случаев которого больше в Гомельской области по сравнению с Витебской — 7,0 % (29 случаев) и 3,6 % (17 случаев) соответст-

венно ($p = 0,0246$). По остальным сочетаниям статистически значимых различий не наблюдалось.

Таким образом, структура полинеоплазии при РЖ в этих регионах приблизительно одинакова.

Так, по данным республиканского канцер-регистра за период с 1991 по 2007 гг. в Витебской области выявлено 410 случаев ПМЗН, где РЖ определялся как вторая опухоль при метастазном поражении. Наиболее часто опухоль при полинеоплазии сочеталась со злокачественными опухолями кожи — 33,4 % (137 случаев), молочной железы — 10,5 % (43 случая), тела матки — 5,9 % (24 случая), губы — 5,6 % (23 случая). Следует отметить, что сочетания с опухолями костной ткани выявлено не было. В Гомельской области выявлено 366 случаев, наиболее часто просматривалось сочетание с злокачественными опухолями кожи — 33,3 % (122 случая), молочной железы — 8,2 % (30 случаев), ободочной кишки — 6,8 % (25 случаев), губы — 6,0 % (22 случая). Следует отметить, что сочетаний с опухолями костной ткани и множественной миеломой выявлено не было. Статистически значимых различий не наблюдалось.

Самой малочисленной группой явилась группа синхронных поражений, где РЖ выступал в качестве второй опухоли. В 1991–2007 гг. в Витебской области выявлено только 58 случаев ПМЗН. Наиболее часто при синхронном поражении, где РЖ

был второй опухолью, он сочетался с опухолями кожи — 15,5 % (9 случаев), легких — 13,8 % (8 случаев), почки — 8,6 % (5 случаев), предстательной железы — 8,6 % (5 случаев). В Гомельской области выявлено 48 случаев, при этом наиболее часто определялось сочетание с опухолями прямой кишки — 20,8 % (10 случаев), кожи — 12,5 % (6 случаев), легких — 10,4 % (5 случаев), ободочной кишки — 8,2 % (4 случая).

Статистически значимые различия отмечены при сочетании РЖ с раком прямой кишки, число случаев которого больше в Гомельской области по сравнению с Витебской, составляя 20,8 % (10 случаев) и 1,7 % (1 случай) соответственно ($p = 0,038$). По остальным сочетаниям отдельных локализаций статистически значимых различий не наблюдалось.

Отдельный интерес представляло изучение возрастной структуры полинеоплазий. Возраст пациентов первичным РЖ на момент выявления ПМЗН представлен в таблице 3.

Как видно из таблицы, при ПМЗН, где РЖ был первой опухолью, в возрастной группе 60–69 лет ($p = 0,016$) они регистрировались чаще в Витебской области, а в возрасте 70 лет и старше ($p = 0,018$) — в Гомельской.

Возраст пациентов на момент выявления ПМЗН в случаях развития рака желудка в качестве второй опухоли представлен в таблице 4.

Таблица 3 — Возраст пациентов первичным РЖ на момент выявления ПМЗН (1991–2007 гг.)

Возраст, лет	Витебская область		Гомельская область		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
До 40	3	1,0	2	0,7	0,01	0,933
40–49	16	5,7	16	5,2	0,051	0,827
50–59	35	12,4	40	13,1	0,07	0,786
60–69	120	42,4	100	32,8	5,80	0,016
70 и старше	109	38,5	147	48,2	5,60	0,018
ВСЕГО	283	100,0	305	100,0	—	—

Таблица 4 — Возраст больных на момент выявления первично-множественных злокачественных новообразований в случаях развития рака желудка в качестве второй опухоли (1991–2007 гг.)

Возраст, лет	Витебская область		Гомельская область		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
До 40	4	0,9	10	2,4	2,61	0,1065
40–49	8	1,7	13	3,2	1,46	0,2263
50–59	49	10,5	54	13,3	1,64	0,2003
60–69	161	34,4	118	29,0	2,93	0,0868
70 и старше	246	52,5	212	52,1	0,02	0,8883
ВСЕГО	468	100,0	407	100,0	—	—

В случаях полинеоплазий, где РЖ был второй опухолью, статистически значимых отличий в зависимости от места проживания не прослеживалось.

Заключение

Проведенное исследование показало, что структура заболеваемости ПМЗН в Гомельской

и Витебской областях в целом была примерно одинакова. Наиболее часто РЖ сочетался со злокачественными новообразованиями кожи, ободочной кишки, легких, молочной железы. Различия в сочетаниях злокачественных опухолей отдельных локализаций наиболее вероятно отражают возрастную-половую особенности

в изучаемых регионах. Очевидно, что проведение дальнейших эпидемиологических исследований с использованием методов стандартизации позволит получить точные данные о распространенности ПМЗН в Республике Беларусь, в том числе и в регионах экологического неблагополучия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чиссов, В. Н. Первично-множественные злокачественные опухоли / В. Н. Чиссов, А. Х. Трахтенберг. — М.: Медицина, 2000. — 336 с.

2. Сравнительный анализ заболеваний, выявленных при фиброгастроуденоскопии в Бешенковичском и Буда-Кошелевском районах Республики Беларусь / Ю. В. Крылов [и др.] // Здоровоохранение. — 2001. — № 1. — С. 19–21.

3. Генетика рака желудочно-кишечного тракта / Н. Ф. Беллев // Вестн. Росс. онкол. науч. центра им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2001. — № 2. — С. 35–41.

4. Казубская, Т. П. Генетика человека / Т. П. Казубская, Р. Ф. Гарькавцева // Здоровоохранение. — 1995. — № 31(3). — С. 410–414.

5. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера. — 2002. — 312 с.

Поступила 27.09.2010

УДК 614.876.06:621.039.58

ВЕРИФИКАЦИЯ РЕКОНСТРУКЦИИ НАКОПЛЕННЫХ ЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ БЕЛАРУСИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ МЕТОДАМИ ОЦЕНКИ ДОЗ

Л. А. Чунихин, Д. Н. Дроздов, Н. Г. Власова

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

В работе представлены результаты реконструкции накопленных доз облучения жителей реперных НП Гомельской области, расположенных на загрязненных чернобыльскими радионуклидами территориях, за период 1986–2008 гг. по официальной методике, принятой в Республике Беларусь, в сравнении с результатами расчетов, выполненных по модифицированной версии методики, основанной на инструментальных данных СИЧ- и ТЛД-измерений, а также с оценками, полученными непосредственно по данным СИЧ-измерений в этих же населенных пунктах.

Ключевые слова: накопленная доза, доза внешнего облучения, доза внутреннего облучения, СИЧ-измерения, ТЛД-измерения, методы оценки дозы внешнего и внутреннего облучения.

VERIFICATION OF RECONSTRUCTION OF THE ACCUMULATED EFFECTIVE DOSES IN THE POPULATION OF BELARUS USING INSTRUMENTAL METHODS OF DOSE ASSESSMENT

L. A. Chunihin, D. N. Drozdov, N. G. Vlasova

Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Here we present the reconstruction results of the cumulative doses of the population of reference settlements of Gomel region situated in the Chernobyl radionuclide contaminated territories for the period of 1986–2008 using the official technique accepted in the Republic of Belarus compared to the results of calculations had been conducted using the modification of the technique based on the instrumental data of WBC-measurements and thermo luminescent measurements. Both was compared as well as to the estimations obtained directly by the data of WBC-measurements in these settlements.

Key words: cumulative dose, external dose, internal dose, WBC-measurements, thermo luminescent measurements, estimation methods of external and internal doses.

Введение

На территории, загрязненной радиоактивными выпадениями в результате аварии на ЧАЭС, проживало несколько миллионов человек, подвергшихся радиоактивному воздействию в различной степени. Это определило принятие крупномасштабного проекта по созданию «Всесоюзного распределенного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате катастрофы на ЧАЭС» [1].

Впоследствии, согласно Постановлению Кабинета Министров Республики Беларусь № 83, в 1993 г. был создан Белорусский государственный регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате катастрофы на ЧАЭС, других радиационных аварий [2].

Доза облучения определяет основные медико-биологические последствия пострадавшего от радиационного воздействия населения. Она является ключевым показателем для установления связи заболеваемости с радиационным воздействием, оказания адресной медицинской помощи. Вследствие сложности процессов формирования дозы облучения индивидуализированные дозовые оценки для лиц, включенных в Регистр, основаны на средних по соответствующему населенному пункту (НП) проживания конкретного лица за каждый временной период, а также на среднегрупповых (средневозрастных) значениях доз.

Для оценки индивидуализированных доз разработана методика реконструкции средне-

групповых доз облучения [3], причем методические подходы к проблеме реконструкции доз постоянно совершенствуются.

Базовой пространственной структурой для реконструкции дозы облучения является отдельный НП с окружающим его ареалом.

Методической основой реконструкции дозы являются модели формирования дозы внешнего облучения и внутреннего облучения населения, подвергшегося радиоактивному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС. Реконструкция дозы опирается, в основном, на расчетные методы, подкрепляемые результатами инструментальных измерений. При проведении расчетных оценок разделяют источники и пути формирования дозы и периоды развития аварии.

Целью работы является сравнительный анализ накопленных доз облучения, рассчитанных по методике [3] и по модифицированному варианту данной методики на основе моделей с использованием результатов СИЧ- и ТЛД-измерений, а также сравнение результатов оценки доз по обоим методикам с таковыми по результатам СИЧ-измерений для реперных НП Гомельской области [4].

Материалы и методы

Материалами для проведения сравнительных оценок являлись средние эффективные накопленные дозы облучения жителей реперных НП Республики Беларусь, выбранных для дозового мониторинга [4]. Материалами исследования явились: «База данных плотностей загрязнения территорий населенных пунктов Республики Беларусь радионуклидам цезия, стронция и плутония по состоянию на 1986 г.», рег. свид-во № 5870900639 от 21 мая 2009 г., «База данных СИЧ-измерений жителей Республики Беларусь за период 1987–2008 гг.», рег. свид-во № 5870900637 от 20 мая 2009 г., сформированные в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». Дозовые коэффициенты для оценки накопленной дозы внешнего облучения для НП различного типа были получены по данным ТЛ-дозиметрии [5–7]. Оценку средних эффективных накопленных доз облучения жителей НП Республики Беларусь проводили согласно методике [3] для взрослого населения без учета дозы, полученной в 1986 г., и дозы от минорных радионуклидов (^{90}Sr и изотопов плутония и америция).

Модификация методики реконструкции накопленных доз облучения

Модификация методики [3] реконструкции накопленных доз была проведена в русле развития методологических подходов оценки дозы. В работах [8–10] показано, что основным фактором, влияющим на формирование дозы внутреннего облучения, является потребление молока и пищевых продуктов леса, особенно грибов. При этом молочный компонент дозы уменьшается

вследствие проведенных контрмер в сельском хозяйстве, в то время как уровень загрязнения даров леса практически не меняется. Потребление даров леса жителями сельских НП в значительной степени варьирует в зависимости от урожайности лесных грибов и ягод. Основные факторы формирования дозы внутреннего облучения — коэффициент перехода радионуклидов из почвы в молоко, кислотность почв, удельная площадь леса в ареале НП [8–10]. Используя обоснованный в работах [9, 10] методический подход, была получена кинетика формирования доз внутреннего облучения взрослых жителей загрязненных чернобыльскими радионуклидами НП по результатам СИЧ-измерений для 3 регионов, отличающихся по условиям дозоформирования. На рисунке 1 представлены средние по годам значения дозы внутреннего облучения жителей НП, отнесенные к плотности загрязнения территории проживания, для трех регионов: Регион 1, Регион 2, Регион 3.

Для получения средних значений приведенной дозы (доза, нормированная на плотность загрязнения), рассчитанных по результатам СИЧ-измерений, за исключением 1987, 1988, 2004 гг., был использован так называемый «золотой стандарт», т. е. выборка представительных по количеству малых (до 100 чел.), средних (100–300 чел.) и больших НП (более 300 чел.), а также по величине удельной площади леса: $< 0,35$; $0,35–0,70$; $> 0,70$.

Зависимости, приведенные на рисунке 1, были дополнены значениями приведенной дозы для тех лет, в которых отсутствуют результаты СИЧ-измерений, полученные путем линейной экстраполяции.

Накопленную дозу внутреннего облучения для j -го региона, начиная с 1987 г., можно рассчитать по представленной на рисунке 1 кривой изменения дозы по выражению:

$$E_j^{\text{int}} = \sum_{i=1}^n \sigma_{ij} \times K_{ij} \quad (1)$$

где E_j^{int} — накопленная доза внутреннего облучения j -го НП, мЗв; K_{ij} — приведенная доза i -го года, мЗв \times м²/кБк; σ_{ij} — плотность загрязнения территории j -го НП ^{137}Cs , кБк/м².

Значение E_j^{int} для j -го региона получено для НП со средним значением удельной площади леса (площадь продуктивных лесных массивов в радиусе 5 км от центра НП, отнесенная к численности жителей). Для уточнения значений E_j^{int} были использованы регрессионные зависимости поправочного коэффициента (C_j) от удельной площади леса [11]. Линейные регрессии поправочного коэффициента на удельную площадь леса для 3 регионов приведены на рисунке 2.

С учетом влияния лесного фактора на формирование дозы внутреннего облучения окончательное выражение для оценки дозы записывается в следующем виде:

$$E_j^{int} = C_j \times \sum_{i=1}^n \sigma_{ij} \times K_{ij} \quad (2)$$

где E_j^{int} — накопленная доза внутреннего облучения j-го НП, мЗв; K_{ij} — приведенная доза i-го года, мЗв×м²/кБк; σ_{ij} — плотность загрязнения территории j-го НП ¹³⁷Cs, кБк/м²; C_j — значение поправочного коэффициента j-го НП, отн. ед.

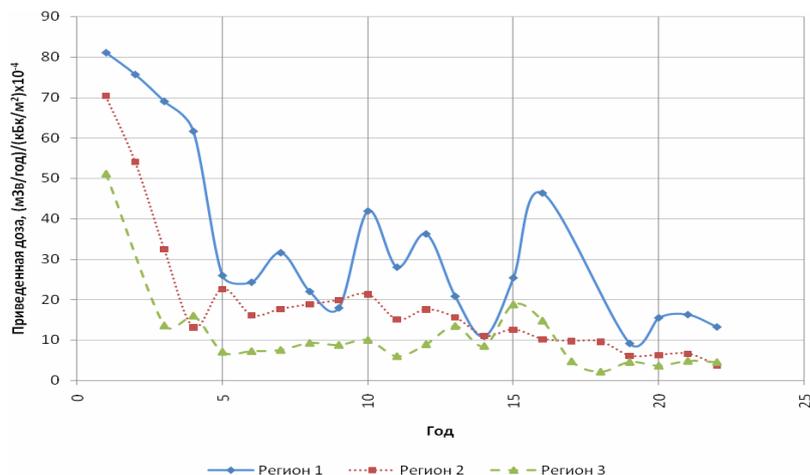


Рисунок 1 — Изменение среднего значения приведенной дозы внутреннего облучения за период 1987–2008 гг. по данным массовых СИЧ-измерений

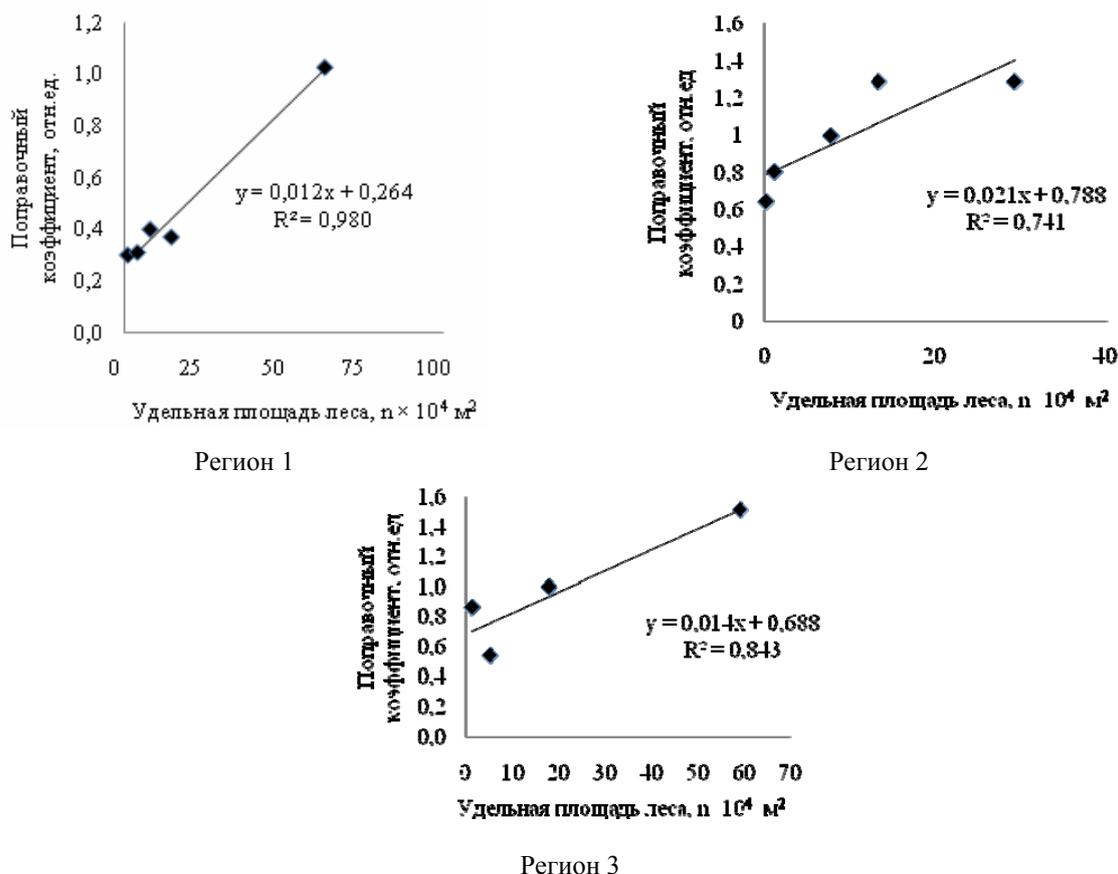


Рисунок 2 — Зависимость поправочного коэффициента от удельной площади леса для 3 регионов

Второй аспект модификации обусловлен внедрением методики оценки средней годовой дозы внешнего облучения в НП различного

типа методом индивидуальной ТЛ-дозиметрии, который стали применять в Беларуси и России, начиная с 1991 г. [5]. Такое методологическое

развитие оценки дозы внешнего облучения является более прогрессивным по сравнению с оценкой с использованием коэффициентов защиты зданий, т. к. позволяет определить интегральные дозовые коэффициенты для НП различного типа, которые учитывают реальное поведение жителей НП. На рисунке 3 представлены зависимости изменения коэффициентов внешней дозы во времени, полученные для НП различного типа

(село, городской поселок, город) по результатам ТЛД-измерений [5–7]. Все они с высоким коэффициентом корреляции аппроксимируются экспоненциальной зависимостью с периодом полууменьшения величины коэффициента дозы внешнего облучения для села и города — 17,8 лет, для городского поселка — 15 лет, что согласуется со значением периода полууменьшения для села, равного 19 годам [11].

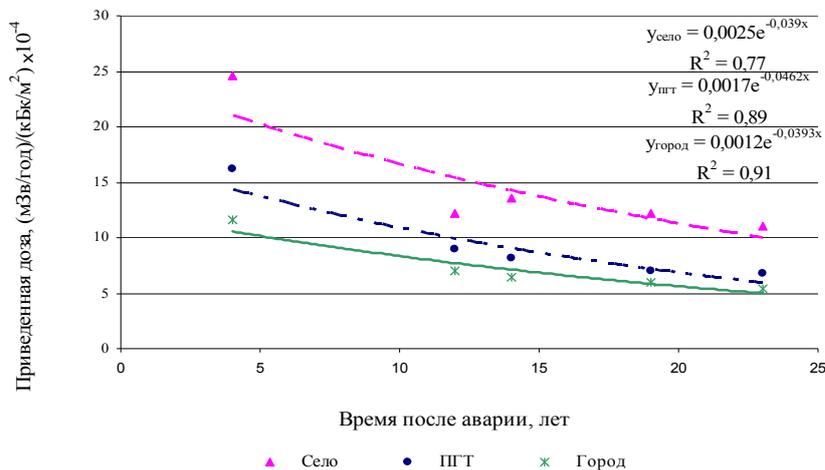


Рисунок 3 — Зависимости изменения дозового показателя во времени для сельских, поселковых и городских НП

Во всех литературных источниках, за исключением [5], приведены средние значения дозовых коэффициентов. Приведенные в [5] значения предназначались для разработанного Каталога доз 1992 г. и были взяты консервативно на уровне 75 %-го квантиля распределения дозового коэффициента, полученного по результатам индивидуальной ТЛ-дозиметрии в НП различных типов. Полученные в работе [5] отношения значений 75 %-го квантиля распределения к среднему значению составляет величину 1,4. При получении аппроксимаций, приведенных на рисунке 3, использовали средние значения дозового коэффициента.

Оценка дозы внутреннего облучения по результатам СИЧ-измерений

При расчете средних годовых индивидуальных эффективных доз внутреннего облучения жителей реперных НП с использованием данных СИЧ-измерений принята модель равновесного содержания ¹³⁷Cs в теле человека, когда значение среднего в течение года суточного поступления радионуклида соответствует его среднему суточному выведению.

Средняя годовая эффективная доза внутреннего облучения жителей ¹³⁷Cs (E_{ii}^{int}) определяется согласно выражению:

$$E_j^{int} = K_d \cdot \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Q_i/M_i), \quad (3)$$

где K_d — дозовый коэффициент, равный $2,5 \text{ мЗв}\cdot\text{год}^{-1}/\text{кБк}\cdot\text{кг}^{-1}$; Q_i — содержание ¹³⁷Cs в организме i -го человека по данным СИЧ-измерений, кБк; M_i — масса тела i -го человека, кг; n — количество обследованных на СИЧ жителей НП.

Накопленные дозы для j -го НП вычисляли как сумму за годы измерений. Значения дозы внутреннего облучения за годы, в течение которых СИЧ-измерения не было, реконструировали по соответствующим кривым, представленным на рисунке 1.

Результаты и обсуждение

Результаты расчета дозы для реперных НП представлены в таблице 1.

Поскольку модификация методики относится к периоду после 1986 г. для расчета дозы внутреннего и к периоду после 1992 г. — дозы внешнего облучения, то для проведения расчетов накопленных доз весь временной период был разбит на подпериоды: 1987–1992 гг., 1993–2008 гг. В модификации методики нашли отражение особенности дозоформирования, характерные для каждого из 3 регионов, что подтверждается результатами оценок. Изменение дозы внутреннего облучения во времени имеет более сложный вид, чем двухэкспоненциальное убывание, что может сказаться при оценках дозы, сделанных за какой-либо определенный промежуток времени после аварии. Это подтверждается сравнением сходимости результатов дозовых оценок, полученных по разным методи-

кам, дозы внутреннего облучения для периодов 1987–1992 и 1993–2008 гг. и суммарной — 1987–2008 гг., а также дозы внешнего облучения для периода 1993–2008 гг. Оценку различий выборок результатов, полученных при использо-

вании методики [3], ее модификации и данных, полученных инструментальными методами, определяли по критерию Манна-Уитни (принятый уровень значимости $\alpha = 0,05$). Результаты парных сравнений приведены в таблице 2.

Таблица 1 — Средние эффективные накопленные дозы облучения жителей реперных НП Республики Беларусь, проживающих на загрязненных чернобыльскими радионуклидами территориях

НП	Доза, мЗв														
	методика 2002						модификация 2010						результаты СИЧ-измерений		
	1987–1992 гг.		1993–2008 гг.		сумм. 1987–2008 гг.		1987–1992 гг.		1993–2008 гг.		сумм. 1987–2008 гг.		1987–1992 гг.	1993–2008 гг.	сумм. 1987–2008 гг.
	внеш.	внут.	внеш.	внут.	внеш.	внут.	внеш.	внут.	внеш.	внут.	внеш.	внут.	внеш.	внут.	внеш.
Савичи	8,0	8,4	11	3,0	19	11	10	11	8,5	19	18	12	6,4	18	
Заболотье	14	14	18	6,0	32	20	4,7	19	6,0	33	11	2,8	1,4	4,2	
Новиловка	19	19	24	8,0	43	27	12	23	16	42	28	3,6	6,2	9,8	
Светиловичи	19	18	23	7,0	42	25	6,3	22	6,2	42	12	3,6	6,2	9,8	
Хальч	11	11	14	4,0	25	15	3,2	13	4,3	25	8,0	1,7	4,0	5,7	
Шерстин	14	14	18	6,0	32	20	4,4	18	5,1	32	10	2,7	3,2	5,9	
Валавск	8,6	8,4	11	4,0	20	12	5,3	10	6,9	19	12	7,9	4,8	13	
Гребени	5,1	5,4	8,0	2,0	13	7,0	4,6	7,0	3,6	12	8,0	4,5	7,6	12	
Физинки	8,0	7,6	11	4,0	19	12	4,8	11	4,0	19	9,0	2,2	7,3	9,5	
Вербовичи	15	15	21	7,0	36	22	4,3	19	3,6	34	8,0	4,2	6,7	11	
Грушевка	10	9,4	13	5,0	23	14	4,4	12	3,6	22	8,0	8,2	8,2	16	
Гажин	7,0	7,3	10	3,0	17	10	3,2	10	2,6	17	5,0	9,7	7,5	17	
Демидов	8,9	8,4	12	4,0	21	13	4,3	12	3,3	21	8,0	2,6	9,1	12	
Завойть	10	11	15	4,0	25	15	5,1	14	3,2	24	9,0	4,4	6,2	11	
Киров	14	14	19	6,0	33	20	7,0	19	5,8	33	13	8,8	12	21	
Стреличево	10	9,7	12	4,0	22	14	6,0	11	5,7	21	10	6,7	3,0	9,7	
Залесье	8,8	8,3	11	4,0	20	12	4,4	10	6,6	19	12	14	3,9	18	
Беляевка	5,5	5,3	7,0	2,2	13	8,0	2,7	6,0	4,2	11	7,0	6,1	4,5	11	
Болсуны	7,0	7,0	10	4,0	18	11	3,8	9,0	6,2	19	10	14	9,7	24	

Таблица 2 — Результаты сравнения дозы облучения, оцененных расчетным и расчетно-эмпирическими способами

Доза	Парное сравнение		p-уровень		
			накопленная 1987–1992 гг.	накопленная 1993–2008 гг.	суммарная 1987–2008 гг.
Внут.	СИЧ	Модификация	0,61	0,16	0,14
	СИЧ	Методика 2002	0,007	0,02	0,23
	СИЧ	Среднее	0,184	0,05	0,93
	Модификация	Методика 2002	0,001	0,45	0,005
Внеш.	ТЛД (модификация)	Методика 2002	—	0,63	—

Различие в оценках дозы, выполненных по методике 2002 г., и результатами СИЧ-измерений обусловлено, главным образом, различием реальной кинетики изменения дозы внутреннего облучения и ее модельного представления, используемого в методике [3]. Модификация «автоматически» учитывает: изменение потребления молока местного производства вследствие колебаний величины молочного стада в личных подсобных хозяйствах, снижение уровня загрязнения молока вследствие проведения контролер и естественных причин, значительные различия в потреблении грибов и других пищевых продуктов леса вследствие существенных ко-

лебаний в урожайности «даров» леса. Модификация была проведена на основе представительных выборок большого числа СИЧ-результатов, которые адекватно отражают реальные процессы формирования дозы внутреннего облучения. Оценка средней дозы для НП является основой для оценок индивидуализированных доз, которые вносятся в Регистр, поэтому ее величина должна быть максимально приближенной к реальной. Это можно выполнить путем различных обоснованных модификаций существующей методики, в том числе и усреднением результатов, полученных различными способами. На рисунке 4 представлены распределе-

ния дозы внутреннего облучения для выбранных НП, оцененных 4 способами: по результатам СИЧ-измерений, расчет по методике

[3], ее модификации и среднего значения между методикой и модификацией, в виде «ящичков с усами».

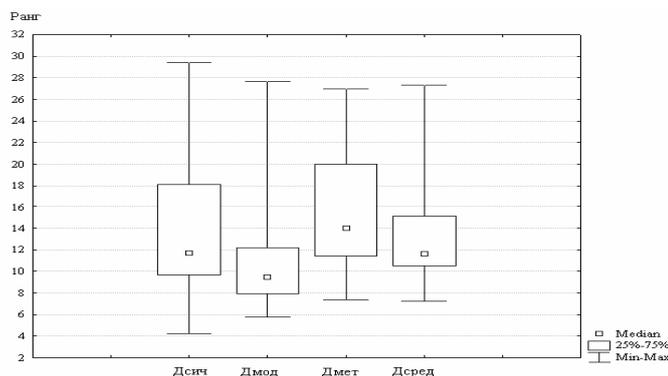


Рисунок 4 — Распределение дозы внутреннего облучения, оцененной 4 способами

Если считать наиболее реалистичными оценки дозы, полученные по результатам СИЧ-измерений, то наиболее приближенными к ним являются средние оценки накопленных за период 1987–2008 гг. доз, что подтверждается результатами сравнений, представленных в таблице 2.

Заключение

Предложенная модификация методики [3] показала более высокую сходимость результатов расчетов со значениями дозы внутреннего облучения, полученными непосредственно по данным СИЧ-измерений для определенных временных интервалов постчернобыльского периода. Результаты модификации оценок дозы внешнего облучения, начиная с 1991 г., не отличаются от расчетов по основной методике, но существенно упрощают расчет.

Возможно использование методики [3] в качестве базовой для реконструкции индивидуализированных накопленных доз облучения лиц, включенных в Регистр, с проведением модификации на основе результатов, полученных инструментальными методами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. О создании Всесоюзного распределенного регистра лиц, подвергшихся радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС: Приказ МЗ СССР № 840-ДСП. — М., 1987.
2. О создании Белорусского государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастро-

фы на ЧАЭС: Постановление Совета Министров Республики Беларусь, № 283, 05.05.93 г. — Минск, 1993. — 6 с.

3. Реконструкция среднегрупповых и коллективных накопленных доз облучения жителей населенных пунктов Беларуси, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС: утв. утв. МЗ РБ 30.06.2002 г. — Минск, 2002. — 41 с.

4. Мониторинг текущих доз внутреннего облучения жителей населенных пунктов, расположенных на территориях загрязненных радионуклидами вследствие аварии на ЧАЭС. Инструкция по применению № 0510809: утв. МЗ РБ 19.03.2010 г. — Гомель, 2010. — 13 с.

5. Определения годовых суммарных эффективных эквивалентных доз облучения населения для контролируемых районов РСФСР, УССР, БССР, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС: утв. гл. сан. вр. СССР А. И. Кондрусевым 28.06.91 г. — М.: Минздрав СССР, 1991. — 11 с.

6. Определение годовой суммарной эффективной дозы облучения жителей населенных пунктов Республики Беларусь, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС: утв. утв. Минздравом РБ 10.02.98 г. — Минск, 1998. — 12 с.

7. Радиационный мониторинг облучения населения в отдельный период после аварии на ЧАЭС. Отчет по проекту RER19/074 (закл.) // МАГАТЭ. — Вена, Австрия, 2007. — 119 с.

8. Власова, Н. Г. Статистический анализ результатов СИЧ-измерений для оценки дозы внутреннего облучения сельских жителей в отдаленный период аварии на ЧАЭС / Н. Г. Власова, Д. Н. Дроздов, Л. А. Чунихин // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2009. — № 4. — С. 397–406.

9. СИЧ-ориентированный метод оценки годовых доз внутреннего облучения населения в отдаленный период Чернобыльской аварии / А. В. Рожко [и др.] // Радиация и риск. — 2009. — Т. 18, № 2. — С. 48–60.

10. Оценка средней годовой эффективной дозы облучения жителей населенных пунктов, расположенных на территории радиационного загрязнения Республики Беларусь, для целей зонирования. Инструкция по применению № 044-0508: утв. Минздравом РБ 27.06.08. — Гомель, 2008. — 16 с.

11. Optimal Management Routes for the Restoration of Territories Contaminated during and after the Chernobyl Accident: Report for the Contract COSU-CT94-0101 (Final) / European Commission; Sc. Man. G. Frank. — Brussel, 1997. — B76340/95/001064/Mar./C3. — 568 p.

Поступила 01.10.2010

УДК: 616.71 – 001.5 – 07 : [546.32+ 546.41] (477.87 – 23.0)

ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС И СОСТАВ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ ДИАФИЗА КОСТЕЙ ГОЛЕНИ (предварительное исследование)

В. М. Шимон, М. М. Гелета, А. А. Шерегий

Ужгородский национальный университет, Украина

В статье проанализировано содержание микроэлементов в организме человека до и после переломов длинных костей.

Авторами приведены конкретные данные по уровню калия, кальция и гормонов щитовидной железы у людей, проживающих в горных районах, что определяет необходимость приема пациентами с переломами костей и голени препаратов кальция и йода.

Ключевые слова: микроэлементы, перелом диафиза.

THYROID STATUS AND COMPOSITION OF MICROELEMENTS IN PATIENTS WITH FRACTURES OF SHANK BONES DIAPHYSIS (preliminary study)

V. M. Shimon, M. M. Geleta, A. A. Sheregey

Uzhgorod national university, Ukraine

In this article the problem of microelements level in human organism before and after long bones injuries is shown. In examples on analyze of disease histories authors is shown concrete meaning of K and Ca level in patients of moun.

Key words: microelements, bones diaphysis.

Введение

Проблема восстановления целостности поврежденной кости, репаративной регенерации и оптимизации процессов ее регуляции является одной из актуальных и до конца не изученных проблем экспериментальной и клинической травматологии и ортопедии.

Важным элементом репаративной регенерации, которая характеризуется многоэтапностью течения и зависит от множественных факторов экзогенного и эндогенного происхождения, является состояние костной ткани на момент травмы. Закарпатье — регион Украины, который относится к местностям с дефицитом йода, роль которого в репаративном остеогенезе и влиянии на сращение переломов практически не исследовано.

Сращение кости при переломе — это сложный биологический процесс, в котором не остается интактной ни одна из систем организма (А. В. Каплан, В. А. Черновский, 1967; Г. С. Юмашев, 1983; Е. И. Мосхулия, 1993; Ю. М. Ирьянов, 1996, 1997, 1998; И. Ю. Клюквин и др., 1997; Х. А. Мусалатов и др., 1998; К. С. Десятниченко и др., 2000; И. И. Жаденов и др., 2001).

Переломы костей голени относятся к одним из наиболее распространенных повреждений скелета человека и составляют 8,1–36,6 % от всех переломов длинных костей (В. Ф. Трубников, 1983, 1984; А. А. Беляков, И. С. Капитанский, 1986; Т. Е. Умбаев, 1992; А. И. Городниченко, О. Н. Усов, 2000).

Анатомо-физиологические особенности голени, ее локомоторная функция, специфические повреждения костей со сложными плоскостями перелома накладывают существенный отпечаток на течение и результаты посттравматических процессов, которые происходят в зоне перелома. Очень часто при таких повреждениях наблюдаются неудовлетворительные результаты. Время нетрудоспособности этой категории пациентов в среднем равно 6 месяцам, 28–35 % из них определяют инвалидность в связи с необходимостью дальнейшего длительного лечения (В. И. Онищенко, 1974; Б. В. Блинов, 1976; А. И. Горидниченко, О. Н. Усов, 2004; Е. В. Бибер, М. Б. Вуд, 1986).

Многочисленные исследования подтвердили влияние тиреоидных гормонов на развитие и метаболизм костной ткани. Доказано, что в физиологических концентрациях тиреоидные гормоны стимулируют пролиферацию и ак-

тивность остеобластов, а именно: биосинтез макромолекул матрикса. Механизм действия тиреоидных гормонов обусловлен наличием ядерных рецепторов в остеобластообразных клетках и остеобластах (Н. С. Криген и др., 1988; Н. Фрадл-Зелман и др., 1997).

Опосредованное действие тиреоидных гормонов на костную ткань связано с регуляцией ими других важных для развития, роста и метаболизма кости гормонов и гормонообразных веществ, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИФР-1, гормон роста в сыворотке крови ТЗ (G. Tarjan, P. H. Stern, 1995; P. Lakatos et al., 2000; B. K. Huang et al., 2000; J. P. Miell et al., 1995).

F. D. Grant, P. R. Conlin, E. M. Brown (1990) считают, что действие гормонов щитовидной железы на костную ткань обусловлено их влиянием на остеобласты. Под влиянием тиреоидных гормонов замедляется дифференцировка остеогенных клеток и одновременно активизируется функциональная деятельность остеобластов, частично усиливается производительность простагландинов, которые, в свою очередь, увеличивают активность остеокластов. С другой стороны, под влиянием трийодтиронина увеличивается секреция гипофизом соматотропного гормона (M. Kassem, 1997). Гормон роста стимулирует образование печени и другими органами инсулинообразного фактора роста, который способен моделировать функцию остеобластов (A. M. Boot et al., 1997; E. S. Kurland, et al., 1997). Гипертиреоз ведет к увеличению количества и активности остеокластов, стимуляции остеобластов, усилению костного метаболизма с отрицательным балансом кальция и снижению минеральной плотности кости. В условиях гипертиреоза резко увеличивается длительность всех фаз костного ремоделирования, снижается активность остеокластов, способности остеобластов к формированию кости и ее минерализации.

Материал и метод исследования

В исследование включены 100 пациентов ортопедического отделения областной клинической больницы (ОКБ) г. Ужгорода, которые находились на лечении с переломами диафиза голени в период 2005–2007 гг. Среди них 58 были жителями горных районов области. Эти пострадавшие были госпитализированы в течение первых двух суток с момента травмы. Они были разделены по возрастным категориям и по полу, что отображено в таблице 1.

Таблица 1 — Разделение больных горных районов по возрасту и полу

Пол	Возраст больных, лет						Количество абс.
	18–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–90	
Мужчины	1	9	3	10	7	4	34
Женщины	—	3	4	7	4	6	24
Всего	1	12	7	17	11	10	58

При дальнейшем обследовании пациентов горных районов области (Березнянский, Воловецкий, Межгорский, Перечинский, Раховский, Свалявский, Тячевский) были проанализированы количественный состав микроэлементов

в их крови (Ca, K, Na, Cl), гормонов Т3, Т4 (трийодтиронин, тироксин) и распределение больных по сложности перелома голени соответственно классификации АО. Данные результаты представлены в таблицах 2–8.

Таблица 2 — Березнянский район

Уровень перелома Кол-во пациентов	В/з			С/з			Н/з		
	А	В	С	А	В	С	А	В	С
Микроэлементы	0	0	1	1	2	1	1	3	2
Ca (2,05–2,9)	—	—	2,15	2,1	2,0 2,1	1,95	2,15	2,0 1,95 2,05	1,9 1,7
K (3,5–5,3)	—	—	5,2	4,2	4,6 4,3	5,2	3,9	4,6 4,8 4,2	5,4 5,3
Na (130–156)	—	—	141	139	134 140	149	138	140 141 139	151 150
Cl (95–110)	—	—	105	102	99 102	98	105	100 98 97	99 94
T3 52–185)	—	—	102	98	109 121	141	117	100 96 123	120 89
T4 (0,8–2,2)	—	—	0,85	1,6	0,9 1,0	0,8	0,8	1,0 1,3 0,75	0,95 1,5

Таблица 3 — Воловецкий район

Уровень перелома Кол-во пациентов	В/з			С/з			Н/з		
	А	В	С	А	В	С	А	В	С
Микроэлементы	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Ca (2,05–2,9)	—	—	—	—	—	—	—	—	1,95
K (3,5–5,3)	—	—	—	—	—	—	—	—	5,3
Na (130–156)	—	—	—	—	—	—	—	—	149
Cl (95–110)	—	—	—	—	—	—	—	—	97
T3 (52–185)	—	—	—	—	—	—	—	—	164
T4 (0,8–2,2)	—	—	—	—	—	—	—	—	0,65

Таблица 4 — Межгорский район

Уровень перелома Кол-во пациентов	В/з			С/з			Н/з		
	А	В	С	А	В	С	А	В	С
Микроэлементы	0	0	1	0	1	1	2	2	2
Ca (2,05–2,9)	—	—	1,95	—	2,0	1,9	2,0 1,95	2,0 2,05	1,95 1,75
K (3,5–5,3)	—	—	5,0	—	4,7	5,3	4,9 4,7	4,6 4,2	5,3 5,1
Na (130–156)	—	—	139	—	135	147	151 141	140 139	152 150
Cl (95–110)	—	—	100	—	102	98	102 98	100 97	99 96
T3 (52–185)	—	—	164	—	146	129	119 126	179 129	164 143
T4 (0,8–2,2)	—	—	0,7	—	0,75	0,8	0,85 0,8	0,7 0,75	0,65 0

Таблица 5 — Перечинский район

Уровень перелома	В/з			С/з			Н/з		
Кол-во пациентов	1			5			4		
Микроэлементы	A	B	C	A	B	C	A	B	C
	0	1	0	2	2	0	1	2	1
Ca (2,05–2,9)	—	2,15	—	2,0 2,1	2,05 1,95	2,0	1,95	2,0 2,1	1,95
K (3,5–5,3)	—	4,6	—	4,9 4,9	4,6 4,4	4,8	4,6	4,8 4,5	5,0
Na (130–156)	—	135	—	150 141	134 140	142	135	135 141	149
Cl (95–110)	—	102	—	100 98	102 99	100	100	101 100	97
T3 (52–185)	—	78	—	86 90	97 98	92	72	108 100	147
T4 (0,8–2,2)	—	1,6	—	1,3 1,25	1,1 1,0	1,4	1,7	0,95 1,0	1,7

Таблица 6 — Раховский район

Уровень перелома	В/з			С/з			Н/з		
Кол-во пациентов	0			1			4		
Микроэлементы	A	B	C	A	B	C	A	B	C
	0	0	0	0	1	0	1	2	1
Ca (2,05–2,9)	—	—	—	—	1,95	—	1,90	2,0 1,95	1,95
K (3,5–5,3)	—	—	—	—	4,4	—	4,9	4,8 4,6	5,2
Na (130–156)	—	—	—	—	140	—	139	135 140	150
Cl (95–110)	—	—	—	—	99	—	100	101 100	97
T3 (52–185)	—	—	—	—	165	—	140	175 150	167
T4 (0,8–2,2)	—	—	—	—	0,8	—	0,9	0,79	0,7

Таблица 7 — Свалявский район

Уровень перелома	В/з			С/з			Н/з		
Кол-во пациентов	0			2			4		
Микроэлементы	A	B	C	A	B	C	A	B	C
	0	0	0	0	1	1	0	2	2
Ca (2,05–2,9)	—	—	—	—	1,95	2,05	—	2,0 2,05	1,9 1,85
K (3,5–5,3)	—	—	—	—	4,4	4,8	—	4,8 5,1	5,3 5,0
Na (130–156)	—	—	—	—	140	151	—	135 145	149 150
Cl (95–110)	—	—	—	—	99	100	—	101 102	98 100
T3 (52–185)	—	—	—	—	98	76	—	98 69	78 92
T4 (0,8–2,2)	—	—	—	—	1,67	1,4	—	1,16 1,6	1,9 1,58

Таблица 8 — Тячевский район

Уровень перелома	В/з			С/з			Н/з		
Кол-во пациентов	1			5			10		
Микроэлементы	A	B	C	A	B	C	A	B	C
	0	0	1	1	2	2	4	4	2
Ca (2,05–2,9)	—	—	2,0	2,15	2,0 1,95	1,95 1,9	2,1 2,0 2,05 1,95	2,0 2,05 1,95 2,05	1,9 1,7
K (3,5–5,3)	—	—	5,1	3,9	4,3 4,8	5,2 5,4	3,9 4,0 4,6 4,3	4,6 4,8 4,2 5,0	5,4 5,3
Na (130–156)	—	—	141	139	141 140	149 150	138 140 142 139	140 141 140 139	151 150
Cl (95–110)	—	—	100	102	99 102	98 100	105 102 100 104	100 98 97 100	99 94
T3 (52–185)	—	—	98	112	127 152	148 152	98 125 110 139	112 163 124 102	137 129
T4 (0,8–2,2)	—	—	1,0	0,98	1,12 0,97	0,89 1,0	0,96 1,05 1,2 0,89	1,76 0,94 1,2 1,34	1,1 1,19

Результаты исследований и их обсуждение

Снижение уровня микроэлементов и гормонов у пациентов Березнянского и Воловецкого районов отмечено только в нескольких случаях, а у пострадавших из Перечинского и Тячевского районов они были в нормальных пределах.

Уровень калия, кальция и гормонов значительно снижены у пациентов Тячевского, Раховского, Свалявского и Межгорского районов. Следует отметить, что у мужчин эти показатели после травмы были наиболее низкими.

Микроэлементы и гормоны у женщин до 50 лет были в норме в Перечинском, Межгорском и Свалявском районах.

У мужчин эти показатели также были стабильными, но после травмы снизились в Свалявском, Межгорском и в Березнянском районах.

Выводы

Уровни калия, кальция и тиреоидных гормонов у пациентов горных районов Закарпатья при переломах длинных костей в последнее время изменились, главным образом, у пострадавших до 50 лет. Мы предполагаем, что это связано с недостатком йода в

пищевом рационе людей, проживающих в этих районах, что обуславливает необходимость дальнейших исследований в этом направлении и особенно течения репаративного остеогенеза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Причини виникнення ускладненого перебігу репаративного остеогенезу після переломів кінцівок / О. І. Рибачук [і др.] // *Мат. пленума ортопедів-травматологів України*. — Розділ II. — Київ-Одеса. — 1998. — С. 357–359.
2. К вопросу о механизме действия тиреоидных гормонов / Г. Ф. Кравченко [и др.] // *Репаративная регенерация тканей и гормоны*. — М., 1987. — С. 54–60.
3. Караев, Б. А. Иммуный статус и его коррекция при лечении осложненных переломов длинных трубчатых костей / Б. А. Караев, Ю. В. Нечаев, Т. И. Дюрдь // *Мат. V съезда травматологов-ортопедов Белорусской ССР*. — Гомель, 1989. — С. 105–106.
4. Хамуло, Г. В. Репаративная регенерация тканей и гормоны щитовидной железы / Г. В. Хамуло // *Мат. научн. трудов «Репаративная регенерация тканей и гормоны щитовидной железы»*. — М., 1987. — С. 5–12.
5. Трапкова, А. А. Физиологические механизмы стабилизации тиреоидного статуса (обзор литературы) / А. А. Трапкова, Г. В. Верещагина // *Мед. реф. журнал*. — 1990. — № 3. — С. 7–10.
6. Сандомирская, Л. Д. Функциональная морфология щитовидной железы при введении кальцитонина в посттравматическом остеогенезе / Л. Д. Сандомирская // *Репаративная регенерация тканей и гормоны*. — М., 1987. — С. 41–47.
7. Dillman, W. H. Mechanism of action of thyroid hormones / W. H. Dillman // *Med. Clin.* — 1985. — Vol. 69, № 5. — P. 849–861.

Поступила 15.10.2010

УДК 616. 314 – 002. 36 – 089 – 02
**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
У ПАЦИЕНТОВ С ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

А. А. Кабанова¹, И. О. Походенько-Чудакова²

¹Белорусский государственный медицинский университет,
²Белорусский сотрудничающий Центр Европейской ассоциации
черепно-челюстно-лицевой хирургии

Цель исследования — изучить особенности клинической картины и этиологии одонтогенных флегмон с распространением на одно, два и более клетчаточных пространств на современном этапе. Обследовано 64 пациента с острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства (34 человека) и флегмоной двух и более клетчаточных пространств (27 человек), которым определяли срок госпитализации — продолжительность стационарного лечения, длительность заболевания до поступления в стационар, продолжительность гипертермии, максимальную температуру тела, продолжительность комплексной противовоспалительной терапии, изменение показателей ОАК. Представленные показатели объективно характеризуют клиническую ситуацию и этиологию заболевания у пациентов с одонтогенными флегмонами одного, двух и более клетчаточных пространств и могут использоваться для оценки эффективности различных лечебно-реабилитационных комплексов у больных данной категории.

Ключевые слова: одонтогенные флегмоны, клиника, этиология.

**FEATURES OF CLINICAL AND ETHIOLOGICAL CHARACTERISTICS
IN PATIENTS WITH ODONTOGENOUS PHLEGMONS AT THE PRESENT STAGE**

A. A. Kabanova¹, I. O. Pokhodenko-Chudakova²

¹Belarussian State Medical University, Minsk
²Belarussian Cooperative Centre of European Association
of cranial-maxillary-facial surgery

The aim of examination was to find out the particularities of the clinical and etiological indices for patients with odontogenic phlegmons of one, two and more cellular space. We examined 64 patients with acute odontogenic osteomyelitis of the lower jaw complicated with phlegmon of one cellular space (34 patients) and phlegmon of two and more cellular space (27 patients) which were used for determination of terms of hospitalization in days, quantity of days before hospitalization, duration of hyperthermia, maximum temperature of the body, duration of the complex antiphlogistic therapy, deviation of blood characteristics. Mentioned indices describe without bias the clinical situation and etiology of disease for patients with odontogenic phlegmons of one cellular space and could be used for evaluation of different treatment and rehabilitation procedures effectiveness for patients of this type.

Key words: odontogenic phlegmons, clinical situation, etiology.

Введение

Проблема гнойно-воспалительной патологии челюстно-лицевой области имеет не только медицинское, но и социальное значение. В последние десятилетия значительно увеличилось число пациентов с атипично и тяжело протекающими формами данной патологии, что нередко приводит к продолжительной утрате трудоспособности [1].

Развитие гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области сопровождается изменением ряда клинических параметров, характеризующих состояние гомеостаза организма, как системных, так и локальных [2]. Одонтогенные флегмоны, как правило, сопровождаются выраженной интоксикацией, которая проявляется гиперэргической реакцией: гектическими значениями температуры тела (39–40 °С), лейкоцитозом, нейтрофильным сдвигом влево, эозинопенией, повышенным СОЭ (до 55 мм/час) [7]. При гнойно-воспалительных

процессах челюстно-лицевой области и шеи часто наблюдается анемия, которая более чем у 50 % пациентов не связана с дефицитом железа сыворотки крови. При этом снижение числа эритроцитов и концентрации гемоглобина обусловлено угнетением скорости эритропоэза в условиях интоксикации [6].

При поверхностной локализации флегмоны местно выявляется болезненный разлитой воспалительный инфильтрат, в центре которого может отмечаться флюктуация, отек мягких тканей. Над гнойно-воспалительным очагом присутствует гиперемия кожных покровов и слизистой оболочки полости рта, локальная гипертермия. При глубоком расположении гнойно-воспалительного очага чаще констатируются выраженные функциональные расстройства: ограничение открывания рта, сокращение объема движений нижней челюсти — при флегмоне крыло-челюстного клетчаточного пространства, резкая боль при глотании — при флегмоне

окологлоточного пространства. При распространении гнойно-воспалительного процесса на несколько клетчаточных пространств, например, при развитии флегмоны дна полости рта, кроме перечисленных выше клинических проявлений, отмечаются нарушения функции речи и дыхания. Причем последнее представляет угрозу жизни пациента [4]. У пациентов с острыми одонтогенными процессами в зоне патологического очага изменяется кровообращение мягких тканей: снижается скорость кровотока, ухудшается венозный отток. Через сутки после первичной хирургической обработки гнойного очага венозный застой увеличивается в результате усиливающегося отека тканей. Улучшение всех реографических показателей, как правило, отмечается только к 7 суткам после оперативного вмешательства [3].

Несмотря на значительное внимание, уделяемое данной проблеме специалистами во всем мире, и активно ведущийся поиск патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области и шеи и внедрение их в практику, многие исследователи отмечают негативные изменения клинической симптоматики и течения указанных патологических процессов, что проявляется увеличением числа вялотекущих, атипичных форм заболеваний и тяжелых осложнений [5].

Все перечисленное выше указывает на актуальность проблемы и необходимость совершенствования известных и разработки новых наиболее эффективных методов и схем профилактики и лечения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области и шеи в соответствии с особенностями современных клинических и этиологических характеристик данных патологических процессов.

Цель исследования

Изучить особенности клинической картины и этиологии одонтогенных флегмон с распространением на одно, два и более клетчаточных пространств на современном этапе.

Материал и методы

Обследовано 63 пациента с острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти, осложненным флегмоной челюстно-лицевой области и шеи. Из них у 34 человек развилась флегмона одного клетчаточного пространства (группа 1), а у 27 — флегмона двух и более клетчаточных пространств (группа 2). Пациенты проходили стационарное лечение в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница» в период с 2007 по 2010 гг. Всем больным в день поступления проводилась первичная хирургическая обработка (ПХО) гнойного очага, выполнялось бактериологическое исследование экс-

судата, полученного из раны в процессе оперативного вмешательства, назначалась комплексная противовоспалительная терапия с обязательным включением антибактериальных, десенсибилизирующих и дезинтоксикационных средств. Каждому пациенту в течение периода наблюдения выполняли общий анализ крови (ОАК) 2 раза — при поступлении в стационар (проба 1) и в первый день клинического выздоровления (проба 2). Для каждого пациента определяли: длительность госпитализации, продолжительность заболевания до поступления в стационар, продолжительность гипертермии, максимальную температуру тела, продолжительность комплексной противовоспалительной терапии, термометрию. Полученные результаты обрабатывали с помощью электронных таблиц «Statistica», 6.0 и «Excel». Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков. Для признаков с нормальным распределением рассчитывали среднюю арифметическую (M) и стандартное отклонение (σ), результаты представлялись в виде $M \pm \sigma$. При распределении признака, отличном от нормального, вычисляли медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартили (UQ), а результат представляли в виде $Me (LQ; UQ)$. Оценку статистической значимости различий проводили с учетом распределения признака при помощи T -критерия Стьюдента (t) и критерия Манна-Уитни (U). Критический уровень значимости определяли как 0,05.

Результаты

Средний возраст пациентов в группе 1 — с флегмоной одного клетчаточного пространства составил 31 (25;47) год (таблица 1). При этом женщин было 38,2 % (13 человек), а мужчин — 61,8 % (21 человек). Длительность госпитализации пациентов группы 1 составила 8 (7;10) дней. Число дней с момента начала заболевания до госпитализации в данной группе равнялось 3 (2;5). Повышенная температура тела пациентов в среднем регистрировалась в течение 1,3 (0,1;3) суток с момента госпитализации, при этом ее максимальное повышение после проведения ПХО гнойного очага составило $37,6 \pm 0,65$ °C. У 8 человек (23,5 %) температура тела повышалась до 38–39 °C, у 20 (59 %) — до 37–38 °C, у 6 (17,5 %) пациентов температура тела оставалась в пределах нормы.

В соответствии с нозологией пациенты группы 1 были распределены следующим образом: у 25 человек (74 %) развилась одонтогенная флегмона подчелюстного клетчаточного пространства, у 3 (9 %) — крыловидно-нижнечелюстного, у 3 (9 %) — субмассетерального, у 2 (5,5 %) — окологлоточного, у 1 (2,5 %) — щечного. При этом у 22 человек (76,5 %) гнойно-воспалительный

процесс локализовался справа, а у 12 человек (23,5 %) — слева. Средняя продолжительность комплексной противовоспалительной терапии составила $7,74 \pm 2,09$ дня. Причем 22 человека (65 %) в качестве антибактериальной терапии получали цефотаксим, 4 человека (11,5 %) — цефазолин, 4 (11,5 %) — цефотаксим + метронидазол, 2 (6 %) — цефотаксим + амикацин, 1 (3 %) — линкомицин, 1 (3 %) — ванкомицин. При микробиологическом исследовании отделяемого из операционной раны у 14 человек (42 %) выявлен *Staphylococcus epidermidis*, у 3 (8 %) — *Streptococcus* spp. α -гемолитический, у 17 (50 %) — возбудитель выделен не был.

Чувствительность возбудителя к цефазолину выявлена у 14 пациентов, к амикацину — у 12, к цефотаксиму — у 9, к линкомицину — у 9, к офлоксацину — у 7, к ципрофлоксацину — у 6, к цефтриаксону — у 6, клиндамицину — у 5, к ванкомицину — у 3, к ампициллину, амоксицилаву, азитромицину, цефалексину — по одному случаю. Устойчивость выделенного из раны микроорганизма к цефазолину определена в одном наблюдении, к линкомицину — у двух пациентов, к ципрофлоксацину, цефтриаксону и ампициллину — у одного пациента.

Средний возраст пациентов в группе с флегмоной двух и более клетчаточных пространств составил $41,5 \pm 15,9$ года. При этом женщин было 11 человек (40 %), а мужчин — 16 человек (60 %). Длительность госпитализации пациентов группы 2 составила 10 (8;14) дней. Количество дней с момента начала заболеваний до госпитализации в данной группе составило 5 (3;7). Повышенная температура

тела пациентов группы 2 регистрировалась в течение $1,94 (0,5;3)$ суток с момента госпитализации, при этом максимальное повышение температуры после проведения ПХО гнойного очага составило $38,1 \pm 0,66$ °С. У 16 человек (60 %) температура тела повышалась до 38–39 °С, у 9 (33 %) — до 37–38 °С, у 2 (7 %) индивидуумов температура тела оставалась в пределах нормы.

В соответствии с нозологией пациенты группы 2 были распределены следующим образом: у 26 человек (96 %) развилась одонтогенная флегмона подчелюстного клетчаточного пространства, при этом в сочетании с подподбородочной локализацией у 9 (33 %), в сочетании с крыловидно-нижнечелюстной флегмоной — у 5 (18 %), в сочетании с окологлоточной — у 5 (18 %). У 6 (22 %) пациентов второй группы гнойно-воспалительный процесс локализовался в трех пространствах: подчелюстном, подподбородочном и крылочелюстном. У 5 пациентов (18 %) имела место флегмона дна полости рта. При этом у 12 человек данной группы (44,5 %) гнойно-воспалительный процесс локализовался справа, а у 10 человек (37,5 %) — слева, у 5 (18 %) — с двух сторон. Средняя продолжительность комплексной противовоспалительной терапии составила 9,08 (2,9) дня. Причем 8 человек (30 %) в качестве антибактериальной терапии получали цефотаксим, 8 (30 %) — цефотаксим + метронидазол, 3 (11%) — фотаксим + амикацин, 2 (7 %) — цефазолин, 2 (7 %) — цефазолин + метронидазол, 2 (7 %) — цефотаксим + метронидазол + ципрофлоксацин, 1 (4 %) — цефотаксим + метронидазол + амикацин, 1 (4 %) — левофлоксацин + метронидазол.

Таблица 1 — Клинические характеристики пациентов с одонтогенными флегмонами

Признак	Пациенты с флегмонами одного клетчаточного пространства	Пациенты с флегмонами двух и более клетчаточных пространств	Статистически значимое отличие
Возраст	31 (25;47)	$41,51 \pm 15,9$	$U = 357,$ $p = 0,09, p > 0,05$
Продолжительность стационарного лечения	8 (7;10)	10 (8;14)	$U = 317,$ $p = 0,02, p < 0,05$
Длительность заболевания до госпитализации	3 (2;5)	5 (3;7)	$U = 296,5,$ $p = 0,02, p < 0,05$
Длительность лихорадки	$1,34 (0,1;3)$	$1,94 (0,5;3)$	$U = 233,5,$ $p = 0,03, p < 0,05$
Максимальное повышение температуры тела	$37,61 \pm 0,65$	$38,1 \pm 0,66$	$p = 0,003, p < 0,01$
Длительность противовоспалительного лечения	$7,74 \pm 2,09$	$9,08 \pm 2,9$	$p = 0,05$

При микробиологическом исследовании отделяемого из операционной раны у 8 человек (30 %) выявлен *Staphylococcus epidermidis*, у 1 (4 %) — *Streptococcus* spp. α -гемолитический, у 18 (66 %) — возбудитель определен не был.

Чувствительность возбудителя к цефазолину выявлена у 10 пациентов, к амикацину — у 9, к цефотаксиму — у 6, к линкомицину — у 8, к офлоксацину — у 3, к ципрофлоксацину — у 6, к цефтриаксону — у 3, к ванкомицину — у 1, к

азитромицину — у 1. Устойчивость выделенного из раны микроорганизма к оксациллину определена в одном наблюдении.

При сравнении клинических характеристик между группой пациентов с флегмоной одного клетчаточного пространства и группой пациентов с флегмоной двух и более клетчаточных пространств выявлены статистически значимые отличия (таблица 1). Продолжительность стационарного лечения в группе 2 была выше, чем в группе 1, $U = 317$, $p = 0,02$ ($p < 0,05$). Число дней с момента начала заболеваний до поступления в стационар в группе 1 было меньше относительно группы 2, $U = 296,5$, $p = 0,02$ ($p < 0,05$). Длительность лихорадки была значительно выше у пациентов с флегмоной двух и более клетчаточных пространств, $U = 233,5$, $p = 0,03$ ($p < 0,05$). Максимальный подъем температуры тела у больных группы 2 был выше, чем у лиц группы 1 ($p < 0,01$).

В группах с флегмоной одного клетчаточного пространства и двух и более клетчаточных пространств соотношение мужчин и женщин не отличалось. При сравнении клинических показателей мужчин и женщин выявлены отличия. Так, количество дней до госпитализации у мужчин с одонтогенными флегмонами составляет 5 (3;7) дней, у женщин — 3 (2;5) дня, $U = 275$, $p = 0,03$ ($p < 0,05$). Максимальный подъем температуры тела также был выше у мужчин по

сравнению с женщинами, соответственно, $38 \pm 0,72$ и $37,5 \pm 0,54$ °C, $p = 0,009$ ($p < 0,05$).

При изучении показателей крови были выявлены статистически значимые отличия как в самих группах, так и между сравниваемыми группами пациентов (таблица 2). Так, у пациентов группы 1 СОЭ в день поступления (проба 1) была выше, чем в первый день клинического выздоровления (проба 2) и составила, соответственно, $26,97 \pm 14,9$ и $16,54 \pm 7,26$ мм/ч, $p = 0,0003$ ($p < 0,001$). Аналогичное сравнение в группе пациентов также выявило статистически значимое снижение СОЭ ко дню клинического выздоровления: СОЭ в пробе 1 составила $33,51 \pm 12,7$ мм/ч, в пробе 2 — $26,76 \pm 11$ мм/ч, $p = 0,003$ ($p < 0,001$). Количество лейкоцитов к моменту клинического выздоровления в группах 1 и 2 статистически уменьшалось относительно дня поступления, $p = 0,0008$ и $p = 0,001$, ($p < 0,001$) соответственно.

СОЭ в первый день клинического выздоровления в группе 1 было ниже, чем в группе 2: $16,54 \pm 7,26$ и $26,76 \pm 11$ мм/ч, $p = 0,0008$ ($p < 0,001$). Количество лейкоцитов в день поступления в группе пациентов с флегмоной одного клетчаточного пространства составило $11,1 \pm 4,02 \times 10^9$ г/л. В группе 2 данный показатель был равен $13,61 \pm 4,45 \times 10^9$ г/л, что было статистически выше, чем в группе 1, $p = 0,021$ ($p < 0,05$).

Таблица 2 — Показатели ОАК пациентов одонтогенными флегмонами

Признак	Пациенты с флегмонами одного клетчаточного пространства	Пациенты с флегмонами двух и более клетчаточных пространств	Статистически значимое отличие
СОЭ, проба 1	$26,97 \pm 14,9$ мм/ч	$33,51 \pm 12,74$ мм/ч	$p=0,08$, $p>0,05$
СОЭ, проба 2	$16,54 \pm 7,26$ мм/ч	$26,76 \pm 11$ мм/ч	$p=0,0008$, $p<0,001$
L, проба 1	$11,1 \pm 4,02 \cdot 10^9$ г/л	$13,61 \pm 4,45 \cdot 10^9$ г/л	$p=0,02$, $p<0,05$
L, проба 2	$8,27 \pm 2,37 \cdot 10^9$ г/л	$8,99 \pm 2,26 \cdot 10^9$ г/л	$p=0,29$, $p>0,05$

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что: 1) средний возраст пациентов с одонтогенными флегмонами одного клетчаточного пространства составляет 31 год, с флегмонами двух и более клетчаточных пространств — 41 год, при этом мужчины болеют в 1,5 раза чаще, чем женщины; 2) продолжительность стационарного лечения, длительность заболевания до госпитализации, длительность гипертермии и максимальный подъем температуры в группе пациентов с флегмонами двух и более клетчаточных пространств выше, чем в группе пациентов с флегмоной одного клетчаточного пространства; 3) наиболее распространенной локализацией одонтогенной флегмоны одного клетчаточного пространства является подчелюстная область, двух пространств — подчелюстная область в

сочетании с подподбородочной; 4) с правой стороны гнойно-воспалительный процесс локализуется в 1,5 раза чаще, чем с левой; 5) наиболее часто высеваемым из гнойной раны возбудителем является *Staphylococcus epidermidis*; 6) наиболее часто определяется чувствительность возбудителей одонтогенных флегмон к цефазолину, цефалотоксиму, линкомицину, амикацину, ципрофлоксацину; 7) число дней с начала заболевания до госпитализации у мужчин в 1,6 раза больше, чем у женщин; 8) показатель СОЭ к моменту клинического выздоровления в группе пациентов с флегмонами двух и более клетчаточных пространств выше, чем в группе с флегмоной одного клетчаточного пространства.

Вывод

Представленные показатели объективно и полно характеризуют клиническую ситуацию у

пациентов с одонтогенными флегмонами одонтогенного, а также двух и более клетчаточных пространств челюстно-лицевой области на современном этапе и могут быть использованы для сравнительной оценки эффективности различных профилактических и лечебно-реабилитационных комплексов у больных данной категории.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бажанов, Н. Н. Состояние и перспективы профилактики и лечения гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Н. Н. Бажанов, В. А. Козлов, Т. Г. Робустова // *Стоматология*. — 1997. — № 2. — С. 15–19.
2. Дурново, Е. А. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: диагностика и лечение с учетом иммунореактивности организма / Е. А. Дурново. — НГМА, 2007. — 196 с.

3. Можаяв, А. В. Эндотелиальная дисфункция, отклонение реологических свойств крови, уровень бактериальных метаболитов и их значение для диагностики органной дисфункции при различных острых заболеваниях респираторной системы у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.28 / А. В. Можаяв. — Иваново: Ивановский государственный медицинский университет, 2007. — 21 с.

4. Пути профилактики и лечения распространенных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и их осложнений / Т. Г. Робустова [и др.] // *Стоматология*. — 1995. — Т. 74, № 1. — С. 31–33.

5. Соловьев, М. М. Абсцессы и флегмоны головы и шеи / М. М. Соловьев, О. П. Большаков. — М.: Медпресс, 2001. — 230 с.

6. Тимофеев, А. А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / А. А. Тимофеев. — Киев: Червона Рута-Туре, 2002. — 1024 с.

7. Царев, В. Н. Разработка принципов комплексной иммуно-бактериологической диагностики и иммуномодулирующей терапии воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 14.00.21 / В. Н. Царев. — М., 1993. — 46 с.

Поступила 15.10.2010

УДК 615.28: 615.451.13

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАСТВОРА СПИРТОВОГО «ВИТАСЕПТ-СКЗ» ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Н. И. Миклис, А. Б. Юркевич, С. В. Григорьева, И. И. Бурак

Витебский государственный медицинский университет

Целью исследования было изучение физико-химических, антимикробных и токсиколого-гигиенических свойств разработанного антисептического средства для наружного применения «Витасепт-СКЗ».

Результаты исследования показали, что разработанный раствор «Витасепт-СКЗ» спиртовой для наружного применения обладает физико-химическими свойствами, отвечающими предъявляемым требованиям к антисептическим средствам. В рабочей концентрации антисептик вызывает гибель стандартных тест-культур микроорганизмов в течение 1 и 2 мин. В количественном суспензионном тесте фактор редукции всех тест-культур микроорганизмов средства «Витасепт-СКЗ» при экспозиции 1 мин превышал 6 lg. При гигиенической антисептике рук «Витасепт-СКЗ» вызывает фактор редукции тест-культуры кишечной палочки более 4 lg. Не содержит аэробные бактерии и грибы, бактерии семейства Enterobacteriaceae, P. aeruginosa и S. aureus.

Разработанный антисептический раствор относится к практически нетоксичным и малоопасным соединениям со слабо выраженными раздражающими, кумулятивными и резорбтивными свойствами, не обладает раздражающим кожу и сенсibiliзирующим действием и является гигиенически безопасным. В испытаниях стабильности не установлено значительных изменений по внешнему виду и физико-химическим свойствам.

Разработанный раствор «Витасепт-СКЗ» спиртовой для наружного применения может быть рекомендован для применения в организациях здравоохранения.

Ключевые слова: антисептики, спирт этиловый, бриллиантовый зеленый, «Витасепт-СКЗ».

EFFICIENCY OF ALCOHOLIC SOLUTION «VITASEPT-SKZ» FOR EXTERNAL APPLICATION

N. I. Miklis, A. B. Yurkevich, S. V. Grigoreva, I. I. Burak

Vitebsk State Medical University

The purpose of this work was to study physical-chemical, antimicrobial and toxicological-hygienic properties of the developed antiseptic for external application «Vitasept-SKZ».

It has been established that developed spirit solution «Vitasept-SKZ» for external application possesses physical and chemical properties satisfactory to sanitary regulations for antiseptics. In working concentration the drug action results in absence of growth of all museum test cultures of microorganisms within 1 and 2 minutes. In the quantitative suspension test the reduction factor of all test cultures of microorganisms within 1 minutes «Vitasept-SKZ» exceeded 6 lg. For hygienic hand antiseptics the given handwash causes the reduction factor of E.coli test-culture more than 4 lg. In test of microbiological cleanliness microorganisms Enterobacteriaceae bacteria, P. aeruginosa and S. aureus were determined.

The developed antiseptic solution pertains to practically nontoxic and low-dangerous substances with low irritant, cumulative properties, does not demonstrate irritating and sensitizing action, being hygienic safe. Stability tests revealed no considerable changes in appearance and physical and chemical properties of the drug.

Developed spirit solution «Vitasept-SKZ» for external application can be recommended for use in public medical health care units.

Key words: antiseptics, spirit ethyl, brilliant green, «Vitasept-SKZ».

Введение

С увеличением техногенного воздействия со стороны людей на окружающую среду получили ускорение и темпы эволюции микроорганизмов, вызывающих инфекционные заболевания. В связи с этим борьба с инфекционными болезнями является одной из актуальных задач практического здравоохранения. Одним из методов профилактики инфекционной заболеваемости является антисептика — учение о способах, средствах, условиях, механизмах подавления жизнедеятельности микроорганизмов на поверхностях и в полостях живого организма. Актуальность задач обуславливается неудовлетворительной эпидемической ситуацией и по отдельным заболеваниям (СПИД, SARS, грипп, гепатит В, С). В медицинских учреждениях, где антисептика тесно связана и с профессиональной деятельностью врачей и с наличием непосредственного контакта с больными людьми, используется огромный ассортимент антисептических средств.

К применяемым в практическом здравоохранении антисептическим средствам предъявляются достаточно жесткие требования. Они не должны обладать общетоксическим, органотропным, аллергическим, мутагенным, онкогенным, тератогенным и раздражающим действием на организм пациента, должны обладать высокой антимикробной активностью, широким спектром антимикробного воздействия, не должны иметь неприятного запаха, окрашивать кожу пациента, пачкать перевязочный материал, белье, одежду.

Среди различных групп химических соединений, обладающих антисептическими свойствами, наибольший интерес представляют алифатические спирты, что связано с их низкой стоимостью, а также широким бактерицидным и бактериостатическим действием на грамположительные и грамотрицательные бактерии, как и на многие виды грибов и вирусов, включая РС-вирусы, вирус гепатита и ВИЧ [1].

Спирт этиловый 90, 70 и 40 % широко используется самостоятельно и в составе многих антисептических средств. В высоких концентрациях этанол обладает бактерицидным и бактериостатическим действием. Механизм действия спирта этилового состоит в необратимой коагуляции белков и в мембранотропном действии [1, 2].

Спирт этиловый 70 % как антисептик для обработки рук хирурга, операционного и инъекционного поля является высокоактивным антисептиком и по сравнению с другими антисептическими средствами крайне редко вызывает побочные явления аллергического характера. В соответствующих концентрациях спирты вызывают быстрое и значительное сниже-

ние уровня микробной обсемененности кожи при их аппликации на 15 с [1, 2, 3, 4].

Недостатком при использовании спирта этилового 70 % является невозможность визуализации обрабатываемых кожных покровов, возможность использования данного средства не по назначению, а также воспламеняемость, быстрая испаряемость [5, 6]. Споры бактерий устойчивы к действию спирта этилового, что может привести к контаминации спиртовых растворов спорами, в том числе патогенных клостридий.

Спирт изопропиловый имеет такой же спектр антимикробного действия, как и этанол, его противомикробное действие начинает проявляться при более низких концентрациях. Изопропиловый и пропиловый спирты входят в состав многих широко применяемых антисептических средств (септоцид, инол и др.). Однако пропанол и изопропанол обладают выраженным раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки [1, 3, 5, 7].

Для антисептической обработки кожи и рук в Республике Беларусь рекомендуется применение спирта этилового в композиции с красителями и денатурирующими добавками, такие как «Хоспизепт-раствор», «Инол», «Септоцид Р плюс» и «Септоцид-синерджи». Однако использование таких антисептиков в педиатрической, неонатологической и акушерско-гинекологической практике, а также у лиц с высоким риском возникновения аллергических реакций, больных бронхиальной астмой и другими аллергиями нежелательно вследствие возможных побочных явлений аллергического характера [8, 9].

Краситель бриллиантовый зеленый применяют наружно в качестве антисептического средства в виде 0,1–2,0 % спиртового или водного раствора для обработки при пиодермии, блефарите. Бриллиантовый зеленый оказывает антимикробное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, дерматофиты, кандиды, которое усиливается в спиртовых растворах. Применяется для профилактики инфицирования мелких травм кожных покровов и лечения гнойничковых заболеваний кожи.

Основным недостатком при применении бриллиантового зеленого являются аллергические реакции, гиперемия, зуд, а также ожоги при использовании у новорожденных и детей до 1 года, появление жжения, слезотечения при попадании на слизистые оболочки глаз. Ограничивает применение бриллиантового зеленого невозможность обработки больших участков кожи и проведение гигиенической обработки рук вследствие сильной выраженности красящих свойств, обусловленной достаточно высокой концентрацией красителя, а также интенсивное ок-

рашивание в зеленый цвет постельного и нательного белья [1, 2].

В связи с вышесказанным поиск новых высокоактивных антисептических средств является актуальной задачей клинической медицины и фармации.

Указанных недостатков лишен разработанный нами совместно с РУП «Бобруйский гидролизный завод» антисептический раствор «Витасепт-СКЗ» для наружного применения, содержащий спирт этиловый, вспомогательное вещество бриллиантовый зеленый и воду очищенную.

Целью данного исследования было изучение физико-химических свойств, антимикробной активности, микробиологической чистоты, токсиколого-гигиенических свойств и стабильности вышеназванного антисептического средства.

Материалы и методы

Исследования проводились на трех опытно-промышленных сериях (01, 02, 03) раствора спиртового «Витасепт-СКЗ» для наружного применения. Выполнено четыре серии опытов.

В **первой серии** опытов изучали физико-химические параметры раствора «Витасепт-СКЗ» спиртового. Для этого определяли цвет и запах органолептическим способом, водородный показатель (рН, ед.) и окислительно-восстановительный потенциал (ОВП, мВ) потенциометрическим методом на иономере И-160 М, плотность (ρ , г/см³) — пикнометрически [10].

Массовую долю спирта этилового (%) определяли хроматографическим и пикнометрическим методами [10]. При определении массовой доли спирта хроматографическим методом 0,44 г препарата взвешивали в мерной колбе вместимостью 50 см³ и доводили объем раствором внутреннего стандарта до метки (испытуемый раствор). По 2 мм³ испытуемого раствора и раствора РСО спирта этилового попеременно хроматографировали на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором, получая не менее 5 хроматограмм для каждого из растворов. Содержание спирта этилового (X) в препарате в процентах по объему вычисляли по формуле:

$$X = \frac{B_1 \times m_0 \times \rho_1 \times W}{B_0 \times m_1 \times \rho_0}, \quad (1)$$

где B_1 — среднее значение отношений площадей пиков спирта этилового к площадям пиков спирта пропилового (внутреннего стандарта) из хроматограмм испытуемого раствора; B_0 — среднее значение отношений площадей пиков спирта этилового к площадям пиков спирта пропилового (внутреннего стандарта) из хроматограмм раствора РСО спирта этилового; m_0 — масса навески РСО спирта этилового, г; m_1 — масса навески препарата, взятого для анализа, г; W — объемная доля спирта этилового, используемого для приготовления РСО спирта эти-

лового, %; ρ_0 — плотность спирта этилового, используемого для приготовления РСО, г/см³; ρ_1 — плотность препарата, г/см³.

Пикнометрическое определение проводили также по стандартной методике [10]. Плотность ρ вычисляли по формуле:

$$\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \times 0,99703}{m_1 - m} + 0,0012, \quad (2)$$

где: m — масса пустого пикнометра, г; m_1 — масса пикнометра с водой очищенной, г; m_2 — масса пикнометра с испытуемым антисептическим средством, г; 0,99703 — плотность воды при 20 °С, г/см³; 0,0012 — плотность воздуха при 20 °С и барометрическом давлении 760 мм рт. ст.

Подлинность опытных образцов средства определяли по качественным реакциям на спирт этиловый:

а) 2 см³ препарата смешивали с 0,5 см³ кислоты уксусной ледяной, прибавляли 1 см³ кислоты серной концентрированной, нагревали до кипения;

б) 0,5 см³ препарата смешивали с 5 см³ 5 % раствора натрия гидроксида и прибавляли 2 см³ 0,1 М раствора йода.

Во **второй серии** опытов исследовали антимикробную активность и микробиологическую чистоту раствора спиртового «Витасепт-СКЗ». Испытания проводили на базе микробиологической лаборатории ГУ «Витебский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». Выполнено 4 группы второй серии опытов.

В 1 группе опытов у рабочего раствора «Витасепт-СКЗ» и средства в 75 % концентрации изучали антимикробную активность в качественном суспензионном методе в отношении стандартных тест-культур микроорганизмов без белковой нагрузки и в присутствии 20 % лошадиной сыворотки (ЛС) в течение 1 и 2 мин [11, 12]. В качестве тест-культур использовали стандартные музейные штаммы *E.coli* ATCC 25922, *S.aureus* ATCC 25923, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *P.mirabilis* ATCC 14153, *C.albicans* ATCC 10231, стандартизованные до 10⁹ КОЕ/см³ [11, 12]. В качестве нейтрализатора использовали 3 % ТВИН-80 [13].

Во 2 группе **второй серии** опытов определяли антимикробную активность рабочего раствора «Витасепт-СКЗ» и средства в 75 % концентрации в количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки и с добавлением 20 % ЛС в отношении стандартных тест-культур микроорганизмов в течение 1 и 2 мин [11, 12]. В качестве нейтрализатора использовали 3 % ТВИН-80 [13]. По 0,2 см³ стандартизованных до 10⁹ КОЕ/см³ тест-культур добавляли к 1,8 см³ антисептика. Для контроля 0,2 см³ взвеси тест-культур переносили в пробирку с 1,8 см³ стерильной водопроводной во-

ды. По истечении 1 и 2 мин по $0,2 \text{ см}^3$ смеси переносили в пробирку с $1,8 \text{ см}^3$ нейтрализатора. Через 10 мин из смеси готовили разведения в физиологическом растворе до 10^{-5} (для контроля до 10^{-6}). Затем цельную смесь и все разведения высеивали на чашки с плотной средой для контроля стерильности. Для контроля по $0,02 \text{ см}^3$ разведений 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} высеивали на сектора чашек с плотной средой для контроля стерильности. После инкубации при 37°C в течение 48 ч подсчитывали среднее число живых бактерий в контроле, число выживших бактерий в опыте (КОЕ/ см^3). Для установления влияния белковой нагрузки на уровень антимикробной активности антисептика 20% ЛС вносили в физиологический раствор, в котором суспензировали тест-культуры бактерий [11, 12].

В 3 группе опытов изучали антимикробную эффективность раствора спиртового «Витасепт-СКЗ» для гигиенической антисептики рук. Пальцы рук 10 пробантов контаминировали тест-культурой *E.coli* ATCC 25922, после высыхания проводили смывы в растворе нейтрализатора, указанного выше. Затем проводили высеивание на чашки со средой контроля стерильности [11, 12].

В 4 группе **второй серии** опытов определяли микробиологическую чистоту раствора спиртового «Витасепт-СКЗ» методом мембранной фильтрации на устройствах фильтровальных УФ-1 на момент изготовления, после 3 и 6 месяцев хранения в нормальных условиях и при ускоренном хранении в термостате при температуре 42°C . Через воронку фильтровали по 100 см^3 препарата, нейтрализатор 0,5 % лецитин, затем стерильный физиологический раствор и мясо-пептонный бульон. Фильтры переносили на кровяной агар, среду Сабуро и помещали в термостат. Результаты учитывали через 7 суток [13]. Контролем служила вода очищенная.

В **третьей серии** опытов совместно с лабораторией промышленной токсикологии ГУ РНПЦ гигиены изучали токсикологические свойства раствора спиртового «Витасепт-СКЗ» для наружного применения.

В 1 группе определение параметров токсикометрии (смертельная доза — DL_{50}) и опасности острого отравления антисептического средства проводили в опытах на белых крысах. В эксперименте «Витасепт-СКЗ» вводили животным с помощью иглы-зонда внутривентрикулярно в перерасчете на дозы — 5100–9500 мг/кг [14].

Во 2 группе **третьей серии** опытов исследовали раздражающее действие средства на слизистые глаз кроликов путем однократного введения указанного средства в нижний конъюнктивальный свод в объеме 100 мм^3 . У подопытных животных регистрировали признаки раздражения слизистой оболочки глаз, их выраженность и длительность [14].

В 3 группе проводили оценку местно-раздражающих и кожно-резорбтивных свойств в условиях 20-кратного (по 5 раз в неделю) нанесения нативного антисептика («пробирочный» метод) на хвосты (экспозиция — 4 ч) белых крыс [14].

В 4 группе изучали кумулятивные свойства в условиях 30-суточного (по 5 раз в неделю) введения нативного антисептика в желудок белых крыс в дозе, кратной 1/10 от максимально введенной в остром опыте (875 мг/кг) [14].

В 5 группе **третьей серии** опытов для выявления сенсibiliзирующего действия марлевые салфетки, пропитанные исследуемым антисептиком, фиксировали на внутреннюю поверхность локтевого сгиба волонтеров на 24 ч. Реакцию кожи учитывали через 24 и 48 ч после начала аппликаций [15].

В **четвертой серии** опытов была изучена стабильность раствора спиртового «Витасепт-СКЗ» в ускоренных испытаниях при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$ в течение 6 месяцев, а также в долгосрочных испытаниях при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 6 месяцев. Испытания проводили в соответствии со стандартными методиками [16].

Результаты обрабатывали статистически на персональном компьютере IBM Intel Pentium с помощью пакета программ «Microsoft Excel», достоверность сдвигов учитывали при $p < 0,05$. При этом определяли средние арифметические величины M , среднее квадратичное отклонение δ , ошибку средней арифметической m по общепринятым методикам. Минимальное количество наблюдений для достоверности результатов было не менее 6.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования **первой серии** опытов показали, что «Витасепт-СКЗ» представляет собой прозрачный раствор зеленого цвета с характерным спиртовым запахом, упакованный в пластиковые флаконы с герметично завинчивающимися пробками по 1000 см^3 . Появление запаха этилацетата и запаха йодоформа, а также появление и постепенное образование осадка говорит о подлинности полученных опытных образцов средства. Опытные образцы «Витасепт-СКЗ», полученные в заводской упаковке БРУП «Гидролизный завод» имели рН 5,2 ед., ОВП — +330 мВ, ρ — $0,883 \text{ г/см}^3$ и массовую долю спирта этилового $70,5 \pm 0,15\%$.

Результаты 1 группы **второй серии** опытов показали, что разработанный антисептик «Витасепт-СКЗ» в рабочей концентрации и в концентрации 75 % при экспозиции 1 и 2 мин в качественном суспензионном тесте вызывал полную гибель всех тест-культур микробов как без белковой нагрузки, так и в присутствии ЛС (таблица 1).

Результаты 2 группы **второй серии** опытов показали, что «Витасепт-СКЗ» при 100 % концентрации в количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки проявлял достаточно высокий уровень антимикробной активности с фак-

тором редукции (RF) в отношении *E.coli* при экспозиции 1 мин 8,69 lg, экспозиции 2 мин — 8,65 lg, *P.aeruginosa* — 7,09 lg и 7,39 lg, *P.mirabilis* — 7,61 lg и 8,39 lg, *S.aureus* — 6,87 lg и 8,87 lg, *C.albicans* — 5,17 lg и 7,24 lg соответственно.

Таблица 1 — Антимикробная активность средства «Витасепт-СКЗ» в качественном суспензионном тесте без белковой нагрузки (СКЗ) и с белковой нагрузкой (СКЗ+ЛС) по отношению к типовым тест-культурам

Наименование образца	Тест-культуры									
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>C. albicans</i>
СКЗ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
СКЗ + ЛС	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Контроль	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Экспозиция	1 мин					2 мин				

Примечание: (-) — отсутствие роста тест-культур, (+) — рост тест-культур микроорганизмов.

В концентрации 75 % «Витасепт-СКЗ» также проявлял высокую антимикробную активность с RF в отношении *E.coli* при экспозиции 1 мин 5,69 lg, экспозиции 2 мин — 5,78 lg, *P.aeruginosa* — 5,49 lg и 5,62 lg, *S.aureus* — 6,57 lg и 6,87 lg, *C.albicans* — 5,17 lg и 5,55 lg, *P.mirabilis* — 5,83 lg и 6,22 lg соответственно (таблица 2).

Фактор редукции средства «Витасепт-СКЗ» при экспозиции 1 и 2 мин в количественном суспензионном тесте с добавлением 20 % ЛС в отношении всех использованных музейных

штаммов был больше 6 lg. При 75 % концентрации «Витасепт-СКЗ» RF в отношении *E.coli* при экспозиции 1 мин составил 5,3 lg, экспозиции 2 мин — 5,6 lg, *P.aeruginosa* — 5,3 lg и 5,4 lg, *P.mirabilis* — 5,27 lg и 5,98 lg, *S.aureus* — 6,03 lg и 6,5 lg, *C.albicans* — 4,17 lg и 4,27 lg соответственно (таблица 3).

Результаты 3 группы **второй серии** опытов показали, что раствор спиртовой «Витасепт-СКЗ» в рабочей концентрации у всех 10 пробантов вызывал RF тест-культуры кишечной палочки более 4 lg (таблица 4).

Таблица 2 — Антимикробная активность средства «Витасепт-СКЗ» в количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки

Тест-культура	Наименование образца	Экспозиция 1 мин			Экспозиция 2 мин		
		КОЕ	log	RF	КОЕ	log	RF
<i>E. coli</i>	СКЗ-100 %	—	0	8,69	—	0	8,65
	СКЗ-75 %	1000	3	5,69	750	2,87	5,78
	Контроль	5×10^8	8,69		$4,5 \times 10^8$	8,65	
<i>S. aureus</i>	СКЗ-100 %	100	2	6,87	—	0	8,87
	СКЗ-75 %	200	2,3	6,57	100	2	6,87
	Контроль	$7,5 \times 10^8$	8,87		$7,5 \times 10^8$	8,87	
<i>P.aeruginosa</i>	СКЗ-100 %	20	1,3	7,09	10	1	7,39
	СКЗ-75 %	800	2,9	5,49	600	2,77	5,62
	Контроль	$2,5 \times 10^8$	8,39		$2,5 \times 10^8$	8,39	
<i>P. mirabilis</i>	СКЗ-100 %	5	0,69	7,61	—	0	8,39
	СКЗ-75 %	300	2,47	5,83	150	2,17	6,22
	Контроль	2×10^8	8,3		$2,5 \times 10^8$	8,39	
<i>C. albicans</i>	СКЗ-100 %	100	2	5,17	-	0	7,24
	СКЗ-75 %	100	2	5,17	50	1,69	5,55
	Контроль	$1,5 \times 10^7$	7,17	—	$17,5 \times 10^6$	7,24	—

Примечание: СКЗ-100 % — «Витасепт-СКЗ» в 100 % концентрации, СКЗ-75 % — «Витасепт-СКЗ» в 75 % концентрации.

Таблица 3 — Антимикробная активность средства «Витасепт-СКЗ» в количественном суспензионном тесте в присутствии 20 % ЛС

Тест-культура	Наименование образца	Экспозиция 1 мин			Экспозиция 2 мин		
		КОЕ	log	RF	КОЕ	log	RF
<i>E. coli</i>	СКЗ-100 %	—	0	8,6	—	0	8,6
	СКЗ-75 %	2000	3,3	5,3	1000	3	5,6
	Контроль	4×10^8	8,6	—	4×10^8	8,6	—
<i>S. aureus</i>	СКЗ-100 %	—	0	8,8	—	0	8,8
	СКЗ-75 %	600	2,77	6,03	200	2,3	6,5
	Контроль	7×10^8	8,8	—	7×10^8	8,8	—
<i>P. aeruginosa</i>	СКЗ-100 %	—	0	8,3	—	0	8,3
	СКЗ-75 %	1000	3	5,3	800	2,9	5,4
	Контроль	2×10^8	8,3	—	2×10^8	8,3	—
<i>P. mirabilis</i>	СКЗ-100 %	—	0	8,17	—	0	8,17
	СКЗ-75 %	800	2,9	5,27	800	2,9	5,98
	Контроль	$1,5 \times 10^8$	8,17	—	$1,5 \times 10^8$	8,17	—
<i>C. albicans</i>	СКЗ-100 %	—	0	6,17	—	0	6,17
	СКЗ-75 %	100	2	4,17	80	1,9	4,27
	Контроль	$1,5 \times 10^6$	6,17	—	$1,5 \times 10^6$	6,17	—

Примечание: СКЗ-100 % — «Витасепт-СКЗ» в 100 % концентрации, СКЗ-75 % — «Витасепт-СКЗ» в 75 % концентрации

Таблица 4 — Антимикробная активность «Витасепт-СКЗ» для гигиенической антисептики рук по отношению к типовой тест-культуре *E. coli*

Пробанты	Витасепт-СКЗ				
	до обработки		после обработки		RF
	КОЕ	lg	КОЕ	lg	
1	3×10^8	8,47	90	1,95	6,52
2	3×10^8	8,47	1500	3,17	5,3
3	2×10^7	7,3	150	2,17	5,13
4	5×10^6	6,69	0	0	6,69
5	$2,5 \times 10^6$	6,39	50	1,69	4,7
6	$1,5 \times 10^7$	7,17	250	2,39	4,78
7	2×10^8	8,3	750	2,87	5,43
8	2×10^7	7,3	80	1,9	5,4
9	3×10^7	7,47	1000	3	4,47
10	2×10^6	6,3	25	1,39	4,91

В 4 группе **второй серии** опытов не обнаружено общего числа аэробных бактерий и грибов (суммарно) в 1 см^3 , бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в 1 см^3 , бактерий *P. aeruginosa* в 1 см^3 , бактерий *S. aureus* в 1 см^3 всех образцов раствора «Витасепт-СКЗ» (таблица 5).

Таблица 5 — Микробиологическая чистота «Витасепт-СКЗ»

Наименование образца	Общее число бактерий в 1 см^3	Бактерии сем. <i>Enterobacteriaceae</i> в 1 см^3	<i>P. aeruginosa</i> в 1 см^3	<i>S. aureus</i> в 1 см^3
СКЗ-1	0	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
СКЗ-2	0	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
СКЗ-3	0	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
СКЗ-4	0	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
СКЗ-5	0	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено

Примечание: СКЗ-1 — «Витасепт-СКЗ» после изготовления; СКЗ-2 — «Витасепт-СКЗ» после 3 месяцев хранения в нормальных условиях; СКЗ-3 — «Витасепт-СКЗ» после 3 месяцев хранения при $t 42 \text{ }^\circ\text{C}$; СКЗ-4 — «Витасепт-СКЗ» после 6 месяцев хранения в нормальных условиях; СКЗ-5 — «Витасепт-СКЗ» после 6 месяцев хранения при $t 42 \text{ }^\circ\text{C}$.

В результате 1 группы *третьей серии* опытов установлено, что внутрижелудочное введение средства вызывало угнетение животных, адинамию, что характерно для спиртосодержащих композиций. DL_{50} составляет 8750 мг/кг. По параметрам острой внутрижелудочной токсичности антисептик относится к малоопасным химическим композициям (IV класс опасности, по ГОСТ 12.1.007-76).

Во 2 группе *третьей серии* опытов при оценке раздражающего действия на слизистую глаз инстилляцией 100 мм³ нативного средства «Витасепт-СКЗ» в нижний конъюнктивальный свод глаз кроликов приводили к рефлекторному блефароспазму и слезотечению. При наблюдении через 1 и 4 ч у всех животных отмечалось слезотечение, слабовыраженная гиперемия слизистой, оцениваемая до 1,0 балла.

В 3 группе *третьей серии* опытов при оценке местно-раздражающих и кожно-резорбтивных свойств установлено, что длительное эпикутанное воздействие препарата не вызывало признаков раздражения кожных покровов, клинических симптомов интоксикации и гибели подопытных крыс на всем протяжении эксперимента.

В 4 группе *третьей серии* при исследовании кумулятивных свойств раствора «Витасепт-СКЗ» спиртового на протяжении всего эксперимента отмечалась незначительная заторможенность животных. Смертельных эффектов не наблюдалось (коэффициент кумуляции ($K_{квм}$) > 5,1).

В 5 группе *третьей серии* опытов однократные аппликации марлевых салфеток, пропитанных изучаемым антисептиком, на кожу внутренней поверхности предплечья волонтеров не вызывали в течение суток гиперемии (0 баллов) и отека (0 баллов), следовательно, индекс сенсibilизирующей способности (I_s) равен нулю. Отмечалось слабое окрашивание в зеленый цвет кожных покровов.

Результаты *четвертой серии* опытов показали, что после 3 месяцев хранения рН повысился на 0,3 ед., ОВП снизился в 1,3 раза, ρ осталась на одном уровне, массовая доля спирта снизилась в 1,3 раза по сравнению с показателями на момент изготовления. После 6 месяцев хранения рН не изменился, ОВП уменьшился в 1,4 раза, ρ осталась на прежнем уровне, массовая доля спирта стала ниже в 1,004 раза по сравнению с физико-химическими параметрами средства на момент изготовления (таблица 6).

Таблица 6 — Физико-химические свойства антисептического средства «Витасепт-СКЗ», подвергнутого долгосрочным испытаниям при температуре $+25 \pm 4^\circ\text{C}$ и относительной влажности 74 %

Физико-химические свойства	рН, ед.	ОВП, х.с.э., мВ	ρ_{20} , г/см ³	Массовая доля C ₂ H ₅ OH, %
На момент изготовления	5,2	+332	0,883	70,5 ± 0,15
3 месяца хранения	5,5	+250	0,883	70,46 ± 0,23
6 месяцев хранения	5,5	+240	0,883	70,2 ± 0,15

При исследовании стабильности антисептического раствора спиртового «Витасепт-СКЗ» в ускоренном испытании при $t = +40 \pm 2^\circ\text{C}$ и $R = 74\%$ установлено, что через 3 месяца хранения рН вырос на 0,5 ед., ОВП снизился в 1,4 раза, ρ не изменилась, массовая доля спирта уменьшилась в 1,3 раза по сравнению с показателями на момент изготовления. После 6 месяцев испытаний рН стал выше на 0,9 ед., ОВП уменьшился в 1,5 раза, ρ осталась без изменений, массовая доля спирта стала меньше в 1,005 раза по сравнению с физико-химическими свойствами «Витасепт-СКЗ» на момент изготовления (таблица 7).

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что разработанный раствор спиртовой «Витасепт-СКЗ» для наружного применения является подлинным.

Раствор спиртовой «Витасепт-СКЗ» для наружного применения в качественном суспензионном тесте вызывал гибель всех музейных тест-культур микроорганизмов в течение 1 и 2 мин. В количественном суспензионном тесте в отношении всех тест-культур «Витасепт-СКЗ» в рабочей концентрации проявил 100 % антимикробную активность, а фактор редукции тест-культур при всех изученных режимах превышал 6 lg.

Таблица 7 — Физико-химические свойства средства «Витасепт-СКЗ», подвергнутого ускоренным испытаниям при температуре $+40 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности 74 %

Физико-химические параметры	рН, ед.	ОВП, х.с.э., мВ	ρ_{20} , г/см ³	Массовая доля C ₂ H ₅ OH, %
На момент изготовления	5,2	+332	0,883	70,5±0,15
1 месяц хранения	5,2	+330	0,883	70,5±0,06
2 месяца хранения	5,5	+330	0,883	70,56±0,12
3 месяца хранения	5,7	+230	0,883	70,43±0,06
6 месяцев хранения	6,1	+220	0,883	70,13±0,14

При добавлении 20 % ЛС «Витасепт-СКЗ» также обладал достаточным уровнем антимикробной активности в 100 % концентрации по отношению к типовым тест-культурам микроорганизмов ($RF > 6 \lg$). В 75 % концентрации раствор «Витасепт-СКЗ» спиртовой как в присутствии белковой нагрузки, так и без нее вызывал фактор редукции тест-культур микроорганизмов более 4 lg.

В результате исследования антимикробных свойств «Витасепт-СКЗ» для гигиенической антисептики рук выявлено, что данное средство в опыте «in vivo» в рабочей концентрации проявлял RF тест-культуры *E.coli* ATCC 25922 более 4 lg у всех 10 пробантов.

При определении микробиологической чистоты не установлено значительных изменений и превышений нормативных показателей общего числа аэробных бактерий и грибов (суммарно) в 1 см³, бактерий семейства *Enterbacteriaceae* — в 1 см³, бактерий *P. aeruginosa* — в 1 см³, бактерий *S. aureus* — в 1 см³ исследуемого антисептика.

По параметрам острой внутрижелудочной токсичности раствор «Витасепт-СКЗ» спиртовой относится к малоопасным соединениям (IV класс опасности, по ГОСТ 12.1.007-76). DL_{50} для белых крыс составила 8750 мг/кг. В условиях однократного воздействия антисептическое средство способно оказывать слабовыраженное раздражающее действие на слизистые оболочки, в условиях повторного эпикутанного воздействия — не обладает местно-раздражающим и общерезорбтивным действием. При субхроническом внутрижелудочном воздействии в дозе 875 мг/кг (1/10 от введенной в остром опыте) антисептик не обладает кумулятивными свойствами на уровне проявления смертельных эффектов ($K_{\text{кумуляция}} > 5,1$). Антисептик не вызывает симптомов раздражения и сенсибилизирующих эффектов у волонтеров при пробном применении.

Исследования показали, что как в ускоренном, так и в долгосрочном испытаниях стабильности не установлено значительных изменений по внешнему виду, плотности, водородному показателю, окислительно-восстановительному потенциалу и содержанию спирта этилового, следовательно, разработанное новое антисептическое средство является стабильным.

Высокая концентрация спирта этилового в растворе «Витасепт-СКЗ» позволяет усилить бактерицидную, фунгицидную и вирулицидную активность при минимальном дубящем действии на кожу и слизистые оболочки. Снижение концентрации бриллиантового зеленого до 0,0099 % позволяет избежать возникновения ожогов, аллергических реакций, а также значительно снизить красящие свойства, что позволит использовать данное антисептиче-

ское средство для обработки больших участков кожи, проведения гигиенической обработки рук, сохранив при этом возможность визуализации обработанного участка.

Разработанный антисептический раствор «Витасепт-СКЗ» является эффективным и гигиенически безопасным, так как обладает высокой антимикробной активностью, улучшенными физико-химическими показателями, отсутствием сенсибилизирующего и раздражающего действия на кожу, низкой интенсивностью окрашивания, что в дальнейшем облегчает отстирывание постельного и нательного белья больных, спецодежды медицинского персонала. «Витасепт-СКЗ» легко смывается с кожи рук персонала после работы, не вызывает ожоги кожи, может успешно использоваться в акушерско-гинекологической, неонатологической, педиатрической и хирургической практике. Использование разработанного средства снижает риск возникновения аллергических реакций у чувствительных лиц.

Результаты проведенных исследований нового антисептического средства «Витасепт-СКЗ» легли в основу разработки ВФС РБ 1123-07 «Раствор «Витасепт-СКЗ» спиртовой для наружного применения» [17].

Заключение

1. Разработанный раствор «Витасепт-СКЗ» для наружного применения обладает физико-химическими свойствами, отвечающими предъявляемым требованиям к антисептическим средствам.

2. «Витасепт-СКЗ» в рабочей концентрации вызывает гибель стандартных тест-культур микроорганизмов в течение 1 и 2 мин. В отношении стандартных тест-культур «Витасепт-СКЗ» обладает выраженной антимикробной активностью и является эффективным антисептиком с фактором редукции при экспозиции 1 мин выше 6 lg. Для гигиенической антисептики рук данное средство вызывает фактор редукции тест-культуры кишечной палочки более 4 lg. «Витасепт-СКЗ» является микробиологически чистым, не содержит аэробные бактерии и грибы, бактерии семейства *Enterbacteriaceae*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

3. Раствор спиртовой «Витасепт-СКЗ» для наружного применения относится к практически нетоксичным (V класс токсичности) и малоопасным соединениям (IV класс опасности) со слабо выраженными ирритативными (I класс), кумулятивными ($K_{\text{кумуляция}} > 5,1$) и резорбтивными свойствами, не обладает раздражающим кожу и сенсибилизирующим действием и является гигиенически безопасным.

4. В испытаниях стабильности не установлено значительных изменений по внешнему виду и физико-химическим свойствам, следовательно, разработанное новое антисептическое средство является стабильным.

5. Разработанный раствор спиртовой «Витасепт-СКЗ» для наружного применения может быть рекомендован для обработки операционного поля пациентов и гигиенической обработки рук персонала при выполнении медицинских манипуляций в организациях здравоохранения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Красильников, А. П. Справочник по антисептике / А. П. Красильников. — Минск: Выш. шк., 1995. — 267 с.
2. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — Минск: Беларусь, 1988. — Т. 2. — 543 с.
3. Черкашин, М. А. Местные антисептики в хирургической практике / М. А. Черкашин // Русский медиц. журн. [Электронный ресурс]. — 2007. — Т. 15, № 22. — Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_5528.htm. — Дата доступа: 10.11.2009.
4. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — М.: РИА «Новая Волна», 2007. — 1206 с.
5. Практическое руководство по применению средств дезинфекции и стерилизации в лечебно-профилактических учреждениях / А. В. Авчинников [и др.]; под общ. ред. А. В. Авчинникова. — 2-е изд. — Смоленск: СГМА, 2000. — 160 с.
6. Чистенко, Г. Н. Основы дезинфекции. Химический метод дезинфекции / Г. Н. Чистенко // Мир медицины. — 2005. — № 11. — С. 3–5.
7. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья / А. А. Шеряков [и др.]; под общ. ред. А. А. Шерякова. — Молодечно: Победа, 2008. — Т. 2. — 472 с.
8. Инструкция по применению в медицинской практике антисептика «Инол» производства ИП «Инкраслав»: согл. Гл. сан. врачом Респ. Беларусь 10.06.2002. — Минск, 2002. — 8 с.

9. Инструкция по применению лекарственного средства «Септоцид-синерджи»: утв. Зам. мин. здравоохран. Респ. Беларусь 26.08.04. — Минск, 2004. — 4 с.

10. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Г. В. Годовальников [и др.]; под общ. ред. Г. В. Годовальникова. — Минск: Мин. госуд. ПТК полиграфии, 2006. — Т. 1. — 656 с.

11. Методы проверки и оценки антимикробной активности дезинфицирующих и антисептических средств: инструкция по применению № 11-20-204-2003, утв. Гл. госуд. сан. врачом Респ. Беларусь 16.01.1997. — Минск, 2003. — 41 с.

12. Методы испытания противомикробной активности антисептиков профилактического назначения: метод. указ. № 11-13-1-97, утв. Гл. госуд. сан. врачом Респ. Беларусь 16.01.1997. — Минск, 1997. — 12 с.

13. Определение микробиологической чистоты дезинфицирующих и антисептических средств: инструкция № 4.2.10.-22-102-2005, утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 30.12.2005. — Минск, 2005. — 7 с.

14. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: инстр. 1.1.11-12-35-2004, утв. пост. Гл. госуд. сан. врача Респ. Беларусь 14.12.2004, № 131. — Минск, 2004. — 41 с.

15. Требования к постановке исследований по гигиенической оценке средств бытовой химии: инстр. 1.1.10-14-93-2005, утв. пост. Гл. госуд. сан. врача Респ. Беларусь 28.12.2005, № 265. — Минск, 2005. — 17 с.

16. Изучение стабильности и установление сроков годности новых субстанций и готовых лекарственных средств: метод. указ. 09140.07-2004. — Минск: ЛОТИОС, 2004. — 57 с.

17. «Раствор «Витасепт-СКЗ» спиртовой для наружного применения. Временная фармакопейная статья ВФС РБ 1123-07, утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 31.08.2007 г.

Поступила 24.09.2010

УДК 616-089.844:681.332

КОНТУРНАЯ ПЛАСТИКА ТЕЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

М. Ф. Курек

Гомельский государственный медицинский университет

В статье рассмотрены проблемы, возникающие при хирургической коррекции контуров тела: выбор метода операции в области живота, выбор объема и границ коррекции избыточных жировых отложений в области туловища, деформирующих его наружные контуры (талия, нижнебоковые отделы спины, надъягодичные области, наружная поверхность верхней трети бедра). Предложена методика объективного индивидуального планирования операций путем использования компьютерного моделирования. По итогам сравнения результатов операций, проведенных после планирования «на глаз» и с использованием разработанной методики, последняя доказала свою эффективность в клинической практике и может быть рекомендована к практическому использованию в эстетической пластической хирургии.

Ключевые слова: пластическая хирургия, липосакция, абдоминопластика, контурная пластика, компьютерное моделирование.

BODY CONTOURING PLASTY USING COMPUTER MODELING

M. F. Kurek

Gomel State Medical University

The article concerns the problems that arise from body contouring surgery: the right choice of surgical technique in the abdominal region, the choice of volume and borders for surgical correction of fat deposits deforming outer contour of the body (waist, lower lateral parts of the back, supragluteal area, upper part of the outer thigh). The method of objective individual planning of operations by means of computer modeling has been proposed. As it appears from comparison of the results of surgical correction after traditional planning «by sight» with the results of body contouring using designed method of computer modeling, the latter has proved its clinical effectiveness and may be recommended for practical use in aesthetic plastic surgery.

Key words: plastic surgery, liposuction, abdominoplasty, body contouring, computer modeling.

Введение

В последние годы заметно увеличилось количество пациентов, нуждающихся в проведении эстетических пластических операций.

Передняя брюшная стенка женщины подвергается значительным изменениям в течение жизни в связи с физиологической функцией деторождения. Изменения гормонального статуса отражаются на механических свойствах кожи и особенностях распределения жировых отложений по телу, поэтому чаще всего коррекции подвергается область от субмаммарных до подъягодичных складок, так как именно эта зона определяет красоту женской фигуры [1, 2, 12].

При коррекции избыточных жировых отложений в области живота хирург решает следующие вопросы: какая операция (липосакция или абдоминопластика) необходима пациенту; достаточно ли эластична кожа, чтобы после уменьшения объема подкожного жира в результате липосакции (проводимой через точечные проколы) дать «усадку» до новых размеров без образования кожной складки, которую необходимо иссекать в ходе одного из вариантов абдоминопластики (с образованием длинного линейного рубца). Существующие методики основаны на определении избытка кожи и подкожно-жировой клетчатки, но не учитывают биомеханические свойства кожи [3, 7, 8, 9, 11].

При коррекции внешних контуров тела, то есть области верхней трети наружной поверхности бедра, талии и заднебоковых отделов спины главными вопросами являются границы и объем оперируемых зон. Традиционно план операции определяется «на глаз», основываясь на пожеланиях пациентки, опыте и эстетических представлениях хирурга, это связано с отсутствием математически описанного шаблона эстетического «идеала» женского тела, с которым можно сравнить фигуру пациентки при планировании операции и после ее проведения [2, 4, 5, 10, 12].

В настоящее время область применения компьютерных технологий при моделировании хирургической коррекции контуров тела ограничивается получением ориентировочного изображения результата операции. Для этого хирург изменяет фотографию пациента графическими средствами. Однако ни одна из таких программ не предлагает эстетического «ориентира», «идеального» изображения, с которым можно было бы сравнить фигуру пациента. Компьютерное моделирование в этом случае является лишь дополнительным средством общения между хирургом и пациентом, а не средством объективного индивидуального планирования операции [1, 2].

Таким образом, не вызывает сомнения необходимость создания эффективной методики объективного индивидуального планирования хирургической коррекции контуров тела конкретного пациента с целью улучшения послеоперационных

результатов, снижения количества повторных операций и улучшения качества жизни пациентов [6].

Материалы и методы исследования

Работа состояла из трех этапов:

1) изучение биомеханических свойств кожи живота и разработка методики прогнозирования ее послеоперационной ретракции;

2) разработка методики индивидуального объективного определения границ и объемов «проблемных» зон, подлежащих хирургической коррекции;

3) оценка клинической эффективности разработанного метода хирургической коррекции туловища с применением компьютерного моделирования.

В ходе *первого этапа* сравнивали биомеханические свойства эпи- и гипогастальной области кожи у 30 умерших от 23 до 87 лет, из них 10 женщин и 20 мужчин. Исследование проводилось после согревания тел до комнатной температуры не позднее 24 часов после смерти. Согласно дополнительно проведенному нами исследованию, результаты тестов на растяжимость и эластичность кожи живота у живых людей тех же возрастных групп оказались в пределах тех же значений, что и у трупов.

Эластичность определяли по уменьшению площади прямоугольных кожных образцов после нанесения разрезов и отделения дермы от подкожной жировой клетчатки, имевших начальные размеры 80x15мм. Упругость изучали, анализируя кривые зависимости напряжения от деформации лоскута, построенные на основании данных опытов по одноосному растяжению на испытательной машине INSTRON 5567 для статических испытаний материалов на растяжение по ГОСТу 11262-80. Определяли факторы, коррелирующие с изучаемыми свойствами со статистической значимостью $p \leq 0,05$, с целью прогнозирования эластичности кожи живота. Функциональные особенности кожи живота подтверждали морфометрически по данным гистологической картины изучаемых образцов кожи.

В ходе *второго этапа* была разработана методика индивидуального объективного определения границ и объемов «проблемных» зон тела, подлежащих хирургической коррекции. С целью объективизации подхода изучены существующие общепризнанные эталоны красоты тела и определены математические критерии, соответствующие «идеальным» стандартам, принятым в современной эстетической медицине.

Третий этап заключался в применении и оценке эффективности разработанного метода хирургической коррекции контуров женского тела с использованием компьютерного моделирования в клинической практике. В исследовании участвовали 88 пациенток, оперированных в ЧМУП «Клиника эстетической хирургии и косметологии» г. Гомеля в 2007–2010 гг. *Первую группу* составили пациентки, которым

В таблицах 1 и 2 представлены значения вероятности (в процентах) того, что величина ретракции кожи после операции окажется в диапазоне, указанном в первой колонке таблицы. Значение вероятности (в процентах) в каждом диапазоне суммируется по правилам интегральной оценки данных по формуле 1 (формула полной вероятности):

$$P(A) = \sum_{i=1}^n P(H_i)P(A/H_i), \quad (1)$$

где $P(A)$ — вероятность события A ; $P(H_i)$ — условная вероятность наступления события A согласно гипотезе H_i ($i = 1, 2, \dots, n$), n — количество гипотез.

Таким образом вычисляется вероятность возможной послеоперационной ретракции кожи живота в каждом диапазоне значений в процентах от первоначальной площади.

Второй этап — определение необходимой послеоперационной ретракции кожи живота состоял из следующих действий:

- 1) найти исходную площадь кожи живота в зоне, подлежащей коррекции;
- 2) вычислить площадь кожи живота, которая останется после удаления части подкожного жира в этой области;
- 3) вычислить, на сколько процентов должна уменьшиться площадь кожи живота после операции.

Исходную площадь можно найти, выделив зону планируемой операции в графическом редакторе и подсчитав в ней количество пикселей (наименьших точек, из которых состоит цифровое изображение). Перевести площадь зоны планируемой липосакции в сантиметры можно, измерив на компьютере в пикселях определенное

расстояние, например, 5 см, размеченное заранее на теле пациентки перед фотографированием.

Аналогично формуле для определения площади обширной раны, используемой в институте хирургии им. А. В. Вишневского РАМН [13], нами разработана формула для определения площади кожи живота, за основу которой взята площадь поверхности шарового сегмента. Высоту — H составляет кожно-жировая складка, а радиус основания шарового сегмента соответствует радиусу окружности той же площади, что и зона планируемой липосакции:

$$s = \pi(S/\pi + H^2), \quad (2)$$

где s — площадь кожи живота; S — площадь области коррекции, см; H — толщина кожно-жировой складки.

Так как в ходе операции изменяется только толщина кожно-жировой складки, то изменяя ее значение, можно вычислить площадь кожи живота до и после операции, зная, до какой толщины кожно-жировой складки планируется проводить липосакцию.

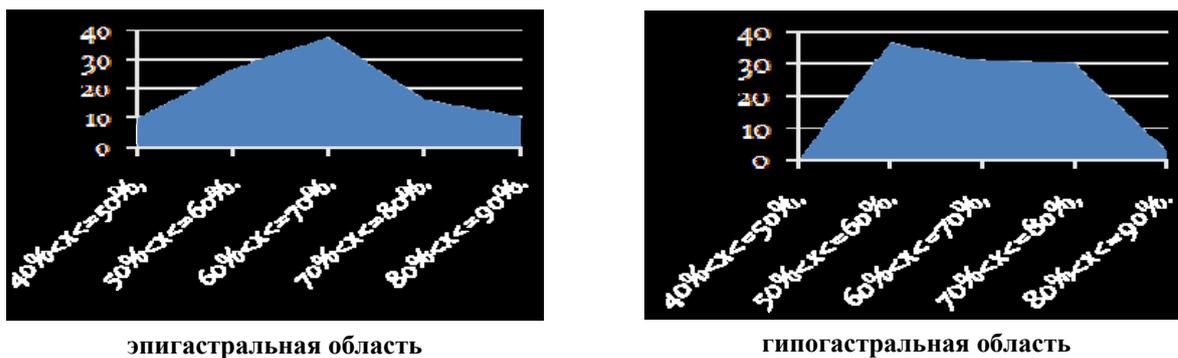
Таким образом, сравнивая вычисленную возможную и необходимую послеоперационную ретракцию кожи живота, можно сделать вывод о том, возможно ли проведение только липосакции (если необходимая ретракция кожи не превышает возможную) или пациентке потребуется абдоминопластика.

Клинические примеры.

1. Пациентка К-я Г. В., 41 год, обратилась в клинику для коррекции избыточных жировых отложений в области живота. Результаты обследования и прогноза ретракции кожи представлены в таблице 3 и на рисунках 1–2.

Таблица 3 — Прогноз необходимой ретракции кожи живота у пациентки К-я Г. В. на основании компьютерного анализа данных по разработанной методике

Пол	Возраст, лет	Щипковый тест в эпигастррии, баллы	Щипковый тест в гипогастрии, баллы	Толщина складки в эпигастррии до операции, см	Планируемая толщина складки в эпигастррии после операции, см	Толщина складки в гипогастрии до операции, см	Планируемая толщина складки в гипогастрии после операции, см	Площадь кожи после операции, в % от площади кожи до операции в эпигастррии	Площадь кожи после операции, в % от площади кожи до операции в гипогастрии
Ж	41	1	1	6	2	4,5	2	62,4	74,3



эпигастральная область **гипогастральная область**
Рисунок 1 — Прогноз возможной ретракции кожи живота у пациентки К-я Г. В. на основании компьютерного анализа данных по разработанной методике

Таким образом, прогнозируемая площадь кожи после операции в эпи- (62,4 %) и гипогастрии (74,3 %) попадает в интервал прогнозируемой вероятной ретракции кожи 60–

70 % и 50–60 % соответственно, что делает возможным проведение изолированной липосакции. Результаты операции представлены на рисунке 2.

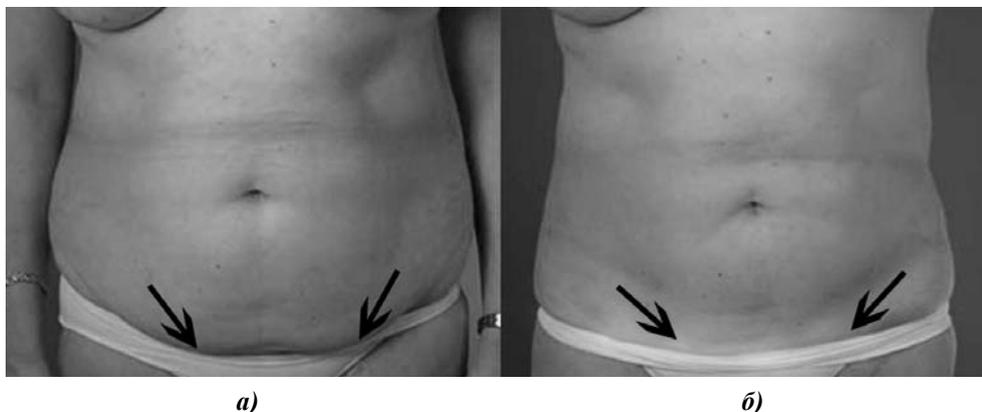


Рисунок 2 — Пациентка К-я Г. В.: а) до липосакции — имеется кожно-жировая складка внизу живота (отмечена стрелками); б) через 6 месяцев после операции: складка внизу живота отсутствует

2. Пациентка М-а Л. М., 63 года, обратилась в клинику для коррекции контуров тела, в том числе избыточных жировых отложений в

области живота. Результаты обследования и прогноза ретракции кожи представлены в таблице 4 и на рисунках 3–4.

Таблица 4 — Прогноз необходимой ретракции кожи живота у пациентки М-а Л. М. на основании компьютерного анализа данных по разработанной методике

Пол	Возраст, лет	Щипковый тест в эпигастрии, баллы	Щипковый тест в гипогастрии, баллы	Толщина складки в эпигастрии до операции, см	Планируемая толщина складки в эпигастрии после операции, см	Толщина складки в гипогастрии до операции, см	Планируемая толщина складки в гипогастрии после операции, см	Площадь кожи после операции, в % от площади кожи до операции в эпигастрии	Площадь кожи после операции, в % от площади кожи до операции в гипогастрии
Ж	63	2	3	7	2	6	2	60,2	59

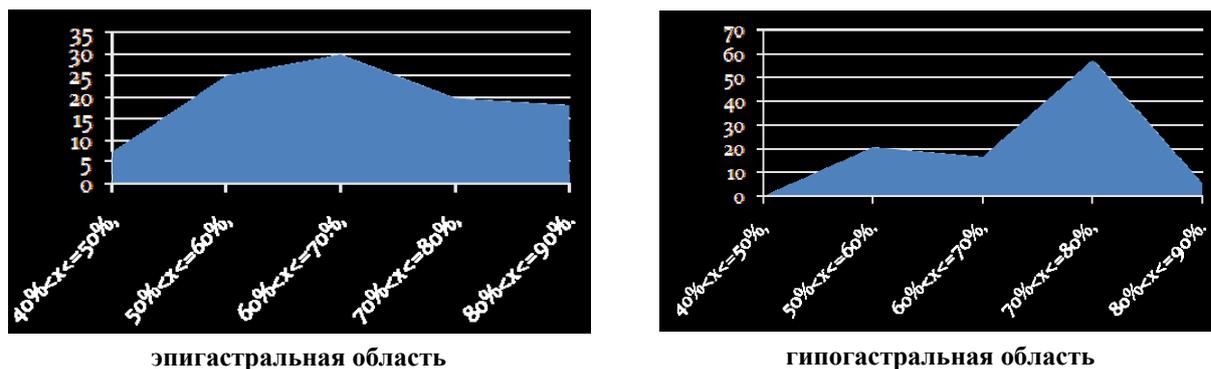


Рисунок 3 — Прогноз возможной ретракции кожи живота у пациентки М-а Л. М. на основании компьютерного анализа данных по разработанной методике

Таким образом, прогнозируемая площадь кожи после операции в эпигастрии (60,2 %) попадает в интервал прогнозируемой ретракции кожи — 60–70 %, а в гипогастррии (59 %) — значительно мень-

ше прогнозируемой ретракции — 70–80 %, что дает основание рекомендовать пациентке абдоминопластику после предварительной липосакции. Результаты операции представлены на рисунке 4.

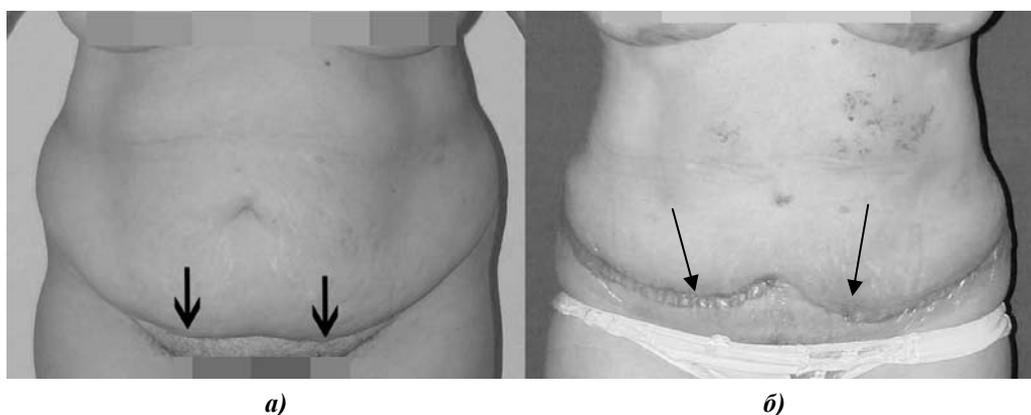


Рисунок 4 — Пациентка М-а Л. М.: а) до операции (кожная складка помечена стрелками); б) через 1 месяц после операции абдоминопластики: плохая эластичность кожи заметна даже после иссечения избытка кожи в виде нависания небольшого валика над областью горизонтального рубца внизу живота (помечен стрелками)

Для объективного индивидуального определения границ и объемов области коррекции наружного контура женской фигуры созданы 4 шаблона. За основу взяты конституциональные женские типы телосложения: «классический» — с отношением ширины талии к ширине бедер до 0,66, «стандартный» — с аналогичным отношением 0,67–0,71, «барби» — фигура с тем же отношением ширины талии и бедер, но более вытянутая по длине, «спортивный» — с ОТБ 0,72 и более. Несоответствие контура тела пациентки эстетическому «идеалу» определяли, наложив шаблон соответствующего конституционального типа на изображение тела пациентки, аналогичную методику использовали для объективной оценки послеоперационного результата. Чтобы унифицировать измерения, вертикальные размеры до- и послеоперационных фотографий приводили к одинаковому масштабу.

Клинические примеры

1. Пациентка М-о С. Н., 39 лет. Произведена липосакция области заднебоковых отделов спины. Планирование операции производили субъективно, без применения компьютерного моделирования. После липосакции заметно улучшение контуров тела, однако остался избыток подкожного жира в области проекции большого вертела бедренной кости, что придает контуру тела угловатость вместо плавной округлости.

Для числового выражения несоответствия фигуры делили количество пикселей, составляющих разницу между шаблоном и фигурой пациентки на ширину талии шаблона (в пикселях), т. к. это расстояние неизменно для до- и послеоперационной фотографии. Этот коэффициент у пациентки М-о С. Н. составил 75,5 пикс/пикс до операции и 42 пикс/пикс после операции. Соотношение вычисленных коэффициентов до и после операции составило $75,5/42 = 1,8$. Иллюстрация клинического случая представлена на рисунке 5.

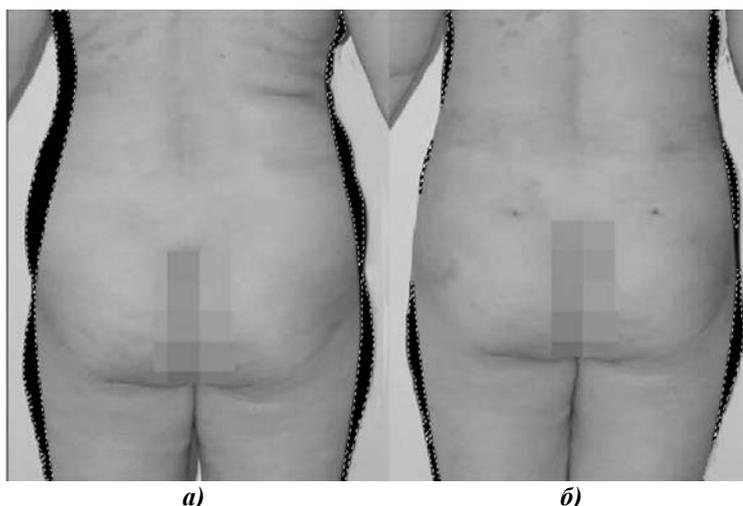


Рисунок 5 — Пациентка М-о С. Н.: а) до операции; б) через 6 месяцев после операции липосакции в области заднебоковых отделов спины, надъягодичных областей и наружной поверхности бедер в верхней трети (черным цветом с пунктирным контуром отмечены нескорректированные контуры фигуры)

2. Пациентка Г-а Л. И., 29 лет. Произведена липосакция области задне-боковых отделов спины. Планирование операции производилось с применением компьютерного моделирования. После липосакции заметно улучшение контура тела. Разница между шаблоном и фигурой пациентки составляла 64,5 пикс/пикс до

операции и 0,015 пикс/пикс после операции. Соотношение вычисленных коэффициентов до и после операции составило $64,5/0,015 = 4300$. То есть чем выше данное соотношение, тем ближе к «идеалу» результат операции. Иллюстрация клинического случая представлена на рисунке 6.

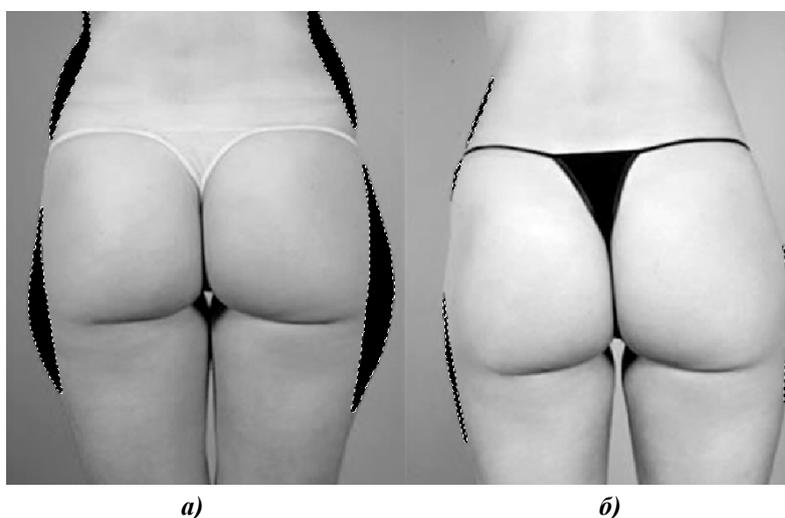


Рисунок 6 — Пациентка Г-а Л. И.: а) до операции; б) через 6 месяцев после операции липосакции в области заднебоковых отделов спины и верхней трети наружной поверхности бедер (черным цветом с пунктирным контуром отмечены нескорректированные контуры фигуры)

Клиническая эффективность коррекции внешних контуров фигуры определяли путем сравнения послеоперационных фотографий пациенток через 6 месяцев после операции с шаблонами «идеала» тех же конституциональных типов, что и до операции. Измеряли площадь разницы между контуром тела, полученном в результате оперативного лечения, и контуром шаблона, пиксели/пиксели.

По данным таблицы 5 видно, что опытная и контрольная группы не отличались по воз-

расту, типу фигуры и площади жировых «ловушек» между фигурой пациента и шаблоном «идеальной фигуры» до операции, однако статистически значимой оказалась разница между результатами оперативного вмешательства в опытной и контрольной группе, если их сравнивать с шаблоном «идеальной фигуры», как объективным критерием оценки результата операции. Результаты по обеим группам представлены в таблице 6.

Таблица 5 — Сравнение контрольной и опытной группы пациентов, прошедших коррекцию внешних контуров туловища

Сравниваемый признак	U	p
Тип фигуры	210	0,11
Разница между фигурой пациента и шаблоном «идеальной фигуры» до операции	245	0,38
<i>Разница между фигурой пациента и шаблоном «идеальной фигуры» после операции</i>	88	0,000037
<i>Отношение площади несоответствия фигуры пациента «идеалу» до и после операции</i>	54	0,000001
Возраст	259	0,54

Таблица 6 — Сравнение результатов хирургической коррекции внешних контуров туловища с использованием и без использования компьютерного моделирования

Показатели	Медиана		Минимум		Максимум		Нижний квартиль		Верхний квартиль	
	без	с	без	с	без	с	без	с	без	с
Относительное отклонение контура фигуры пациента от «идеальной фигуры» после операции, пикс/пикс	68	21	18	0,015	169	89	46	17	91	39
Отношение площади несоответствия фигуры пациента «идеалу» до и после операции, пикс/пикс	4	11	0,006	2,9	14	27	2,7	7,3	6,2	14

Примечание: разница приведенных в таблице данных статистически значима при $p \leq 0,05$.

Клиническую эффективность хирургической коррекции внешних контуров тела оценивали на примере 48 пациенток, из которых 24 прооперированы с использованием разработанной методики (опытная группа), 24 — по традиционной технологии (контрольная группа). Результаты коррекции контура туловища с использованием компьютерного моделирования оказались значительно ближе к «идеалу» по сравнению с 24 пациентками, прооперированными без применения компьютерного моделирования, со статистической значимостью $p < 0,001$ (U-критерий Манна-Уитни).

Клиническую эффективность хирургической коррекции избыточных жировых отложений в области живота оценивали на примере 44 пациенток, из них 24 прооперированы с использованием разработанной методики (опытная груп-

па). На основании рассчитанных возможной и необходимой послеоперационной ретракции кожи живота пациенткам предлагали операцию липосакции или абдоминопластики. Так как липосакция проводится первым этапом, то в сомнительных случаях решение о проведении абдоминопластики могло быть изменено в ходе операции по предварительному согласию пациентки. В опытной группе (24 человека) 6 из 7 пациентов с прогнозируемой операцией проведена абдоминопластика, соответственно, оставшимся — липосакция. Вид проведенных операций сравнивали с результатами компьютерного прогнозирования с помощью критерия χ^2 . Данные представлены в таблице 7. 20 пациентов, составивших контрольную группу, прооперированы по традиционной технологии. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 7 — Таблица частот прогнозируемых по результатам компьютерного моделирования и проведенных операций по коррекции контуров тела

Показатели	Число проведенных операций	Число прогнозируемых операций
Липосакция	18	17
Абдоминопластика	6	7
Сумма	24	24
Статистическая значимость различий	$\chi^2 = 0,2, p < 0,65$	

Таблица 8 — Таблица частот прогнозируемых «на глаз» и проведенных операций по коррекции контуров тела

Показатели	Число проведенных операций	Число прогнозируемых операций
Липосакция	13	16
Абдоминопластика	7	4
Сумма	20	20
Статистическая значимость различий	$\chi^2 = 0,2, p < 0,09$	

Необходимо отметить, что хотя в обеих группах статистическая значимость различий составила $p > 0,05$, в опытной группе она на порядок ближе к 1. Это говорит о компьютерном моделировании как о более объективном методе прогнозирования по сравнению со стандартным.

Таким образом, по результатам клинического исследования видно, что разработанная методика компьютерного моделирования позволяет улучшить эстетические результаты операций данного типа путем объективного индивидуального планирования хирургической коррекции контуров тела.

Разработанная методика компьютерного моделирования хирургической коррекции контуров тела осуществляется с использованием созданной нами компьютерной программы «Эстетический эксперт», в которую были заложены формулы и числовые данные, индивидуальные показатели (пол, возраст, биомеханические характеристики кожи и др.), позволяющие объективизировать хирургическую коррекцию контуров тела в каждом конкретном случае.

Выводы

1. Объективный выбор варианта хирургической коррекции локальных жировых отложений в области живота зависит от индивидуальных особенностей биомеханических свойств кожи и основан на сравнении необходимой и возможной послеоперационной ретракции кожных покровов.

2. Разработанный алгоритм компьютерного моделирования хирургической коррекции контуров женского тела положен в основу программы «Эстетический эксперт», которая позволяет индивидуализировать методику предлагаемой операции.

3. Индивидуальный выбор «эталоны» фигуры с учетом конституциональных особенностей пациента позволяет достичь более совершенных эстетических результатов операции.

4. В результате проведенного исследования внедрена в практику и доказана клиническая эффективность методики хирургической коррекции контуров женского тела с использованием компьютерного моделирования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белоусов, А. Е. Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия / А. Е. Белоусов. — СПб: Гиппократ, 1998. — 744 с.
2. Atiyeh, B. S. Numeric Expression of Aesthetics and Beauty / B. S. Atiyeh, S. N. Hayek // *Aesthetic Plastic Surgery*. — 2008. — Vol. 32, № 2. — P. 209–216.
3. Bozola, A. R. Abdominoplasty: Same Classification and a New Treatment Concept 20 Years Later / A. R. Bozola // *Aesthetic Plastic Surgery*. — 2010. — Vol. 34, № 2. — P. 181–192.
4. Liposuction: Review of the Techniques, Innovations and Applications / O. Heymans [et al.] // *Aesthetic Plastic Surgery*. — 2006. — Vol. 106, № 6. — P. 647–653.
5. Liposuction: Principles and Practice / eds.: M. A. Shiffman, A. Di Giuseppe. — Berlin Heidelberg New York: Springer, 2006. — 568 p.
6. Secondary abdominal contour surgery: a review of early and late reoperative surgery. / A. Matarasso [et al.] // *Aesthetic Plastic Surgery*. — 2005. — Vol. 115, № 2. — P. 627–632.
7. Matarasso, A. When does your liposuction patient require an abdominoplasty? / A. Matarasso, S. L. Matarasso // *Aesthetic Plastic Surgery*. — 1997. — Vol. 23, № 12. — P. 1151–1160.
8. Classification for indications of lipoabdominoplasty and its variations / W.N.J. Matos [et al.] // *Aesthetic Plastic Surgery*. — 2006. — Vol. 26, № 4. — P. 417–431.
9. Nahas, F. X. A pragmatic way to treat abdominal deformities based on skin and subcutaneous excess / F. X. Nahas // *Aesthetic Plastic Surgery*. — 2001. — Vol. 25, № 5. — P. 365–337.
10. Pollak, S. V. Liposuction of the Abdomen: The Basics / S. V. Pollak // *Aesthetic Plastic Surgery*. — 1999. — Vol. 17, № 4. — P. 823–834.
11. Decision Making in Abdominoplasty / S. O. Sozer [et al.] // *Aesthetic Plastic Surgery*. — 2007. — Vol. 31, № 2. — P. 117–127.
12. Textbook of Liposuction / eds: C. W. Hanke, G. Sattler, B. Sommer. — London: Informa Healthcare, 2007. — 240 p.
13. Гнойная хирургическая инфекция [мультимедийное руководство] / Под ред. В. Д. Федорова, А. М. Светухина; Институт хирургии им. А. В. Вишневского РАМН // Электронная книга (297 Мб). — М.: Виртуальная хирургия, 2001. — 1 CD-ROM.

Поступила 24.09.2010

УДК 616.12–008.318:001.8

ВОЗМОЖНЫЕ ОШИБКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНАЛИЗА ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА

А. С. Бань¹, Г. М. Загородный²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

²НИИ физической культуры и спорта, г. Минск

В статье обсуждаются факторы, влияющие на значения показателей variability ритма сердца. Их учет позволит предотвратить ошибки при анализе variability ритма сердца. Приводятся результаты собственных наблюдений и данные литературы.

Ключевые слова: variability ритма сердца, анализ.

POSSIBLE MISTAKES IN THE ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY

A. S. Ban¹, G. M. Zagorodny²

¹Belarusian Medical Academy of Post-graduate Education, Minsk

²Scientific-Research Institute of Physical Training and Sport, Minsk

In the article are being discussed the factors, influencing to the variables of the heart rate variability records. The knowledge of them allows to prevent mistakes of the heart rate variability analysis. The results of own study and literature data are given.

Key words: heart rate variability, analysis.

Введение

Оценка текущего функционального состояния имеет важнейшее значение, особенно для лиц, подверженных высоким физическим и психоэмоциональным нагрузкам [1]. Между тем она достаточно сложна и требует всестороннего исследования всех органов и систем. В практической деятельности такое комплексное обследование далеко не всегда может быть проведено, поэтому актуальным является определение наиболее информативных показателей, которые позволят адекватно оценивать функциональное состояние организма [2].

Следует отметить, что одной из наиболее важных систем жизнеобеспечения организма и индикатором адаптационных возможностей организма является сердечно-сосудистая система, поэтому уровень ее функционирования рассматривается как ведущий показатель, отражающий состояние целостного организма и его равновесие со средой [1, 2].

В последние годы все более популярным для оценки функционального состояния спортсменов становится анализ вариабельности ритма сердца (ВРС), который является методом оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности [3].

ВРС является интегральным показателем функционального состояния сердечно-сосудистой системы и организма в целом [4, 5]. Результаты многочисленных исследований убедительно доказывают, что снижение ВРС тесно связано с возникновением опасных осложнений, а также с тяжестью течения многих заболеваний [6, 7]. Снижение показателей ВРС предшествует гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям и является наиболее ранним прогностическим признаком неблагоприятного исхода [1,4]. Поэтому понятен неугасающий интерес исследователей к разработке и внедрению этого метода в практическую медицину.

Между тем, следует помнить, что при анализе ВРС исследователь может столкнуться с рядом факторов, которые могут изменить значения показателей ВРС и привести к их неверной интерпретации.

Целью настоящей работы являлось выявление и анализ факторов, влияющих на значения показателей 5-минутных записей ВРС. Их учет позволит предотвратить ошибки при анализе ВРС.

Материалы и методы

Был проведен анализ показателей ВРС 50 5-минутных фрагментов ЭКГ спортсменов (от 17 до 35 лет), проходивших обследование в НИИ физической культуры и спорта Республики Беларусь в 2010 г., с использованием программно-аппаратного комплекса «Поли-Спектр».

Анализировались показатели временного анализа: $RRNN$, $мс$, $SDNN$, $мс$, $RMSSD$, $мс$,

$pNN50$, %, CV , %; показатели спектрального анализа: TP , $мс^2$, HF , $мс^2$, LF , $мс^2$, VLF , $мс^2$, $HFnorm$, %, $LFnorm$, %; LF/HF ; показатели кардиоинтервалографии (КИГ) по Р. М. Баевскому: $СК$, $с^2$, $Мо$, $с$, $АМо$, %, *вариационный размах (ВР)*, $с$, *индекс вегетативного равновесия (ИВР)*, $у.е.$; *показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР)*, $у.е.$; *вегетативный показатель ритма (ВПР)*, $у.е.$; *индекс напряжения регуляторных систем (ИН)*, $у.е.$ Статистическая обработка осуществлялась с помощью программы «Statistica», 6,0.

Результаты и обсуждение

При анализе ВРС различают длинные (холтеровское мониторирование) и короткие записи. Каждый из этих способов имеет свои достоинства и недостатки. Например, преимуществом коротких записей является возможность достижения стационарности процесса, преимуществом холтеровского мониторирования — возможность анализа ВРС за сутки. Далее речь пойдет о коротких записях ВРС.

Необходимо отметить, что сравнивать значения показателей ВРС записей различной длины не корректно [8, 4]. В соответствии с международным стандартом [9] продолжительность короткой записи должна составлять 5 минут.

Как известно, на значения показателей ВРС могут влиять экстрасистолы и артефакты. Поэтому, согласно рекомендациям [9], перед анализом их необходимо удалить (вручную или с помощью функции фильтрации), без этого записи ВРС анализировать некорректно. Между тем важно знать, все ли показатели и в какой степени изменяются при наличии экстрасистол и артефактов и какие показатели являются наиболее устойчивыми, на значения которых можно было бы ориентироваться при невозможности произвести коррекцию ритмограммы. Для ответа на этот вопрос было проведено изучение 50 5-минутных кардиоритмограмм с наличием 1–2 артефактов или экстрасистол. Сравнивались показатели ВРС до коррекции записи и после удаления экстрасистол и артефактов вручную.

Результаты исследования показали, что при наличии случайных явлений и отсутствии коррекции записи изменялись значения всех показателей ВРС, особенно значительно показателей спектрального анализа и КИГ по Р. М. Баевскому (в последнем случае преимущественно за счет увеличения ВР) (рисунок 1, таблица 1).

Относительно стабильными оставались $ЧСС$ (и, соответственно, $RRNN$), $pNN50$, $Мо$ и $Ме$, изменения которых, как правило, не превышали 2 %, а также $АМо$ (которая менялась в среднем не более, чем на 6 %).

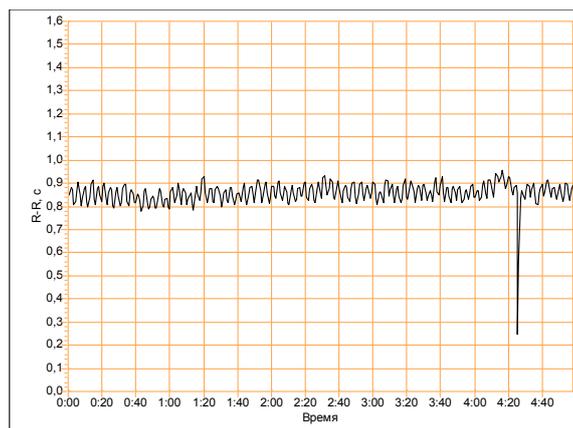


Рисунок 1 — Ритмограмма пациента Б. с 1 артефактом

Таблица 1 — Значения показателей ВРС пациента Б. до и после коррекции записи (удаление артефакта)

Показатель	Значение до коррекции	Значение после коррекции	Процент изменения значения
Временной анализ			
RRNN, мс	857	859	0,23%
SDNN, мс	50	34	47%
RMSSD, мс	55	38	45%
pNN50, %	22,4	21,7	3%
CV, %	5,85	4,02	45%
Спектральный анализ			
TP, мс ²	2746	1349	104%
VLF, мс ²	371	264	41%
LF, мс ²	730	155	371%
HF, мс ²	1645	930	77%
LFnorm, п.у.	30,8	14,3	115%
HFnorm, п.у.	69,2	85,7	19%
LF/HF	0,444	0,166	168%
%VLF	13,5	19,6	31%
%LF	26,6	11,5	131%
%HF	59,9	68,9	13%
КИГ			
ЧСС, уд./мин	71	70	1,4%
Mo, с	0,871	0,855	1,9%
AMo, %	46	48	4,2%
Me, с	0,854	0,85	0,47%
BP, с	0,709	0,174	308%
IBP, у.е.	64,9	276	76%
ПАПР, у.е.	52,8	56,1	5,9%
ВПР, у.е.	1,62	6,72	76%
ИН, у.е.	37,3	161	77%

Таким образом, при наличии в 5-минутной записи ЭКГ артефактов или экстрасистол и отсутствии возможности ее коррекции мы можем ориентироваться на значения ЧСС, RRNN, pNN50, Mo, Me и AMo, оценка других показателей временной и частотной области, показателей КИГ в этом случае часто не имеет смысла.

Следует отметить, что некоторые методы анализа ВРС не чувствительны к наличию артефактов и экстрасистол. К ним относят корреляционную ритмографию, показатели TINN и *триангулярный индекс*, WN1, WN5, WAM5,

WAM10. Выпадающие интервалы RR также позволяет исключить метод, предложенный Л. Н. Лютиковой (1995) [10]. В данном методе определяется WN1 и WN5 — ширина основного купола гистограммы на уровне 1 и 5 % от общего количества интервалов RR, а также WAM5 и WAM10 — 5 и 10 % от амплитуды моды.

Наряду с экстрасистолами и артефактами к искажению показателей ВРС могут привести другие случайные явления: глубокие вздохи, глотание, смех, произвольные задержки дыхания, открывание глаз, чихание и др. Поэтому

участки измененной ритмограммы перед анализом необходимо удалять. Некоторые исследователи даже рекомендуют увеличивать запись до 10 минут, поскольку исключение из записи всех случайных событий, артефактов и помех может существенно уменьшить объем выборки кардиоинтервалов для статистической обработки [11].

Следует учитывать, что для адекватной оценки 5-минутных записей ВРС необходимо выполнять требования протокола проведения исследования. К обследованию приступают не ранее чем через 1,5–2 часа после еды, в тихой комнате, в которой поддерживается постоянная температура 20–22 °С. Перед исследованием обязательна отмена физиотерапевтических процедур и медикаментозного лечения (либо эти факторы должны учитываться при оценке результатов исследования). Перед началом исследования необходим период адаптации к окружающим условиям в течение 5–10 минут [3].

Запись ВРС проводится в положении лежа на спине, при спокойном дыхании. Обстановка во время обследования должна быть спокойной. Необходимо устранить все помехи, приводящие к эмоциональному возбуждению, не разговаривать с исследуемым и посторонними, исключить телефонные звонки и появление в кабинете других лиц, включая медработников. В период исследования ВРС пациент должен дышать, не делая глубоких вдохов, не кашлять, не сглатывать слюну [3]. Нарушения указанных требований проведения 5-минутной записи ВРС ведут к искажению значений ее показателей [4, 11].

Следует отметить, что использование ВРС для оценки состояния вегетативной регуляции основано на анализе изменений активности синусового узла как водителя ритма сердца во времени. Эти изменения активности происходят под влиянием изменений тонуса парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы и отражаются в колебаниях длительности межсистолических интервалов [11]. Поэтому результаты анализа вегетативной регуляции могут быть корректны-

ми при условии, когда временной отрезок содержит комплексы только синусового происхождения [4,5,11]. Поэтому для оценки ВРС в стандартах [12] вводится параметр NN-интервал (normal-to-normal), который характеризует интервалы между последовательными комплексами QRS, являющиеся результатом деполяризации клеток синусового узла. При фибрилляции предсердий, большом количестве экстрасистол или при пароксизмальных расстройствах сердечного ритма проведение анализа вегетативной регуляции на основе ВРС невозможно и недопустимо [11].

Из анализа должны исключаться периоды миграции ритма и нарушения синоатриальной проводимости [11, 12]. Наши наблюдения также показывают, что эпизоды или постоянная миграция ритма по предсердиям, эпизоды нарушения синоатриальной проводимости увеличивают показатели вариабельности ритма сердца, нередко значительно. Следует отметить, что миграция ритма сердца особенно часто встречается у лиц молодого возраста (до 30 %) [11]. Из этого следует, что при анализе вегетативной регуляции по данным ВРС часто можно получить ошибочные данные.

При интерпретации показателей КИГ по Р. М. Баевскому необходимо учитывать следующие моменты. Важными показателями КИГ для оценки вегетативных влияний являются *BP* и *AMo*. При этом считается, что чем больше *BP* и меньше *AMo*, тем сильнее влияние парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Однако в некоторых случаях увеличение *BP* и уменьшение *AMo* и, соответственно, индексов, рассчитываемых на их основе, происходит не за счет увеличения дыхательных (*HF*) волн, характеризующих активность парасимпатического звена вегетативной нервной системы, а за счет недыхательного (*LF* и *VLF*) компонента, что, наоборот, свидетельствует об активации симпатического звена вегетативной нервной системы и других механизмов регуляции (рисунок 2).

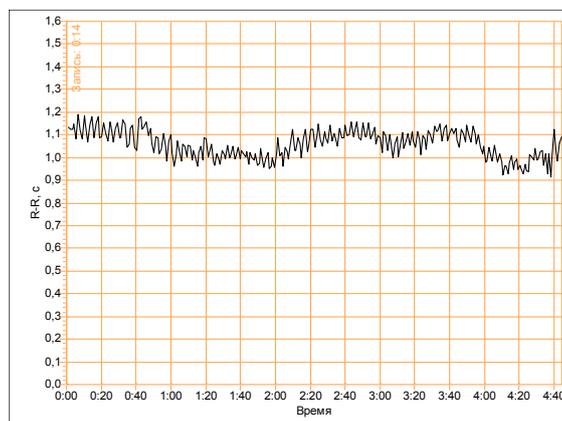


Рисунок 2 — Ритмограмма пациента М. (*BP* увеличен за счет недыхательного компонента)

Увеличение *BP* происходит также в случаях нестационарного процесса, когда ЧСС постепенно уменьшается (например, при недостаточном отдыхе перед исследованием) или возрастает (например, при повышении психической активности обследуемого). Участки нестационарных процессов должны исключаться из анализа, они искажают значения практически всех показателей ВРС.

При анализе ВРС также очень важно учитывать частоту дыхания пациента в мин. Некоторые пациенты имеют редкое (9 и менее в минуту) дыхание. В таких случаях компьютерная программа расценивает дыхательные (*HF*) волны как *LF*-компонент, при этом увеличивается мощность *LF*-волн, а также значения % *LF* и *LF/HF*, что

ошибочно можно расценить как увеличение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (рисунок 3, таблица 2).

Выводы

На значения показателей ВРС могут оказывать влияние, нередко значительное, многочисленные факторы: длина записи, несоблюдение правил протокола проведения исследования, нестационарность процесса во время записи, частота дыхания, случайные явления, периоды миграции ритма сердца, нарушение синоатриальной проводимости, наличие экстрасистол, артефактов и др. Учет этих факторов необходим для правильной интерпретации ВРС и адекватной оценки функционального состояния обследуемых.

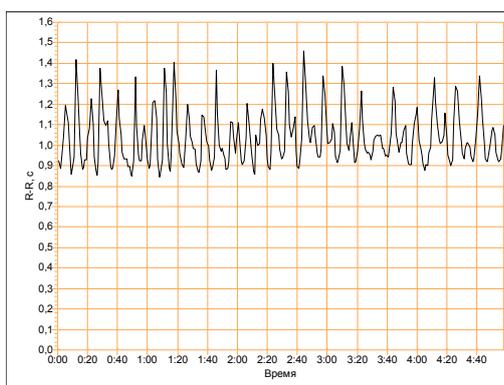


Рисунок 3 — Ритмограмма пациента А.

Таблица 2 — Значения показателей спектрального анализа пациента А. (увеличение мощности *LF*-волн и показателя *LF/HF* связано с редким дыханием)

Показатель	Значение
TP, мс ²	8311
VLF, мс ²	1389
LF, мс ²	5869
HF, мс ²	1053
LF norm, n.u.	84,8
HF norm, n.u.	15,2
LF/HF	5,57
Структура спектра	
%VLF	16,7
%LF	70,6
%HF	12,7

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. — М.: Медицина. 1997. — 265 с.
2. Вариабельность сердечного ритма: Теоретические аспекты и практическое применение // Тез. докл. IV всерос. симп. / Отв. ред. Н. И. Шлык, Р. М. Баевский. — УдГУ. Ижевск, 2008. — 344 с.
3. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: метод. рекомендации / Р. М. Баевский [и др.]. — М., 2002. — 53 с.
4. Михайлов, В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. — Иваново, 2002. — 290 с.
5. Рябыкина, Г. В. Вариабельность ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. — М.: Оверлей, 2001. — 200 с.
6. Roulledge, H. C. Heart rate variability — a therapeutic target? / H. C. Roulledge, S. Chowdhary, J. N. Townend // J Clin Pharm Ther. — 2002. — Vol. 27. — P. 85–92.
7. Reed, M. J. Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arrhythmias / M. J. Reed, C. E. Robertson, P. S. Addison // QJM. — 2005. — Vol. 98. — P. 87–95.
8. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. — М.: Медпрактика-М., 2008. — 456 с.
9. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standarts of Measurement. Physiological interpretation and clinical use // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 1043–1065.
10. Лютикова, Л. Н. Методика анализа суточной вариабельности сердечного ритма / Л. Н. Лютикова, М. М. Салтыкова, Г. В. Рябыкина // Кардиология. — 1995. — № 1. — С. 45–50.
11. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы / Э. В. Земцовский [и др.]. — С-Пб.: ИНКАРТ, 2004. — 80 с.
12. Бабунец, И. В. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма / И. В. Бабунец, Э. М. Мириджанян, Ю. А. Машаех. — Компакт-диск, 2002.

Поступила 01.10.2010

УДК 616.523+577.17

**СОДЕРЖАНИЕ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ
ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ****М. В. Злотникова, И. А. Новикова****Гомельский государственный медицинский университет**

Содержание церулоплазмина в плазме изучено у 57 больных герпетической инфекцией тяжелого течения. Выявлено, что у пациентов с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией как в обострении, так и в ремиссии заболевания содержание церулоплазмина в плазме крови превышало значения у здоровых лиц. При переходе процесса из стадии обострения в стадию ремиссии содержание церулоплазмина в плазме больных увеличивалось. У пациентов с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией в стадии ремиссии обнаружена прямая взаимосвязь содержания церулоплазмина в плазме с интенсивностью липопероксидации, кислород-продуцирующей способностью нейтрофилов, частотой рецидивирования заболевания и локализацией поражений, а также обратная взаимосвязь с активностью супероксиддисмутазы в эритроцитах.

Ключевые слова: церулоплазмин, герпетическая инфекция.

**CONCENTRATION OF CERULOPLASMIN IN BLOOD PLASMA
OF PATIENTS WITH SEVERE HERPES INFECTION****I. A. Novikova, M. V. Zlotnikova****Gomel State Medical University**

The concentration of ceruloplasmin in plasma was studied in 57 patients with severe form herpes infection. Augmentations of ceruloplasmin were observed in the periods of remission and exacerbation of the disease, but not exit out of referents significance. At the passage herpes infection of exacerbation in the remission of the disease concentration of ceruloplasmin was observed. In patients in the periods of remission with herpes infection correlations between the ceruloplasmin concentration and lipid peroxidation as well as superoxiddismutasa levels were observed, which were absent in control group.

Key words: ceruloplasmin, herpes infection.

Церулоплазмин (ЦП) — гликопротеин α_2 -глобулиновой фракции сыворотки крови, хорошо известный как переносчик меди из печени к различным органам и тканям для синтеза медь-содержащих энзимов (цитохром-С-оксидазы, Cu-Zn-супероксиддисмутазы и др.). Определение ЦП используется с диагностической целью в первую очередь при наследственном дефиците этого белка и нарушениях обмена меди [2].

В настоящее время отмечается значительное возрастание интереса к ЦП в связи с обнаружением ряда новых свойств. Установлено, что ЦП является одним из представителей группы белков острой фазы воспаления (так называемым «слабым реактантом»), его синтез в печени увеличивается на 20–60 % под действием провоспалительных цитокинов (прежде всего, интерлейкина 6) [6].

Выявлена важная роль ЦП в регуляции уровня биогенных аминов в организме, в особенности медиаторов нервной системы (норадреналина, адреналина, серотонина и 6-гидроксидофамина), поскольку многие ферменты, ответственные за их синтез, являются медьзависимыми [1].

На клетках ряда органов и тканей присутствуют рецепторы к ЦП, через которые он реализует свое действие. В частности, такие рецепторы обнаружены на иммунокомпетентных клетках, и

продемонстрирована способность ЦП увеличивать фагоцитарную активность лейкоцитов [2].

Установлено, что ЦП является одним из ключевых компонентов антиоксидантной системы организма, действие которой направлено на снижение активности радикальных окислительных процессов. ЦП является внеклеточным антиоксидантом и в нормальных условиях ингибирует около 50 % продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) крови [1]. Антиоксидантные свойства ЦП связывают, в первую очередь, с его феррооксидазной активностью, т. е. способностью окислять Fe^{2+} в Fe^{3+} , после чего Fe^{3+} захватывается трансферрином, что важно для предотвращения инициации ПОЛ Fe^{2+} . Это обеспечивает защиту липопротеинов плазмы и липидов клеточной мембраны от пероксидации и воздействия гидроксильных радикалов. Кроме того, ЦП способен нейтрализовать супероксиданион-радикал, оказывая супероксиддисмутазоподобное действие и выступая фактически в качестве внеклеточной супероксиддисмутазы [3, 4, 5]. При этом ЦП нейтрализует супероксидные радикалы с образованием воды, что более физиологично, чем, например, эффект супероксиддисмутазы (СОД), конечным продуктом действия которой является перекись водорода.

Учитывая важнейшую роль ЦП в поддержании баланса прооксидантно-антиоксидантной сис-

темы, ряд исследователей предлагают использовать определение уровня ЦП в плазме крови для оценки компенсаторно-адаптационных возможностей организма, в частности, для прогноза неблагоприятного течения различных патологических процессов [6, 7].

Данные о содержании ЦП в плазме крови больных с герпетической инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, немногочисленны и часто противоречивы. В большинстве работ указывается на снижение содержания ЦП у больных в период обострения процесса с постепенным повышением после лечения [8, 9].

Цель работы — анализ уровня церулоплазмينا плазмы крови при хронических рецидивирующих герпетических поражениях.

Материал и методы

Обследовано 57 больных (12 мужчин и 45 женщин, средний возраст — 32 ± 11 лет) с тяжелой формой хронической рецидивирующей герпетической инфекции (ХРГИ), вызванной вирусом простого герпеса. Критериями тяжелого течения считали более 6 рецидивов в год, эпизоды рецидивов до 2 раз в месяц, длительность рецидивов более 14 дней, распространенный характер высыпаний, наличие симптомов общей интоксикации. Продолжительность заболевания варьировала от 3 до 24 лет. У 30 пациентов диагностировано обострение заболевания, у 27 человек — ремиссия.

У всех обследованных отмечались сопутствующие хронические воспалительные заболевания: поражения респираторного тракта — у 38 человек, урогенитального тракта — у 27 больных, желудочно-кишечного тракта — у 23 пациентов. Однако на момент обследования обострений сопутствующих заболеваний не отмечалось. Больные с тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией в исследование не включались.

Контрольную группу составили 27 здоровых лиц сопоставимого возраста.

Материалом для исследования служила периферическая кровь, взятая из кубитальной вены в пробирку с гепарином (10 Ед/мл). Содержание церулоплазмينا в плазме крови определяли на биохимическом анализаторе «Architect С8000» иммунотурбидиметрическим методом с использованием тест-системы фирмы «Spinreact» (Италия). Определение ЦП у пациентов проводили до назначения медикаментозной терапии.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ «Statistica», 6.0. С учетом проверки на нормальность распределения использованы непараметрические методы статистики — критерии Манн-Уитни (для несвязанных выборок), Вилкоксона (для анализа связанных групп), Спирмена (для корреляционного анализа). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (25; 75 %).

Результаты и обсуждение

Содержание церулоплазмينا в плазме крови у больных ХРГИ, обследованных в ремиссии и обострении процесса, представлено в таблице 1.

Следует отметить, что сравниваемые группы существенно не различались по поло-возрастному составу и клиническим проявлениям заболевания. Преобладала назолабиальная локализация герпетических высыпаний (в обострении — у 12 пациентов, в ремиссии — у 15 больных). Сочетанные поражения (лабиальные и аногенитальные) отмечались у 9 пациентов с обострением инфекции и у 8 — в ремиссии. Частота обострений заболевания составила в первой группе от 6 до 13 раз в год, во второй — от 6 до 15. Длительность заболевания — от 3 до 24 лет и от 3 до 20 лет соответственно.

Таблица 1 — Уровень церулоплазмينا в плазме крови больных ХРГИ

Наименование показателя, ед. измер.	Контрольная группа, n = 27	Больные ХРГИ	
		стадия обострения, n = 30	стадия ремиссии, n = 27
Церулоплазмин в плазме, мг/л	259 (227;312)	337 (326; 385)*	462 (447; 474)* (**)

* Различия статистически значимы в сравнении с группой доноров ($p < 0,05$), ** различия статистически значимы между показателями в группах больных ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 1, у больных ХРГИ как в обострении, так и в ремиссии заболевания уровень церулоплазмينا был значимо выше в сравнении с группой доноров (степень повышения 46 и 78 % соответственно; $p = 0,019$ и $p = 0,032$). При этом у пациентов, обследованных в ремиссии заболевания, содержание ЦП в плазме крови превышало анало-

гичный показатель в группе больных с рецидивом ХРГИ ($p = 0,027$).

Известно, что церулоплазмин плазмы как лабораторный показатель имеет широкий диапазон референтных значений — от 180 до 500 мг/л по данным большинства авторов [2, 9]. Производители использованной нами тест-системы итальянской фирмы «Spinreact» предлагают в

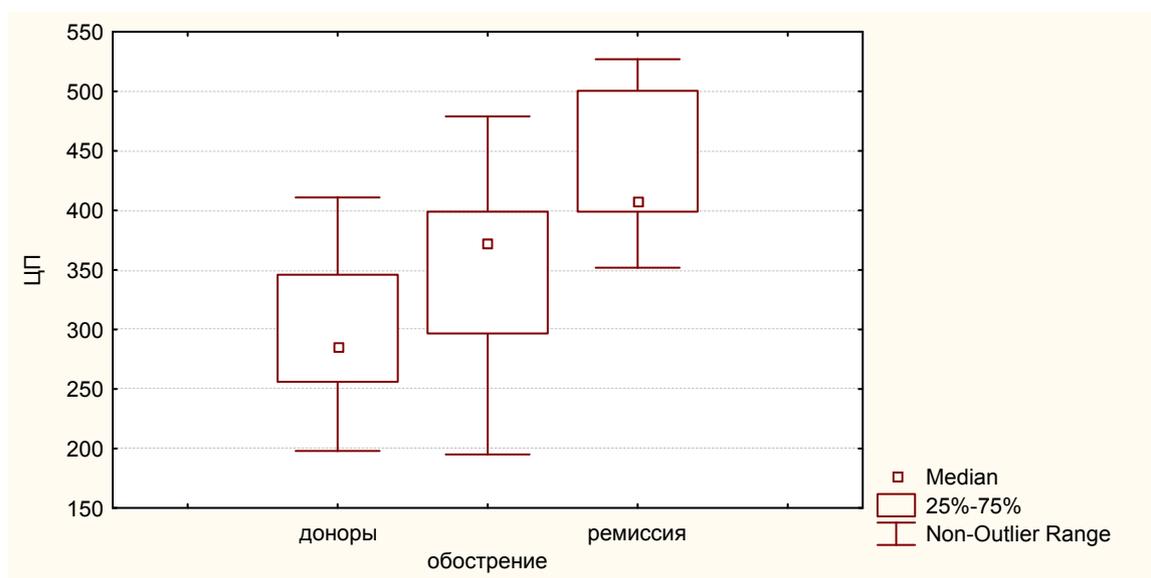
качестве референтных значений содержания ЦП в плазме интервал 150–600 мг/л. Мы в своей работе ориентировались, прежде всего, на значения ЦП у практически здоровых лиц, выбрав в качестве референтного интервала интерквартильный размах (25–75 %), что дало нам основание констатировать увеличение ЦП у больных ХРГИ. Если ориентироваться на общепринятые значения нормы по церулоплазмину, мы можем говорить лишь о смещении вектора данного показателя в область увеличения. Проведенный нами анализ литературных источников по этой теме позволил установить, что аналогичные данные получены и другими исследователями. Так, выявленное рядом авторов увеличение содержания ЦП в остром периоде гнойно-воспалительных процессов различной этиологии находилось в пределах вышеуказанных референтных значений (от 180 до 500 мг/л) [6, 10, 11]. Полученные данные являются дополнительным подтверждением мнения большинства специалистов лабораторной медицины о необходимости установления в каждой лаборатории своих референтных интервалов. Они указывают также, что для использования параметра ЦП для мониторинга различных процессов следует ориентироваться на более узкий диапазон нормы, например, использованный нами интерквартильный размах.

Описанные выше различия по содержанию ЦП между группами больных, обследованных в обострении и ремиссии заболевания, могут

быть связаны с индивидуальными особенностями течения заболевания. Поэтому на следующем этапе работы мы проанализировали изменения ЦП в динамике инфекционного процесса (ремиссия – обострение) у 14 пациентов (рисунок 1). Это были больные с тяжелым течением инфекции, частотой рецидивов от 6 до 14 раз в год, длительностью заболевания от 3 до 19 лет. Динамическое наблюдение проводилось по следующей схеме: первое обследование в момент обострения ХРГИ (до назначения противовирусных препаратов), повторное обследование — на фоне ремиссии (через 3 недели после завершения комплексной терапии).

Полученные результаты подтвердили вышеприведенные данные. У пациентов с обострением заболевания содержание ЦП повышалось относительно к контрольным значениям (степень увеличения 36%; $p = 0,042$), а при достижении клинической ремиссии продолжало увеличиваться (степень повышения 52 %; $p = 0,026$ относительно здоровых лиц). Различия значений показателя у больных в обострении и ремиссии заболевания статистически значимы ($p = 0,024$).

Выявленное нами увеличение содержания ЦП в плазме больных ХРГИ в обострении заболевания может быть проявлением острофазных реакций, однако нарастание уровня ЦП при переходе заболевания в стадию клинической ремиссии указывает на необходимость поиска других механизмов.



* различия статистически значимы в сравнении с группой доноров ($p < 0,05$),

** различия статистически значимы между показателями в группах больных ($p < 0,05$).

Рисунок 1 — Содержание ЦП в плазме больных, обследованных в динамике герпетической инфекции (обострение-ремиссия)

В предыдущих работах мы продемонстрировали, что у больных ХРГИ как в обострении, так и в ремиссии заболевания наблюдается ак-

тивация процессов липопероксидации и повышение спонтанной продукции кислородных радикалов нейтрофилами, то есть интенсифи-

кация свободнорадикального окисления [13, 14]. Проведенный нами корреляционный анализ позволил установить, что у больных в ремиссии ХРГИ содержание ЦП прямо коррелировало с концентрацией первичных продуктов перекисидации фосфолипидов эритроцитов ($r = 0,61$; $p = 0,04$) и вторичных продуктов окисления нейтральных липидов плазмы ($r = 0,54$; $p = 0,02$), а также с кислород-продуцирующей активностью нейтрофилов ($r = 0,40$; $p = 0,03$). В

то же время между содержанием ЦП в плазме и активностью супероксиддисмутазы в эритроцитах обнаружена обратная зависимость ($r = -0,84$; $p = 0,001$). У здоровых лиц и у пациентов с обострением ХРГИ данные взаимосвязи отсутствовали. Более того, у больных в рецидиве ХРГИ имелась отрицательная взаимосвязь между содержанием ЦП и вторичными продуктами окисления фосфолипидов эритроцитов ($r = -0,77$; $p = 0,008$).

Таблица 2 — Характер взаимосвязей ЦП с параметрами липопероксидации и антиоксидантной защиты

Показатели	Сила корреляции, r
<i>Ремиссия ХРГИ, n = 27</i>	
Церулоплазмин и первичные продукты перекисидации фосфолипидов эритроцитов	$r = 0,61$; $p = 0,04$
Церулоплазмин и вторичные продукты окисления нейтральных липидов плазмы	$r = 0,54$; $p = 0,02$
Церулоплазмин и кислород-продуцирующая активность нейтрофилов	$r = 0,40$; $p = 0,03$
Церулоплазмин и супероксиддисмутаза эритроцитов	$r = -0,84$; $p = 0,001$
<i>Обострение ХРГИ, n = 30</i>	
Церулоплазмин и вторичные продукты окисления фосфолипидов эритроцитов	$r = -0,77$; $p = 0,008$

Таким образом, у больных ХРГИ в ремиссии заболевания на фоне повышения содержания ЦП в плазме устанавливаются прямые взаимосвязи данного параметра с показателями интенсивности свободнорадикального окисления, отсутствующие у больных в обострении заболевания и здоровых лиц. Возможно, это является одним из механизмов стабилизации состояния пациентов. Полученные данные дают основание предполагать, что повышенные значения ЦП у пациентов ХРГИ в ремиссии заболевания являются следствием реализации их антиоксидантного потенциала.

У больных ХРГИ вне обострения мы дополнительно провели анализ содержания ЦП в зависимости от клинических особенностей заболевания. При этом было выявлено более высокое содержание ЦП в плазме больных с сочетанными поражениями (орофациальные + аногенитальные) относительно больных с лабиальными проявлениями герпеса (453 и 348 мг/л соответственно, $p = 0,039$). Отмечалась также взаимосвязь уровня ЦП в плазме с частотой рецидивирования. У пациентов с практически непрерывным течением герпетической инфекции (более 9 обострений в год) в сравнении с больными с меньшей частотой рецидивирования содержание ЦП было значимо выше (446 и 328 мг/л соответственно, $p = 0,042$). Корреляционный анализ подтвердил наличие взаимосвязи уровня ЦП с частотой обострений герпетической инфекции ($r = 0,28$; $p = 0,04$) и локализацией поражений ($r = 0,34$; $p = 0,02$) (лабиальный + аногенитальный или только лабиальный, аногенитальный).

Таким образом, у пациентов с ХРГИ тяжелого течения в межрецидивный период уро-

вень ЦП в плазме повышен относительно периода обострения, а также по сравнению со здоровыми лицами. При этом обнаруживается четкая связь ЦП с интенсификацией свободнорадикальных процессов и клиническими особенностями течения заболевания. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования определения концентрации ЦП, как динамично изменяющегося показателя, для мониторинга данного заболевания и контроля эффективности терапии.

Выводы

1. У пациентов с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией как в обострении, так и в ремиссии заболевания, содержание церулоплазмينا в плазме крови превышает аналогичное значения у здоровых лиц, хотя и находится в пределах референтного интервала. При переходе процесса из стадии обострения в стадию ремиссии содержание церулоплазмينا в плазме больных увеличивается.

2. У пациентов с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией в стадии ремиссии в отличие от больных в стадии обострения и здоровых лиц обнаружена прямая взаимосвязь содержания церулоплазмينا в плазме с интенсивностью липопероксидации, кислород-продуцирующей способностью нейтрофилов, а также обратная взаимосвязь с активностью супероксиддисмутазы в эритроцитах.

3. Обнаружена прямая зависимость уровня церулоплазмينا в плазме больных хронической рецидивирующей герпетической инфекцией вне обострения от частоты рецидивирования заболевания и локализации поражений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шанин, Ю. И. // Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю. И. Шанин, В. Ю. Шанин, Е. В. Зиновьев. — СПб., 2003 — 128 с.
2. Ващенко, В. И. Биология и фармакология церулоплазмينا: от эксперимента до лекарственной терапии / В. И. Ващенко, Т. Н. Ващенко // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2008. — Т. 6. — С. 31–44.
3. Подопрigorova, В. Г. Оксидативный стресс и язвенная болезнь / В. Г. Подопрigorova. — М., 2004. — 172 с.
4. Gutteridge, J. M. C. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future / J. M. C. Gutteridge, B. H. Halliwell // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2000. — Vol. 899. — P. 136–147.
5. Gutteridge, J. M. C. Antioxidant protection against organic and inorganic oxygen radicals by normal human plasma: The important primary role for iron-binding and iron-oxidising proteins / J. M. C. Gutteridge, G. J. Quinlan // Biochim. Biophys. Acta. — 1992. — Vol. 1159. — P. 248–254.
6. Шевченко, О. П. Оценка диагностического значения церулоплазмينا и С-реактивного белка при инфекционно-воспалительных заболеваниях и осложнениях у пациентов с пересаженным сердцем / О. П. Шевченко, О. В. Орлова // Клиническая лабораторная диагностика. — 2005. — № 12. — С. 6–10.
7. Новикова, И. А. Оценка риска отторжения аутодермотрансплантата по содержанию продуктов липопероксидации и церулоплазмينا в плазме крови / И. А. Новикова, Ю. И. Ярец, Л. Н. Рубанов // Инструкция по применению. — Гомель, 2010. — С. 15.
8. Суворов, А. П. Коррекция системы антиоксидантной защиты при герпетической инфекции / А. П. Суворов, Т. Н. Воронина // Рос. журн. кож. и венерич. болезней. — 2003. — № 4. — С. 15–16.
9. Данилова, Л. А. Биохимические методы исследования крови // Справочник по лабораторным методам исследования / Л. А. Данилова; под ред. Л. А. Даниловой. — СПб., 2003. — Гл. 3. — С. 183–399.
10. Жаворонок, Т. В. Нарушение окислительного метаболизма при острых воспалительных заболеваниях / Т. В. Жаворонок, Е. А. Степовая // Клиническая лабораторная диагностика. — 2006. — № 12. — С. 10–14.
11. Терехина, Н. А. Показатели антиоксидантной защиты при остром и хроническом холецистите / Н. А. Терехина, М. Ф. Заривчацкий // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — № 4. — С. 41–43.
12. Бердинских, Н. К. Антиоксидантное и иммуномодулирующее воздействие церулоплазмينا при экспериментальной гриппозной инфекции / Н. К. Бердинских, З. Д. Савцова // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1994. — Т. 115, № 9. — С. 285–287.
13. Новикова, И. А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у пациентов с тяжелой формой герпетической инфекции / И. А. Новикова, М. В. Злотникова // Сб. науч. ст. Международной научно-практической конференции «Современные проблемы инфекционной патологии человека». — Вып. 2. — Минск, 2009. — С. 369–372.
14. Злотникова, М. В. Функциональная активность нейтрофилов при тяжелой форме герпетической инфекции кожи / М. В. Злотникова, И. А. Новикова // Сб. науч. ст. Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 19-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета. Университета, Гомель, 22–23 февраля 2010 г. / Гомельский гос. мед. университет; редкол.: А. Н. Лызикив [и др.]. — Гомель, 2010. — С. 259–262.

Поступила 13.09.2010

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 616.314:57.048

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОБШИРНЫХ ДЕФЕКТОВ КРОНОК ЗУБОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ИХ ФАКТОРОВ

Э. Л. Мачкалян

Витебский государственный медицинский университет

В основной части выполненной работы рассматриваются принципы изучения ряда социальных факторов, связанных с развитием обширных деструктивных процессов твердых тканей кронок зубов.

На основании анализа данных анкетирования 240 человек обоего пола в возрасте от 24 до 48 и от 48 до 72 лет получены данные о влиянии социальных факторов на процесс разрушения кронок зубов.

Установлено, что частота обширных дефектов кронок зубов составляет 59,2 %, достоверно увеличивается с возрастом опрошенных (48,89 % — от 24 до 48 лет и 72,38 % — от 48 до 72 лет). Выявлено дополнительное негативное влияние высокой стоимости стоматологического обслуживания в развитии деструктивных процессов кронок зубов, что указывает на необходимость использования в стоматологической практике доступных по цене эффективных методов эндодонтической реставрации.

Изученные вопросы имеют актуальность в среде практической стоматологии и могут быть полезными для специалистов данной области.

Ключевые слова: коронка зуба, кариес, социальные факторы, анкетирование, диаграмма, возрастной период, влияние, исследуемая группа, показатели, сравнительный анализ, тест, среднее значение, критерий, процентное соотношение, результаты.

STUDY OF THE PREVALENCE OF EXTENSIVE TEETH CROWNS DEFECTS DEPENDING ON THEIR DETERMINING FACTORS

E. L. Machkalyan

Vitebsk Stat Medical University

Studying principles of the number of social factors connected with the development of the destructive processes of the teeth crown hard tissues are viewed in the main part of the performed investigation. The definition of the notion of caries with slight correction is generalized. Some aspects of the age periods classification of man's development are represented; classification compact formulation is given on the basis of the astronomic criteria.

The results of the public opinion investigation concerning a negative impact of social factors in the process of teeth crowns destruction are analyzed which parameters are reflected in the corresponding diagrams.

At the same time the comparative correlation of the obtained numeric values of the questionnaire taking into consideration age and gender criteria is carried out in which some peculiarities of prevalence of the studied social factors are identified and argumentative conclusions on them are given.

Studied problems are actual ones in the sphere of practical dentistry and can be useful for the specialists of the given field.

Key words: teeth crown, caries, social factors, questionnaire, results data, diagram, age period, impact, investigated group, parameters, comparative analysis, test, mean value, criterion, percentage ratio.

Введение

Главной причиной разрушения твердых тканей зубов по-прежнему остается кариозный процесс и его осложнения, в отношении механизма возникновения и развития которых имеется множество всесторонних исследований, позволяющих разработать и внедрить различные эффективные методы лечения и профилактики данной патологии [1].

Общеизвестно, что кариес (с лат. caries — гниение) — это необратимый инфекционно-деструктивный патологический процесс твердых тканей зубов живого организма, протекающий на их субкристаллическом уровне, сопровождающийся образованием полостных элементов, содержащих различные микроорганизмы и продукты распада органических веществ.

Определяя понятие кариеса, мы решились расширить его добавлением словосочетания «живого организма», так как факт нетленности останков костных структур и зубов, позволяющий ученым спустя тысячелетия проводить по ним исследования и делать определенные выводы [2], свидетельствует о прекращении развития патологического процесса в неживом организме. Следовательно, для успешного обитания микроорганизмов в полости рта требуется постоянное поступление питательных веществ и определенное пространство, которое создается в виде полости путем деструкции минеральных компонентов коронок зубов продуктами их жизнедеятельности (кислотами) [3]. Современные теории происхождения кариеса зубов доказывают, что его пусковому моменту предшествует влияние множества местных и общих биофизических и социальных факторов, интенсивность и длительность которых, несомненно, отражается на степени проявления данной патологии [4]. При этом для установления причинно-следственных связей, обусловленных социальными факторами, необходимо проведение нелабораторных методов исследования, одним из которых является получение клинически значимой информации от пациентов путем их опроса (анкетирования) [5].

Изучению в постсоветском пространстве распространенности кариеса и его осложнений, в том числе и методом анкетирования посвящено много работ [6, 7, 8], однако актуальность исследований в этой области сохраняется, так как те-

чение кариеса в числе других факторов подчиняется уровню социального развития и постоянно меняющимся условиям общества.

Основной целью данного исследования является изучение степени распространенности обширных дефектов коронок зубов в зависимости от обуславливающих их факторов с использованием метода анкетирования пациентов различного пола, возраста, общественного положения и профессиональной деятельности.

Материалы и методы

Возможную связь патологического процесса, приводящего к обширным дефектам коронок зубов, с социальными факторами и степень их взаимодействия выясняли на основании разработанной нами анкеты, включающей следующие тестовые вопросы:

1. Имеете (имели) ли Вы хотя бы один зуб, разрушенный до основания?
2. Имеете (имели) ли Вы хотя бы один зуб, восстановленный от основания?
3. Были ли случаи полного разрушения (или потери) зуба от несвоевременного лечения, связанного со страхом?
4. Были ли, по Вашему мнению, случаи полного разрушения (или потери) зуба от неправильных действий врачей?
5. Были ли случаи полного разрушения (или потери) зуба от несвоевременного лечения, связанного с недоверием врачам-стоматологам?
6. Считаете ли Вы причиной разрушения Ваших зубов несвоевременное лечение, связанное с отдаленным расположением стоматологического учреждения?
7. Считаете ли Вы причиной разрушения зубов несвоевременное лечение, связанное с нехваткой врачей-стоматологов?
8. Считаете ли Вы причиной разрушения зубов несвоевременное лечение, связанное с высокой для Вас стоимостью стоматологического обслуживания?
9. Считаете ли Вы причиной разрушения зубов низкое соблюдение Вами гигиены полости рта?
10. Считаете ли Вы причиной разрушения зубов отсутствие эффективных способов стоматологического лечения и профилактики?

Для анализа результатов были выделены две возрастные группы с одинаковым количеством мужчин и женщин, общее число кото-

рых составило 240 человек (по 120 в каждой). Ввиду того, что отсутствует единая и общепринятая классификация возрастных периодов, а существующие имеют разнообразную и широкую интерпретацию [9, 10], мы, опираясь на астрономические критерии, предлагаем выделять их в более компактной форме. За начальный уровень возрастных периодов взяли 12-месячный цикл одного года от момента рождения и последовательное приращение к нему 12-летнего цикла знаков года, распределив их по следующим ступеням: I — от рождения до 12 месяцев — младенчество; II — от 1 до 12 лет — детство; III — от 12 до 24 лет — отрочество; IV — от 24 до 36 лет — юность; V — от 36 до 48 лет — молодость; VI — от 48 до 60 лет — зрелость; VII — от 60 до 72 лет — пожилой возраст; VIII — от 72 до 84 лет — преклонный возраст; IX — от 84 до 96 лет — старческий возраст; X — от 96 до 108 лет — престарелый возраст; XI — от 108 до 120 лет — долголетие первой степени;

XII — от 120 до 132 лет — долголетие высшей степени; XIII — от 132 до 144 лет — долголетие превосходной степени. Стремясь обобщить охваченные исследования по возрастному признаку, из предложенной нами классификации использовали следующие периоды: юный — молодой (24–48 лет), зрелый — пожилой (48–72 года).

Вопросы анкеты были сформулированы таким образом, чтобы положительные ответы могли отражать наличие проблемных факторов, а отрицательные — их отсутствие. Среди полученных ответов учитывались только положительные, которые затем подвергали соответствующей статистической обработке и анализу [11].

Результаты и обсуждение

По результатам общего анализа количественных показателей положительных ответов в перечне изученных вопросов среди представителей обоих полов и возрастных групп установлено следующее (рисунок 1).

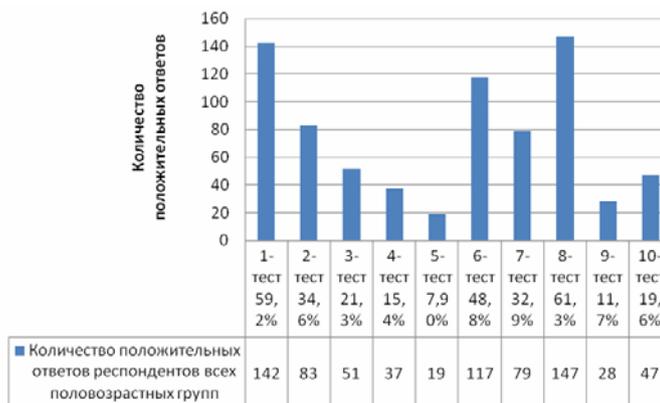


Рисунок 1 — Общее количество положительных ответов респондентов среди 240 мужчин и женщин в возрасте от 24 до 72 лет

1. На наличие обширных дефектов коронок зубов, отмеченных в анкетах, указали больше половины (59,2 %) из общего числа респондентов. При пересчете результатов выборочного наблюдения в генеральной совокупности с вероятностью 99,9 % доля положительных ответов 1 теста колеблется в пределах $48,70 \% \leq P \leq 69,64 \%$, что подтверждает актуальность данной проблемы на сегодняшний день. Частота обширных дефектов коронок зубов увеличивается с возрастом и составляет среди опрошенных от 24 до 48 лет — 48,89 %, а в возрасте от 48 до 72 лет — 72,38 %.

2. Доля ответов, отражающих наличие реставрированных зубов с обширными дефектами их коронок, составила 34,6 % (2 тест). Значение этого же показателя в генеральной совокупности варьирует в промежутках $24,45 \% \leq P \leq 44,71\%$, что также свидетельствует о широком применении методов полного восстановления утраченных тканей коронок зубов.

3. Несвоевременное лечение зубов, связанное со страхом пациентов (3 тест — 21,3 %), имеет место почти у пятой части анкетированных (значения в генеральной совокупности: $12,54 \% \leq P \leq 29,96 \%$), что является ощутимым показателем наличия «стоматофобии», на преодоление которой в настоящее время направлена разработка и внедрение современных методов обезболивания.

4. Ошибочные действия врачей, приводящие к полному разрушению зубов (4 тест), отразились, по мнению опрошиваемых, на 15,4 % из общего числа респондентов (значения в генеральной совокупности: $7,73 \% \leq P \leq 23,11 \%$), что имеет хотя и субъективное, но весьма существенное отрицательное значение в патогенезе обширных дефектов коронок зубов и требует улучшения подготовки врачей и качества оказания стоматологической помощи.

5. Недоверие врачам-стоматологам, приводящее в связи с этим к полному разрушению зубов от несвоевременного лечения (5 тест),

выразили 7,9 % обследованных (значения в генеральной совокупности: $2,17\% \leq P \leq 13,67\%$), что является сравнительно неплохим показателем для уровня врачебной репутации при достаточно высоком, к сожалению, количестве допускаемых ими ошибок (15,4 %).

6. Отдаленное расположение стоматологических учреждений (6 тест) и связанное с этим несвоевременное лечение зубов отмечено у 48,8 % опрошенных (значения в генеральной совокупности: $38,10\% \leq P \leq 59,40\%$), что свидетельствует о нецелесообразности территориального (по районам) разграничения возможности получения соответствующей медицинской помощи. Возможно, проблема в том, что пациенты, проживающие вдали от поликлиники территориального обслуживания, могут оказаться по месту жительства в непосредственной близости к другой поликлинике, в которой они не вправе обслуживаться либо где им предлагаются платные услуги.

7. О нехватке врачей-стоматологов (7 тест), из-за чего невозможно получить своевременную стоматологическую помощь, заявили 32,9 % анкетированных (значения в генеральной совокупности: $22,91\% \leq P \leq 42,93\%$). Данный показатель, возможно, исходит от испытываемого пациентами дефицита талонов на медицинское обслуживание, из чего логично складывается мнение о количественном недостатке врачей.

8. Количество лиц, обративших внимание на высокую стоимость стоматологического обслуживания (8 тест), составило 61,3 % (значения в генеральной совокупности: $50,87\% \leq P \leq 71,63\%$), что оказалось самым существенным негативным фактором, имеющим косвенное отношение к процессу разрушения коронок зубов.

9. В собственном пренебрежении к соблюдению гигиены полости рта, приводящем к

развитию кариеса и его осложнений (9 тест), призналось 11,7 % опрошенных (значения в генеральной совокупности: $4,83\% \leq P \leq 18,51\%$), что составляет менее пятой части от общего числа и даже как субъективный показатель не может быть исключен из разряда порочных факторов, способных оказывать разрушающее действие на ткани зубов.

10. На отсутствие эффективных методов стоматологического лечения и профилактики (10 тест) указали 19,6 % анкетированных (значения в генеральной совокупности: $11,13\% \leq P \leq 28,03\%$), которые, по нашему мнению, входят в число лиц, не получавших когда-либо современного стоматологического обслуживания, а потому и не знакомых с уровнем его развития, невзирая на активную рекламную деятельность.

Вместе с тем при сравнении результатов анкетирования среди мужчин и женщин независимо от возраста (рисунок 2) выяснилось, что обширные дефекты коронок зубов (1 тест) у женщин встречаются в 1,5 раза чаще ($t = 4,08$), чем у мужчин, а соответственно, связанные с ними реставрации (2 тест) — в 1,6 раза ($t = 2,6$). Высокий процент положительных ответов у женщин по 1 тесту можно связать с процессом интенсивного обмена минеральных веществ в период беременности, который непременно влияет на состояние твердых тканей коронок зубов [12].

Из результатов 3 теста вытекает, что женщины менее подвержены «стоматофобии» нежели мужчины, а по остальным тестам существенных отличий не наблюдается (рисунок 2).

Кроме общего анализа анкетных данных нами отдельно проведено сопоставление показателей по поло-возрастным критериям (рисунки 3, 4).

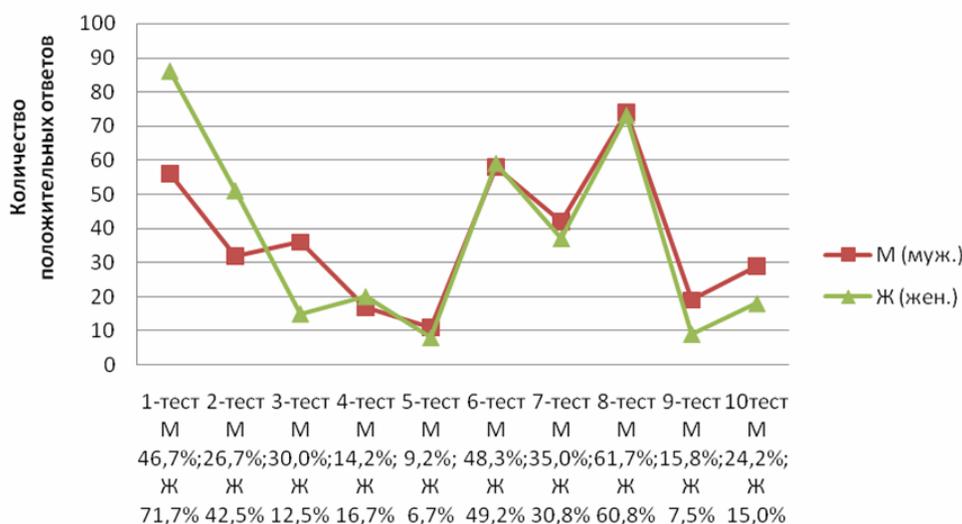


Рисунок 2 — Показатели положительных ответов в группе мужчин и женщин по 120 человек в каждой, возраст — от 24 до 72 лет

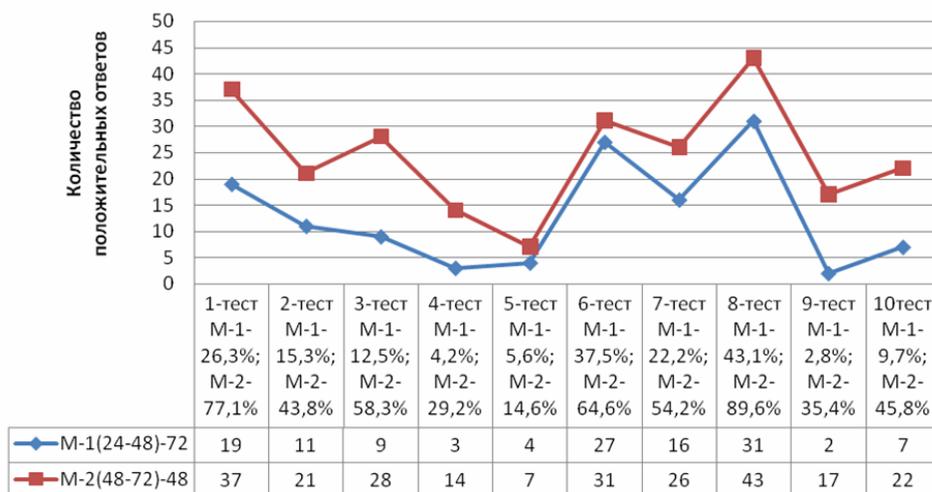


Рисунок 3 — Результаты анкетирования среди мужчин в возрасте от 24 до 48 и от 48 до 72 лет

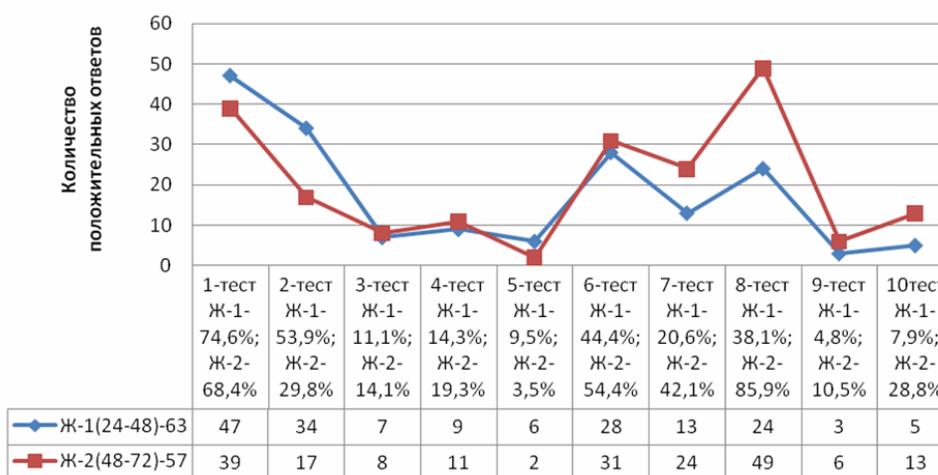


Рисунок 4 — Результаты анкетирования среди женщин в возрасте от 24 до 48 и от 48 до 72 лет

Из рисунков 3 и 4 следует, что по 1 тесту среди 48 мужчин патология обширных дефектов коронок зубов в диапазоне возрастов 48–72 лет встречается примерно в три раза чаще ($t = 6,34$), чем таковая среди 72 мужчин в пределах возрастов 24–48 лет, а среди женщин данная патология практически не зависит от возраста ($t = 0,75$). Это обстоятельство отражает повышающуюся с увеличением возраста у мужчин тенденцию к прогрессированию деструктивных процессов твердых тканей зубов.

Сравнивая результаты 2 теста, можно заметить, что количество реставраций, производимых у мужчин в юном и молодом возрасте, на 28,5 % меньше, чем в зрелом и пожилом ($t = 3,42$), а у женщин эта разница составляет 24,1% ($t = 2,77$), что имеет сравнительно незначительное отклонение. Тем не менее, данные показатели подтверждают предыдущее заключение по 1 тесту.

По результатам 3 теста можно отметить, что юные и молодые люди мужского пола в 4,6 раза

менее подвержены «стоматофобии», чем зрелые и пожилые ($t = 5,65$). Этот же критерий у женщин исследуемых возрастов не превышает в среднем 12,6 %, что в сравнении с 3 тестом (рисунок 2) также свидетельствует о большей их расположенности к стоматологическим процедурам независимо от возраста ($t = 0,48$).

Высокий процент «стоматофобии» среди зрелых и пожилых людей, составляющий в среднем 36,2 %, можно объяснить тем, что в период их детства и отрочества стоматологическое обслуживание в плане обезболивания не было таким разнообразным и обязательным, как ныне. А связанные с этим отрицательные эмоции могут закрепляться в памяти и долгое время оказывать доминирующее влияние.

Анализ количественных данных 4 теста показывает, что в среднем встречаемость ошибочных действий врачей-стоматологов присутствует при лечении пациентов зрелого и пожилого возрастов (24,3 %), нежели юно-

го и молодого (9,3 %) не зависимо от пола. Данный факт можно связать с анатомо-физиологическими особенностями организма, которые с увеличением возраста становятся менее благоприятными для оказания местных и общих лечебных действий [13].

Степень выраженности недоверия врачам-стоматологам по показателям 5 теста в большей мере наблюдается у мужчин зрелого и пожилого возрастов (14,6 %), чем у женщин от 24 до 48 лет (9,5 %), хотя общий процент не доверяющих из числа всех опрошенных сравнительно невелик (7,9 %).

Показатели 6 и 7 тестов, указывающих на недовольство отдаленным расположением стоматологического учреждения и нехваткой врачебных специалистов, распределились среди поло-возрастных групп опрошенных практически равномерно и в среднем соответствуют данным рисунка 1 (6 тест — 48,8 %; 7 тест — 32,9 %).

Особое место среди анкетных данных занял вопрос 8 теста, отражающего стоимость стоматологических услуг, который наиболее ярко выразился среди лиц зрелого и пожилого возрастов обоих полов (89,6 % — мужчины ($t = 6,36$) и 85,9 % — женщины ($t = 6,25$)). Результаты этих показателей связаны с растущими в цене стоматологическими материалами, оборудованием и непривычной для данного контингента людей коммерциализацией медицинского обслуживания в целом.

Положительные ответы на вопросы 9 и 10 тестов, затрагивающих соблюдение гигиены полости рта и эффективность стоматологических методов лечения и профилактики, также имеют примерно равное распределение ($t > 2$) среди поло-возрастных групп респондентов.

Выводы

1. Анализ проведенного анкетирования выявил высокую частоту обширных дефектов коронок зубов (59,2 %), достоверно увеличивающуюся с возрастом опрошенных (48,89 % — от 24 до 48 лет и 72,38 % — от 48 до 72 лет), что указывает на необходимость разработки и внедрения эффективных методов реставрации коронок зубов.

2. Наличие «стоматофобии» у 21,3 % респондентов свидетельствует о необходимости обязательного использования современных методов обезболивания при проведении стоматологического вмешательства по устранению дефектов коронок зубов.

3. Выявлен основополагающий социальный фактор (высокая стоимость стоматологического обслуживания), имеющий дополнительное негативное значение в патогенезе деструктивных процессов коронок зубов, что указывает на необходимость использования в стоматологической практике доступных по цене эффективных методов эндодонтической реставрации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Луцкая, И. К. Руководство по стоматологии: практ. пособие / И. К. Луцкая. — Ростов н/Д: Феникс, 2002. — 544 с.
2. Пейсахович, И. М. Основы патологической анатомии полости рта и зубов / И. М. Пейсахович. — Киев: Гос. мед. издат. УССР, 1955. — 195 с.
3. Chestnutt, I. G. Clinical Dentistry / I. G. Chestnutt, G. Gidson. — Churchill Livingstone — Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto, 2002. — 623 с.
4. Ткачук, О. Е. Стоматология детского возраста: практ. рук. / О. Е. Ткачук. — Ростов н/Д: Феникс, 2006. — 304 с.
5. Бороздина, Г. В. Основы психологии и педагогики: учебник / Г. В. Бороздина. — Минск: БГЭУ, 2004. — 374 с.
6. Леус, П. А. Тенденции заболеваемости населения кариесом и потребления зубных паст / П. А. Леус, Л. Г. Борисенко // Проблемы стоматологии. — 2003. — № 2. — С. 10–11.
7. Леус, П. А. Эпидемиологические стоматологические исследования кариеса зубов и болезней пародонта / П. А. Леус // Стоматология. — 1986. — № 1. — С. 1–5.
8. Панкевич, И. И. Распространенность и интенсивность стоматологических заболеваний в Республике Беларусь / И. И. Панкевич // Здравоохранение. — 1996. — № 7. — С. 8–9.
9. Обухова, Л. Ф. Возрастная психология: учеб. пособие / Л. Ф. Обухова. — М.: Высшее образование: МГППУ, 2006. — 460 с.
10. Сорокоумова, Е. А. Возрастная психология / Е. А. Сорокоумова. — СПб.: Питер, 2006. — 208 с.
11. Общая теория статистики, статистическая методология в изучении коммерческой деятельности: учебник / О. Э. Башина [и др.]; под общ. ред. О. Э. Башиной. — 5-е изд. — М.: Финансы и статистика, 2001. — 440 с.
12. Рабинович, С. А. Особенности стоматологической помощи беременным и кормящим женщинам / С. А. Рабинович, В. Ф. Носова // Научно-практический журнал «Институт стоматологии», раздел «Клиническая стоматология» [Электронный ресурс]. — 2001. — № 3 (12). — Режим доступа: <http://www.stom.by/specialists/stomatology/terapevt/index.php?r=177>. — Дата доступа: 26.07.2010.
13. Практическая геронто-стоматология и гериатрия / М. Л. Заксон [и др.]. — Киев: Здоровье, 1993. — 272 с.

Поступила 13.09.2010

УДК 616 – 0001 + 615.2

КОРРЕКЦИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ ПРИМЕНЕНИЕМ МЕКСИДОЛА И БИОФЕНА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЛИТРАВМЫ

Е. Л. Малиновский, В. И. Николаев

Гомельский государственный медицинский университет

Отражено влияние мексидола и биофена на показатели кислотно-основного состояния крови лабораторных животных, подвергнутых политравматическому воздействию. Введение вышеуказанных препаратов позволяет избежать тяжелых метаболических расстройств у экспериментальных животных и обеспечивает улучшение показателей гомеостаза.

Ключевые слова: политравма, мексидол, биофен, кислотно-основное состояние.

INDICATORS OF ACID-BASE STATE AT THE BACKGROUND OF THE APPLICATION OF MEXIDOL AND BIOFEN IN ACUTE PERIOD

E. L. Malinovsky, V. I. Nikolaev

Gomel State Medical University

The influence of mexidol, biofen on the indicators of acid-base state of the laboratory animals' blood exposed to polytraumatic effect has been reflected. The introduction of the above mentioned medicines allows to avoid severe metabolic disorders in experimental animals and leads to normal homeostasis.

Key words: polytrauma, mexidol, biofen, acid-base state.

Введение

Общество несет ощутимые потери в связи с проблемой травматизма. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежедневно от разного рода травм в Европейском регионе погибают более 2000 человек, 60 тыс. — поступают в больницы, а 600 тыс. — нуждаются в неотложной амбулаторной помощи. Пострадавшие с политравмой составляют не более 10 % поступающих на стационарное лечение, но на них приходится до 70 % летальных исходов [1, 2]. С ростом травматизма становится актуальной проблема дальнейшего изучения патогенеза множественной и сочетанной травмы и разработка способов повышения резистентности организма при этой патологии [1, 3].

Ведущим патофизиологическим механизмом травматического шока является комбинированная гипоксия вследствие снижения объема циркулирующей крови (ОЦК) в сочетании с уменьшением возврата крови к правому предсердию, центрального венозного давления и сердечного выброса. На основании экспериментальных и клинических данных установлено, что тяжелый шок развивается при снижении ОЦК на 30–40 % [4].

Травматический шок определяют как синдром гипоциркуляции, вызванной сочетанным патологическим влиянием кровотечения, гиповолемии, эндотоксикоза, острыми дыхательными расстройствами, нарушениями сократительной способности миокарда [5, 6].

В начальной стадии травматического шока функциональные нарушения имеют компенсаторную направленность. На фоне умеренного снижения артериального давления возрастают частота сокращений и ударный объем сердца, минутный объем крови и, как следствие, доставка кислорода тканям. Активизируется симпатическая нервная система, усиленно продуцируются и поступают в кровь адреналин, норадреналин; возникает генерализованная вазоконстрикция, особенно повышается тонус периферических сосудов кожи, подкожной клетчатки, скелетных мышц, внутренних органов. В результате кровь мобилизуется в центральную часть сосудистого русла, обеспечивая поддержание адекватной перфузии органов, особенно чувствительных к

гипоксии. Существенное значение в патогенезе травматического шока играют расстройства периферического кровообращения. Блокада периферического кровотока микросгустками вызывает циркуляторную гипоксию. Стимуляция дыхания в начальной фазе травматического шока сопровождается усиленным выведением из организма оксида углерода, что вызывает гипокапнию, алкалоз и наряду с кровопотерей истощает щелочные валентности организма [6, 7].

При дальнейшем углублении травматического шока вследствие нарастающего дефицита в доставке к органам и тканям кислорода выработка энергии переходит на путь анаэробного гликолиза, и в организме накапливаются кислые продукты (молочная кислота и др.) и токсические субстанции нескольких групп: токсические амины (гистамин, серотонин, простагландины), полипептиды (брадикинин, каллидин), ферменты (лизосомальные амины), тканевые метаболиты (электролиты, адениловые соединения, ферритин). Развивается метаболический ацидоз, играющий важную патогенетическую роль в позднем периоде травматического шока. Ионы K^+ покидают клетки, а ионы Na^+ поступают внутрь клеток («трансмнерализация клеток»). Запасы макроэргических соединений (главных источников энергии) в клетках истощаются. Характерно развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, усиливающего нарастание тканевой гипоксии и ацидоза. Повреждаются внутриклеточные структуры, в сосудистое русло поступают лизосомальные ферменты. Аутокатализ клеток токсическими субстанциями усугубляет нарушения микроциркуляции, приводящие к тотальному нарушению функции органов и систем организма. При снижении систолического давления менее 80 мм рт. ст. прекращаются фильтрация и образование мочи, с этого момента начинают нарастать явления острой почечной недостаточности. Под влиянием гиповолемии, сокращения венозного возврата, ацидоза, ухудшения реологических свойств крови происходит дальнейшее нарушение функций сердца. В результате блокады капилляров легких микротромбами вентилируемые альвеолы перестают снабжаться кровью

и ее оксигенация снижается, в итоге еще более нарастают гипоксемия и ацидоз. На терминальных стадиях травматического шока из-за дефицита кислорода, эндотоксикоза, нарушения функций печени, почек и других органов развивается необратимая гибель клеточных структур и летальный исход становится неизбежным [8, 9].

Методы и принципы терапии множественной и сочетанной травмы, травматического шока отражены в клинических протоколах оказания скорой медицинской помощи взрослому населению (приложение 20 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 13.06.06 № 484), протоколах диагностики, анестезии, реанимации и интенсивной терапии критических состояний в стационарных условиях (приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.08.04 № 200), клинических протоколах диагностики и лечения больных с переломами костей скелета (приложение 9 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 13.06.06 № 484). Интенсивная терапия при травматическом шоке направлена на устранение расстройств внешнего дыхания, остановку продолжающегося наружного и (или) внутреннего кровотечения, восполнение кровопотери и восстановление ОЦК, адекватную коррекцию коагулопатических нарушений, устранение эндотоксикоза, обеспечивая возможность выполнения неотложных оперативных вмешательств при адекватной анальгезии.

Улучшить показатели гомеостаза возможно устранением причин ацидоза, что возможно при ликвидации гипоксии. Для улучшения оксигенации тканей оптимальным является улучшение перфузии в области микроциркуляции. Но в условиях шока эта задача трудно выполнима. В связи с этим актуальное значение приобретает проблема фармакологической коррекции препаратами, оказывающими антиоксидантное и антигипоксическое действие, которые способны повышать резистентность тканей организма к воздействию различных повреждающих факторов [10, 11, 12, 13].

Мексидол по химической структуре представляет собой 2-этил-6-метил-3 оксипиридина сукцинат. Этот препарат обладает выраженным антиоксидантным и мембранопротекторным действием, ингибирует процессы перекисного окисления липидов и протеолиз, стимулирует регенерацию, усиливает детоксикацию, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. Химической структурой биофена является 3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1,2,4,5-тетрасульфат натрия. Биофен повышает сопряженность процессов дыхания и окислительного фосфорилирования, восстанавливает энергетический статус клеток, является эффективным водорастворимым антиги-

поксантом, ингибирует свободнорадикальные процессы и защищает биологические мембраны клеток, является мощным дезагрегантом [14].

Цель исследования

Оценить влияние мексидола и биофена на показатели кислотно-основного состояния и газового состава крови в остром периоде экспериментальной политравмы.

Материал и методы

Экспериментальные исследования по изучению влияния препаратов «Мексидол» и «Биофен» выполнены на 39 белых лабораторных половозрелых крысах-самцах массой 180–200 г, подвергнутых политравматическому воздействию. Животные содержались в индивидуальных клетках в условиях вивария, режим содержания и питания был одинаков во всех экспериментальных группах. Эксперименты проводились с соблюдением правил гуманного отношения к животным. Болезненные процедуры моделирования шока выполнены под воздушно-эфирным наркозом. Животные были разделены на четыре группы. Первая группа — интактные животные ($n = 9$), вторая группа — сравнения (включены животные, подвергнутые политравматическому воздействию, без медикаментозной поддержки, $n = 10$), третья группа — опытная (включены животные, подвергнутые политравматическому воздействию, которым через 30 минут после травмы вводился препарат «Мексидол», $n = 10$), четвертая группа — опытная (включены животные, подвергнутые политравматическому воздействию, которым через 30 минут после травмы вводился препарат «Биофен», $n = 10$).

Методика моделирования политравмы: после помещения животного в барабан аппарата Нобла-Коллипа выполнялось 500 вращений за 17 минут; за этот период животное совершает 670–700 падений; крысам, подвергнутым политравматическому воздействию, дополнительно производили закрытый перелом костей голени левой задней конечности и оценивали выживаемость животных. В третьей и четвертой опытных группах животным внутрибрюшинно вводили мексидол и биофен из расчета 1 мг на 1 кг веса. Выжившие животные выводились из эксперимента через 1 час после травмы с соблюдением правил гуманного отношения к животным, забор крови производился при декапитации. Исследование кислотно-основного состояния крови проведено с использованием аппарата «MEDICA Easy Stab». Сравнению подлежали следующие показатели: pH, pCO_2 , pO_2 , Hct, Na^+ , K^+ , Ca^{++} , TCO_2 , HCO_3^- , BEb (таблица 1). Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакетов прикладных программ Microsoft Excel, «Statistica», 6.0. Оценку нормальности распределения показателей проводили с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Определяли Ме

(медиана), 25 и 75 процентиль. Сравнительный анализ между группами проводили с использованием критерия Манн-Уитни. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После получения травмирующей нагрузки у всех животных наблюдалось расстройство сознания, отмечалось частое поверхностное дыхание, тахикардия. Анализ степени изменений кислотно-основного состояния крови животных, подвергнутых политравматическому воздействию, позволяет констатировать, что их гибели предшествует развитие тяжелого некомпенсированного метаболического ацидоза ($pH = 6,71$ ($6,60 \div 6,81$)). Отмечено повышение парциального давления двуокиси углерода ($68,50$ ($65,90 \div 74,10$) мм Hg) и снижение парциального давления кислорода ($46,0$ ($44,0 \div 47,0$) мм Hg), что обусловлено неэффективностью внешнего ды-

хания и имеющимися гемодинамическими нарушениями. Показатель гематокрита был незначительно повышен и составил $50,50$ ($49,0 \div 58,0$) %, что свидетельствует о частичной потере жидкой части крови. Электролитные нарушения проявлялись повышением уровня ионов K^+ ($7,04$ ($5,96 \div 8,36$) ммоль/л). Уровень ионов Na^+ ($141,9$ ($138,3 \div 144,2$) ммоль/л) и Ca^{++} ($1,27$ ($1,17 \div 1,84$) ммоль/л) сохранялся в пределах нормальных показателей. Установлено снижение общего диоксида углерода до $9,45$ ($9,3 \div 10,7$) ммоль/л, что вызывает уменьшение стимуляции дыхательного центра и ведет к гиповентиляции. Уровень активного бикарбоната плазмы был снижен и составил $7,6$ ($7,0 \div 8,2$) ммоль/л, что свидетельствует об истощении запасов буферных оснований в крови, их дефицит достигал значительных величин ($-20,0$ ($-20,1 \div -19,8$) ммоль/л), что и отражает развитие выраженного метаболического ацидоза (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели кислотно-основного состояния крови

Показатели	Первая группа — контрольная (n = 9)	Вторая группа — травма без лечения (n = 10)	Третья группа — травма+мексидол (n = 10)	Четвертая группа — травма+биофен (n=10)	Достоверность (p<0,05)
pH (-lg H ⁺)	7,31 (7,27÷7,35)	6,71 (6,60÷6,81)	6,95 (6,909÷7,01)	6,99 (6,90÷7,02)	$p_{1-2}<0,05; p_{1-3}<0,05; p_{1-4}<0,05$
pCO ₂ (мм Hg)	51,80 (51,70÷51,90)	68,5 (65,90÷74,10)	71,0 (69,5÷72,4)	67,9 (66,8÷69,2)	$p_{1-2}<0,05; p_{1-3}<0,05; p_{1-4}<0,05$
pO ₂ (мм Hg)	54,0 (53,0÷55,0)	46,0 (44,0÷47,0)	56,5 (52,0÷59,0)	58,0 (55,0÷62,0)	$p_{1-2}<0,05; p_{1-3}>0,05; p_{1-4}>0,05$
Hct (%)	45,0 (44,0÷46,0)	50,5 (49,0÷58,0)	53,5 (50,0÷57,0)	58,5 (56,0÷61,0)	$p_{1-2}<0,05; p_{1-3}<0,05; p_{1-4}<0,05$
Na ⁺ (ммоль/л)	139,2 (138,3÷139,4)	141,9 (138,3÷144,2)	141,3 (140,7÷142,4)	143,5 (142,7÷143,9)	$p_{1-2}>0,05; p_{1-3}<0,05; p_{1-4}<0,05$
K ⁺ (ммоль/л)	6,67 (6,58÷6,69)	7,04 (5,96÷8,36)	6,78 (5,78÷7,01)	4,92 (4,73÷5,42)	$p_{1-2}>0,05; p_{1-3}>0,05; p_{1-4}>0,05$
Ca ⁺⁺ (ммоль/л)	1,28 (1,27÷1,29)	1,27 (1,17÷1,84)	1,22 (1,19÷1,26)	1,28 (1,18÷1,31)	$p_{1-2}>0,05; p_{1-3}<0,05; p_{1-4}<0,05$
TCO ₂ (ммоль/л)	31,1 (30,80÷31,10)	9,45 (9,3÷10,7)	17,6 (16,3÷18,7)	15,9 (14,6÷17,1)	$p_{1-2}<0,05; p_{1-3}<0,05; p_{1-4}<0,05$
HCO ₃ (ммоль/л)	29,3 (28,9÷29,4)	7,6 (7,0÷8,2)	14,4 (13,8÷15,3)	13,7 (12,7÷14,6)	$p_{1-2}<0,05; p_{1-3}<0,05; p_{1-4}<0,05$
BEb (ммоль/л)	3,1(3,1÷3,2)	-20,0(-20,1÷-19,8)	-16,35(-17,2÷-14,9)	-14,0(-14,7÷-13,1)	$p_{1-2}<0,05; p_{1-3}<0,05; p_{1-4}<0,05$

При исследовании крови животных третьей группы (введение мексидола после травмы) отмечается тенденция к уменьшению концентрации водородных ионов в крови, pH равнялся $6,95$ ($6,909 \div 7,01$). Парциальное давление двуокиси углерода осталось практически без изменений и составило $71,0$ ($69,5 \div 72,4$) мм Hg, отмечается увеличение парциального давления кислорода ($56,5$ ($52,0 \div 59,0$) мм Hg). Уровень гематокрита остается прежним и составляет $53,50$ ($50,0 \div 57,0$) %. Электролитные изменения коснулись ионов K^+ , уровень которых незначительно снизился по сравнению с группой сравнения и составил $6,78$ ($5,78 \div 7,01$) ммоль/л. Уровни ионов Na^+ и Ca^{++} оставались в пределах нормы. Концентрация общего диоксида углерода увеличилась до $17,6$ ($16,3 \div 18,7$) ммоль/л. Активный бикарбонат плазмы увеличился и составил

$14,4$ ($13,8 \div 15,3$) ммоль/л. Уровень дефицита буферных оснований остается значительным ($-16,35$ ($-17,2 \div -14,9$) ммоль/л), но имеет тенденцию к снижению. При сравнении показателей крови животных третьей опытной группы с первой статистически значимыми оказались показатели: pH, pCO₂, Hct, Na⁺, Ca⁺⁺, TCO₂, HCO₃, BEb. Такие же статистически значимые показатели оказались при сравнении показателей крови животных третьей и второй опытных групп.

В четвертой группе pH крови равнялась $6,99$ ($6,9 \div 7,02$). Изменения парциального давления двуокиси углерода и кислорода остается как и в третьей опытной группе. Величина парциального давления кислорода составила $58,0$ ($55,0 \div 62,0$) мм Hg. Уровень гематокрита имел тенденцию к увеличению и достиг $58,5$ ($56,0 \div 62,0$) %.

Уровень ионов K^+ достиг нормы и составил $5,01 \pm 0,16$ ммоль/л. Уровень ионов Na^+ и Ca^{++} по-прежнему оставался в пределах нормы. Изменения концентраций общего диоксида углерода и активного бикарбоната плазмы остались на уровне третьей опытной группы и составили $15,9$ ($14,6 \div 17,1$) ммоль/л и $13,7$ ($12,7 \div 14,6$) ммоль/л соответственно, дефицит буферных оснований заметно снизился и равнялся $14,0$ ($-14,7 \div -13,1$) ммоль/л, что указывает на наличие тенденции к компенсации ацидоза.

При сравнении показателей крови животных четвертой опытной группы со второй различия не были достоверны в показателях pCO_2 , Na^+ , Ca^{++} , а при проведении сравнений с первой группой — только в показателе Ca^{++} .

Выводы

Экспериментальная политравма по Ноблу-Коллипу сопровождается развитием тяжелого, некомпенсированного метаболического ацидоза. Проведенные исследования показывают перспективность использования антиоксиданта мексидола и антигипоксанта биофена, так как они способствуют улучшению показателей гомеостаза, уменьшают тяжесть метаболических расстройств в остром периоде экспериментальной травматической болезни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Батюк, В. И. Повышение резистентности организма к травматическому шоку / В. И. Батюк // Новости хирургии. — 2007. — № 1. — С. 14–19.
2. Тимофеев, И. В. Патология лечения / И. В. Тимофеев. — СПб., 1999. — 256 с.
3. Хитров, Н. К. Руководство по общей патологии человека / Н. К. Хитров, Д. С. Саркисов, М. А. Пальцев. — М.: Медицина, 1999. — С. 568–572.
4. Петров, И. Р. Травматический шок / И. Р. Петров. — Л.: Медгиз, 1962. — 240 с.
5. Гуманенко, Е. К. Патогенетические особенности первого периода травматической болезни при острой дыхательной недостаточности / Е. К. Гуманенко, Н. С. Немченко, А. В. Гончаров // Вестник хирургии. — 2005. — № 2. — С. 38–42.
6. Кулагин, В. К. Патологическая физиология травмы и шока / В. К. Кулагин. — Л.: Медицина, 1978. — 243 с.
7. Борис, А. И. Патогенез и лечение шока / А. И. Борис // Здравоохранение. — 1996. — № 10. — С. 38–41.
8. Селезнев, С. А. Патологическая физиология экстремальных состояний / С. А. Селезнев. — М.: Медицина, 1973. — С. 71–106.
9. Цибин, Ю. Н. Клиника, диагностика и лечение сочетанных повреждений, сопровождающихся шоком / Ю. Н. Цибин, И. В. Гальцева, Н. К. Разумова. — Л., 1978. — С. 12–30.
10. Аббасов, Р. Ю. Травматическая болезнь / Р. Ю. Аббасов. — Л., 1987. — С. 124–133.
11. Пашковский, Э. В. Патогенез и лечение травматической болезни / Э. В. Пашковский, В. Д. Куликов. — Л., 1982. — С. 98–120.
12. Риккер, Г. Шок / Г. Риккер. — М.: Медицина, 1987. — С. 336–364.
13. Peri, M. The pattern of preformed cytokines in tissues frequently affected by blunt trauma / M. Peri, F. Gebhard, M. Knufel // Shock. — 2003. — Vol 19, № 4. — P. 299–304.
14. Лызиков, А. Н. Лекарственные средства нового фармакологического класса — антигипоксанта (актопротекторы): учеб.-метод. пособие / А. Н. Лызиков, А. Э. Питкевич. — Гомель, 2007. — 130 с.

Поступила 20.08.2010

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 616.89-008.441.44:159.922.2(476.2)

СОЦИАЛЬНЫЕ И ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ПАРАСУИЦИДА В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Ю. Е. Разводовский¹, О. Л. Дукорская², В. В. Дукорский³

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Гомельская областная клиническая психиатрическая больница

³Могилевское управление Государственной службы медицинских судебных экспертиз

Исследованы социальные и психопатологические корреляты парасуицида в Гомельской области. К группе риска совершения суицидальной попытки относятся мужчины и женщины в возрасте 18–39 лет. Семейный конфликт является основным триггером парасуицида как для мужчин, так и для женщин. Острая и хроническая алкогольная интоксикация является коррелятом преимущественно мужского парасуицида. Психическая патология является фактором риска парасуицида как для мужчин, так и для женщин. Полученные данные могут быть полезными при разработке и реализации национальной стратегии профилактики суицидального поведения.

Ключевые слова: парасуицид, социальные и психопатологические корреляты, Гомельская область.

SOCIAL AND PSYCHOPATOLOGICAL CORRELATES OF PARASUICIDE IN GOMEL REGION

Yu. E. Razvodovsky¹, O. L. Dukorskaya², V. V. Dukorsky³

¹Grodno State Medical University

²Gomel Regional Psychiatric Hospital

³Mogilev State Forensic Expertise Service

Social and epidemiological correlates of parasuicide in Gomel region were investigated. Males and females age 18–29 belong to the risk group of parasuicide. Domestic conflict is the main trigger of parasuicide for males and females. Acute and chronic alcohol intoxication is a proximal risk factor for male parasuicide. These data can be useful for national strategy prevention of suicidal behavior.

Key words: parasuicide, social and psychopathological correlates, Gomel region.

Феномен суицидальной попытки (парасуицида) является актуальной проблемой суицидологии. Парасуицид определяется как нефатальная суицидальная попытка вне зависимости от интенций человека, предпринявшего ее [15]. Согласно данному определению, парасуицид включает незавершенный по каким-то причинам суицид, а также суицидальные попытки, носящие по своей природе манипуляционный характер. Парасуицид является наиболее значительным фактором риска завершенного суицида, поскольку во многих случаях суициду предшествует серия суицидальных попыток [10]. В то же время из-за недостатка национальных и международных статистических данных о суицидальных попытках наши знания о масштабах этой проблемы остаются фрагментарными. В середине 1980-х гг. Европейским региональным бюро ВОЗ было инициировано мультицентровое исследование парасуицидов. По результатам исследования, в котором участвовало 16 центров из 13 стран, уровень парасуицидов среди мужчин колеблется от 61 до 414 на 100 тыс., в то время как среди женщин этот показатель варьирует от 95 до 595 на 100 тыс. [14]. Средний показатель среди всех центров, в которых проводилось исследование, составил 167 для мужчин и 222 для женщин. Во всех странах, за исключением Финляндии, уровень парасуицидов был выше среди женщин; в среднем соотношение мужчин и женщин составило 1,5:1. Было также установлено, что риск парасуицида увеличивается в возрасте 15–34 года и снижается после 55 лет [14]. Следует учесть, что мониторинговые данные включают в себя только парасуициды, попавшие в поле зрения медицинских служб. Согласно некоторым оценкам, более 75 % случаев парасуицида не фиксируется официальной статистикой [7].

В рамках Европейского мультицентрового исследования была предпринята попытка идентификации социальных и личностных характеристик, которые являются предикторами суицидального поведения. Оказалось, что уровень парасуицидов положительно коррелирует с уровнем разводов [6]. Вместе с тем не было обнаружено какой-либо связи между уровнем парасуицидов и такими социально-эпидемиологическими характеристиками, как уровень безработицы, уровень доходов на душу населения, уровень общей смертности, уровень преступности, уровень потребления алкоголя на душу населения. Тем не менее в одном из исследований было показано, что уровень парасуицидов отрицательно коррелирует с социально-экономическим статусом [9]. Другими важными коррелятами парасуицида являются безработица и психические расстройства, в особенности депрессия [10, 11] и

алкогольная зависимость [13]. В среднем около 50 % лиц, совершивших парасуицид, пытались покончить жизнь самоубийством ранее [15]. Наиболее частым методом парасуицида является самоотравление с использованием психотропных препаратов, чаще всего бензодиазепинов [6, 15]. Начиная с 1980-х гг., наряду с бензодиазепинами для совершения суицидальных попыток стали часто использоваться парацетамол, анальгетики, антидепрессанты и антипсихотики. Согласно данным Bialas и соавторов, если в 1987–1988 гг. с использованием парацетамола было совершено 31,3 % всех парасуицидов, то в 1992–1993 гг. — 43,3 % [8]. Использование антидепрессантов с целью совершения суицидальной попытки увеличилось с 11,3 % в 1987–1988 гг. до 17,6 % в 1992–1993 гг. [8].

Несмотря на чрезвычайную актуальность проблемы, в отечественной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные изучению социально-эпидемиологических коррелятов парасуицида [2, 3]. В частности, мониторинг суицидальной активности в г. Минске показал, что среди парасуицидов преобладают женщины (58,4 % — в 2005 г. и 53 % — в 2006 г.) в возрасте 20–39 лет (63 % — в 2005 г. и 64,4 % — в 2006 г.). Основным способом парасуицида является медикаментозное отравление (33,8 % от числа совершенных парасуицидов в 2005 г. и 30 % — в 2006 г.) [3].

Актуальной задачей современных исследований в области суицидологии является изучение социально-эпидемиологических коррелятов парасуицида среди населения, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС и проживающего на радиоактивно загрязненной территории. На основании анализа клинико-эпидемиологических и психометрических данных отечественными исследователями была показана тесная связь между стрессогенными условиями проживания и ухудшением состояния здоровья населения, проживающего на загрязненной радионуклидами территории [1]. Причем стресс и фрустрация, вызванные проблемами психо-социального характера, являются более патогенными факторами, нежели собственно фактор радиационного загрязнения. Экстремальные условия проживания в условиях хронического стресса истощают адаптационные ресурсы населения, что приводит к росту распространенности нервно-психической (неврозы, аффективные расстройства, алкоголизм) и психосоматической патологии, а также к нарушению социального функционирования, что проявляется затруднением межличностной коммуникации и асоциальным поведением. Характерно, что неблагоприятные психосоциальные факторы, в том числе и фактор субъективного восприятия радиационной опасности оказывают свое

патогенное влияние даже спустя много лет после аварии [1]. Учитывая то, что высокий уровень стресса и фрустрации может повышать суицидогенный потенциал, представляется актуальным изучение особенностей суицидального поведения среди населения, проживающего на загрязненных территориях.

Цель исследования — изучение социально-эпидемиологических и психопатологических характеристик лиц, совершивших суицидальные попытки в Гомельской области.

Материалы и методы

Проведено сплошное психиатрическое исследование лиц, совершивших суицидальные попытки и госпитализированных в Гомельскую областную клиническую психиатрическую больницу. Данные были взяты из медицинских карт стационарных больных за период с января 2009 по июль 2010 гг. Медицинская карта содержит такие сведения о пациенте, как пол, возраст, место жительства, способ совершения суицидальной попытки, кратность, диагноз, который был установлен парасуициденту, мотив совершения суицидальной попытки, наличие либо отсутствие алкогольного опьянения и др. Всего в исследование было включено 443 попытки самоубийства (244 мужчин и 199 женщин). Следует учитывать, что направлялся на стационарное обследование только контингент лиц, который по субъективным причинам был отобран для обследования и лечения врачами соматических отделений, районными психиатрами, персоналом скорой медицинской помощи, так как какие-либо нормативные документы, которые бы регулировали настоящий вопрос, отсутствуют. Психиатрической бригадой (чаще из дома) в психбольницу было доставлено 58,19 % мужчин и 60,8 % женщин, из реанимационных отделений — 4,09 % мужчин и 7,03 % женщин, из соматических от-

делений — 37,70 % мужчин и 32,1 % женщин. Статистическая обработка данных производилась с помощью программного пакета «Statistica», 6.0.

Результаты и обсуждение

Среди совершивших попытку самоубийства и проходивших в дальнейшем лечение в стационаре преобладали мужчины: 55,08 % против 44,92 % женщин (соотношение 1,2:1). Преобладание мужчин среди парасуицидентов диссонирует с устоявшимися представлениями о том, что суицидальные попытки чаще совершают женщины [10].

Большинство попыток совершения суицида (57,56 %) приходится на возраст 18–39 лет, причем более трети (35,44 %) от всех парасуицидентов были в возрасте 18–29 лет. Распределение попыток самоубийства по возрасту среди мужчин и женщин было следующим: максимальное количество парасуицидентов у обоих полов (рисунки 1 и 2) приходится на возраст 18–29 лет (39,34 % — мужчин и 30,65 % — женщин). Следует отметить, что в возрастной группе 12–17 лет было больше ($p < 0,001$) женщин (11,56 %), чем мужчин (3,28 %). В возрасте 50–59 лет также преобладали ($p < 0,01$) женщины (16,58 % против 9,43 % мужчин). Мужчины чаще ($p < 0,001$) совершали суицидальные попытки в возрасте 30–39 лет (26,64 %), чем женщины (16,58 %).

Что касается места жительства изучаемого контингента, то большинство парасуицидентов (68,44 % мужчин и 68,84 % женщин) являются городскими жителями. Это противоречит литературным данными, согласно которым уровень суицидальной активности выше среди сельского населения [10]. По всей видимости, данное несоответствие объясняется тем, что в настоящем исследовании представлены не все лица, совершившие суицидальную попытку, а только те, кто проходил стационарное лечение в областном центре.

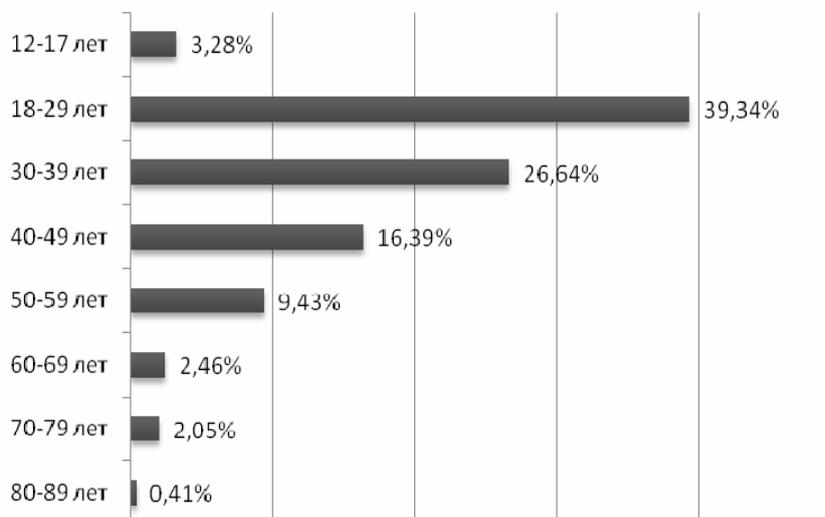


Рисунок 1 — Распределение по возрасту мужчин

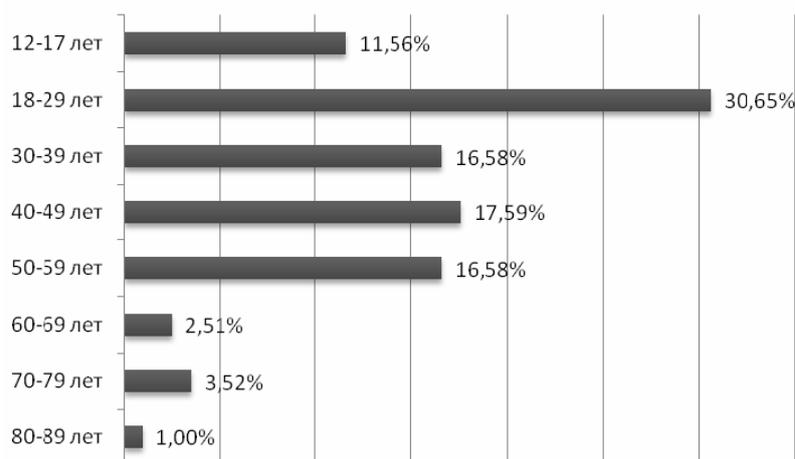


Рисунок 2 — Распределение по возрасту женщин

Более трети (38,52 % мужчин и 35,18 % женщин), совершивших покушение на собственную жизнь, были безработными (таблица 1). Далее по многочисленности среди мужчин следовали рабочие (32,38 %), а среди женщин —

учащиеся и студенты (15,07 %). Высокий удельный вес безработных среди парасуицидентов подтверждает литературные данные, что безработица является социальным коррелятом суицидального поведения [12].

Таблица 1 — Социальный статус парасуицидентов

Статус	Мужчины, %	Женщины, %	Достоверность
Безработные	38,52	35,18	$p > 0,05$
Сельхозработники	2,46	1,51	$p > 0,05$
Рабочие	32,38	13,57	$p < 0,001$
Служащие	6,15	13,57	$p < 0,001$
Учащиеся, студенты	6,58	15,07	$p < 0,001$
Пенсионеры	3,28	6,53	$p \leq 0,05$
Инвалиды	10,66	12,06	$p > 0,05$
В декретном отпуске	—	2,51	$p < 0,001$

По уровню образования контингент распределился следующим образом: неполное среднее образование имели 12,56 % женщин и 8,61 % мужчин; среднее и средне-специальное образование — 72,86 % женщин и 81,15 % мужчин; высшее образование — 14,57 % женщин и 10,25 % мужчин. Относительно небольшой удельный вес лиц с высшим образованием среди парасуицидентов может косвенно указывать на протективную роль образования в плане риска совершения попытки самоубийства.

По семейному положению парасуициденты распределились следующим образом: холостых мужчин (43,03 %) было больше ($p < 0,05$), чем незамужних женщин (34,67 %). Состоящих в официальном браке женщин (37,19 %) было больше ($p < 0,05$), чем мужчин (29,51 %). Примерно одинаковое количество ($p > 0,05$) мужчин (13,94 %) и женщин (12,06 %) сожительствуют. Разведены 13,52 % мужчин и 16,08 % женщин. Примерно одинаковое количество ($p > 0,05$) мужчин (8,61 %) и женщин

(7,54 %) проживали в полном одиночестве. Представленные данные говорят о том, что отсутствие семьи и одиночество явились факторами, способствовавшими совершению суицидальной попытки.

Распределение изучаемого контингента по причинам совершения суицидальной попытки представлено в таблице 2. Как у мужчин (29,92 %), так и у женщин (25,13 %) основной причиной была ссора с сожителем. Следует отметить, что 17,38 % парасуицидентов руководствовались в своих действиях галлюцинаторно-бредовыми переживаниями. По нашему мнению, такие случаи скорее следует отнести не к самоубийствам, а к несчастным случаям, поскольку эти лица вряд ли правильно понимали значение своих действий и могли руководить ими. Хотя данная точка зрения может являться предметом дискуссий, так как исходя из определения самоубийства, тяжесть психопатологических расстройств не исключает возможности намеренного ухода из жизни, в том числе и под влиянием психотических переживаний.

Таблица 2 — Распределение по причинам самоубийств

Причина	Мужчины, %	Женщины, %	Достоверность
Ссора с сожителем	29,92	25,13	$p > 0,05$
Семейная ссора	17,21	21,1	$p > 0,05$
Депрессивные переживания	7,79	13,57	$p < 0,05$
Обманы восприятия	9,43	9,04	$p > 0,05$
Бредовые идеи	6,15	10,55	$p > 0,05$
Тяжелое заболевание	2,46	2,01	$p > 0,05$
Конфликт на работе	2,05	1	$p > 0,05$
Одиночество	1,64	1	$p > 0,05$
Материальное неблагополучие	0,82	0,5	$p > 0,05$
Причину не раскрыли	17,21	13,06	$p > 0,05$
Конфликт с МВД	2,88	—	$p < 0,001$
Потеря близкого человека	1,23	1,51	$p > 0,05$
Ссора с друзьями	1,23	1	$p > 0,05$
Конфликт с медперсоналом	—	0,5	$p > 0,05$

Острая и хроническая алкогольная интоксикация является основным поведенчески модифицируемым фактором, ассоциирующимся с суицидальной активностью [4, 5]. Во время совершения суицидальной попытки большинство мужчин (57,79 %) и значительная часть женщин (34,17%) находились в состоянии алкогольного опьянения. Наибольший удельный вес САК-положительных парасуицидентов (САК — содержание алкоголя в крови) как среди мужчин (75 %), так и среди женщин (54,1 %) отмечался в возрастной группе 18–29 лет (таблица 3).

Диагноз «Синдром зависимости от алкоголя» был выставлен 47,95 % мужчин и 24,1 % женщин. Наибольший удельный вес парасуицидентов, зависимых от алкоголя, отмечался среди мужчин возрастных групп 30–39 лет (66,15 %) и 50–59 лет (65,22 %), в то время как среди женщин этот показатель максимален в возрастной группе 30–39 лет (45,45 %). Представленные данные указывают на то, что алкогольная зависимость и острая алкогольная интоксикация являются коррелятами преимущественно мужского парасуицида.

Таблица 3 — Удельный вес САК-положительных парасуицидентов, а также удельный вес парасуицидентов, зависимых от алкоголя

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	алкогольная зависимость, %	САК+, %	алкогольная зависимость, %	САК+, %
12–17	—	12,5	4,35	17,39
18–29	37,5	75	27,88	54,1
30–39	66,15	50,77	45,45	39,39
40–49	47,5	50	28,57	28,57
50–59	65,22	56,52	15,15	24,24
60–69	50	16,66	—	—
70–79	20	20	—	—

В таблице 4 представлено распределение изучаемой когорты в зависимости от способа попытки совершения самоубийства. С целью совершения суицидальной попытки мужчины чаще используют холодное оружие (43,03 %), в то время как женщины предпочитают медикаменты (42,21 %). Чаще всего с целью самоотравления использовались нейролептики — 27,7 % (43,48 % из них клоzapин). Далее следуют: антидепрессанты — 20,46 % (88,23 % из них

амитриптилин), карбамазепин — 13,26 %, снотворные — 6,04 %, бензодиазепиновые транквилизаторы — 4,83 %, β -блокаторы — 4,83 %, сердечные-сосудистые средства — 4,83 %. Удельный вес отравлений препаратами других групп составил 18,05 %. Следует отметить достаточно редкое использование бензодиазепинов с целью совершения суицидальной попытки. Вероятнее всего данный факт объясняется строгим контролем доступности этих препаратов.

Таблица 4 — Распределение по способу попытки самоубийства

Способ попытки свмоубийства	Мужчины, %	Женщины, %	Достоверность
Использование холодного оружия	43,03	26,63	$p < 0,001$
Отравление лекарствами	16,39	42,21	$p < 0,001$
Повешение	24,18	9,04	$p < 0,001$
Падение с высоты	4,92	5,53	$p > 0,05$
Отравление другими средствами	3,69	6,03	$p > 0,05$
Утопление	1,23	2,01	$p > 0,05$
Использование бытового газа	1,23	0,5	$p > 0,05$
Использование огнестрельного оружия	0,41	—	$p > 0,05$
Самосожжение	0,41	—	$p > 0,05$
Сочетание способов	0,82	2,01	$p > 0,05$
Способ не уточнен	3,69	6,03	$p > 0,05$

Литературные данные говорят о том, что психическая патология является фактором риска суицидального поведения [9]. Согласно результатам настоящего исследования, психиатрический диагноз чаще ($p < 0,001$) выставлялся женщинам (87,94 %), чем мужчинам (71,72 %). Распределение по диагнозам парасуицидентов было следующим: «Органические психические расстройства» (рубрика F0) был выставлен 8,19 % мужчин и 11,05 % женщин ($p > 0,05$); «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ» (рубрика F1) (исключая случаи зависимости от алкоголя, которые считались отдельно) чаще устанавливался ($p < 0,05$) мужчинам (11,06 %), чем женщинам (6,53 %); «Шизофрения, шизотипическое и бредовые расстройства» (рубрика F2) чаще устанавливался ($p < 0,001$) женщинам (19,59 %), чем мужчинам (9,84 %) (причем 9,71 % женщин и 8,57 % мужчин был выставлен диагноз «Параноидная шизофрения»); «Аффективные расстройства» (рубрика F3) чаще выставлялся ($p < 0,001$) женщинам (8,54 %), чем мужчинам (3,28 %); «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (рубрика F4) также чаще устанавливался ($p < 0,001$) женщинам (21,1 %), чем мужчинам (9,84 %) (причем у 21,71 % женщин и у 13,14 % мужчин был диагноз «Адаптационные расстройства»); «Расстройства зрелой личности и поведения у взрослых» (рубрика F6) чаще выставлялся ($p < 0,001$) мужчинам (20,9 %), чем женщинам (9,55 %) (у 21,71 % мужчин и 5,14 % женщин было диагностировано «Эмоционально-неустойчивое расстройство личности»); «Умственная отсталость» (рубрика F7) был выставлен 5,33 % мужчин и 6,53 % женщин ($p > 0,05$) (в большинстве случаев речь идет о легкой умственной отсталости); «Поведенческие и эмоциональные расстройства, обычно начинающиеся в детском и подростковом возрасте» (рубрика F9) был выставлен 1,64 % мужчин и 3,01 % женщин ($p > 0,05$). Представленные данные говорят о том, что

психическая патология является фактором риска суицидального поведения как для мужчин, так и для женщин. Наиболее частыми психопатологическими коррелятами парасуицида у женщин являются невротические и связанные со стрессом соматоформные расстройства, а у мужчин — расстройства личности.

На учете у психиатра состояло больше ($p < 0,001$) женщин (30,15 %), чем мужчин — 18,44 %. На учете у нарколога состояло примерно одинаковое количество ($p > 0,05$) мужчин (11,47 %) и женщин (8,04 %). На учете у психиатра и нарколога состояло больше ($p > 0,05$) женщин (2,01 %), чем мужчин (0,82 %). Эти данные говорят о том, что улучшение выявления лиц, имеющих высокий суицидогенный потенциал, и оказание им психотерапевтической помощи является потенциальным ресурсом, использование которого позволит снизить уровень суицидальной активности.

Что касается наследственной отягощенности, то злоупотребляли алкоголем близкие родственники у 15,16 % мужчин и у 16,08 % женщин; страдали психическим заболеванием близкие родственники у 8,61 % мужчин и у 9,55 % женщин; покончили жизнь самоубийством родственники у 3,69 % мужчин и у 4,02 % женщин.

Ранее высказывали намерение покончить жизнь самоубийством чаще ($p < 0,05$) женщины (6,03 %), чем мужчины (2,87 %). Ранее совершали суицидальные попытки 22,61 % женщин и 17,62 % мужчин.

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования противоречат литературным данным, согласно которым парасуицид является преимущественно женским феноменом. К группе риска совершения суицидальной попытки относятся мужчины и женщины в возрасте 18–29 лет. Мужчины чаще совершают попытку суицида с помощью холодного оружия, в то время как женщины предпочитают использовать для этой цели медикаменты. Семейный конфликт является основным триггером пара-

суицида как для мужчин, так и для женщин. Острая и хроническая алкогольная интоксикация является коррелятом преимущественно мужского парасуицида. Психическая патология является фактором риска суицидального поведения как для мужчин, так и для женщин. Наиболее частыми психопатологическими коррелятами парасуицида у женщин являются невротические и связанные со стрессом соматоформные расстройства, а у мужчин — расстройства личности. Полученные данные могут быть полезными при разработке и реализации национальной стратегии профилактики суицидального поведения. Важными аспектами стратегии профилактики суицидального поведения должны являться совершенствование психотерапевтической помощи населению, а также мероприятия, направленные на снижение уровня потребления алкоголя.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Бронский, В. И.* Приспособительные психофизиологические механизмы и психосоматическое здоровье критических групп населения на радиоактивно загрязненных территориях / В. И. Бронский. — Гомель, 1999. — С. 182.
2. Клинико-эпидемиологическое исследование суицидального поведения среди жителей г. Минска / С. Б. Позняк [и др.]. — Минск, 2001. — 14 с.
3. *Игумнов, С. А.* Структура и динамика суицидального и парасуицидального поведения жителей г. Минска / С. А. Игумнов, С. В. Давидовский // Психотерапия и клиническая психология. — 2008. — № 4. — С. 11.

4. *Разводовский, Ю. Е.* Алкоголь и суициды: популяционный уровень взаимосвязи / Ю. Е. Разводовский // Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова. — 2004. — № 2. — С. 48–52.

5. *Разводовский, Ю. Е.* Острая алкогольная интоксикация как фактор риска суицида / Ю. Е. Разводовский, В. В. Дукорский // Психиатрия. — 2008. — № 2. — С. 16–19.

6. A repetition-prediction study of European parasuicide populations: a summary of the first report from part II of the WHO/EURO Multicentre Study on Parasuicide in co-operation with the EC concerted action on attempted suicide / U. Bille-Brahe [et al.] // Acta Psychiatrica Scandinavica. — 1997. — Vol. 95. — № 2. — P. 81–86.

7. Attempted suicide among young adults: progress toward a meaningful estimate of prevalence / P. J. Meehan [et al.] // American Journal of Psychiatry. — 1992. — Vol. 49. — P. 41–44.

8. Changing patterns of self-poisoning in a UK health district / C. Bialas [et al.] // QJM. — 1996. — Vol. 89, № 12. — P. 839–901.

9. *Gunnell, D. J.* Epidemiology and patterns of hospital use after parasuicide in the southwest of England / D. J. Gunnell, J. Brooks, T. J. Peters // Journal of Epidemiology and Community Health. — 1996. — Vol. 50. — P. 24–29.

10. *Kessler, R. C.* Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Study / R. C. Kessler, G. Borges, E. E. Walters // Archives of General Psychiatry. — 1999. — Vol. 56. — P. 617–626.

11. Mental disorders and comorbidity in attempted suicide / K. Suominen [et al.] // Acta Psychiatrica Scandinavica. — 1996. — Vol. 94. — P. 234–240.

12. *Platt, S.* Long-term trends in parasuicide and unemployment in Edinburgh, 1968–87 / S. Platt, N. Kreitman // Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. — 1990. — Vol. 25. — P. 56–61.

13. *Rossow, I.* Parasuicide and use of intoxicants among Norwegian adolescents / I. Rossow, L. Wichstrom // Suicide and Life-Threatening Behavior. — 1994. — Vol. 24. — P. 174–183.

14. The WHO-EURO multicentre study: risk of parasuicide and the comparability of the areas under study / U. Bille-Brahe [et al.] // Crisis. — 1996. — Vol. 17, № 1. — P. 32–42.

15. *Welch, S. S.* A review of the literature on the epidemiology of parasuicide in the general population / S. S. Welch // Psychiatric Services. — 2001. — Vol. 52, № 3. — P. 368–375.

Поступила 13.09.2010

УДК 614.21:657.222

ПРИМЕНЕНИЕ ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ КАК СПОСОБ ОПТИМИЗАЦИИ РАСХОДОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РАЙОННОЙ БОЛЬНИЦЫ

С. А. Столяров, П. С. Иванов

Алтайский государственный медицинский университет,
г. Барнаул, Российская Федерация

Лечебно-профилактические учреждения часто неэффективно используют получаемые ими денежные средства, что требует нового подхода к расходованию финансовых ресурсов. Исследования, проводимые в центральной районной больнице «Муниципальное учреждение здравоохранения с. Завьялово» Алтайского края, показали, что внедрение формулярной системы позволит экономить денежные средства за счет ограничения закупки медикаментов с недостаточной терапевтической результативностью, а также уменьшения количества наименований лекарственных средств, что приводит к сокращению затрат, связанных с их хранением и транспортировкой. Это повышает экономическую эффективность работы не только самого ЛПУ, но и государства в целом.

Ключевые слова: финансирование, лекарственные средства, формулярная система, затраты, оригинальные препараты, дженерики, анализ: «затраты-эффективность», анализ: «затраты-выгода», экономическая эффективность.

USE OF LEGAL MEDICAMENT LIST SYSTEM AS A WAY OF COSTS OPTIMIZATION OF CENTRAL REGIONAL HOSPITAL

S. A. Stolyarov, P. S. Ivanov

Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

Medico prophylactic Institutions often spend cash resources ineffectively. It requires a new way for the expense of financial resources. The research at the Central Regional Hospital of s. Zavyalovo of the Altai Region showed that introduction of legal medicament list system will allow to save money at the expense of the purchase limitation of medicaments with insufficient therapeutic effectiveness. It will also allow to reduce the number of medicaments that by-turn will limit the expenses connected with their storing and transportation. It raises not only the economic effectiveness of the Medico prophylactic Institution itself but the state in whole.

Key words: financing, medicaments, legal medicament list system, expenses, original drugs, generic drugs, analysis: «expenses-effectiveness», analysis: «expenses-profit», economic effectiveness.

Невысокая эффективность функционирования здравоохранения стран, существующих на постсоветском пространстве, является следствием не столько недостаточного финансирования, сколько неэффективного использования денежных средств, получаемых лечебно-профилактическими учреждениями (ЛПУ). Это требует нового подхода к расходованию финансовых ресурсов. Одним из его направлений является внедрение формулярной системы, оптимизирующей фармакотерапию и рационализирующей процесс отбора лекарственных средств (ЛС) с целью увеличения терапевтической отдачи от затрат на их закупку [11]. Применение формулярной системы подразумевает отбор, рациональное использование, разработку стандартов качества лечения, а также внедрение программы оценки применения ЛС. Все это широко используется во многих российских ЛПУ, расположенных в крупных городах, но недостаточно применяется в центральных районных больницах (ЦРБ), что

приводит к неэффективному расходованию ресурсов здравоохранения и снижению качества оказания медицинской помощи.

С целью изучения экономической эффективности применения формулярной системы проведено исследование деятельности муниципального учреждения здравоохранения (МУЗ) «ЦРБ с. Завьялово» — многопрофильного медицинского учреждения, обслуживающего 21757 жителей с. Завьялово и Завьяловского района Алтайского края. В структуру ЦРБ входят: стационар на 180 коек, поликлиника на 575 посещений в смену, дневной стационар при поликлинике на 20 коек, 6 врачебных амбулаторий, 9 фельдшерско-акушерских пунктов. Общее количество персонала составляет 457 чел., в том числе врачебный персонал — 74 чел., средний медицинский персонал — 182 чел., младший медицинский персонал — 110 чел.

Анализ затрат денежных средств ЛПУ был выполнен на основе данных отчетной ведомости по учету расходов за период с 2005 по 2008 гг. (таблица 1).

Таблица 1 — Расходы МУЗ «ЦРБ с. Завьялово» по статьям затрат

Статья расходов	Код	2005 г.		2006 г.		2007 г.		2008 г.	
		тыс. руб.	%						
Зарплата с начислениями	ЗП	24345,5	57,7	33966,5	71,8	42871,7	73,5	42871,7	69,2
Медикаменты	М	9293,1	22,0	6329,9	13,4	5984,3	10,3	9208,6	14,9
Услуги ЖКХ	ЖКХ	5776,1	13,7	3329,6	7,0	3842,9	6,6	4810,2	7,8
Продукты питания	Пп	435,0	1,0	679,0	1,4	1379,0	2,3	1272,2	2,1
Прочие расходы	Пр	2308,8	5,5	3024,2	6,4	4238,7	7,3	3756,1	6,0
Всего		42158,5	100	47329,2	100	58316,6	100	61918,8	100

Исходя из структуры расходов, найдено среднее значение (S_x) расходов по затратам на содержание ЛПУ (по формуле расчета средних величин: $S_x = m_1 + m_2 + m_3 + mn / n$), которые за период с 2005 по 2008 гг. составили: по заработной плате $S_{x_{ЗП}} = 68,1\%$, по расходам на медикаменты $S_{x_M} = 15,1\%$, по услугам ЖКХ $S_{x_{ЖКХ}} = 8,8\%$, по продуктам питания $S_{x_{Пп}} = 1,7\%$, по прочим расходам $S_{x_{Пр}} = 6,3\%$.

Распределение средних расходов показывает, что затраты ЛПУ на приобретение медикаментов стоят на втором месте и довольно существенны. Максимальный объем расходов ЦРБ на приобретение ЛС приходится на 2005 год, когда было закуплено максимально возможное их количество с длительным сроком хранения, что способствовало уменьшению этих затрат в 2006 г. (13,3 %) и в 2007 г. (11,7 %), однако исчерпание запасов медикаментов с длительным сроком хранения в 2008 г. привело к росту этих расходов (15,2 %).

В ЦРБ закупка медикаментов осуществляется на основании выявления потребности в них. Ежедневно в больничных отделениях формируются заявки на лекарства с учетом назначений и максимальным трехдневным и десятидневным запасом в зависимости от группы препаратов. Зав. аптекой

ЛПУ производит заказ медицинских препаратов на основании прайс-листов, предоставленных фармацевтическими компаниями. Приобретение ЛС осуществляется согласно лекарственному формуляру Алтайского края, собственного формуляра в ЦРБ на момент исследования не было.

Анализ оборотной ведомости по складу показал, что в ЦРБ часто используются дженерики — медикаменты, выпускаемые без лицензии компании-разработчика инновационного продукта и размещаемые на рынке после окончания срока действия исключительных прав (патента). Это сравнительно дешевые, непатентованные аналоги известного и более дорогого оригинального (фирменного) препарата [9]. Закупка оригинального препарата производится ЛПУ в исключительных случаях, так как приоритет чаще всего отдается препарату с более низкой ценой, да и не во всех случаях заболевания требуется применение лекарства-оригинала.

В качестве предмета исследования было выбрано ЛС, имеющее международное название «Эналаприл», где оригинальным препаратом является «Ренитек» (компания «Merck & Co. Inc.», Швейцария), имеющий более 100 дженериков. Для него имеется доказательная база, составлен-

ная на основе исследований Межрегиональной общественной организации «Общества фармако-экономических исследований».

Изучению клинической результативности и экономической эффективности подлежали дженерики эналаприла ряда производителей: «Энам» (Dr. Reddy's Laboratories, Индия), «Эднит» (Gedeon Richter, Венгрия), «Энап» (KRKA, Словения), «Эналаприл» (Озон, Россия).

Каждый из дженериков отличается по цене и результативности. Анализ структуры потребления дженериков эналаприла проводился по результатам анкетирования врачей и пациентов, а также анализа историй болезни. В исследование было включено 183 больных с диагнозом: «Артериальная гипертензия» с длительностью заболевания в среднем 12 лет, которым проводилось лечение в виде монотерапии дженериками эналаприла.

Критериями включения пациентов в исследование явилось наличие артериальной гипертензии II степени с риском III–IV и возрастом 40–80 лет. В дальнейшем больные были разбиты на 4 группы в зависимости от используемых препаратов. Для достижения максимально возможной однородности сравниваемых групп были определены критерии исключения: инфаркт миокарда в анамнезе, развитие

побочных эффектов при применении ингибиторов АПФ и необходимость перехода на другой класс гипотензивных препаратов. Средний возраст пациентов составил 59,7 лет (женщины 60,6, мужчины 57,4 лет). Период наблюдения, включающий госпитализацию и последующие контрольные явки, составил 2 месяца.

Отмечена высокая приверженность больных к применению ингибиторов АПФ (эта группа занимает первое место по продажам сердечно-сосудистых средств), а лидером продаж внутри группы являются дженерики оригинального препарата «Эналаприл», среди которых лидирующую позицию в розничном товарообороте занимает препарат «Энап» (производитель KRKA), за ним с близкими показателями объемов продаж идет «Эднит» компании Gedeon Richter, далее «Энам» (производитель Dr. Reddy's) и «Эналаприл» (различных производителей).

Результативность терапии оценивалась по суррогатным точкам, т. е. по снижению систолического и диастолического артериального давления. Полученные данные приведены в таблице 2, где лидерами клинической результативности явились «Эднит» и «Эналаприл», близко к лидерам стоит «Энап», а «Энам» показал наименьшую клиническую результативность.

Таблица 2 — Показатели клинико-экономической эффективности дженериков «Эналаприла» по данным фармакоэкономического исследования

Препарат	Производитель	Средняя доза, мг	Показатель			
			Снижение систолического АД, %	«затраты / эффективность»	Снижение диастолического АД, %	«затраты / эффективность»
Эднит	Гедеон Рихтер	18,1	20,47	22,22	14,2	32,04
Энап	KRKA	18,6	17,55	23,07	12,28	32,98
Энам	Dr. Reddy's	21,9	16,03	24,42	7,92	49,44
Эналаприл	Озон	18,5	20,13	3,98	13,87	5,78

Следующим этапом исследования явилась оценка экономической эффективности проводимой терапии. В качестве метода изучения был выбран анализ «затраты-эффективность», где использовались прямые медицинские затраты — стоимость двухмесячной терапии с учетом средних розничных цен препаратов в рублях, которые централизованно приобретались исследуемым ЛПУ. Была рассчитана стоимость средней дозы препаратов и определена цена курса лечения. Источник стоимости лекарственных средств — среднерозничные цены аптек. Прямые немедицинские и непрямые затраты не учитывались, поскольку всем пациентам проводили стандартное лабораторно-диагностическое исследование. Средняя стоимость двухмесячного курса терапии составила для препаратов: «Эднит» — 484,96 руб.; «Энап» — 434,83 руб.; «Энам» — 411,57 руб.; «Эналаприл» — 94,20 руб.

Далее проводилось сопоставление клинической результативности и экономической це-

лесообразности препаратов с помощью анализа «затраты-эффективность», который отражает отношение реальных затрат на препарат к его эффективности. Чем меньше этот показатель, тем более клинически целесообразным и экономически выгодным считается препарат. Результат анализа представлен в таблице 2 (данные представлены из оборотной ведомости по складу о закупленных дженериках эналаприла, применяемых в исследуемой ЦРБ).

Проведение фармакоэкономических расчетов позволило выявить следующую картину: по совокупности показателей на первом месте с большим отрывом находится препарат «Эналаприл» и далее с минимальной разницей расположились препараты «Эднит» и «Энап». «Энам» имел низкую клиническую результативность и, как следствие, высокий показатель «затраты-эффективность», несмотря на более низкую стоимость в сравнении с другими дженериками. Так

как для достижения целевого уровня снижения артериального давления приходилось проводить коррекцию дозы в сторону ее увеличения, то, несмотря на дешевизну этого препарата, стоимость лечения существенно увеличивалась. Поэтому с фармакоэкономической точки зрения «Энам» является наименее предпочтительным.

Для выяснения планируемых расходов была определена потребность терапевтического отделения в дженериках эналаприла. Согласно оборотной ведомости по складу за 2008 г., по-

требность отделения терапии на год по этим ЛС составляет 165 упаковок № 20 в дозировке 20 мг и 140 упаковок № 2 в дозировке 10 мг.

Планируемый объем расходов на закупку лекарственного препарата рассчитывался на основании средних цен 8 фирм-поставщиков без скидок, предоставляемых ЛПУ, в расчет также не бралась поправка на инфляцию и планируемое подорожание ЛС.

Средние цены на медикаменты приведены в таблице 4.

Таблица 3 — Дженерики эналаприла, используемые в ЦРБ

Наименование препарата	Дозировка	Количество штук	Количество упаковок
Энам	20 мг	№ 20	18
	10 мг	№ 20	14
Энап	20 мг	№ 20	17
	10 мг	№ 20	11
Эднит	10 мг	№ 20	5
Эналаприл	10 мг	№ 20	110
	20 мг	№ 20	130

Таблица 4 — Средняя цена препаратов дженериков эналаприла (апрель 2009 г.)

Наименование препарата	Цена, руб.		
	дозировка 20 мг	дозировка 10 мг	дозировка 5 мг
Эднит (Гедеон Рихтер)	99,5	69	58,4
Энап (KRKA)	135,6	76,3	68,5
Энам (Dr. Reddy's)	98,1	54,2	35,2
Эналаприл (Озон)	14,7	8,7	7,91

При существующей схеме закупки расходы составили по препарату соответствующего производителя:

- Эднит (Гедеон Рихтер) 10 мг, № 20 = 5 упаковок × 69 руб. = 345 руб.

- Энап (KRKA) 20 мг, № 20 + 10 мг, № 20 = 17 упаковок × 135,6 руб. + 11 упаковок × 76,3 руб. = 3144,4 руб.

- Энам (Dr. Reddy's) 20 мг, № 20 + 10 мг, № 20 = 18 упаковок × 98,1 руб. + 14 упаковок × 54,2 руб. = 2523,8 руб.

- Эналаприл (Озон) 20 мг, № 20 + 10 мг, № 20 = 130 × 14,7 руб. + 110 × 8,7 руб. = 2869 руб.

В сумме расходы на закупку медицинских препаратов составили 8882,3 руб. В данном

случае можно говорить о том, что сумма, израсходованная на их закупку, может быть завышена, но внедрение формулярной системы позволит снизить затраты.

Одним из инструментов разработки формуляра является VEN-анализ, позволяющий определить приоритетные группы препаратов в соответствии с их делением на жизненно важные (Vital, V), необходимые (Essential, E) и второстепенные (Non-essential, N).

Включение наиболее результативных дженериков препарата «Эналаприл», в разработанный формулярный перечень ЦРБ с учетом их клинической результативности и данных VEN-анализа, дает наглядную картину их места в общем формуляре ЛПУ (таблица 5).

Таблица 5 — Фрагмент дженериков эналаприла в формулярном списке

№ п/п	VEN	Международное название	Торговое название	Форма выпуска			Производитель
				название	мг, мл	кол-во	
11.		Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему					
11.1	E	Эналаприл	Эналаприл	таблетки	20	20	Озон
	E	Эналаприл	Эналаприл	таблетки	10	20	Озон
11.2	E	Эналаприл	Эднит	таблетки	20	20	Гедеон Рихтер
	E	Эналаприл	Эднит	таблетки	10	20	Гедеон Рихтер

На основании формуляра предлагается осуществлять закупку медицинского препарата «Эналаприл» на 2009 г. (таблица 6). В данной таблице от-

ражена стоимость закупки 135 упаковок «Эналаприла» (Озон) и 30 упаковок «Эднит» (Гедеон Рихтер), всего 165 упаковок, что составляет годовую

потребность в препарате «Эналаприл» № 20 дозировкой 20 мг, а также 115 упаковок «Эналаприла» (Озон) и 25 упаковок «Эднит» (Гедеон Рихтер), всего 140 упаковок № 20 дозировкой по 10 мг. Данное количество ЛС покрывают годовую потребность в дженериках эналаприла.

Еще одно доказательство эффективности внедрения формулярной системы дает анализ «затраты-выгода», где были взяты альтернативы: Т1 (ничего не делать, оставить все как есть) и Т2 (ввести формуляр ЦРБ и схему закупки медикаментов).

Здесь стоимость покупки препаратов, составит уже 7708,2 руб., в т.ч.:

- «Эднит» (Гедеон Рихтер) 20 мг, № 20 + 10 мг, № 20 = 30 упаковок × 99,5 руб. + 25 упаковок × 69 руб. = 4710 руб.

- «Эналаприл» (Озон) 20 мг, № 20 + 10 мг, № 20 = 135 упаковок × 14,7 руб. + 115 упаковок × 8,7 руб. = 2998,2 руб.

Уменьшение объемов расходования денежных средств происходит из-за исключения приобретения менее эффективных и более затратных лекарственных средств.

С помощью анализа «затраты-выгоды» или СВА (cost-benefit analysis) проведено сравнение двух альтернатив (таблица 7).

Таблица 6 — Дженерики эналаприла, предлагаемые для закупки

Наименование препарата	Дозировка	Количество штук	Количество упаковок
Эналаприл (Озон)	20 мг	№ 20	135
	10 мг	№ 20	115
Эднит (Гедеон Рихтер)	20 мг	№ 20	30
	10 мг	№ 20	25

Таблица 7 — Анализ «затраты-выгоды» для обоснования введения формулярной системы

Показатель	T1	T2
Затраты	8882,3 руб.	7708,2 руб.
Суммарные затраты (ТС)	16590,5 руб.	
Экономические потери (T1-T2)	1174,1 руб.	0 руб.
Анализ «затраты-выгоды» (Е)	0 %	13,2 %
Показатель эффективности (СВА)	0 руб.	1,86 руб.

По формуле расчета экономической эффективности анализа «затраты-выгода»:

$$E = (T1 - T2) / T1 \times 100,$$

где E — экономическая эффективность, T1 — первая альтернатива «ничего не делать», т. е. оставить все как есть, T2 — вторая альтернатива «создать формуляр ЦРБ».

$$E = (8882,3 \text{ руб.} - 7708,2 \text{ руб.}) / 8882,3 \text{ руб.} \times 100 = 13,2 \%$$

Таким образом, экономическая эффективность составит 13,2 %.

Принимая во внимание суммарные затраты (ТС = T1 + T2), показатель эффективности (СВА = ТС/T1) составит:

$$ТС = 8882,3 \text{ руб.} + 7708,2 \text{ руб.} = 16590,5 \text{ руб.}$$

$$СВА = 16590,5 \text{ руб.} / 8882,3 \text{ руб.} = 1,86 \text{ руб.}$$

Таким образом, анализ «затраты-выгода» показывает, что в данном периоде каждый 1 руб. вложенных средств в закупку ЛС на основе формуляра даст выгоду 1,86 руб.

Рекомендации

1. На основании п.п. 2.1. и 2.2. Приказа МЗ РФ № 131 от 5.05.97 ввести в ЦРБ должность врача-клинического фармаколога, установив ее на 150 коек в стационаре и 500 посещений в смену в поликлинике.

2. Врачу-клиническому фармакологу разработать, внедрить и осуществлять структурирование формуляра, а также контроль над формулярной системой ЛПУ.

3. Основными направлениями работы клинического фармаколога в ЦРБ считать:

- составление заявки на закупку медикаментов (на месяц, на год);

- проведение анализа лекарственной терапии больных, представление результатов анализа администрации ЛПУ в виде «Акта анализа лекарственной терапии» и (или) доведение до сведения врачей отделения в виде сообщения, доклада на планерке);

- вынесение на обсуждение формулярно-терапевтического комитета выявленные в результате анализа замечания по лекарственному обеспечению (назначение препаратов с недоказанной результативностью, отсутствие препаратов, указанных в современных рекомендациях по лечению различных заболеваний и др.) для решения вопроса об изменении тактики лекарственного обеспечения, исключения поставок малоэффективных лекарственных средств и за счет высвобожденных средств увеличение закупок более современных препаратов.

- осуществление контроля за назначением ЛС, не вошедших в «Перечень важнейших и жизненно-необходимых ЛС» для стационара и подтверждение обоснованности назначения этих ЛС, а также обеспечение накопления информации, необходимой для коррекции «Перечня...» в следующем году.

Выделение отдельных групп ЛС (антибиотики, гипотензивные средства и др.) и ежемесячная

коррекция количественной заявки в соответствии с потребностью отделений, а также распределение медикаментов по отделениям под контролем клинического фармаколога являются наиболее эффективными методами оптимизации лекарственного обеспечения. Указанная схема работы позволяет, не создавая запасов медикаментов в отдельном отделении, оперативно распределять и контролировать обособленность назначения эффективных, в том числе дорогостоящих ЛС.

Заключение

Внедрение формулярной системы позволит экономить расходование денежных средств за счет: ограничения закупки медикаментов с недостаточной терапевтической результативностью, а также уменьшения количества наименований ЛС, приводящего к сокращению затрат, связанных с их хранением и транспортировкой.

Кроме этого, происходит удаление с рынка неэффективных и некачественных ЛС (которые не отбираются для формулярных списков, а значит, и не закупаются); исключаются из закупки препараты с недоказанной клинической результативностью; элиминируются закупки БАДов, т. к. они не являются ЛС; возможно снижение количества дней госпитализации и временной нетрудоспособности, что в итоге повышает экономическую эффективность работы не только самого ЛПУ, но и государства в целом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Багирова, В. Л. Актуальность фармакоэкономических исследований для оптимизации рынка лекарственных препаратов / В. Л. Багирова, Н. А. Колганова, К. А. Раздобарин // Российский биомедицинский журнал. — 2005. — Т. 6. — С. 157.
2. Практический фармакоэкономический анализ, как средство рационализации затрат на лекарственное обеспечение стационара / В. В. Батов [и др.] // Управление системой охраны здоровья населения и отраслью здравоохранения в: матер. респ. науч.-практ. конф. — Минск, 2003. — С. 112–115.
3. Бекетов, А. С. Проведение анализа «цена-эффективность» для выбора препаратов из группы аналогов / А. С. Бекетов // Качественная клиническая практика. — 2002. — № 2. — С. 76–82.
4. Власов, В. В. Медицина в условиях дефицита ресурсов / В. В. Власов. — М., 2000. — 448 с.
5. Вольская, Е. А. Организационно-правовые аспекты информации о лекарственных средствах / Е. А. Вольская, Г. В. Шашкова // Фармация. — 2001. — № 3. — С. 9–11.
6. Вялков, А. И. Концептуальный подход к формированию программы повышения квалификации по лекарственному менеджменту / А. И. Вялков, Г. В. Шашкова, Р. С. Скулкова, // Фармация. — 2001. — № 1. — С. 7–9.
7. Косарев, В. В. Значение формулярной системы в рациональном использовании лекарственных средств / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Экономика здравоохранения. — 2001. — № 9. — С. 8–12.
8. Мешковский, А. П. Место дженериков в лекарственном обеспечении / А. П. Мешковский // Фарматека. — 2003. — № 3. — С. 103–108.
9. Практическое руководство по разработке и внедрению формулярной системы в лечебных учреждениях // Проект «Рациональный Фармацевтический Менеджмент» в России. — Арлингтон, Виржиния / Москва, Россия. 2-изд. Management Sciences for Health Науки Управления для Здравоохранения. — 1997. — 100 с.
10. Реутская, Л. А. Фармакоэкономический подход к вопросу использования дженериков / Л. А. Реутская // Вестник фармации. — 2001. — № 1–2. — С. 35–36.
11. Сулейманов, С. Ш. Создание лекарственного формуляра — первый этап по рациональному использованию лекарственных средств / С. Ш. Сулейманов, С. В. Дьяченко, Т. Н. Шишкина // Матер. Росс. науч.-практ. конф. «Рациональное использование лекарств». — Пермь, 2000. — С. 11–12.
12. Шашкова, Г. В. Международные непатентованные наименования: их значение и использование / Г. В. Шашкова // Ремедиум. — 2003. — № 10. — С. 4–10.
13. Kobelt, G. Методы фармакоэкономического анализа: минимизация затрат / G. Kobelt // Клиническая фармакология и терапия. — 1999. — № 2. — С. 50–51.

Поступила 30.09.2010

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.713:616.12-089 ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ БИОМЕХАНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ГЕМОДИНАМИКИ

С. В. Шилько¹, Ю. Г. Кузьминский¹, В. В. Аничкин², М. В. Борисенко³

¹Институт механики металлополимерных систем им. В. А. Белого НАНБ, г. Гомель

²Гомельский государственный медицинский университет

³Белорусский государственный университет транспорта, г. Гомель

Показаны возможности первичной биомеханической диагностики состояния сердечно-сосудистой системы, основанной на гидродинамической модели кровотока и реализованной в компьютерной программе БИОДИС V2.2.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, гемодинамика, первичная диагностика, биомеханическое моделирование, программное обеспечение.

POTENTIAL OF PRIMARY DIAGNOSTICS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM ON THE BASIS OF BIOMECHANICAL ANALYSIS OF HEMODYNAMICS

S. V. Shilko¹, Yu. G. Kuzminsky¹, V. V. Anichkin², M. V. Borisenko³

¹V. A. Belyi Metal-Polymer Research Institute of NASB, Gomel

²Gomel State Medical University

³Belarussian State University of transport, Gomel

The facilities of primary diagnostics of heart and vascular system based on hydrodynamic model of blood flow and realized in software BIODIS V2.2 have been demonstrated.

Key words: heart and vascular system, hemodynamics, primary diagnostics, biomechanical modeling, software.

Введение

Для ряда профессий (летный состав, машинисты, водители автотранспортных предприятий, диспетчеры, спортсмены и др. категории) условием допуска к работе является прохождение первичного контроля физического состояния, в т. ч. диагностики сердечно-сосудистой системы (ССС). Значительное число обследуемых и необходимость выявления отклонений от нормы непосредственно перед началом трудовой деятельности обусловили необходимость использования достаточно точных и вместе с тем быстрых, экономичных и неинвазивных методик диагностики. К используемым в медицинской практике и доступным для измерения характеристикам состояния ССС относятся частота сердечных сокращений (ЧСС), верхнее и нижнее пульсовое давление, в т.ч. измеряемое в условиях дозированной физической нагрузки (функциональной пробы), а также антропометрические данные (возраст, рост, вес).

Кроме того, для уточнения медицинского заключения полезна информация о содержании гемоглобина Hb , показателе кислотного равновесия pH , кинематической вязкости крови ρ , содержании адреналина, начальной деформации и модуле упругости стенок сосудов E_d , скорости распространения пульсовой волны C_v и др. К сожалению, в настоящее время перечисленные параметры определяются инвазивными, сложными и дорогостоящими биохимическими и биофизическими методами.

Обычно практикуемый «быстрый» способ выявления дисфункций по систолическому давлению, на наш взгляд, является ограниченным, т. к. не вполне характеризует состояние гемодинамики обследуемого.

Необходима разработка новых диагностических подходов в дополнение к уже существующим и доказавшим свою эффективность неинвазивным методам [1]. Проведение диагностики в реальном времени затрудняет использование известных гемодинамических моделей [5]. В этой связи авторами предложен ускоренный алгоритм анализа гемодинамики, описанный в [6, 7] и реализованный в компьютерной программе БИОДИС V2.2 [8].

В целях установления степени корреляции и ранжирования выявленных значимых факторов, а также верификации разрабатываемого диагностического средства в настоящей работе выполнен параметрический анализ гемодинамики на основе литературных данных и результатов диагностики

контингента лиц с особенностями гемодинамического статуса (спортсмены-разрядники, лица с кардиопатологией).

Параметрический анализ гемодинамической модели. Учет *антропометрических параметров* производится при помощи коэффициента поправки k_d к опубликованным средним значениям эквивалентных диаметров артериальных сосудов [2], при котором обеспечивается «нормальное» систолическое и диастолическое давление независимо от роста и массы тела. Практика расчетов показала, что даже для средних антропологических показателей человеческого тела (масса 70 кг при росте 170 см) коэффициент поправки k_d к опубликованным значениям диаметра артерий, артериол и сфинктеров) равен 0,98. Считается, что капилляры и аорта не оказывают существенного влияния на изменение давлений ввиду малого градиента давления в сосудах данного уровня. Аналогично масса тела определяет «нормальные» значения ударного объема V_{sys} и частоты сердечных сокращений.

Соответственно, возраст пациента определяет «нормальное» значение измеряемой скорости пульсовой волны в см/с. Эта скорость зависит от диаметра d и δ толщины стенок сосуда, модуля упругости стенок сосуда E_b в МПа.

$$c_v = \frac{1}{\sqrt{\rho_b \left(\frac{1}{E_b} + \frac{1}{E_d} \frac{d}{2\delta} \right)}}$$

Контролируемыми параметрами сердечно-сосудистой системы является систолическое r_{max} и диастолическое r_{min} давление, а также частота сердечных сокращений. При математическом моделировании артериального кровотока предполагается, что на входе в капилляры обеспечивается минимальное давление r_{min} в пределах 9-15 мм рт. ст. [3]. Известно, что r_{min} достигается на входе в артериолы, для которых, как и для сфинктеров, отсутствует понятие систолического давления [4]. Названные сосуды обладают мышечным тонусом, препятствующим дилатации. Существенные изменения давления от r_{min} до r_{max} происходят в крупных, средних и мелких артериях.

Течение артериальной крови в основном является ламинарным и описывается полученной на основе формулы Пуайзеля зависимостью давления от объемной скорости течения, кинематической вязкости крови, длины и диаметра сосуда с учетом возможной дилатации:

$$Fp_{psi}(\rho, v, d, l, n, VM) = 10^3 \frac{\rho}{13,595} \cdot 4,15 \cdot \frac{0,95 \cdot VM}{\left(\frac{d}{10^3} \right)^4} \cdot \frac{v}{10^6} \cdot \frac{l}{10^3},$$

где ρ — плотность крови в г/см³, ν — вязкость в сСт, l — длина и d — диаметр сосуда в мм, VM — сердечный выброс в л/мин. В приведенной зависимости изменениям подвержены вязкость, диаметр и объемная скорость течения.

Физическая нагрузка W (кДж/мин) измеряется на устройствах типа велоэргометров, и ее ранжирование приведено в литературных источниках. Подобно тому, как в трубопроводном транспорте источником движения перекачиваемой жидкости является электроэнергия, в гемодинамике таким носителем считается кислород O_2 , вступающий в реакцию окисления с аккумулирующими энергию веществами с выработкой CO_2 . Поэтому газообмен является функцией многих систем жизнеобеспечения. В частности, в покое принимается $W_0 = 5$, при которой мужчина ростом 170 см и массой 70 кг потребляет 250 мл кислорода в минуту.

В зависимости от нагрузки и массы тела M (кг) объем потребляемого кислорода в мл рассчитывается по формуле [4]:

$$VM = O_2 \cdot \left(\frac{10G_{plsm} \cdot 2}{3} + 1,36 \cdot Hb \cdot (G_{max} - \frac{(G_{max} - G_{min})}{(pH_{max} - pH_{min})} \cdot (pH - pH_{min})) / 100 \right).$$

Авторами введен также коэффициент поправки границ изменения кислородного дифференциала в зависимости от нагрузки:

$$G_{min}^W = G_{min}^0 \cdot k_w, \quad G_{max}^W = G_{max}^0 \cdot k_w,$$

$$k_w = 1 - \frac{1}{W_0} + \frac{W}{W_0^2}.$$

Здесь $G_{max}^0 = 23\%$ и $G_{min}^0 = 17\%$ — пределы изменения кислородного дифференциала в покое, согласно литературным данным [2].

Для определения объемной скорости течения в конкретном кровеносном сосуде необходимо разделить сердечный выброс на число моделируемых сосудов. Для сфинктеров предлагается учитывать блокировку части сосудов при возрастании уровня стрессовой нагрузки k_{str} по эмпирической формуле:

$$nsf_{str} = nsf_0 \cdot k_{sfk}^{str},$$

$$k_{sfk}^{str} = \min \left(1, 1 - 0,2 \frac{k_{str} - 1}{2} \right).$$

Коэффициент k_{sfk}^{str} влияния уровня стрессовой нагрузки на число активированных сфинктеров является управляемым.

Минутный объем вентиляции легких предлагается рассчитывать по формуле:

$$VO = \frac{O_2}{1000} \cdot \frac{100}{4k_w}.$$

$$O_2 = W \cdot \frac{M}{70} \cdot \frac{101,97}{2,06},$$

хотя объем кислорода не определяет однозначно объем сердечного выброса.

Физическая нагрузка влияет на ударный объем следующим образом:

$$V_{sys}^W = V_{sys}^0 + \Delta V_{sys} \cdot \frac{W - W_0}{W_{0,5max} - W_0}$$

Если нагрузка $W > W_{0,5max}$, ударный объем $V_{sys}^W = V_{sys}^{0,5max}$. При гипертрофии сердца увеличение ударного объема с ростом физической нагрузки не столь значительно [9].

Объем сердечного выброса является ключевым параметром и зависит не только от необходимого количества кислорода, но и от содержания гемоглобина Hb в г/л, параметра кислотного равновесия pH , объемной доли кислорода G_{plsm} , отдаваемой из плазмы крови, и физической нагрузки W по предложенной авторами формуле:

Влияние на **вязкость крови** уровня стрессовой нагрузки k_{str} , содержания гемоглобина, параметра кислотного равновесия и уровня физической нагрузки [9, 10] учитывается следующими коэффициентами:

$$\nu = \nu_0 \cdot k_v^{str} \cdot k_v^{Hb} \cdot k_v^{W-pH},$$

$$k_v^{str} = ((1 - k_{vstr}) + k_{vstr} \cdot k_{str}),$$

$$k_v^{Hb} = (-0,474 + 2,185 \cdot \frac{Hb}{Hb_0} - 0,711 \cdot \left(\frac{Hb}{Hb_0} \right)^2),$$

$$k_v^{W-pH} = (1 + 3 \cdot pH_0 \cdot \frac{\left(1 - \frac{pH}{pH_0} \right)}{\frac{W}{W_0}})^{0,5}.$$

«Нормальные» значения гемоглобина и кислотного равновесия Hb_0 и pH_0 , а также коэффициент k_{vstr} влияния стресса на вязкость крови являются задаваемыми. Коэффициент исходного отклонения вязкости крови пациента от «нормы» является расчетной величиной.

Влияние деформации стенок сосудов на модуль упругости существенно неоднородной и физически нелинейной сосудистой ткани можно оценить по формуле:

$$E_d = (k_E \cdot E_0 + k_{ed} \cdot |1 - k_d|),$$

где k_d — расчетный коэффициент относительного изменения диаметра сосуда, E_0 —

исходный модуль упругости стенок сосуда, зависящий от возраста пациента по ступенчатой функции, k_e и k_{ed} — весовые коэффициенты, используемые при настройке модели.

Представляет также интерес учет известного из литературы факта влияния параметра кислотного равновесия на модуль упругости сосудистой ткани.

Коэффициент **дилатации** сосуда в виде отношения диаметра под давлением p и в отсутствие давления определяется из формулы Франка изменения объема сосуда под давлением:

$$k_{dl} = \sqrt{1 + 1330 \frac{p}{\rho_b \cdot c_v}}$$

Здесь учитываются скорость пульсовой волны, плотность и давление крови. Поскольку диаметр и толщина стенок сосуда влияют на скорость пульсовой волны, зависимость дилатации от давления и деформации сосуда является существенно нелинейной.

Из числа параметров, определяемых при **биохимическом анализе крови**, наиболее существенными являются содержание гемоглобина и кислотное равновесие, влияние которых изложено выше. Отметим, что наиболее существенно при варьировании физической нагрузки изменяется pH крови [6]. Целесообразно при моделировании перейти от уровня стрессовой нагрузки к уровню адреналина, содержание которого является наиболее быстро изменяющимся. Увеличение ЧСС с ростом содержания адреналина проявляется также в снижении выносливости для пациентов, чувствительных к стрессу [9]. Помимо учета влияния адреналина на вязкость крови и число активированных сфинктеров, важно найти зависимость реализуемой нагрузки от содержания адреналина.

Идентификация модели кровообращения в целях определения ряда неизвестных параметров, число которых превышает число входных параметров, относится к области некорректных задач. Существуют методы решения таких задач, в основном, оптимизационные, которые позволяют минимизировать отклонения (невязки) расчетных и известных значений т.н. контрольных параметров [3, 6]. В настоящей работе рассматриваются два списка параметров, невязки которых минимизируются:

1. Минимальное (диастолическое) p_{min} в артериолах и максимальное (систолическое) p_{max} в артериях давление, для которого контрольными являются исходные значения:

$$\left(\left| p_{min} - p_{min}^0 \right| + \left| p_{max} - p_{max}^0 \right| \right) \leq \Delta.$$

2. Систолический объем, содержание гемоглобина, уровень стресса, параметр кислотного равновесия, вязкость крови, эластичность стенок сосудов, коэффициент деформации сосудов:

$$\sum \left| 1 - k_i \cdot \frac{x_i}{x_i^{norm}} \right| \leq \Delta.$$

Контрольными являются либо статистически «нормальные» (в процедуре анализа), либо архивные для конкретного пациента (в процедуре мониторинга) значения вышеназванных параметров, для каждого из которых введены весовые коэффициенты. Здесь коэффициенты k_i равны 1 для систолического объема, гемоглобина, кислотности, вязкости, стресса, диаметра и 0,1 — для модуля упругости.

Статистический прогноз ЧСС, давление при нагрузке W_y по данным замера ЧСС, давлений при нагрузке W_x осуществлялся по формулам, предложенным авторами на основании диагностики студентов Гомельского государственного университета:

$$N_y = N_x + 1 \cdot (W_y - W_x),$$

$$p_{max}^y = p_{max}^x + 0,5 \cdot (W_y - W_x),$$

$$p_{min}^y = p_{min}^x + 0,1 \cdot (W_y - W_x).$$

Дисфункция аортального клапана характеризуется повышенной ЧСС и заниженным давлением для предполагаемого сердечного выброса и приводит к регургитации части объема крови V_{sys} . Объем сброса V_{out} зависит от систолического и диастолического давления p_{min} , p_{max} и площади $S_{out} = S_a \cdot k_{dak}$ частично открытого клапана сердца. При прочих неизменных параметрах кровотока это приводит к увеличению частоты сердечных сокращений до N_l по формулам:

$$N_l = N_0 \frac{V_{sys}}{V_{sys} - V_{out}},$$

$$V_{out} = 60 \frac{4}{5} \frac{1}{g \cdot N_0} \left[2,76 \cdot 10^4 k_{dak}^3 \sqrt{p_s + p_d d^2} \right].$$

Применение обратных зависимостей позволяет вычислять коэффициент дисфункции аортального клапана сердца k_{dak} по изменению ЧСС.

Стеноз коронарных артерий с параметром $k_{dah} = S_o / S_{ah}$ (соотношение площади провета к площади сечения коронарной артерии) приводит к снижению исходного коронарного давления p_s на величину Δp , равную местному сопротивлению на внезапном сужении (расширении) коронарной артерии (рисунок 1). Это местное сопротивление зависит от объемной скорости течения в артерии. Снижение давления приводит к изменению градиента давления в артериальной части коронарной системы кровообращения с сопутствующим снижением объемной скорости те-

чения в ССС в пропорции $k_{dgh} = q_{dh} / q_0$ и ухудшением кровоснабжения сердца, обычно потребляющего порядка 5 % общего крово-

тока в диастолической стадии. Для вычисления потерь давления в стенозированной части сосуда применима формула:

$$\Delta p(k_{dah}, k_{dqh}) = \frac{1}{2g} \cdot \frac{\rho_b}{\rho_r} \cdot \frac{\left(0,05 \frac{k_{dqh} \cdot V_m}{n_{ak} \cdot 0,8 \cdot 60}\right)^2}{(d_{ak} \cdot k_{dl}(p_s))^4} \cdot \frac{16}{\pi^2} \left(\frac{k_{dah}^2}{2} (1 - k_{dah}) + \left(\frac{1}{k_{dah}} - 1\right)^2 \right),$$

где d_{ak} — диаметр коронарной артерии, n_{ak} — число моделируемых артерий, V_m — минутный

объем крови, ρ_b и ρ_r — плотность крови и ртути соответственно.

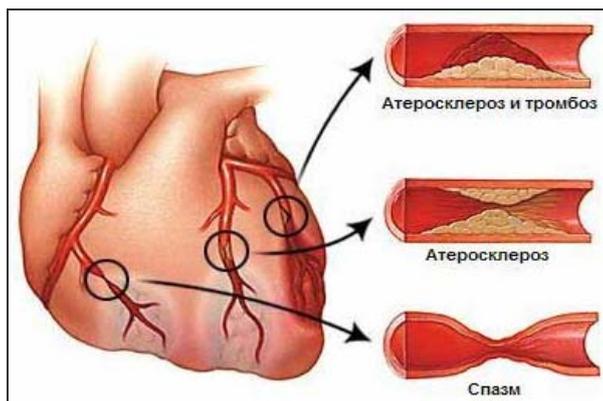


Рисунок 1 — Схема коронарных артерий сердца и их патологии при заданном параметре k_{dah} искомый коэффициент потерь коронарного кровотока в отдельной артерии k_{dqh} определяется из уравнения:

$$\Delta p(k_{dah}, k_{dqh}) + p_{k \min} + Fp_{psl} \left(\frac{k_{dqh}}{n_{ak}}, d_{ak} \cdot k_{dl}(p_s), l_{ak} \right) - p_s = 0,$$

где Fp_{ps} и k_{dl} — функции потерь давления при обычном течении крови в сосудах и изменения диаметров сосудов под давлением, p_s — минимальное давление в конце артериальной части коронарной системы.

Модель включает базу опорных данных, интерфейс (рисунок 2) и расчетную часть, состоящую из следующих процедур:

1. АНАЛИЗ. Задаются антропометрические параметры, ЧСС, максимальное и минимальное давления. Дополнительно могут задаваться отдельные параметры из числа расчетных: содержание гемоглобина, параметр кислотно-щелочного равновесия, вязкость и скорость распространения волны. Рассчитываются параметры и отклонения значений основных параметров от статистических норм.

2. МОНИТОРИНГ. Задаются: вес, нагрузка, ЧСС, максимальное и минимальное давление. Задается номер опорной записи из архива. Определяются отклонения основных параметров от норм из опорной записи.

3. СТАТИСТИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ. Задаются: вес, нагрузка и номер опорной записи из архива. По накопленным статистическим данным определяются ЧСС и давление. Аналогично мониторингу определяются остальные параметры.

4. ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПРОГНОЗ. Задаются: вес, нагрузка и номер опорной записи из архива. Дополнительно задаются нагрузка, ЧСС и давление при дополнительном обследовании при измененной нагрузке. Путем линейной аппроксимации определяются ЧСС и давление. Методом расчета мониторинговых вычислений определяются остальные параметры.

5. ДИАГНОСТИКА. Задаются: вес, нагрузка, ЧСС, максимальное и минимальное давление, номер опорной записи из архива с параметрами, соответствующими хорошему самочувствию пациента. Значения статистического прогноза ЧСС, минутный объем кровотока, давления при текущей нагрузке и расчетное давление в состоянии покоя размещаются в специальных ячейках. Записываются отклонения расчетного максимального давления в состоянии покоя (*гипертония/гипотония*) от нормы; текущего ЧСС от прогнозируемого значения (*тахикардия/брадикардия*); текущего максимального давления от прогнозируемого значения (*сердечная недостаточность*); степень порока аортального клапана, измеряемая в % площади сечения аорты исходя из степени тахикардии [1]. При прогнозируемом систолическом объеме крови в покое более 150 мл указывается признак спортивного типа системы кровообращения.

Верификация решений некорректных задач выполняется путем сопоставления расчетных и измеренных контрольных параметров двумя способами.

Первый способ заключался в сопоставлении расчетных результатов с неопределенными и с заданными значениями лабораторно контролируемых параметров (вязкость крови, содержание гемоглобина, параметр кислотного равновесия, скорость распространения пульсовой волны). Поскольку проведение анализов названных параметров в медицинской практике ограничено по стоимостным причинам, они не содержатся в архивах в нужном объеме, в качестве контрольных использовались более доступные данные о содержании гемоглобина. Отклонение расчетных и измеренных значений содержания гемоглобина не превышало 8 %.

В соответствии со вторым способом, для 75 студентов факультета спортивной медицины Гомельского государственного университета, включая спортсменов-разрядников и призеров международных соревнований, были собраны значения входных параметров в покое и при средней тренировочной нагрузке. Выполнены первичный анализ, мониторинг и прогнозирование параметров при максимальной нагрузке. Обсуждение результатов со специалистами по спортивной медицине не выявило противоречий с их оценкой состояния обследуемых. Прогнозируемые в отдельных случаях аномальные значения дифференциала потребляемого кислорода, уровня кислотного равновесия, вязкости крови объясняются низким уровнем физической подготовки и сниженной адаптацией к предельным нагрузкам.

Для иллюстрации процедуры мониторинга ниже приведены результаты расчета исследуемой группы параметров одного из авторов при варьировании артериального давления (рисунок 3).

Обсуждение

Отсутствие полной биохимической и биофизической диагностики в большинстве медицинских учреждений, медицинских и спортивных вузах, а также спортивных учреждениях ограничивает объем информации по сердечно-сосудистой системе, важной для оценки трудоспособности, лечения пациентов, тренировок спортсменов и обучения студентов соответствующих специальностей. Предлагаемый подход играет роль дополнительного источника информации «с правом совещательного голоса», позволяя получить хотя бы приблизительные оценки состояния гемодинамики с учетом ряда особенностей пациента (антропометрические параметры, место проживания и т. п.), оказывающих влияние на принятую медицинскую норму содержания гемоглобина в крови. Разработанное автоматизированное средство диагностики может быть интегриро-

вано в существующие системы телемедицины и приборы для индивидуального контроля гемодинамики (тонометры).

Анализ получаемой диагностической информации и совершенствование гемодинамической модели в процессе использования способствует постепенному повышению точности расчетных оценок. Естественно, окончательное решение о методе лечения сердечно-сосудистых патологий остается за специалистом-кардиологом, с обязательным привлечением клинического опыта и результатов традиционных методов диагностики.

Заключение

Показаны возможности биомеханической диагностики состояния сердечно-сосудистой системы, основанной на компьютерной реализации гидродинамической модели кровотока. Разработана компьютерная программа БИОДИС V2.2 для первичного выявления дисфункции сердечно-сосудистой системы. Проведена предварительная верификация на фактических данных. Разработанное средство диагностики позволяет на основе доступных антропометрических данных (нагрузка, рост, вес, возраст) и измеряемых параметров (частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое давление) определить систолический объем, объем циркулирующей крови, минутный объем крови, содержание гемоглобина, кислотность (рН), вязкость крови и эластичность артериальных сосудов.

Реализованы процедуры первичного анализа выходных параметров с возможностью учета отдельных лабораторно измеренных входных параметров (вязкость, гемоглобин, рН, скорость распространения ударной волны); мониторинга отклонений выходных параметров от ранее определенных значений; прогнозирования параметров по ранее определенным параметрам сердечно-сосудистой системы и задаваемой нагрузке; диагностики важнейших патологий (% сужения коронарных артерий, % дисфункции аортального клапана, отклонения частоты сердечных сокращений, гипотонии или гипертонии).

Данная процедура дополняет обычно используемые в медицинской практике инструментальные методы диагностики состояния сердечно-сосудистой системы. Помимо первичного контроля трудоспособности ряда категорий работающих (летного состава, водителей автотранспортных предприятий, диспетчеров, спортсменов и др.) биомеханический анализ позволяет оперативно и без существенных затрат получить полезную информацию о причинах патологии сердца и сосудов, прогнозировать результаты протезирования в кардиохирургии, а также выявить адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы.

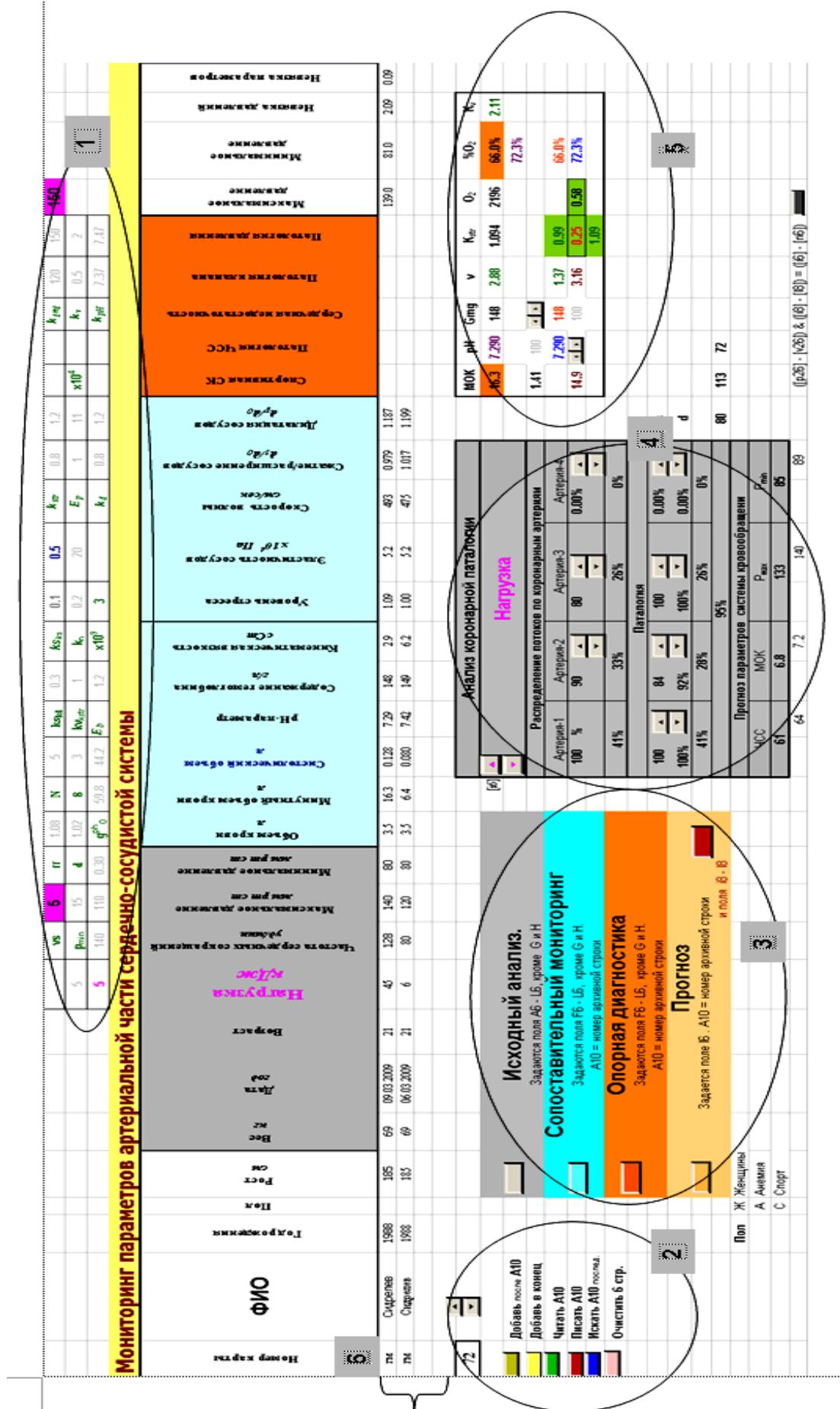


Рисунок 2 — Информация листа «Диагностика»
 1 — ячейки констант; 2 — зона операций с листом «архив»; 3 — зона основных расчетов; 4 — зона операций по уточнению коронарной дисфункции; 5 — зона отклонений по гемоглобину и кислотно-щелочному балансу; 6 — строки входных данных, выходных данных и отклонений от нормы

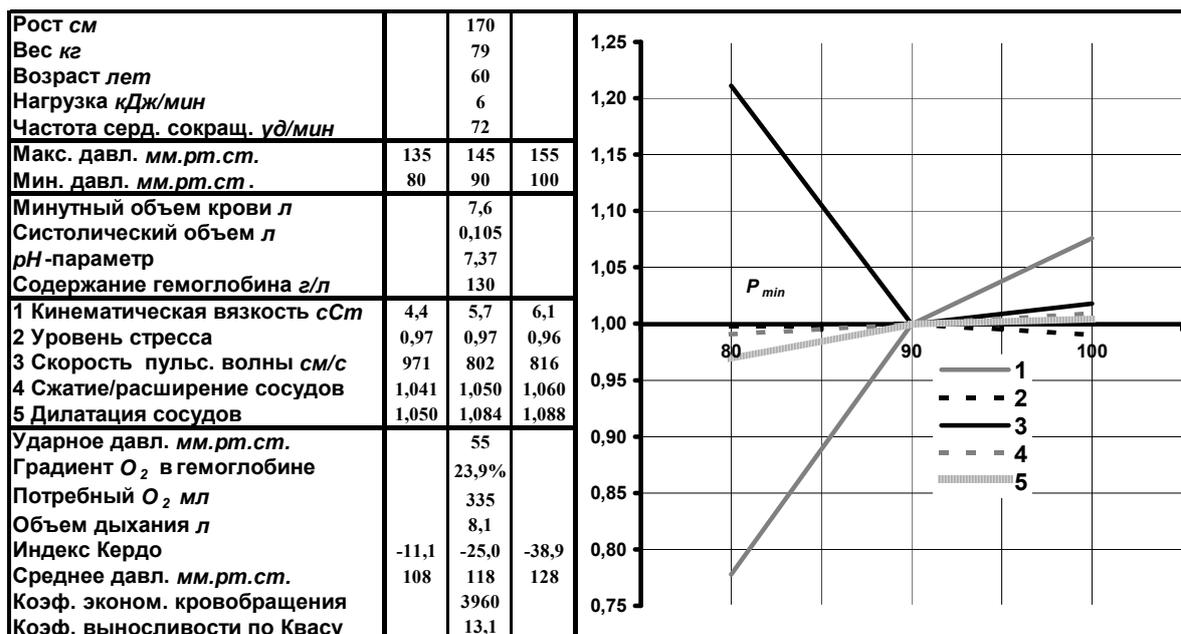


Рисунок 3 — Результаты моделирования артериального давления цифрами показано соответствие табличных значений и графических зависимостей

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Инструментальные методы исследования в кардиологии / Г. И. Сидоренко [и др.] / Под научн. ред. Г. И. Сидоренко. — Минск, 1994. — 272 с.
 2. Дубровский, В. И. Биомеханика / В. И. Дубровский, В. Н. Федорова. — М.: Медицина, 2003. — 669 с.
 3. Лищук, В. А. Математическая теория кровообращения / В. А. Лищук. — М.: Медицина, 1991. — 256 с.
 4. Савицкий, Н. Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики / Н. Н. Савицкий. — Л.: Медицина, 1963. — 403 с.
 5. Analysis of pressure losses in the hemodialysis graft vascular circuit using finite element analysis / M. Beasley [et al.] // Excerpt from the Proc. of the COMSOL Users Conf. Boston. — 2006. — P. 185–191.
 6. Методика и компьютерная система диагностики состояния сердечно-сосудистой системы / Ю. Г. Кузьминский [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2009. — № 2. — С. 90–96.

7. Кузьминский, Ю. Г. Параметрический анализ гемодинамической модели артериальной части сердечно-сосудистой системы / Ю. Г. Кузьминский, С. В. Шилько // Биомеханика-2010: Тез. докл. 10 Всерос. конф. / Под ред. Л. Ю. Коссовича. — Саратов. — Изд-во Саратов. ун-та, 2010. — С. 107–108.
 8. Свидетельство № 166 о регистрации компьютерной программы БИОДИС V2.2 / Кузьминский Ю.Г., Шилько С.В., заявка С20100043 от 23.04.2010, дата внесения в Реестр 05.05.2010.
 9. Сумин, А. Н. Стресс-реактивность гемодинамики у подростков и факторы ее определяющие / А. Н. Сумин, Л. Ю. Сумина, Н. Д. Васильева // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14, № 1. — С. 165–171.
 10. Gültekin, Z. Hemodynamic and lactic acid responses to proprioceptive neuromuscular facilitation exercise / Z. Gültekin, A. Kin-Isler, Ö. Sürenkök // Journal of Sports Science and Medicine. — 2006. — № 5. — P. 375–380.

Поступила 07.06.2010

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».

В зоне эпидермиса, находящегося непосредственно над новообразованием, были отмечены следующие особенности. Клетки характе-

ризовались разнообразием размеров, форм и количеством ядер..

В зоне эпидермиса, находящегося непосредственно над новообразованием, были отмечены следующие особенности. Клетки характе-

ризовались разнообразием размеров, форм и количеством ядер..